

# COVID-19: Versorgung von Patienten mit Lebererkrankungen

EASL-ESCMID Positionspapier

---

## Überblick

Die COVID-19-Pandemie stellt die Gesundheitsversorgungssysteme in den betroffenen Ländern vor eine enorme Herausforderung. Ältere Patienten und Patienten mit bestehenden Vorerkrankungen sind als besonders stark durch einen schweren Verlauf der Erkrankung gefährdete Bevölkerungsgruppen identifiziert worden. Bislang ist nicht bestätigt, inwieweit auch bestehende chronische Lebererkrankungen als ein Risikofaktor zu betrachten sind, da keine ausreichenden Studien hierzu vorliegen. Ungeachtet dessen handelt es sich bei Patienten mit Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium sowie bei Patienten, die vor Kurzem eine Lebertransplantation erhalten haben, um Patientengruppen mit einem erhöhten Infektionsrisiko bzw. einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19. Darüber hinaus kommt es im Rahmen der derzeitigen Pandemie zwangsweise zu einer ungewöhnlichen Verteilung der Ressourcen im Gesundheitswesen, was zu negativen Auswirkungen für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die einer weiteren medizinischen Behandlung bedürfen, führen kann. Das bedeutet, dass sich Hepatologen Herausforderungen wie einem Vorantreiben der Telemedizin im ambulanten Versorgungsbereich, Priorisierung von Kontakten mit Ambulanzpatienten oder der Vermeidung einer nosokomialen Verbreitung des Virus unter Patienten und Gesundheitsdienstmitarbeitern gegenüber sehen, während sie gleichzeitig und dennoch die Versorgungsstandards für Patienten, die sofortiger medizinischer Versorgung bedürfen, aufrecht erhalten müssen.

## Einleitung

Die Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) wird ausgelöst durch das kürzlich identifizierte Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2). Bei den mit COVID-19 hauptsächlich in Verbindung gebrachten Symptomen handelt es sich um Fieber, Abgeschlagenheit und unproduktiven Husten. Einige Patienten klagen zudem über auftretende Symptome wie Kurzatmigkeit, Schmerzen, verstopfte Nasenräume, Halsschmerzen, Anosmie und Ageusie. Übelkeit, Erbrechen und Durchfall treten weniger verbreitet auf [1]. Während in

der Mehrzahl der Patienten die Symptome im Verlauf der Erkrankung mild verbleiben, wurden ältere Menschen als besondere Risikogruppe für einen tödlichen Krankheitsverlauf identifiziert, wobei Hypertension, Diabetes und koronare Herzerkrankungen die häufigsten Begleiterkrankungen in dieser Patientenkohorte darstellen [2, 3].

## COVID-19 und die Leber

Auch wenn vorbestehende Lebererkrankungen nicht ausdrücklich in der Liste der veröffentlichten Kohortenstudien aufgeführt sind, werden auch erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte, eine reduzierte Thrombozytenzahl und ein reduzierter Albuminspiegel bei Krankenhauseinweisung mit einer höheren Sterblichkeitsrate in Verbindung gebracht [2], obwohl nicht alle diese Abweichungen unabhängige Risikofaktoren darstellen. Bislang ist noch unklar, ob es sich bei diesen Abweichungen in Laboranalysen um ein Zeichen für eine vorbestehende Lebererkrankung bei Patienten mit einem schwereren Verlauf der Infektion handelt, ob diese eher ein Zeichen für eine durch das Virus selbst verursachte Leberschädigung sind oder ob sie eine schwere Entzündungsreaktion (Hypalbuminämie) mit disseminierter intravasaler Gerinnung widerspiegeln (Thrombozytopenie). Möglicherweise sind Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium aufgrund einer Zirrhose-induzierten Immundysfunktion einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt [4]. Das Gleiche könnte eventuell für Patienten nach einer Lebertransplantation sowie ggf. Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, gelten.

Allerdings stehen momentan nur begrenzt Daten zur Verfügung, die eine Verbindung zwischen zugrundeliegenden Lebererkrankungen und dem Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion herstellen, und zahlreiche Fragen bleiben an dieser Stelle offen (Infokasten 1). Beispielsweise scheinen chronische Hepatitis B-Virusinfektionen, wie sie in China häufiger anzutreffen sind als in Europa, keinen Einfluss auf den Ausgang von COVID-19 zu haben [1]. Darüber hinaus könnte eine Immunsuppression möglicherweise sogar einen gewissen Schutz vor einer Immunpathologie bieten, welche im Erkrankungsfall mit schwerem Verlauf zur Lungenschädigung beizutragen scheint – allerdings gibt es derzeit keine Beweise für diese Annahme [5, 6]. Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang zu einem Makrophagenaktivierungssyndrom im Rahmen eines Hyperinflammationssyndroms,

gekennzeichnet durch einen Zytokinsturm mit multiplen Organversagen [7]. Andererseits treten systemische Virusinfektionen oft gemeinsam mit einem vorübergehenden Anstieg der Transaminasenwerte auf, was für eine allgemeine Aktivierung des Immunsystems oder eine Entzündung aufgrund von zirkulierenden Zytokinen sprechen kann, ohne dass es zu einer Einschränkung der Leberfunktion kommt, ein Phänomen, das als "Bystander-Hepatitis" bezeichnet wird. Dies kann auch bei Patienten mit COVID-19 der Fall sein, bei denen selbst bei den schwersten und tödlichsten Krankheitsverläufen nicht speziell über Leberversagen berichtet wurde [1, 2]. Allerdings kann es, wie in [9, 10] erläutert, auch bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten [8] zu Anzeichen von Leberfunktionsstörungen kommen. Ob Patienten, die an Zirrhose und COVID-19 leiden, ebenso einem höheren Risiko von Leberdekompensation oder einem Auftreten von akut-auf-chronischem Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLF) unterliegen, wie es bereits für Influenza-Virusinfektionen nachgewiesen wurde [11], ist noch zu bestätigen. Außerdem könnte SARS-CoV-2 die Leber auch direkt infizieren, da der Rezeptor des Virus, das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) [12], nachweislich auf Gallengangepithelzellen ausgeprägt ist [13, 14], was die Fälle von Freisetzung von Viren über den Stuhl erklären könnte [15, 16]. Inwieweit sich Beobachtungen in asiatischen Kohorten auf die europäische Bevölkerung übertragen lassen, bleibt abzuwarten, aber es erscheint unwahrscheinlich, dass eine SARS-CoV-2-Infektion Leberschädigungen in einem Umfang hervorruft, der nennenswert zur Gesamtgesundheitsbelastung beitragen würde.

Abgesehen von den direkten Auswirkungen einer Lebererkrankung auf den Verlauf von COVID-19 bzw. umgekehrt, kommen zahlreiche weitere Aspekte zum Tragen, denen Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Die derzeitige Pandemie und die Menge an verfügbaren Informationen – einschließlich der Fehlinformationen und Gerüchte – führen zu Unsicherheit und Ängsten bei Patienten, aber auch bei medizinischem Personal. Auch wenn die Gefahr, die von COVID-19 ausgeht, nicht unterschätzt werden sollte, ist es wichtig, die Versorgung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen aufrecht zu erhalten und mögliche Ansätze für eine Priorisierung der Versorgung dieser Patienten in Zeiten begrenzter Ressourcen im Gesundheitswesen auszuloten.

- Verbreitung von Viren über Leber- und Gallenausscheidungen in den Magen-Darm-Trakt
- Auswirkungen einer Immunsuppression auf den Verlauf von COVID-19
- Zirrhose-induzierte Immundysfunktion und Auftreten einer schützenden Immunität
- Angeborene und adaptive Immunaktivität oder -überlastung bei COVID-19 und deren Auswirkungen auf chronische Lebererkrankungen
- Risiko einer SARS-CoV-2-induzierten Leberdekomensation/ACLF oder Transplantatabstoßung

*ACLF – akut-aufchronisches Leberversagen; COVID-19 – Coronavirus-Erkrankung 2019; SARS-CoV-2 – Schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2.*

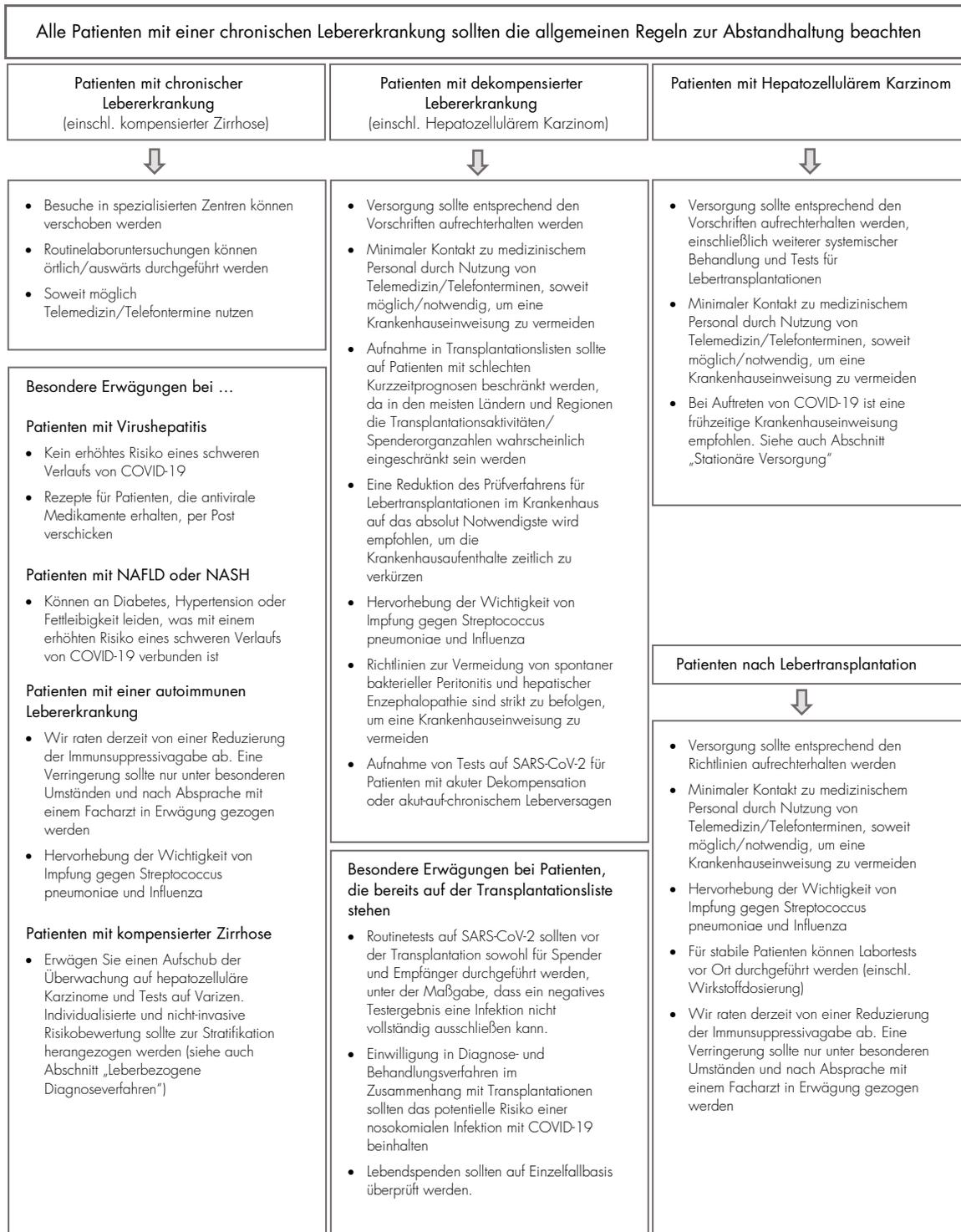
*Infokasten 1: Offene Fragen in Bezug auf grundlegende Leber- und translationale Forschung im Bereich COVID-19*

## Erwägungen hinsichtlich Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation

Die hier ausgesprochenen Empfehlungen beziehen sich auf die besonderen Bedürfnisse von Patienten mit Lebererkrankungen und sollen als zusätzliche Richtlinien für die Versorgung dieser Patienten dienen. Allgemeine Empfehlungen und Richtlinien der örtlichen Behörden im Zusammenhang mit der Prävention, Diagnose und Behandlung von COVID-19 sind zu befolgen.

### Ambulante Versorgung

Management und Überwachung von Patienten mit Lebererkrankungen in einem fortgeschrittenen Stadium und von Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, finden oft in größeren Einrichtungen oder Zentren statt. Allerdings handelt es sich derzeit bei diesen Einrichtungen auch um COVID-19-Hochburgen, womit ambulant versorgte Patienten mit chronischen Lebererkrankungen dem Risiko einer nosokomialen Infektion ausgesetzt würden. Darüber hinaus müssen sich Krankenhausmitarbeiter aufgrund von COVID-19-bedingter Quarantäne bereits Herausforderungen wie langen Arbeitszeiten und gar geringeren Belegschaftszahlen stellen. Das bedeutet, dass die Hepatologen, die für die Versorgung dieser gefährdeten Patientengruppe zuständig sind, eine Reihe von Faktoren in Erwägung ziehen müssen. Es steht außer Frage, dass Priorisierungskriterien für Kontakte zu Ambulanzpatienten zu erarbeiten sind. Die hier ausgesprochenen allgemeinen und spezifischen Empfehlungen (Abb. 1) können nicht umfassend für alle Patientenkohorten gelten und werden nicht durch Datensätze untermauert. Außerdem hängt das konkrete Management dieser Patienten stark von der örtlichen Lage in Bezug auf COVID-19-Fälle ab. Für COVID-19-Patienten mit weiter fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen empfehlen wir eine stationäre Aufnahme, abhängig davon, ob bestimmte Risikofaktoren vorliegen oder nicht, was in einem anderen Abschnitt genauer erläutert werden wird.



COVID-19 – Coronavirus-Erkrankung 2019; HCC – Hepatozelluläres Karzinom; NAFLD – nichtalkoholische Fettlebererkrankung; NASH – nichtalkoholische Steatohepatitis; SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

Abbildung 1: Schaubild für die Priorisierung der Patientenversorgung von Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung. Das individuelle Management dieser Patienten hängt stark von den örtlichen COVID-19-Fallzahlen sowie den behördenseitig angeordneten Regeln und Vorschriften ab. In einigen Ländern und Regionen sind bestimmte Versorgungsstandards möglicherweise nicht zu erreichen und Transplantationsverfahren können eingeschränkt sein.

## Reduzierung der direkten Ansteckungsgefahr

In zahlreichen Ländern weltweit wird zum Abstandhalten aufgefordert bzw. wurden entsprechende Maßnahmen angeordnet, um eine Verbreitung von SARS-CoV-2 zu vermeiden. Das Ziel dieser Maßnahme ist es, einen raschen Anstieg der Fälle von SARS-CoV-2-Infektionen in der Allgemeinheit zu verhindern, damit letztendlich die Zahl der Patienten, bei denen die COVID-19-Erkrankung schwerwiegend verläuft, zu allen Zeiten minimiert und es so dem Gesundheitssystem ermöglicht wird, die medizinische (Intensiv-)Versorgung für diese Patienten sicherzustellen. Gleichzeitig sollen gefährdete Patientenkohorten vor Personen, die möglicherweise SARS-CoV-2 ausgesetzt waren oder mit dem Virus infiziert sind, geschützt werden. Daher muss für diese Patienten der Nutzen einer weiteren Versorgung gegen das Risiko einer Infektion abgewogen werden. Diese Frage setzt zwingend eine Änderung der Standardverfahren für die Versorgung von Ambulanzpatienten voraus, einschließlich eines Umbaus der Wartezimmer, um für einen ausreichenden Abstand zwischen den Patienten zu sorgen, einer Verkürzung der Wartezeiten und der Ratschlag an Patienten wann immer möglich draußen zu warten und dann per Telefon Kontakt zu ihnen aufzunehmen. Auch sollte ein Kontakt zu medizinischem Fachpersonal so weit wie möglich minimiert werden.

Der direkte Kontakt stellt die Basis für das Arzt-Patienten-Verhältnis dar und ermöglicht es den Ärzten, rasch den Allgemeinzustand eines Patienten einzuschätzen. Allerdings sind Ärzte aufgrund der Anzahl dieser Kontakte einem Infektionsrisiko ausgesetzt und damit auch in der Lage, das Virus zu verbreiten. Somit erscheint es also angemessen, die direkten Kontakte zu Patienten, die einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs ausgesetzt sind, einzuschränken. Es stehen technische Lösungen zur Verfügung, mit denen Arzt und Patient auch per Telekommunikation miteinander in Verbindung treten können, und die Vorteile eines solchen Vorgehens sind im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie bereits erörtert worden [17]. Die Gesundheitsbehörden sollten dazu angehalten werden, Krankenhäuser mit solchen Systemen ausstatten, um nicht nur die COVID-19-Patienten, die in ihrem Wohnsitz unter Quarantäne stehen, zu versorgen, sondern auch, um sich um diejenigen Patienten zu kümmern, die vor einer potentiell schadenbringenden Infektion geschützt werden müssen, und um sie durch die Pandemie zu begleiten, um zukünftige Behandlungen/Managementstrategien/Pläne zu erläutern und Hilfestellung zu allgemeinen Präventionsmaßnahmen zu geben. Die derzeitige Pandemie macht deutlich, wie wichtig es ist, den Gesundheits-

einrichtungen diese technischen Lösungen zur Verfügung zu stellen, um zukünftig auf Situationen wie diese besser vorbereitet zu sein.

## Patienten mit kompensierter Lebererkrankung

### Allgemeine Erwägungen

- Besuche in spezialisierten Zentren können verschoben werden.
- Soweit möglich, Telemedizin per Telefon in Anspruch nehmen.
- Routinelaboruntersuchungen können vor Ort durchgeführt werden, z. B. durch den behandelnden Arzt, und die Häufigkeit dieser Tests sollte einer sorgfältigen Abwägung von Risiken und Nutzen in jedem Einzelfall unterliegen.

### Besondere Erwägungen

- Chronische Virushepatitis scheint nicht mit dem Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 in Verbindung zu stehen [1]. Für die Nachsorge für Patienten, die antivirale Medikamente erhalten, sind Telemedizin/Labortests vor Ort zu nutzen, weitere Rezepte sind per Post zuzusenden.
- Patienten mit einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) oder Steatohepatitis (NASH) können an metabolischen Begleiterkrankungen wie Diabetes, Hypertension oder Fettleibigkeit leiden, was sie einem erhöhten Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 aussetzt.
- Bei Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung raten wir derzeit von einer Reduzierung der Immunsuppressivgabe ab. Eine Verringerung sollte nur unter besonderen Umständen (z. B. bei Medikamenten-induzierter Lymphopenie oder bakterieller/pilzbasierter Superinfektion bei schwerem Verlauf von COVID-19) und nach Absprache mit einem Facharzt in Erwägung gezogen werden.
- Hervorhebung der Wichtigkeit von Impfung gegen Streptococcus pneumoniae und Influenza.
- Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose sollten ein Aufschub der Überwachung auf hepatozelluläre Karzinome (HCC) und Tests auf Varizen in Erwägung gezogen

werden. Eine nicht-invasive Risikobewertung für das Vorliegen von Varizen sollte zur Stratifikation eingesetzt werden (Thrombozytenzahl oder Baveno VI) [18]. Siehe auch den Abschnitt „Leberbezogene Diagnoseverfahren“.

## Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung

### Allgemeine Erwägungen

- Die Versorgung sollte entsprechend den Vorschriften aufrechterhalten werden, aber ziehen Sie soweit möglich/notwendig eine Minimierung des Kontakts zu medizinischem Personal durch Nutzung von Telemedizin/Telefonterminen in Erwägung, um eine Krankenhauseinweisung zu vermeiden.
- Die Aufnahme in Transplantationslisten sollte auf Patienten mit schlechten Kurzzeitprognosen beschränkt werden, darunter Patienten mit akutem/akut-auf-chronischem Leberversagen (ALF/ACLF), einem hohen MELD-Wert (Model for end-stage liver disease) und HCC an den Obergrenzen der Mailand-Kriterien, da in den meisten Ländern und Regionen die Transplantationsaktivitäten/Spenderorganzahlen wahrscheinlich eingeschränkt sein werden.
- Reduktion des Prüfverfahrens für Lebertransplantationen im Krankenhaus auf das Notwendigste empfohlen, um die Krankenhausaufenthalte zeitlich zu verkürzen und um die Zahl der Untersuchungen in anderen Abteilungen/Kliniken zu verringern (d. h. Untersuchungen in den Bereichen Augenheilkunde, Dermatologie, Zahnheilkunde, Neurologie können ambulant vor Ort durchgeführt werden).
- Hervorhebung der Wichtigkeit von Impfung gegen *Streptococcus pneumoniae* und Influenza.
- Die Richtlinien zur Prophylaxe von Spontaner Bakterieller Peritonitis und Hepatischer Enzephalopathie sind strikt zu befolgen, um eine Dekompensation und eine Krankenhauseinweisung zu vermeiden.
- Aufnahme von Tests auf SARS-CoV-2 für Patienten mit akuter Dekompensation oder akut-auf-chronischem Leberversagen.

### Besondere Erwägungen für Patienten, die bereits auf der Transplantationsliste stehen

- Routinetests auf SARS-CoV-2 sollten vor der Transplantation sowohl für Spender und Empfänger durchgeführt werden, unter der Maßgabe, dass ein negatives Testergebnis eine Infektion nicht vollständig ausschließen kann.
- Einwilligung in Diagnose- und Behandlungsverfahren im Zusammenhang mit Transplantationen sollten das potentielle Risiko einer nosokomialen Infektion mit SARS-CoV-2 beinhalten.
- Lebendspenden sollten auf Einzelfallbasis überprüft werden.

### Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom

- Die Versorgung sollte entsprechend den Leitlinien aufrechterhalten werden, darunter eine weitere systemische Behandlung und Tests für Lebertransplantationen, aber ziehen Sie soweit möglich/notwendig eine Minimierung des Kontakts zu medizinischem Personal durch Nutzung von Telemedizin/Telefonterminen in Erwägung, um eine Krankenhauseinweisung zu vermeiden.
- Bei Auftreten von COVID-19 ist eine frühzeitige Krankenhauseinweisung empfohlen, siehe auch Abschnitt „stationäre Versorgung“.

### Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation

#### Allgemeine Erwägungen

- Die Versorgung sollte entsprechend den Vorschriften aufrechterhalten werden, aber ziehen Sie soweit möglich/notwendig eine Minimierung des Kontakts zu medizinischem Personal durch Nutzung von Telemedizin/Telefonterminen in Erwägung, um eine Krankenhauseinweisung zu vermeiden.
- Hervorhebung der Wichtigkeit von Impfung gegen Streptococcus pneumoniae und Influenza.
- Bei stabilen Patienten: Durchführen von Labortests vor Ort (einschl. Wirkstoffdosierung).

- Wir raten derzeit von einer Reduzierung der Immunsuppressivgabe ab. Eine Verringerung sollte nur unter besonderen Umständen (z. B. bei Medikamenten-induzierter Lymphopenie oder bakterieller/pilzbasierter Superinfektion bei schwerem Verlauf von COVID-19) und nach Absprache mit einem Facharzt in Erwägung gezogen werden [19].

## Leberbezogene Diagnoseverfahren

### Endoskopie

Patienten ohne COVID-19: Abhängig von den verfügbaren Ressourcen sollten Tests auf Varizen per Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) auf Patienten beschränkt werden, bei denen das Risiko von Varizenblutungen besteht, also Patienten mit Varizenblutungen in der Vergangenheit oder solche, die Anzeichen von deutlicher portaler Hypertension zeigen (Aszites, Thrombozytenzahl  $< 100.000/\mu\text{l}$ ). Eine nicht-invasive Risikobewertung für das Vorliegen von Varizen sollte zur Stratifikation eingesetzt werden (Thrombozytenzahl oder Baveno VI). Die endoskopisch-retrograde Cholangiografie (ERC) zur Dilatation oder Stentersatz für Patienten nach einer Lebertransplantation oder Patienten mit einer Primären Sklerosierenden Cholangitis sollte nach einer sorgfältigen Abwägung der Risiken und des Nutzens durchgeführt werden, einschließlich des Risikos einer nosokomialen SARS-CoV-2-Infektion in Abhängigkeit von den örtlichen COVID-19-Fallzahlen.

COVID-19-Patienten: Endoskopische Verfahren bergen ein erhöhtes Risiko einer Weitertragung von SARS-CoV-2. Im Rahmen einer ÖGD oder ERC können Tröpfchen, die das Virus enthalten, verbreitet werden. Außerdem erhöht bei einer Koloskopie ein Ausscheiden des Virus mit dem Stuhl das Risiko einer Verbreitung. Daher sollten Indikationen für endoskopische Verfahren bei COVID-19-Patienten auf Notfälle wie gastrointestinale Blutungen, bakterielle Cholangitis oder andere lebensbedrohliche Zustände beschränkt werden.

### Ultraschall (HCC-Überwachung)

Patienten ohne COVID-19: HCC-Überwachung kann in Abhängigkeit von den in der jeweiligen Einrichtung zur Verfügung stehenden Ressourcen und entsprechend der individuellen Risikobewertung verschoben werden (einschließlich der Verfügbarkeit von

Behandlungsoptionen im Falle einer Diagnose von HCC). Patienten, die einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, zum Beispiel bei erhöhtem Alpha-Fetoprotein-Spiegel, fortgeschrittener Zirrhose, chronischer Hepatitis-B, NASH/Diabetes etc. können bei beschränkten Ressourcen priorisiert werden.

COVID-19-Patienten: HCC-Überwachung sollte bis zur Genesung verschoben werden.

## Leberbiopsie

Patienten ohne COVID-19: Die Empfehlungen hängen stark von den örtlichen COVID-19-Fallzahlen und der individuellen Indikation für eine histologische Beurteilung ab.

Biopsien sollten für die Patienten verschoben werden, die

- an NAFLD oder einer chronischen Virushepatitis leiden (für Einstufung/Beurteilung)
- leicht erhöhte Transaminase-Werte aufweisen (z. B. ALT  $<3x$  des oberen Normgrenzwerts [ULN]) bei unbekannter Ätiologie

Biopsien sollten für die Patienten durchgeführt werden, die

- stark erhöhte Transaminase-Werte aufweisen (z. B. ALT  $>5x$  ULN) bei unbekannter Ätiologie (bei Verdacht auf eine autoimmune Lebererkrankung kann eine Behandlung ohne histologische Diagnose entsprechend einer individuellen Abwägung der Risiken und des Nutzens in Erwägung gezogen werden)
- malignitätsverdächtige Raumforderungen in der Leber aufweisen

COVID-19-Patienten: Leberbiopsien sollten für die meisten Patienten verschoben werden, da

- die Behandlung/Versorgung von COVID-19 die Diagnose einer begleitenden Lebererkrankung aufwiegt
- mit COVID-19 in Zusammenhang stehende systemische Entzündungen ätiologiespezifische histologische Merkmale überdecken würden
- Leberbiopsien das Risiko einer Virenübertragung bergen (auch wenn das Virus im Lebergewebe bislang nicht nachgewiesen wurde, legt die Ausbildung des Rezeptors in den Gallengangepithelzellen nahe, dass das Virus durchaus auch in der Leber auftreten kann).

## Zusammenarbeit mit den örtlichen Gesundheitsversorgungsdiensten und behandelnden Ärzten

Die Notwendigkeit, Anreise und Aufenthalte in Fachzentren zu reduzieren, ist eine Herausforderung sowohl für Patienten mit Lebererkrankungen als auch für die örtlichen Gesundheitsdienstleister. Um eine dezentralisierte Versorgung dieser Patienten zu gewährleisten, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen hepatologischen Fachärzten und Gesundheitsversorgern vor Ort erforderlich. Dies betrifft zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise die Kommunikation von Immunsuppressiva-Zielwerten für Patienten, die gerade eine Lebertransplantation hinter sich haben, das Management von Patienten mit ernsthaft erhöhten ALT-Werten unbestimmter Ätiologie u.a. Daher regen wir Fachzentren dazu an, leicht zugängliche Kontaktinformationen bereitzustellen, unter denen die örtlichen Gesundheitsversorger sie erreichen können, um so eine schnelle und unkomplizierte Zusammenarbeit zugunsten der Patienten mit Lebererkrankungen sicherzustellen.

## Stationäre Versorgung

Viele Patienten mit chronischen Lebererkrankungen werden auch während der COVID-19-Krise weiter auf eine stationäre Behandlung aufgrund von Dekompensation, Cholangitis, Organabstoßung oder anderen Komplikationen angewiesen sein. Für diese Patienten sind die allgemeinen Maßnahmen zur Vermeidung einer Ansteckung und Infektion mit SARS-CoV-2 von entscheidender Wichtigkeit. Je nach Infrastruktur vor Ort ist die Einrichtung von COVID-19-freien Stationen oder Krankenhäusern geboten. Allerdings kann, je nach den örtlichen COVID-19-Fallzahlen, eine strenge Trennung in "saubere" und "unsaubere" Stationen/Krankenhäuser wenig praktikabel sein, auch wenn die jüngsten Erkenntnisse nicht auf eine Kontamination durch SARS-CoV-2-RNA auf unbelebten Oberflächen außerhalb von Patientenzimmern hindeuten [20]. Wann immer dies möglich ist, sollten Patienten, die aufgrund nicht mit COVID-19 in Verbindung stehenden chronischen Lebererkrankungen stationär behandelt werden müssen, in COVID-19-freie Stationen oder Krankenhäuser eingewiesen werden. Da diese Einrichtungen nicht zwingend eine hepatologische Versorgung anbieten können, lautet unsere Empfehlung in diesem Fall, wie auch für ambulant versorgte Patienten, dass die Fachzentren leicht zugängliche Kontaktinformationen bereitstellen und so eine direkte hepatologische Versorgung ermöglichen sollten.

Aufgrund der Kontagiosität des Virus werden sich allerdings Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen mit dem Virus anstecken und dann eine entsprechende stationäre Behandlung von COVID-19 benötigen. Im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen zeigen jüngste Beobachtungen aus Spanien, in denen Patienteneigenschaften von Patienten, die sich in der Allgemeinheit mit Influenza infiziert hatten, und solchen, bei denen die Influenza im nosokomialen Bereich aufgetreten ist, dass hinsichtlich bestehender chronischer Lebererkrankungen kein bedeutender Unterschied zwischen diesen Kohorten festzustellen war [21]. Ob sich diese Beobachtungen auch im Rahmen der COVID-19-Pandemie bestätigen werden, bleibt abzuwarten. Bis weitere Erkenntnisse vorliegen, empfehlen wir, COVID-19-Patienten mit chronischen Lebererkrankungen stationär aufzunehmen, wenn für sie zusätzliche Risikofaktoren für einen schwereren Verlauf von COVID-19 zutreffen, z. B. Hypertension, Diabetes oder Fettleibigkeit, Zirrhose, HCC oder Zustand nach Transplantation.

Wirkstoff	Wirkmechanismus, Begründung für Einsatz gegen COVID-19	Erwägungen hinsichtlich Patienten mit Lebererkrankungen oder nach Lebertransplantation
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NUC/viraler RNA-Polymerase-Inhibitor (Phase III für die Behandlung von Ebola abgeschlossen)</li> <li>• hemmt SARS-CoV-2 in vitro [24]</li> <li>• Fallberichte zu COVID-19 [26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine relevanten Wechselwirkungen erwartet [34]</li> <li>• keine Erfahrungen im Bereich Leberzirrhose, aber ein NUC ist, ausgehend von der Erfahrung mit NUCs bei chronischer Hepatitis B und C, möglicherweise sicherer als andere Wirkstoffgruppen</li> <li>• Hepatotoxizität möglich (↑ ALT)</li> </ul>
Chloroquin/ Hydroxychloroquin [35] ± Azithromycin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Störung des zellulären Rezeptors ACE2 [24]</li> <li>• Endosomaler Azidifikations-Fusionshemmer</li> <li>• allgemein zur Behandlung von Malaria und Amöbiasis eingesetzt</li> <li>• <i>In vitro</i>- und <i>in vivo</i>-Daten [32, 36]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ein G6PD-Mangel ist vor Gabe auszuschließen</li> <li>• Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva: engmaschige Überwachung der Wirkstoffspiegel ist bei Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus notwendig [34]</li> <li>• eine Hydroxychloroquin-Behandlung wurde bislang nicht mit ALT-Abnormalitäten in Verbindung gebracht und stellt äußerst selten einen Grund für sich klinisch manifestierende akute Leberschädigungen dar (LiverTox).</li> </ul>
Lopinavir/Ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir/Ritonavir sind zugelassene PI für die Behandlung von HIV</li> <li>• <i>In vitro</i>-Daten, Erfahrung mit SARS-Patienten, Fallberichte zu COVID-19 [37]</li> <li>• keine nachgewiesene <i>in vivo</i>-Wirkung in schweren COVID-19-Fällen [28]</li> <li>• zahlreiche Zentren haben die Verwendung eingestellt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bekannte und umfassend untersuchte Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. mTOR-Hemmer (Sirolimus, Everolimus) sollten nicht gleichzeitig gegeben werden, engmaschige Überwachung der Wirkstoffspiegel bei Calcineurin-Hemmern (Cyclosporin, Tacrolimus) notwendig [34]</li> <li>• es liegen Daten zu Patienten mit Leberzirrhose vor [38]</li> <li>• das Risiko einer Lopinavir-induzierten Hepatotoxizität bei Patienten mit weit vorangeschrittenen Lebererkrankungen ist niedrig</li> <li>• ausgehend von Erfahrungen mit PI bei HCV sollten Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht hiermit behandelt werden</li> </ul>

Wirkstoff	Wirkmechanismus, Begründung für Einsatz gegen COVID-19	Erwägungen hinsichtlich Patienten mit Lebererkrankungen oder nach Lebertransplantation
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• humanisierter mAb-gerichteter Interleukin-6-Rezeptor</li> <li>• Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, das bei COVID-19 beobachtet wurde [7]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhte ALT-Werte treten häufig auf, aber sich klinisch manifestierende Leberschädigungen mit Ikterus scheinen selten zu sein [39]</li> <li>• Patienten mit dekompensierter Zirrhose sollten nicht hiermit behandelt werden</li> <li>• ziehen Sie das Risiko einer HBV-Reaktivierung in Betracht [40]</li> </ul>
Methylprednisolon (Steroide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortikosteroide binden nukleare Rezeptoren und dämpfen so proinflammatorische Zytokine</li> <li>• vor allem für Patienten mit septischem Schock eingesetzt</li> <li>• derzeit NICHT durch die WHO empfohlen [41]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• das Risiko anderer Infektionen (z. B. SBP) und Virusfreisetzung kann für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose höher sein</li> <li>• ziehen Sie eine antimikrobielle Prophylaxe in Betracht</li> <li>• ziehen Sie das Risiko einer HBV-Reaktivierung in Betracht</li> </ul>
Plasma von Genesenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallberichte zu COVID-19 [42]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Erfahrungen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen</li> </ul>
Umifenovir (Arbidol)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemmt möglicherweise das Eindringen des Virus in Zielzellen und fördert die Immunreaktion, wird in einigen Ländern zur Behandlung von Influenza eingesetzt [31]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mögliche Wechselwirkungen zwischen Arbidol und CYP3A4-Hemmern und -Induktoren [43]</li> <li>• möglicherweise Metabolisierung in der menschlichen Leber und im menschlichen Darm. Vorsicht bei Patienten mit Leberzirrhose</li> </ul>
Favipiravir/Favilavir*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guanin-analoge, RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp)-Hemmer, in Japan gegen Influenza zugelassen</li> <li>• vorläufige Ergebnisse einer Studie an 80 COVID-19-Patienten [31]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch Aldehydoxidase und Xanthinoxidase metabolisiert. CYP450-Isoenzyme sind nicht an der Metabolisierung beteiligt</li> <li>• erhöhte ALT- und AST-Werte möglich</li> <li>• keine Daten für Zirrhose verfügbar</li> </ul>
Sofosbuvir* <i>möglicherweise in Kombination mit Ribavirin</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nukleotid-analoger RdRp-Hemmer</li> <li>• zugelassen für die Behandlung von chronischer Hepatitis C</li> <li>• <i>In vitro</i>-Daten zeigen Bindung an SARS-CoV-2-RdRp [44]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gute Erfahrungen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, einschließlich Patienten mit dekompensierter Zirrhose</li> <li>• zu Wechselwirkungen siehe [45]</li> <li>• Ribavirin kann schwere hämolytische Anämie hervorrufen</li> </ul>
Baricitinib*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Januskinasehemmer, möglicherweise in der Lage, die Endozytose des Virus und die intrazelluläre Zusammensetzung der Viruspartikel zu hemmen [46]</li> <li>• könnte Auswirkungen auf Inflammationen sowie Eindringen des Virus in die Zellen haben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wird mit vorübergehend und im Normalfall leicht erhöhten ALT-Werten in Verbindung gebracht [47]</li> <li>• Patienten mit dekompensierter Zirrhose sollten nicht hiermit behandelt werden</li> </ul>
Camostat*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemmt Serinprotease TMPRSS2 <i>in vitro</i>, was für S-Proteinpriming erforderlich ist [48]</li> <li>• in Japan zur Behandlung von chronischer Pankreatitis zugelassen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit chronischer Virushepatitis und Zirrhose sind von klinischen Studien zu chronischer Pankreatitis ausgeschlossen [49].</li> <li>• Wechselwirkungen unbekannt</li> </ul>

Wirkstoff	Wirkmechanismus, Begründung für Einsatz gegen COVID-19	Erwägungen hinsichtlich Patienten mit Lebererkrankungen oder nach Lebertransplantation
Emapalumab*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auf mAb abzielendes Gamma-Interferon</li> <li>• Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, das bei COVID-19 beobachtet wurde [7]</li> <li>• für hämophagozytische Lymphohistiozytose zugelassen</li> <li>• klinische Tests für COVID-19 in Planung [50]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wird mit vorübergehend leicht erhöhten ALT-Werten in Verbindung gebracht, die typischerweise einige Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten</li> <li>• Risiko einer Reaktivierung von Tuberkulose, Pneumocystis jirovecii, Herpes Zoster</li> <li>• Risiko einer HBV-Reaktivierung ist möglicherweise geringer</li> </ul>
Anakinra*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist</li> <li>• klinische Tests für COVID-19 in Planung [50]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimale Metabolisierung in der Leber</li> </ul>

ACE2 – Angiotensin-konvertierendes Enzym 2; ALT – Alanin-Aminotransferase; AST – Aspartat-Aminotransferase; COVID-19 – Coronavirus-Erkrankung 2019; NUC – Nukleosidanalogon; PI – Protease-Inhibitor; RdRp – RNA-abhängige RNA-Polymerase; SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

Diese Liste stellt keine Medikationsempfehlung dar. Es liegen nur wenige Nachweise für eine Verwendung dieser Medikamente vor. Derzeit finden zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu den obengenannten Medikamenten und weiteren Medikamenten mit Patienten, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, statt.

\*Diese Medikamente sind als Übersicht über die am häufigsten in Zusammenhang mit COVID-19 diskutierten Verbindungen aufgeführt. Diese Medikamente können eine mangelnde klinische Wirkung aufweisen und einige sind aufgrund von in vitro-Beobachtungen oder ihres Wirkmechanismus in Betracht gezogen worden.

Tabelle 1: Ausgewählte Wirkstoffe, die in geänderter Verwendung als Behandlung von COVID-19 vorgeschlagen wurden bzw. im Gespräch sind, und Erwägungen hinsichtlich Patienten mit Lebererkrankungen oder nach Lebertransplantation.

## Erwägungen zur Behandlung von COVID-19

Auch wenn derzeit keine Medikamente für die Behandlung von SARS-CoV-2 zugelassen sind, wurden in den vergangenen Wochen zahlreiche sonst anderweitig eingesetzte Medikamente Tests unterzogen, und für viele dieser Medikamente sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen (siehe Tabelle 1) [22]. Remdesivir entfaltet eine adenosinanaloge Wirkung, die eine Beendigung der RNA-Kette anregt und wurde ursprünglich als antiviraler Wirkstoff zur Behandlung von Ebola entwickelt [23]. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass der Wirkstoff klinisch isolierte SARS-CoV-2 in vitro [24] hemmt und die Schwere des Verlaufs der verwandten MERS-CoV-Infektion in einem in vivo-Versuch mit nichtmenschlichen Primaten reduziert [25]. Darüber hinaus legen mehrere Berichte eine klinisch effektive Wirkung bei COVID-19-Patienten nahe [26, 27]. Weitere klinische Tests finden derzeit statt, um die Wirkung bei betroffenen Patienten genauer zu untersuchen. Auch wenn mit Ritonavir verstärktes Lopinavir eine gewisse antivirale Wirkung auf SARS-CoV-2 in vitro entfaltet hat, weisen kürzlich veröffentlichte klinische Studien zu Patienten mit schweren Fällen von

COVID-19 keine in vivo-Wirkung im Vergleich zu unbehandelten Patienten nach [28]. Zu den weiteren, derzeit untersuchten Wirkstoffen gehören Chloroquinphosphat bzw. Hydroxychloroquin [29].

Chloroquin hat aufgrund seiner Beeinträchtigung der durch den ACE2-Rezeptor ermöglichten Endozytose eine nachweisliche antivirale Wirkung auf SARS-CoV-2 in vitro und wird verbreitet als Monotherapie, aber auch in Verbindung mit Azithromycin zur Behandlung von Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung eingesetzt [24, 30-32]. Die Gabe aller dieser Verbindungen an infizierte Patienten wird weiterhin auf Einzelfallentscheidungen beruhen, da die Wirkung und der optimale Gabezeitpunkt noch festzustellen sind. Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind jedoch auch potentielle unerwünschte Arzneimittelschäden in Betracht zu ziehen. Dies ist insbesondere in Hinblick auf Wechselwirkungen mit Medikamenten wichtig, die Patienten im Rahmen von bestimmten immunsuppressiven Behandlungen verabreicht werden und bei denen die Wirkstoffspiegel von beispielsweise Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Everolimus engmaschig zu überwachen sind. Außerdem sind Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion einem hohen Medikamententoxizitätsrisiko ausgesetzt, z. B. Patienten mit Child-Pugh B-/C-Zirrhose. Tabelle 1 fasst einige der Erwägungen in Bezug auf eine potentielle Toxizität für diese Patienten zusammen. Darüber hinaus muss zwingend darauf hingewiesen werden, dass alle derzeit untersuchten Wirkstoffe nicht für SARS-CoV-2 zugelassen sind. Da jedoch bekannt ist, dass ein frühzeitiger Beginn einer antiviralen Behandlung den Verlauf von Influenza mildern kann, kann begründet davon ausgegangen werden, dass eine frühzeitige Behandlung auch einer schweren Pneumonie bei COVID-19-Patienten entgegenwirken kann. Daher empfehlen wir für Patienten mit Lebererkrankungen und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung die Aufnahme in Programme für eine frühzeitige antivirale Behandlung oder in klinische Studien, die an verschiedenen Zentren möglicherweise angeboten werden.

#### **Allgemeine Erwägungen für COVID-19-Patienten mit chronischen Lebererkrankungen**

- Erwägung einer frühzeitigen Krankenhauseinweisung in Abhängigkeit vom Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren sowie Aufnahme in klinische Studien und (experimentelle) antivirale Therapien gegen COVID-19 entsprechend den örtlich geltenden Richtlinien (siehe Tabelle 1 für Orientierung bezüglich CLD)

- Verhinderung einer Überdosierung von Acetaminophen (2–3 g/Tag gilt als sicher für Zirrhose-Patienten, die keinen Alkohol konsumieren [33])
- Geben Sie Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertension keine nichtsteroidalen Entzündungshemmer [33]
- Siehe auch den Abschnitt „Leberbezogene Diagnoseverfahren“ für Empfehlungen in Bezug auf Endoskopie, HCC-Überwachung und Leberbiopsie

#### **Besondere Erwägungen für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und COVID-19**

- Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist die Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit der Zirrhose, wie portale Hypertension, Aszites, Hepatische Enzephalopathie, Spontane Bakterielle Peritonitis etc., fortzuführen.
- Bei Patienten mit HCC sollten lokoregionale Therapien soweit möglich verschoben und Immuncheckpoint-Inhibitor-Behandlungen vorübergehend ausgesetzt werden. Die Entscheidung, ob Kinaseinhibitoren (in verringerter Dosis) bei milderer COVID-19-Verlaufsformen weiter verabreicht werden, sollte abhängig vom jeweiligen Einzelfall getroffen werden.
- Bei Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation ist je nach der eingeleiteten antiviralen Therapie (Tabelle 1) ggf. eine Anpassung der Calceurin- und/oder mTOR-Inhibitorendosis notwendig.

## Anhang

### zu den allgemeinen Empfehlungen SARS-CoV-2-Infektionsvorbeugung

Auch wenn unser Verständnis der Epidemiologie einer Infektion mit dem schweren akuten Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) derzeit noch begrenzt ist, wird von drei Wegen, auf denen das Virus übertragen wird, berichtet: von Person zu Person durch Atemwegssekrettröpfchen, durch Kontaktübertragung beim Berühren kontaminierter Oberflächen mit darauffolgender Berührung von Mund, Nase oder Augen und durch Aerosolübertragung beim Einatmen hoher Konzentrationen von schäumenden Aerosolen in relativ geschlossenen Umgebungen, wozu es unter bestimmten Umständen kommen kann [51, 52]. Darüber hinaus ist auch, wie oben dargelegt, das Verdauungssystem als ein möglicher Übertragungsweg für das Virus identifiziert worden. Die Übertragung von SARS-CoV-2 ist oft unvorhersehbar und schwer zu verhindern. Somit kann ein Verstehen der Eigenschaften von Virus, Wirt, Umwelt und Verhalten bei der Entwicklung von konkreten Ansätzen zur Prävention und Kontrolle der Virusübertragung hilfreich sein.

Studien weisen für SARS-CoV-2 eine hohe Übertragbarkeitsrate nach. Der geschätzte anfängliche Mittelwert der Basisreproduktionszahl ( $R_0$ ) liegt nachweislich bei 2,79, was bedeutet, dass eine infizierte Person – durchschnittlich – 2,79 weitere Personen ansteckt, wobei sich die  $R_0$  allerdings von Region zu Region unterscheidet [53]. Darüber hinaus ist nachgewiesen, dass auch von asymptomatischen Infizierten und Personen mit minimalen Symptomen eine Ansteckungsgefahr ausgeht [54]. Berichte legen mittlerweile nahe, dass die Inkubationszeit auch bei mehr als 14 Tagen liegen kann, allerdings treten Symptome in der deutlichen Mehrzahl der Fälle innerhalb von 14 Tagen auf [55]. Die Anzeichen und Symptome der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) sind nicht spezifisch und somit schwer von denen anderer Virusinfektionen der Atemwege zu unterscheiden. Eine Sensibilität von 70 % der einzelnen Nasenrachenraumabstriche, wie sie in den Anfangsstadien der Erkrankung durchgeführt werden, stellt ein weiteres Hindernis für eine genaue Diagnose dar [56]. Verzögerte Diagnosen gelten als einer der Hauptgründe für nosokomiale Übertragungen.

Das bedeutet, dass schnell umgesetzte und genau auf die Allgemeinheit und das Gesundheitssystem zugeschnittene, effektive Präventions- und Kontrollmaßnahmen für die

Verhinderung einer Verbreitung von SARS-CoV-2 von entscheidender Bedeutung sind. Für die Allgemeinbevölkerung müssen allgemeine Verhaltensmaßnahmen wie Händewaschen, das Bedecken des Mundes beim Husten und soziale Distanzierung gelten, während für medizinisches Personal äußerst rigorose Infektionskontrollmaßnahmen greifen müssen [57]. Eine umgehende Identifizierung von infizierten Personen sowie deren Isolierung und Nachverfolgung ihrer Kontakte können ausreichend sein, um eine Verringerung der Übertragungsraten zu erreichen, sodass es möglich wird, die Gruppen infizierter Personen unter Kontrolle zu behalten. Allerdings reduziert jegliche Verzögerung einer Isolierung von Patienten nach Auftreten der ersten Symptome die Effizienz dieser Kontrolle erheblich [58].

Das Gesundheitswesen stellt einen der Kernbereiche in der Frage der Prävention und Kontrolle der Übertragung von SARS-CoV-2 dar. Es bedarf universeller Maßnahmen zur Infektionskontrolle zum Einsatz in allen Abteilungen und Einrichtungen. Weiterhin sind umgehend genaue Triageprotokolle, besondere Verhaltensmaßnahmen und -muster für Mitarbeiter, Patienten und Besucher, schnelle Diagnose und strenge Isolierung durch z. B. Isolationsräume, Trennwände zum Schutz vor Atemwegssekrettröpfchen und Belüftungssysteme zu implementieren [59, 60]. Maßnahmen müssen auf die schnelle Ermittlung und Isolierung von allen potentiell ansteckenden Patienten und denjenigen, die sehr wahrscheinlich infiziert sind, abzielen, um eine weitere Verbreitung der Infektion zu verhindern.

Ein besonderes Augenmerk muss auf der Infektionskontrolle im Rahmen bestimmter Verfahren liegen, bei denen es zu einer Aerosolisierung von virustragenden Tröpfchen kommen kann, was wiederum eine effektivere und großflächigere Ausbreitung der Infektion ermöglicht. Darunter fallen unter anderem Verfahren wie Bronchoskopie, Intubation, Absaugen, Sputuminduktion und Zerstäuber-Behandlungen, aber auch Ösophagogastroduodenoskopie [61]. Diese sollten nur unter strengen Infektionskontrollmaßnahmen und, soweit möglich, in Bereichen stattfinden, die gegen aerogene Übertragung isoliert sind. Auch wenn das Virus bislang nicht im Lebergewebe nachgewiesen wurde, legen die Ausbildung seines Rezeptors in den Gallengangepithelzellen und der Austritt von Viren über den Stuhl [16] nahe, dass das Virus durchaus auch in der Leber auftreten kann. Somit können auch Leberbiopsien und sicherlich Koloskopien ein Virenübertragungsrisiko bergen, wenn sie nicht unter Einhaltung strenger Infektionskontrollmaßnahmen durchgeführt werden. Grundsätzlich ist es von oberster Wichtigkeit, Toiletten und andere potentiell kontaminierte Oberflächen sauber zu halten. Eine

effektive Dekontaminierung und strenge Umwelthygiene sind von entscheidender Bedeutung, um Atemwegssekrettröpfchen und Verunreinigungen durch Stuhl aus einer kontaminierten gesundheitstechnischen Umgebung [62] zu eliminieren. Zu guter Letzt sind mögliche Übertragungswege nosokomialer Ansteckungen sorgfältig zu analysieren, um die Strategien zur Verhinderung einer weiteren Ausbreitung des Virus zu verbessern.

Kürzlich wurden Meldungen laut, dass mehrere Wirkstoffe die Anfälligkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion und/oder das Risiko eines schweren Verlaufs von COVID-19 erhöhen können. Insbesondere Ibuprofen und Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Inhibitoren) sind in diesem Zusammenhang in die Schlagzeilen geraten. Während in Bezug auf Ibuprofen keine tatsächlichen oder theoretischen Begründungen angegeben wurden, wird für ACE-Inhibitoren angenommen, dass sie zu einer Hochregulierung des ACE2-Spiegels führen, was mit einer erhöhten Anfälligkeit für SARS-CoV-2 in Zusammenhang stehen kann. Ausgehend von dieser Hypothese wurde eine Einstellung der Verwendung von ACE-Inhibitoren bei Patienten mit Hypertension und chronischen Herzerkrankungen erörtert. Da die Beweislage jedoch derzeit dünn ist, sollte Patienten mit stabilen Medikationsleveln ACE-Inhibitoren nicht entzogen werden, solange keine weiteren Erkenntnisse vorliegen [63, 64].

Dieser Text ist die Übersetzung des Positionspapiers 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.jhep-reports.eu/article/S2589-5559\(20\)30047-1/fulltext](https://www.jhep-reports.eu/article/S2589-5559(20)30047-1/fulltext)).

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

## Autoren

Tobias Böttler<sup>1</sup>, Philip N Newsome<sup>2,3</sup>, Mario U. Mondelli<sup>4</sup>, Mojca Maticic<sup>5,6</sup>, Elisa Cordero<sup>7</sup>, Markus Cornberg<sup>8,9</sup>, Thomas Berg<sup>10,\*</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; <sup>2</sup>National Institute for Health Research, Birmingham Biomedical Research Centre at University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK; <sup>3</sup>Centre for Liver & Gastrointestinal Research, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>4</sup>Abteilung für Infektionskrankheiten und Immunologie, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Universität Pavia, Pavia, Italien; <sup>5</sup>Klinik für Infektionskrankheiten und febrile Erkrankungen, Universitätskrankenhaus Ljubljana, Slowenien; <sup>6</sup>Medizinische Fakultät, Universität Ljubljana, Slowenien; <sup>7</sup>Medizinische Fakultät, Universität Sevilla. Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten am Universitätskrankenhaus Virgen del Rocío. Biomedizinisches Institut, Sevilla, CSIC, Spanien; <sup>8</sup>Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; <sup>9</sup>Zentrum für Individualisierte Infektionsmedizin (CIIM), Hannover, Deutschland; <sup>10</sup>Abteilung für Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektionskrankheiten und Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland.

\*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.

## Danksagung

Wir danken Benjamin Maasoumy für die kritische Durchsicht des Manuskripts und für seine wertvollen Anmerkungen.

## Literatur

- [1] Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020.
- [2] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020.
- [3] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020.
- [4] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014;61:1385-1396.
- [5] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
- [6] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2020.
- [7] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020.
- [8] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
- [9] Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020.
- [10] Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International* 2020;n/a.
- [11] Schütte A, Ciesek S, Wedemeyer H, Lange CM. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2019;70:797-799.
- [12] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020.
- [13] 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.
- [14] Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science* 2020;12:8.
- [15] Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020;5:335-337.

- [16] Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020.
- [17] Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
- [18] Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *Journal of Hepatology* 2016;65:899-905.
- [19] Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *American Journal of Transplantation* 2020;n/a.
- [20] Colaneri M, Seminari E, Piralla A, Zuccaro V, Filippo AD, Baldanti F, et al. Lack of SARS-CoV-2 RNA environmental contamination in a tertiary referral hospital for infectious diseases in Northern Italy. *Journal of Hospital Infection*.
- [21] Godoy P, Torner N, Soldevila N, Rius C, Jane M, Martínez A, et al. Hospital-acquired influenza infections detected by a surveillance system over six seasons, from 2010/2011 to 2015/2016. *BMC Infectious Diseases* 2020;20:80.
- [22] Harrison C. Coronavirus puts drug repurposing on the fast track. 2020 [cited March 12th 2020]; Available from: <https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1>
- [23] Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016;531:381-385.
- [24] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30:269-271.
- [25] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020:201922083.
- [26] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine* 2020;382:929-936.
- [27] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020;11:222.
- [28] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
- [29] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* 2020; advpub.
- [30] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149-150.

- [31] Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020;14:58-60.
- [32] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105949.
- [33] Chandok N, Watt KDS. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:451-458.
- [34] COVID-19 Drug interactions. 2020 [cited March 16th 2020]; Available from: <http://www.covid19-druginteractions.org/>
- [35] [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2020;43:E019.
- [36] Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacology Research & Perspectives* 2017;5:e00293.
- [37] Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020.
- [38] Casado JL, Del Palacio M, Moya J, Rodriguez JM, Moreno A, Perez-Elías MJ, et al. Safety and Pharmacokinetics of Lopinavir in HIV/HCV Coinfected Patients with Advanced Liver Disease. *HIV Clinical Trials* 2011;12:235-243.
- [39] Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, Kelman A, et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69:1751-1761.
- [40] 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. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017;20:859-869.
- [41] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020 [cited; Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- [42] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020.
- [43] Deng P, Zhong D, Yu K, Zhang Y, Wang T, Chen X. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of the Antiviral Drug Arbidol in Humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57:1743-1755.
- [44] Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sciences* 2020;248:117477.
- [45] HEP Drug interactions. 2020 [cited March 18th 2020]; Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/>

- [46] Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet* 2020;395:e30-e31.
- [47] Markham A. Baricitinib: First Global Approval. *Drugs* 2017;77:697-704.
- [48] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
- [49] Ramsey ML, Nuttall J, Hart PA, on behalf of the TIT. A phase 1/2 trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of NI-03 in patients with chronic pancreatitis: study protocol for a randomized controlled trial on the assessment of camostat treatment in chronic pancreatitis (TACTIC). *Trials* 2019;20:501.
- [50] Press release on planned clinical trials to evaluate anakinra and emapalumab in COVID-19. 2020 [cited March 30th, 2020]; Available from: <https://www.sobi.com/en/press-releases/sobi-initiate-clinical-study-evaluate-whether-anakinra-and-emapalumab-may-relieve>
- [51] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine* 2020.
- [52] Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *The Lancet* 2020.
- [53] Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine* 2020;27.
- [54] Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology* 2020;92:441-447.
- [55] Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Eurosurveillance* 2020;25:2000062.
- [56] Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*;0:200432.
- [57] Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty* 2020;9:29.
- [58] Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *The Lancet Global Health* 2020;8:e488-e496.
- [59] Park GE, Ko J-H, Peck KR, Lee JY, Lee JY, Cho SY, et al. Control of an Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome in a Tertiary Hospital in Korea. *Annals of Internal Medicine* 2016;165:87-93.

[60] Klompas M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Protecting Hospitals From the Invisible. *Annals of Internal Medicine* 2020.

[61] Thomas RF, Christopher TL. Identifying and Interrupting Superspreading Events- Implications for Control of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerging Infectious Disease journal* 2020;26.

[62] Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020.

[63] Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart Journal* 2020.

[64] Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020 [cited March 30th, 2020]; Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

## 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](http://www.deutsche-leberstiftung.de). Auf der Website finden Sie unter anderem umfangreiche Informationen sowie Bildmaterial für Betroffene, Interessierte, Angehörige der Fachkreise und Medienvertreter.