

# Epidemiološka i klinička očitovanja pandemije i infekcije COVID -19 na program i ishode transplantacije jetre

---

Perica, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:036014>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Perica**

**Epidemiološka i klinička očitovanja pandemije i  
infekcije COVID-19 na program i ishode  
transplantacije jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## Popis kratica

AASLD	engl. American Association for the Study of Liver Diseases
ACE2	angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (engl. Angiotensin-converting enzyme 2)
ACLF	engl. Acute-on-Chronic Liver Failure
AIH	autoimuni hepatitis
ALP	alkalna fosfataza (engl. Alkaline phosphatase)
ALT	alanin-aminotransferaza
APASL	engl. Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ARDS	akutni respiratorni distres sindrom
AST	aspartat-aminotransferaza
CI	interval pouzdanosti engl. confidence interval
COVID-19	engl. Coronavirus disease 2019
CRP	C reaktivni protein
DDLT	engl. Deceased donor liver transplant
EASL	engl. European Association for the Study of the Liver
GCSF	engl. Granulocyte colony stimulating factor
GGT	gama-glutamiltransferaza
HBcAb	engl. Hepatitis B Core Antibody
HBsAg	engl. Hepatitis B surface antigen
HBV	virus hepatitisa B
HCC	hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma)
HCV	virus hepatitisa C
HLA	engl. Human Leukocyte Antigens
HR	omjer hazarda, engl. hazard ratio
IFN	interferon
IL	interleukin
IQR	interkvartilni raspon, engl. interquartile range
LDH	laktat dehidrogenaza
LDLT	engl. living donor liver transplant
LoVePiER	Lombardija, Veneto, Pijemont, Emilia-Romagna (talijanske pokrajine)
LPV/r	lopinavir/ritonavir
LT	transplantacija jetre (engl. Liver transplantation)
MELD	engl. Model For End-Stage Liver Disease
MERS-CoV	engl. Middle East Respiratory Syndrome coronavirus
MCP-1	engl. monocyte chemoattractant protein-1
MIP1-alfa	engl. macrophage inflammatory protein 1 alpha
NAFLD	ne-alkoholna masna bolest jetre (engl. Nonalcoholic fatty liver disease)
NK stanice	engl. natural killer cells
N protein	engl. nucleocapsid protein
PT-INR	engl. prothrombin time-international normalized ratio
RBD	engl. receptor-binding domain

RR	relativni rizik
RT-PCR	engl. reverse transcription polymerase chain reaction
SAD	Sjedinjene Američke Države
SARS-CoV	engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
S protein	engl. spike protein
TNF	engl. tumor necrosis factor
UK	Ujedinjeno Kraljevstvo

# Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod .....	1
4. SARS-CoV-2 virus i način zaražavanja stanice .....	1
5. Oštećenje jetre u oboljelih od COVID-19 .....	2
6. COVID-19 u pacijenata s kroničnim jetrenim bolestima i potreba za transplantacijom jetre .....	4
6.1.    Učinak COVID-19 na pacijente s nealkoholnom masnom bolesti jetre (Nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) .....	5
6.2.    Učinak COVID-19 na pacijente s HBV ili HCV infekcijom .....	5
6.3.    Učinak COVID-19 na pacijente s autoimunim bolestima jetre .....	6
6.4.    Učinak COVID-19 na pacijente s cirozom jetre .....	7
6.5.    Učinak COVID-19 na pacijente s hepatocelularnim karcinomom (HCC) ....	7
7. Učinak COVID-19 na pacijente s jetrenim presatkom .....	9
8. Učinak pandemije COVID-19 na program transplantacije jetre .....	12
8.1.    Preporuke za uspješno provođenje transplantacijskog programa u vrijeme pandemije .....	19
8.2.    Primjeri transplantacija provedenih u pacijenata oboljelih od COVID-19..	21
9. Zaključak .....	24
10. Zahvale .....	25
11. Literatura .....	26
12. Životopis .....	31

# 1. Sažetak

## Epidemiološka i klinička očitovanja pandemije i infekcije COVID-19 na program i ishode transplantacije jetre

Maja Perica

COVID-19, bolest koju uzrokuje SARS-CoV-2 pojavila se prvi puta u prosincu 2019. godine u kineskom gradu Wuhanu, brzo se proširila cijelim svijetom te je 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemiju. Iako je COVID-19 primarno respiratorna bolest, ona može zahvaćati i druge organe, poput jetre. Oštećenje jetre najčešće se manifestira asimptomatskim porastom transaminaza, no u pacijenta s kroničnim jetrenim bolestima može doći do pogoršanja i dekompenzacije bolesti te potrebe za transplantacijom. Osobe s kroničnim jetrenim bolestima i osobe s jetrenim presatkom pod povećanim su rizikom za razvoj teške kliničke slike COVID-19. Imunosupresivna terapija u transplantiranih pacijenata može biti razlog povećanog rizika za razvoj teške kliničke slike bolesti COVID-19, no može imati i protektivni učinak, ovisno o vrsti imunosupresivne terapije. U transplantiranih pacijenata oboljelih od COVID-19 česte su interakcije imunosupresivnih lijekova s lijekovima za terapiju COVID-19, te je stoga potrebno prilagoditi vrstu i dozu imunosupresivne terapije.

Pandemija COVID-19 imala je značajan učinak na program transplantacije jetre, koji je bio vidljiv iz smanjenog broja pacijenata uvrštenih na transplantacijsku listu, smanjenog broja dostupnih donora te konačno, smanjenog broja provedenih transplantacija. U područjima u kojima je na početku pandemije incidencija COVID-19 bila veća, transplantacijski program bio je značajnije pogođen nego u područjima u kojima se incidencija COVID-19 povećala nešto kasnije. Učinak pandemije najviše se osjetio u ožujku i travnju 2020. godine, no transplantacijski program se ubrzo nakon toga počeo oporavljati, što govori u prilog dobroj prilagodbi transplantacijskog sustava na uvjete pandemije. Danas već postoje i primjeri uspješno provedenih transplantacija u pacijenata oboljelih od COVID-19.

Ključne riječi: COVID-19, transplantacija jetre, transplantacijski program

## 2. Summary

### Epidemiological and clinical manifestations of COVID-19 pandemic and infection on liver transplant program and outcomes

Maja Perica

COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2, first appeared in December 2019 in the Chinese city of Wuhan, spread rapidly around the world, and the World Health Organization declared a pandemic on March 11<sup>th</sup> 2020. Although COVID-19 is primarily a respiratory disease, it can also affect other organs, such as the liver. While the liver injury is mostly manifested by an asymptomatic transaminitis, in patients with chronic liver disease it can also cause exacerbation and decompensation of the disease which may result in the need for liver transplantation. Patients with chronic liver disease and patients with a liver transplant are at increased risk of developing severe COVID-19. Immunosuppressive therapy in transplant patients may increase the risk of developing severe COVID-19, but may also have a protective effect, depending on the type of immunosuppressive therapy. Interactions of immunosuppressive drugs with drugs used in COVID-19 are common in transplant patients with COVID-19 and therefore, the type and dose of immunosuppressive drugs should be adjusted.

The COVID-19 pandemic had a significant impact on the liver transplant program, which was evident from the reduced number of patients included in the transplant list, the reduced number of available donors, and finally, the reduced number of transplants performed. In areas where the incidence of COVID-19 was higher at the beginning of the pandemic, the transplant program was more significantly affected than in areas where the incidence of COVID-19 increased somewhat later. The impact of the pandemic was most obvious in March and April 2020, after which the program began to recover, which shows successful adaptation of the transplant system to pandemic conditions. Today, there are already examples of successfully performed transplants in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, liver transplantation, transplant program



### 3. Uvod

COVID-19, bolest koju uzrokuje SARS-CoV-2 (eng. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), pojavila se prvi puta u prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu, u Kini (Zheng, 2020). Bolest se vrlo brzo proširila te je Svjetska zdravstvena organizacija 30. siječnja 2020. godine proglasila izvanredno javnozdravstveno stanje od međunarodnog značaja (Public Health Emergency of International Concern) (WHO<sup>1</sup>), a 11. ožujka 2020. godine proglašena je pandemija (WHO<sup>2</sup>). U Hrvatskoj je prvi slučaj pacijenta sa simptomima bolesti COVID-19 zabilježen 25. veljače 2020. godine. Do 11. lipnja 2021. godine u svijetu je zaražena 175.646.938 osoba, a 3.789.644 osoba je preminulo (worldometers). U Hrvatskoj je broj zaraženih dosegao 358.379, a preminule su 8.123 osobe (koronavirus.hr).

### 4. SARS-CoV-2 virus i način zaražavanja stanice

SARS-CoV-2 pripada porodici *Coronaviridae*, rodu *Betacoronavirus*. SARS-CoV-2 je složeni virus koji ima pozitivni jednolančani RNA genom. Genom SARS-CoV-2 sadrži 14 otvorenih okvira čitanja koji kodiraju 27 proteina (Zidovec Lepej i sur., 2020). Geni za strukturne proteine šiljka (spike = S), ovojnice (envelope = E), membrane (M) i nukleokapside (N), nalaze se na 3' kraju genoma SARS-CoV-2. S protein je ligand na površini SARS-CoV-2 koji se veže na ACE2 receptor (engl. Angiotensin converting enzyme 2) (Sahin i sur., 2020). S protein ima dvije domene: S1 domena veže se na ACE2 na stanicama domaćina (receptor-binding domain; RBD), dok S2 domena posreduje u fuziji virusne ovojnice i membrane stanice i ulasku virusa u stanicu (Tufan i sur., 2020). ACE2 je enzim na membrani stanica i prisutan je u velikoj mjeri u mnogim tkivima u organizmu, kao što su tanko crijevo, testisi, bubrezi, srčani mišić, štitnjača i masno tkivo. Nešto manju razinu ekspresije pokazuje u plućima, debelom crijevu, jetri, mjehuru i nadbubrežnoj žlijezdi (Li i sur., 2020). ACE2 je prisutan i na endotelnim stanicama i pericitima većine krvnih žila (Sahin i sur., 2020), te na alveolarnim makrofagima,

alveolarnom epitelu i vaskularnom endotelu pluća, ali nije u epitelu malih dišnih puteva (Bao i sur., 2021). Iako je ekspresija ACE2 u zdravim plućima manja nego u mnogim drugim tkivima (srce, bubreg, testis), uočen je porast ekspresije ACE2 u plućima osoba s komorbiditetima (Pinto i sur., 2020). Razina ekspresije ACE2 ukazuje da COVID-19 može zahvaćati i druge organske sustave, osim respiratornog. Prema ekspresiji ACE2, respiratorni sustav i pluća, jednjak, ileum, srce, bubreg i mokraćni mjehur klasificirani su kao organi pod rizikom od infekcije SARS-CoV-2 (Zou i sur., 2020). Iako je ACE2 eksprimiran na samo 2,6% hepatocita, eksprimiran je na čak 59,7% kolangiocita te oštećenje kolangiocita može biti potencijalni mehanizam oštećenja jetre u COVID-19 bolesnika (Chai i sur., 2020). Ekspresija ACE2 povezana je s dobi, tjelesnom masom, kao i indeksom tjelesne mase. Također, muški pacijenti pokazali su višu ekspresiju ACE2 u plućima (Bao i sur., 2021).

## 5. Oštećenje jetre u oboljelih od COVID-19

COVID-19, iako primarno respiratorna bolest, koja ponajviše zahvaća pluća i uzrokuje simptome poput kašlja i dispneje, može zahvatiti i druge organske sustave poput gastrointestinalnog sustava te uzrokovati simptome kao što su dijareja, mučnina, povraćanje, anoreksija i abdominalna bol, a jedan od organa na koji može utjecati je i jetra (Anirvan i sur., 2020). Uočeno je da se COVID-19 može prezentirati ne-ikteričnim hepatitisom prije pojave respiratornih simptoma (Anirvan i sur., 2020).

Točan mehanizam djelovanja COVID-19 na jetru nije još sa sigurnošću utvrđen jer postoje mnogobrojni potencijalni mehanizmi, poput direktnog utjecaja virusa, poremećenog imunološkog odgovora, ishemije te hepatotoksičnog učinka lijekova.

Jedan od mogućih mehanizama je **izravan utjecaj virusa** pri čemu SARS-CoV-2 za ulazak u stanicu koristi ACE2 receptor (Anirvan i sur., 2020). ACE2 receptor eksprimiran je na 2,6% hepatocita, 59,7% kolangiocita, dok na Kupfferovim stanicama nije utvrđena ekspresija ACE2 (Chai i sur., 2020). Ekspresija ACE2 receptora na kolangiocitima usporediva je s ekspresijom u alveolarnim stanicama tipa 2, koje su glavno ciljno mjesto SARS-CoV-2 (Chai i sur., 2020). To upućuje na oštećenje kolangiocita kao mogući uzrok

oštećenja jetre. Unatoč tome, alkalna fosfataza (ALP), tipični pokazatelj bilijarnog oštećenja, nije povišena u pacijenata oboljelih od COVID-19, dok aspartat-aminotransferaza (AST) i alanin-aminotransferaza (ALT) često jesu povišene, što ne ide u prilog oštećenju bilijarnih stanica kao mehanizmu nastanka oštećenja jetre (Anirvan i sur., 2020). Asimptomatski porast aminotransferaza zabilježen je u 14-76% slučajeva COVID-19, ovisno o istraživanju (Hamid i sur., 2021). Porast je češći i veći u pacijenata s težom kliničkom slikom (Anirvan i sur., 2020; Hamid i sur., 2021; Mohammed i sur., 2021). Značajni porast AST i ALT zabilježen je u teškim oblicima COVID-19 i smatra se prognostičkim faktorom za težinu i ishod bolesti (Mohammed i sur., 2021). Porast najčešće ne prelazi gornju granicu normale za više od tri puta (Chen T. i sur., 2020). Pacijenti preminuli od bolesti COVID-19 češće imaju višu razinu direktnog bilirubina (Anirvan i sur., 2020). Uočeno je da je u oboljelih od COVID-19 zahvaćena i sintetska funkcija jetre, što je vidljivo iz produljenog protrombinskog vremena, koje je bilo značajnije produljeno u pacijenata s gastrointestinalnim simptomima bolesti (Anirvan i sur., 2020). Niži broj trombocita i snižena razina albumina također su uočeni u osoba s težim oblikom bolesti. Razina albumina <32 g/L zabilježena je u 65% umrlih, ali u samo 14% oporavljenih pacijenata (T. Chen i sur., 2020). Na postmortalnoj patohistološkoj analizi tkiva jetre nije pronađen dokaz virusnih inkluzijskih tjelešaca što upućuje na indirektan mehanizam oštećenja jetre. Zabilježena je mikrovaskularna steatoza s blagom lobularnom i portalnom upalom, ali bez očite infiltracije upalnim stanicama ili tipične nekroze jetre (Anirvan i sur., 2020).

Jedan od mogućih uzroka jetrenog oštećenja je i **poremećaj imunološkog odgovora**, koji može rezultirati sistemskim upalnim odgovorom i citokinskom olujom, koji dovode do oštećenja hepatocita (Mokhtari i sur., 2020), **ishemijski hepatitis** (Anirvan i sur., 2020) te **hepatotoksičnost lijekova** koji se koriste u terapiji COVID-19 (Anirvan i sur., 2020; Hamid i sur., 2021; Mohammed i sur., 2021; Sahin i sur., 2020).

## **6. COVID-19 u pacijenata s kroničnim jetrenim bolestima i potreba za transplantacijom jetre**

Pandemija COVID-19 ima značajan utjecaj na pacijente s kroničnim jetrenim bolestima. COVID-19 može zahvaćati i jetru te uzrokovati njezino oštećenje, izravnim djelovanjem virusa, imunološkom reakcijom i citokinskom olujom te terapijom hepatotoksičnim lijekovima (Anirvan i sur., 2020; Mokhtari i sur., 2020). To je osobito značajno za pacijente s kroničnim jetrenim bolestima u kojih je smanjena ostatna funkcija jetre te može doći do pogoršanja osnovne bolesti i dekompenzacije (Sahin i sur., 2020), te potrebe za transplantacijom. Nadalje, pandemija je utjecala na dostupnost medicinske skrbi, koja je iznimno važna za redovito praćenje pacijenata s kroničnim jetrenim bolestima (Hamid i sur., 2021).

Britanska studija na 10926 pacijenata preminulih od COVID-19 utvrdila je značajne faktore rizika mortaliteta među kojima je bila i bolest jetre (omjer hazarda; HR: 2.39 (95% interval pouzdanosti; CI: 2.06-2.77)) (Williamson i sur., 2020). Ostali faktori rizika su starija dob, hipertenzija, kardiovaskularna bolest, dijabetes, pretilost, kronična opstruktivna plućna bolest, teški oblik astme, cerebrovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest i maligna bolest (Williamson i sur., 2020; Yin i sur., 2021). Mortalitet u COVID-19 pacijenata s kroničnom jetrenom bolesti iznosio je 12% u usporedbi s 4% u općoj populaciji, nakon prilagodbe za dob, rasu, BMI, hipertenziju, dijabetes i uporabu nikotina (95% CI: 1.5-6.0; relativni rizik (RR): 3.0, P=0.001) (Singh & Khan, 2020).

Pacijenti s kroničnom jetrenom bolesti pod povećanim su rizikom i za razvoj nuspojava prilikom liječenja COVID-19. Nuspojave su posljedica toksičnosti lijekova i oštećene jetrene funkcije, koja je nužna za metabolizam mnogih lijekova (Hamid i sur., 2021).

## 6.1. Učinak COVID-19 na pacijente s nealkoholnom masnom bolešću jetre (Nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD)

Pokazano je da su pretilost, dijabetes i hipertenzija rizični čimbenici za razvoj teškog oblika COVID-19 (Williamson i sur., 2020). Te su bolesti dio metaboličkog sindroma koji stvara predispoziciju za NAFLD (Mohammed i sur., 2021). Pacijenti s NAFLD imaju povećan rizik za progresiju bolesti, veću vjerojatnost za poremećaj jetrene funkcije i porast transaminaza te su dulje izlučivali virus u usporedbi s non-NAFLD pacijentima (Anirvan i sur., 2020). Utvrđen je povećan rizik za razvoj teškog oblika COVID-19 u pacijenata s NAFLD, čak i nakon prilagodbe za dob, spol, dijabetes, hipertenziju i dislipidemiju, čime se isključio utjecaj komorbiditeta i promatrao zasebni utjecaj NAFLD na razvoj teške kliničke slike (Mohammed i sur., 2021). Također, pokazano je da je viši indeks fibroze („fibrosis score“) povezan s povećanim rizikom za razvoj teške kliničke slike COVID-19 (Targher i sur., 2020).

## 6.2. Učinak COVID-19 na pacijente s HBV ili HCV infekcijom

Pacijenti s kroničnom HBV i HCV infekcijom mogli bi biti pod povećanim rizikom za razvoj teškog oblika COVID-19 (Hamid i sur., 2021). COVID-19 pacijenti koji su imali kroničnu HBV infekciju imali su teži tijek bolesti (46,7% naspram 24,1%) i veću stopu smrtnosti (13,3% naspram 2,8%) u usporedbi s pacijentima bez HBV koinfekcije (Chen X. i sur., 2020). Pacijenti oboljeli od COVID-19, s kroničnom HBV infekcijom, mogu razviti oštećenje jetre i akutno zatajenje površ kronične bolesti jetre (ACLF, eng. acute-on-chronic liver failure), što utječe na lošiji ishod bolesti (Mohammed i sur., 2021), a može dovesti i do potrebe za transplantacijom (Manzia i sur., 2021).

Zbog citokinske oluje, koja se često javlja u COVID-19 i utječe na težinu kliničke slike, u terapiji COVID-19 koriste se i imunosupresivi i kortikosteroidi. Kao moguća nuspojava terapije imunosupresivima, može se javiti reaktivacija hepatitisa B (Hamid i sur., 2021; Mohammed i sur., 2021).

Američka, europska i azijska udruga za istraživanje jetrenih bolesti (AASLD, EASL i APASL) preporučuju nastavak terapije za kronični hepatitis B u pacijenata koji ju već primaju (Boettler i sur., 2020; Fix i sur., 2020; APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020). Za pacijente s kroničnom HCV infekcijom na terapiji antivirusnim lijekovima, koji su oboljeli od COVID-19, također se preporuča nastavak terapije. Nasuprot tome, terapiju interferonom u pacijenata s HBV ili HCV infekcijom potrebno je privremeno ukinuti jer može dovesti do pogoršanja citokinske oluje (Hamid i sur., 2021). Za pacijente s HBV ili HCV infekcijom, koji još nisu na terapiji antivirusnim lijekovima savjetuje se odgoditi započinjanje terapije do oporavka od COVID-19, osim u slučaju kliničke sumnje na uznapredovalu bolest jetre (Boettler i sur., 2020; Fix i sur., 2020; Hamid i sur., 2021; APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020).

Postoji mogućnost da antivirusni lijekovi, koji se koriste u terapiji HBV i HCV, kao što su sofosbuvir, tenofovir i ribavirin, imaju pozitivan terapeutski učinak i na SARS-CoV-2, no zasada još ne postoje dokazi (Hamid i sur., 2021).

### 6.3. Učinak COVID-19 na pacijente s autoimunim bolestima jetre

Pacijenti s autoimunim hepatitisom (AIH) i primarnim bilijarnim kolangitisom mogu imati povećan rizik za razvoj teške kliničke slike, zbog imunosupresivne terapije (Anirvan i sur., 2020). Unatoč toj hipotezi, prema dosadašnjim spoznajama, AIH ne predstavlja rizični faktor za razvoj teškog oblika COVID-19. Pacijenti s AIH nisu imali lošiji ishod bolesti (Mohammed i sur., 2021).

EASL, AASLD i APASL upozoravaju da bi ukidanje imunosupresivne terapije moglo dovesti do reaktivacije hepatitisa te se ne savjetuje u pacijenata koji nemaju COVID-19. U bolesnika s AIH oboljelih od COVID-19, preporuka je smanjiti dozu imunosupresiva uz održavanje razine kortikosteroida (Mohammed i sur., 2021).

## 6.4. Učinak COVID-19 na pacijente s cirozom jetre

Ciroza jetre je predisponirajući čimbenik za lošiji ishod COVID-19 (Domínguez-Gil i sur., 2021; lavarone i sur., 2020; Sarin i sur., 2020; Singh & Khan, 2020). COVID-19 može dovesti do dekompenzacije jetrene bolesti (Hamid i sur., 2021; Sahin i sur., 2020; Sarin i sur., 2020), a dekompenzacija je povezana s većim rizikom za smrtni ishod (Mohammed i sur., 2021).

Smrtnost pacijenata s cirozom, oboljelih od COVID-19 iznosi 34% u prvih 30 dana od postavljanja dijagnoze (lavarone i sur., 2020). Nadalje, kohortna studija na 250 pacijenata s kroničnom jetrenom bolesti, koji su oboljeli od COVID-19, zabilježila je povišen mortalitetni rizik u pacijenata s cirozom (RR: 4.6; 95% CI: 2.6-8.3) (Singh & Khan, 2020). Ciroza jetre nezavisni je predskazatelj mortaliteta u oboljelih od COVID-19 (Domínguez-Gil i sur., 2021). Mortalitet je u snažnoj korelaciji s „Child-Turcotte-Pugh scoreom“ i „MELD scoreom“, izračunima koji vrednuju težinu kroničnih jetrenih bolesti (Domínguez-Gil i sur., 2021; lavarone i sur., 2020; Sarin i sur., 2020).

ACLF i akutna dekompenzacija javili su se u 20% pacijenata s cirozom, oboljelih od COVID-19 (Sarin i sur., 2020). To navodi na zaključak da pacijenti s cirozom imaju predispoziciju za razvoj teškog hepatotoksičnog oštećenja u slučaju obolijevanja od COVID-19 i predstavljaju skupinu koja bi mogla trebati transplantaciju jetre. Dekompenzacija ciroze jetre u pacijenata s kompenziranom bolesti u jakoj je pozitivnoj korelaciji s mortalitetnim rizikom u usporedbi s pacijentima bez dekompenzacije (Mohammed i sur., 2021). Također, među COVID-19 pacijentima s cirozom porast omjera AST/ALT prediktivni je faktor mortaliteta (Sarin i sur., 2020).

## 6.5. Učinak COVID-19 na pacijente s hepatocelularnim karcinomom (HCC)

Pandemija je posljedično utjecaju na organizaciju zdravstvenih sustava, imala utjecaja na pacijente s hepatocelularnim karcinomom. Za pacijente s HCC dostupnost medicinske skrbi iznimno je važna. Mnogi pacijenti s HCC su u procesu uvrštavanja na

transplantacijsku listu te je važno ne odgađati uvrštavanje. Također, za pacijente s HCC važan je nastavak transplantacijskog programa, jer je transplantacija, za njih, najučinkovitija terapijska opcija. Važno je redovito provođenje transplantacija, jer su pacijenti na listi za transplantaciju u opasnosti od progresije bolesti i ispadanja s liste (Hamid i sur., 2021). Nadalje, transplantacija, nije jedina terapijska opcija za HCC te je važno utvrditi prednosti i nedostatke provođenja ili suzdržavanja od pojedinog tipa terapije (Mohammed i sur., 2021).

Preporuke društava bile su nastaviti nadzor pacijenata s HCC, ako je moguće osigurati uvjete (Boettler i sur., 2020; Fix i sur., 2020; APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020). Sve pacijente u procesu evaluacije i terapije HCC potrebno je prethodno testirati na COVID-19 (Hamid i sur., 2021). Kako bi se smanjio broj kontakata i izbjegla infekcija SARS-CoV-2 bilo je predloženo, kad je moguće, preglede obavljati virtualno (Fix i sur., 2020; Hamid i sur., 2021), u pacijenata s niskim rizikom za razvoj HCC odgoditi kontrolni ultrazvuk za dva mjeseca, dok se za pacijente s visokim rizikom preporučao redovni nastavak „screeninga“ svakih 6 mjeseci (Mohammed i sur., 2021). U COVID-19 pozitivnih pacijenata savjetovana je odgoda kontrole do oporavka od COVID-19 ili dva negativna RT-PCR testa (Boettler i sur., 2020).

U slučaju novodijagnosticiranog HCC, dugo vrijeme udvostručenja tumora, omogućuje odgodu započinjanja terapije HCC u COVID-19 pozitivnih pacijenata (Hamid i sur., 2021). Važno je razmotriti rizik od progresije u slučaju odgode liječenja, ali i rizik svake pojedine terapije i rizik prijenosa SARS-CoV-2 na osoblje. Inhibitori tirozin kinaza i „checkpoint inhibitori“ mogu pojačati citokinsku oluju i pogoršati kliničku sliku COVID-19 (Mohammed i sur., 2021). AASLD predlaže nastavak terapije HCC (Fix i sur., 2020). EASL predlaže odgodu lokoregionalne terapije ako je moguće i privremeno ukidanje terapije „checkpoint inhibitorima“, u pacijenata s COVID-19 (Boettler i sur., 2020). APASL savjetuje odgodu elektivne transplantacije i resekcije HCC te nastavak lokoregionalne terapije i terapije inhibitorima tirozin kinaze, ali u rjeđim intervalima (4-6 tjedana) (APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020).



## 7. Učinak COVID-19 na pacijente s jetrenim presatkom

Transplantirani pacijenti ubrajaju se u rizičnu skupinu za razvoj teškog oblika COVID-19 (Williamson i sur., 2020).

Jedan od temelja hipoteze potencijalno većeg rizika ove skupine pacijenata je spoznaja da je ACE-2 marker regeneracije jetre (Sahin i sur., 2020). Povišena ekspresija pripisuje se aktivnosti kolangiocita, tj. njihovoj proliferaciji i diferencijaciji. Povišena ekspresija ACE-2 mogla bi pacijente činiti osjetljivijima na infekciju SARS-CoV-2. To je osobito važno kod transplantacije jetre sa živih donora, gdje dolazi do regeneracije jetre i u donora i u primatelja, što ih u ranoj postoperativnoj fazi čini osjetljivijima (Sahin i sur., 2020).

Mogući uzrok povećanog rizika su mnoštvo komorbiditeta, koje ti pacijenti najčešće imaju, dugotrajna imunosupresivna terapija te interakcija lijekova (Domínguez-Gil i sur., 2021; Miarons i sur., 2021; Rauber i sur., 2021; Sharma i sur., 2021).

Istraživanje Rauber i suradnika navodi da pacijenti s jetrenim presatkom predstavljaju visokorizičnu skupinu za razvoj teškog oblika COVID-19 s obzirom da, prema ovom istraživanju, 46,1% njih ima dva ili više rizična čimbenika, koji obuhvaćaju hipertenziju, pretilost, dijabetes i leukopeniju (Rauber i sur., 2021).

Prema španjolskom iskustvu, studije na COVID-19 transplantiranim pacijentima uključivale su većinom osobe starije od 60 godina, s jednim ili više komorbiditeta. Jedna trećina razvila je tešku kliničku sliku, a mortalitet je bio 15%–20%. Važno je napomenuti da je mortalitet, standardiziran prema dobi i spolu, bio sličan, ili čak niži, u transplantiranih, nego u općoj populaciji. Kao rizični faktori pokazali su se starija dob, muški spol, dispneja i komorbiditeti (Domínguez-Gil i sur., 2021).

Studija Webb i suradnika, koja je obuhvatila 151 odraslog pacijenta s jetrenim presatkom (medijan starosti 60 godina (interkvartilni raspon; IQR: 47-66), 68% M, 32% Ž) i 627 kontrola (medijan starosti 73 godine (IQR: 44-84), 52% M, 48% Ž), utvrdila je da se skupine nisu razlikovale prema udjelu hospitaliziranih pacijenata i pacijenata s potrebom

za intenzivnim liječenjem. S druge strane, liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) i invazivna ventilacija bile su češće u transplantiranih pacijenata. Analiza nakon prilagodbe po dobi, spolu, koncentraciji kreatinina, pretilosti, hipertenziji i etnicitetu, pokazala je da transplantacija jetre nije statistički značajno povećala mortalitetni rizik u oboljelih od COVID-19 (razlika rizika bila je 1,4%). Dob, razina serumskog kreatinina i maligne bolesti, izuzev raka jetre, u tom su istraživanju bili povezani sa smrtnosti među transplantiranim pacijentima oboljelima od COVID-19 (Webb i sur., 2020). Transplantacija jetre nije neovisni faktor povezan s mortalitetom od COVID-19 (Webb i sur., 2020), ali su transplantirani pacijenti, zbog češće učestalosti komorbiditeta, pod povećanim rizikom (Rauber i sur., 2021).

Studija Miarons i suradnika obuhvatila je 46 pacijenata s presatkom solidnog organa i 166 kontrola. Skupine su standardizirane prema spolu, dobi i dobno prilagođenom Charlsonovom indeksu, kako razlike u komorbiditetima ne bi imale utjecaj na rezultat, tj. kako ne bi došlo do sustavne pogreške. Transplantirani su pacijenti, hospitalizirani uslijed COVID-19, pokazali trend prema višem mortalitetu u usporedbi s kontrolama, iako nije utvrđena statistička značajnost. Smrtnost je bila 37% među transplantiranim pacijentima i 22,9% među kontrolama ( $P=0,51$ ) (Miarons i sur., 2021).

Dugotrajna primjena immunosupresivne terapije navodi se kao jedan od mogućih uzroka povećanog rizika za razvoj teške kliničke slike COVID-19 među transplantiranim pacijentima, no pojedine studije navode i protektivni učinak immunosupresivne terapije. Uočena je povezanost doze pojedinih immunosupresiva s ishodom bolesti. Immunosupresija mikofenolatom i immunosupresija bez takrolimusa bile su povezane s lošijim ishodom. Podaci sugeriraju da immunosupresija bez mikofenolata nema utjecaj na povećani rizik od teškog oblika COVID-19 (Domínguez-Gil i sur., 2021). U pacijenata s jetrenim presatkom, oboljelih od COVID-19, predlaže se ukidanje immunosupresivne terapije mikofenolatom, uz potencijalnu zamjenu kortikosteroidima. U srednje teškim slučajevima predlaže se redukcija, ali ne i potpuno ukidanje immunosupresivne terapije. Immunosupresivna terapija može se postepeno ponovno uvesti 7-15 dana nakon regresije simptoma i radiološki vidljivih plućnih lezija, uz negativan RT-PCR test obriska nazofarinksa (Domínguez-Gil i sur., 2021).

U immunosuprimiranih pacijenata, s teškom kliničkom slikom infektivne bolesti, uobičajeno je reducirati immunosupresivnu terapiju. Postoji bojazan da bi takav pristup mogao pogodovati hiperinflamaciji, oštećenju pluća i ukupno većoj smrtnosti od COVID-19. Također, postoji opasnost za odbacivanje presatka (Miarons i sur., 2021). Immunosupresivna terapija u transplantiranih pacijenata mogla bi imati protektivni učinak na razvoj ARDS-a (Miarons i sur., 2021). Transplantirani pacijenti imali su slabiji upalni odgovor, nego pacijenti u kontrolnoj skupini, na što upućuje broj limfocita, razina IL-6 te CRP. U usporedbi s kontrolnom skupinom, transplantirani pacijenti imali su nižu razinu IL-6 tjedan dana od početka hospitalizacije te nižu incidenciju ARDS-a. Naglašeno je da bi immunosupresivna terapija u transplantiranih pacijenata mogla atenuirati hiperinflamatorni odgovor, koji je čest u COVID-19, i imati protektivni učinak na razvoj ARDS-a (Miarons i sur., 2021). Uporaba takrolimusa imala je nezavisni pozitivni utjecaj na preživljenje (HR: 0.55; 95% CI: 0.31-0.99) (Belli i sur., 2021). Primjena sustavnih kortikosteroida u svrhu immunosupresije također bi mogla imati blagotvoran učinak na ishod COVID-19, na što upućuje činjenica da su se kortikosteroidi pokazali učinkovitima u terapiji teškog oblika COVID-19 (Domínguez-Gil i sur., 2021).

Mnogi lijekovi koji se ispituju za terapiju COVID-19 mogu uzrokovati interakcije s trajnom immunosupresivnom terapijom transplantiranih pacijenata i dovesti do neželjenih nuspojava koje mogu dodatno pogoršati kliničku sliku bolesti (Domínguez-Gil i sur., 2021; Miarons i sur., 2021; Sharma i sur., 2021). Takrolimus je bio najčešći immunosupresiv uključen u interakcije i činio je 65 (61,3%) analiziranih interakcija. Everolimus je bio uključen u 11,3% interakcija. Kortikosteroidi koji se koriste u svrhu immunosupresije, također mogu interagirati s antivirusnim lijekovima, ali su interakcije znatno rjeđe i manjeg rizika u usporedbi s interakcijama inhibitora kalcineurina i mTOR inhibitora. Prednizolon je bio uključen u 11,3% interakcija. Među lijekovima koji se koriste za pacijente oboljele od COVID-19, lopinavir/ritonavir (LPV/r) je bio najčešće uključen u interakcije (42,4% interakcija) (Miarons i sur., 2021). Istovremena primjena LPV/r (koji su snažni CYP3A4 i glikoprotein P inhibitori) s inhibitorima kalcineurina ili mTOR inhibitorima može dovesti do interakcija te porasta serumske koncentracije immunosupresiva i posljedične toksičnosti (Domínguez-Gil i sur., 2021). U transplantiranih pacijenata opaženo je značajno povišenje serumske razine kreatinina, što se može pripisati supratereputskim razinama

takrolimusa. Koncentracije takrolimusa bile su supratherapeutske ( $\geq 10$  ng / ml) pri prijemu u 8 od 41 bolesnika na liječenju takrolimusom (19,5%), nakon 48 sati u 13 (43,3%, N = 30), nakon tjedan dana u 10 (31,3%, N = 32), a nakon 2 tjedna u 2 (7,1%, N = 28) bolesnika (Miarons i sur., 2021). Stoga se u pacijenata na terapiji LPV/r savjetuje snižavanje doze takrolimusa i praćenje njegove serumske koncentracije kako ne bi došlo do akutnog bubrežnog zatajenja (Domínguez-Gil i sur., 2021; Hamid i sur., 2021; Miarons i sur., 2021; Mohammed i sur., 2021). Terapija hidroksiklorokinom povezana je s većom smrtnosti u transplantiranih pacijenata, ali ne i u netransplantiranih, što upućuje da je negativni utjecaj posljedica interakcija s imunosupresivnim lijekovima (Sharma i sur., 2021).

Zbog mogućih interakcija lijekova važno je prilagoditi imunosupresivnu terapiju u pacijenata koji primaju antivirusnu terapiju za COVID-19 (Domínguez-Gil i sur., 2021). U 71,7% transplantiranih pacijenata imunosupresivi su ukinuti ili reducirani zbog potencijalnih ili dokazanih interakcija (Miarons i sur., 2021).

## **8. Učinak pandemije COVID-19 na program transplantacije jetre**

Pandemija COVID-19 uzrokovala je krizu zdravstvenih sustava diljem svijeta. Zbog velikog broja teško oboljelih pacijenata, koji su postali prioritetna skupina za zbrinjavanje, pojavio se manjak raspoloživih kapaciteta za sve druge pacijente (Di Sandro i sur., 2021; Lembach i sur., 2020; Reddy i sur., 2020). Osim manjka ležajeva, koji se osobito osjetio u JIL, pojavio se i manjak raspoloživog osoblja, ponajviše medicinskih sestara, anesteziologa, pulmologa i infektologa, koji su potrebni za kvalitetno pružanje skrbi pacijentima oboljelima od COVID-19 (Di Sandro i sur., 2021). Dodatni manjak resursa, javlja se zbog potrebe za izolacijom pacijenata, ali i osoblja, koje postaje neraspoloživo, u slučaju rizičnog kontakta sa zaraženim pacijentima (Domínguez-Gil i sur., 2021). Nadalje, u vrijeme početka pandemije, zbog brzog širenja novog, nepoznatog virusa, predlagala se odgoda redovnih pregleda i elektivnih operacija, kao i programa probira (Hamid i sur., 2021; Mohammed i sur., 2021). Zbog svega toga, dostupnost zdravstvene

njege bila je ograničena za sve pacijente, a osjetila se i na području transplatacijske medicine (Di Sandro i sur., 2021).

O utjecaju pandemije COVID-19 na različite aspekte transplantacijskih programa diljem svijeta objavljeno je više studija.

Di Sandro i suradnici objavili su podatke za četiri regije na sjeveru Italije, u kojima se odvija najveći dio talijanskog programa transplantacije jetre: Lombardija, Veneto, Pijemont, Emilia-Romagna (LoVePiER). Upravo su te talijanske regije bile najviše zahvaćene prvim valom pandemije COVID-19, s više od pola ukupnog broja ležajeva u jedinicama intenzivne skrbi koji su bili iskorišteni za pacijente oboljele od COVID-19 (Di Sandro i sur., 2021). U ožujku 2020. godine u Italiji je zabilježen pad broja transplantacija jetre (LT, eng. liver transplantation) za 35% u usporedbi s istim periodom 2019. godine i trendom koji je postojao u siječnju i veljači 2020. godine. U ožujku 2020. godine smanjio se i broj dostupnih donora u LoVePiER i u cijeloj Italiji. Prije početka pandemije, 2019. godine, u LoVePiER, dostupnost donora bila je 52,7 donora/milijun stanovnika, dok je u prvoj polovici 2020. godine bila 47,9 donora/milijun stanovnika. Jedan od uzroka smanjenog broja donora je manji broj dijagnoza moždane smrti, što je djelomično uslijed izolacije i smanjenog broja trauma, ali i zbog slabije dostupnosti zdravstvenog sustava i većeg broja osoba preminulih, od kardiovaskularnih uzroka, kod kuće (Di Sandro i sur., 2021). Vjerojatnost da će pacijent na listi 1. ožujka 2020. godine biti transplantiran unutar prve godine iznosila je 64%, što je znatno manje u usporedbi s 80% u vremenu prije pandemije. Nadalje, pretpostavljeni rizik ispadanja s liste iznosio je 7% u razdoblju od godinu dana i 13% u razdoblju od dvije godine, u usporedbi s 5% i 8% za ista razdoblja u vrijeme prije početka pandemije (Di Sandro i sur., 2021).

U Španjolskoj je također zabilježen značajan pad broja transplantacija solidnih organa za vrijeme prvog vala pandemije COVID-19. U periodu od siječnja do rujna 2020. godine zabilježen je pad broja donacija s preminulih donora za 26% i pad ukupnog broja transplantacija solidnih organa za 22% u odnosu na isti period 2019. godine. Najveći pad zabilježen je u travnju 2020. godine (Domínguez-Gil i sur., 2021).

Lembach i suradnici izvijestili su o aktivnosti programa transplantacije jetre u „The Birmingham Liver Unit“ u Ujedinjenom Kraljevstvu, koji je jedan je od najvećih europskih

transplantacijskih centara s 230 transplantacija u odraslih i 25-30 transplantacija u djece, godišnje (Lembach i sur., 2020). Zbog pandemije COVID-19, sva transplantacijska aktivnost, osim iznimno hitnih slučajeva, ukinuta je 27. ožujka 2020. godine. Nakon 6. travnja transplantacijska aktivnost se nastavila uz detaljno praćenje svih smjernica transplantacijskih društava i same ustanove kako bi se uz veliki oprez osiguralo sigurno okruženje za pacijente i osoblje. Između 13. travnja i 17. svibnja provedeno je 17 transplantacija jetre, a prva je bila iznimno hitna transplantacija za akutno zatajenje jetre. Rutinska aktivnost nastavila se 11. svibnja i broj provedenih transplantacija vratio se na razinu prije pandemije (Lembach i sur., 2020).

Utjecaj pandemije na program transplantacije jetre u 22 transplantacijska centra u Italiji istražili su Gruttadauria i suradnici te izvijestili je da je došlo do smanjenja ambulantnih pregleda u procesu pretransplantacijske evaluacije u 68% transplantacijskih centara te u procesu posttransplantacijskog praćenja pacijenata u svim ispitivanim centrima, u periodu od 15. veljače do 15. ožujka 2020. godine (Gruttadauria i sur., 2020). Studija je utvrdila i smanjenje broja provedenih transplantacija u sjeverno-centralnoj makroregiji, u prva dva tjedna ožujka 2020. godine u usporedbi s istim vremenom 2018. i 2019. godine (23 LT u usporedbi s 39 u 2018. i 60 u 2019. godini). S druge strane, aktivnost transplantacijskih centara u južno-centralnoj makroregiji nije bila smanjena. To upućuje da je aktivnost transplantacijskih centara povezana s brojem i težinom slučajeva, jer je sjeverna Italija bila jedna od pandemijom najzahvaćenijih područja u početku pandemije (Gruttadauria i sur., 2020).

Koristeći javno dostupne podatke u incidenciji COVID-19 po glavi stanovnika u pojedinim državama SAD-a, Strauss i suradnici svrstali su države u one s niskom, srednjom, visokom i vrlo visokom incidencijom COVID-19 u vremenskim periodima od 15. ožujka do kraja travnja, u svibnju, u lipnju, u srpnju te u kolovozu 2020. godine. Državama s niskom incidencijom smatrane su one koje su imale 0-3 COVID-19 novooboljelih na 100.000 stanovnika u danu, državama sa srednjom incidencijom smatrane su one koje su imale 4-7 COVID-19 oboljelih na 100.000 stanovnika u danu, državama s visokom incidencijom 8-11 COVID-19 oboljelih na 100.000 stanovnika u danu, te državama s vrlo visokom incidencijom one koje su imale >11 COVID-19 oboljelih na 100.000 stanovnika u danu.

Nadalje, koristeći „Scientific Registry of Transplant Recipients“, Strauss i suradnici usporedili su podatke o broju registracija na LT listu čekanja, mortalitetu pacijenata na listi te broju provedenih transplantacija jetre s preminulih (DDLT, engl. deceased donor liver transplant) i živih donora (LDLT, engl. living donor liver transplant) za navedene vremenske periode s odgovarajućim mjesečnim kontrolnim podacima prije pandemije. Na početku epidemije u SAD-u, u ožujku i travnju broj registracija na LT listu čekanja značajno se statistički smanjio u državama sa srednjom, visokom i vrlo visokom incidencijom COVID-19. U svibnju se broj registracija na LT listu čekanja značajno statistički smanjio čak i u državama s niskom incidencijom. Ukupno u SAD-u broj registracija u svibnju pao je na 79% od broja uobičajenog u kontrolnom pred-COVID-19 razdoblju. No, od lipnja 2020. godine vidljiv je oporavak sustava i broj prijavljenih uglavnom se vratio u normalu. Broj smrtnih slučajeva pacijenata na listi čekanja bio je značajno povišen (59%) samo na početku epidemije u ožujku i travnju u državama s vrlo visokom incidencijom COVID-19. Od svibnja 2020. godine na dalje nije bilo povećanja smrtnih slučajeva pacijenata na listi čekanja. Broj DDLT u SAD-u značajno se smanjio u ožujku i travnju u državama s visokom (59% predepidemijske aktivnosti) i vrlo visokom (66% predepidemijske aktivnosti) incidencijom COVID-19 slučajeva. DDLT program bio je manje pogođen nego LDLT te se oporavio već u svibnju (Strauss i sur., 2021). Broj LDLT bio je značajno smanjen u SAD-u od sredine ožujka do kraja svibnja. Broj LDLT u državama s vrlo visokom incidencijom COVID-19 oboljelih bio je na 35% od uobičajenog broja u ožujku i travnju i na 32% uobičajenog broja u svibnju. Manji stupanj organiziranosti na početku epidemije (u ožujku i travnju) vidljiv je i iz podatka da je broj LDLT bio nizak i u državama s malom incidencijom COVID-19, a u državama s visokom incidencijom je LDLT program bio privremeno odgođen.

Studija Reddy i suradnika pratila je aktivnost programa transplantacije jetre u šest centara u tri države, SAD-u, UK-u i Indiji (2 centra u svakoj državi), u razdoblju od 17. veljače do 17. svibnja 2020. godine (Reddy i sur., 2020). Utvrđen je značajan pad u doniranju organa i transplantaciji jetre u sve tri države. Smanjenje aktivnosti centara bilo je do 25% u SAD-u i čak do više od 80% u UK-u i Indiji. Smanjenje aktivnosti većinom je bilo razmjerno zahvaćenosti područja pandemijom, no broj transplantacija bio je smanjen i u manje zahvaćenim regijama. U SAD-u je smanjenje aktivnosti transplantacijskih centara počelo

nakon trećeg tjedna u ožujku te je u New Yorku koincidiralo s eksponencijalnim rastom broja COVID-19 slučajeva, no značajni pad aktivnosti transplantacijskih centara zabilježen je i u regijama koje su bile relativno pošteđene pandemije, što upućuje na povećani oprez i uvođenje mjera predostrožnosti. U UK-u pad transplantacijske aktivnosti započeo je u ožujku te je najizraženiji bio početkom travnja. Aktivnost je bila ograničena samo za hitne slučajeve. U bolnici „Kings College Hospital“ u Londonu, 90% smještajnih kapaciteta u jedinicama intenzivne skrbi bilo je iskorišteno za potrebe pacijenata hospitaliziranih uslijed COVID-19 (Reddy i sur., 2020). U Birminghamu, koji je bio pošteđen inicijalnog udara pandemije, program se uspio održavati sve do kraja ožujka, no nakon toga broj transplantacija znatno se smanjio porastom broja COVID-19 slučajeva. U Indiji pad broja transplantacija započeo je početkom ožujka te je u trećem tjednu ožujka došlo do gotovo potpunog prekida provedbe transplantacija, unatoč tome što broj COVID-19 slučajeva nije bio visok do mjere da popuni kapacitete jedinica intenzivnog liječenja. Uzrok tome bio je „lockdown“ na nacionalnoj razini i ograničena mogućnost testiranja na COVID-19. Prema kraju istraživanja, sredinom svibnja, nazirao se oporavak transplantacijskog programa. U SAD-u se transplantacijska aktivnost znatno poboljšala u Texasu, što je uključivalo i nastavak transplantacija sa živih donora, dok je u New Yorku, koji je bio jače pogođen pandemijom, aktivnost i dalje bila ograničena samo na hitne slučajeve. U UK-u transplantacijska aktivnost poboljšala se u oba centra, s porastom broja preminulih donora uz ograničen nastavak transplantacijske aktivnosti sa živih donora. Poboljšanju aktivnosti značajno je pridonijelo smanjenje pritiska na jedinice intenzivnog liječenja i lakši pristup testiranju donora na COVID-19, koji je bio ograničen na početku prvog vala pandemije. Prema kraju istraživanja, u Indiji je nekoliko centara nastavilo s LDLT, u slučajevima pacijenata s visokim rizikom nakon obaveznog testiranja donora i primatelja. Unatoč tome, DDLT puno se sporije oporavljala te je prva donacija zabilježena krajem istraživanja, nakon stanke od šest tjedana. Važno je napomenuti i da je u vrijeme prije pandemije 80% transplantacija u Indiji bilo sa živih donora, dok su u SAD-u i UK-u većinu činile transplantacije s preminulih donora (Reddy i sur., 2020).

U SAD-u je pod utjecajem pandemije COVID-19 došlo do pada broja preminulih donora od veljače (n=1083) do ožujka (n=964) 2020. godine za 11% što je rezultiralo smanjenjem broja provedenih transplantacija za 24,7% (738 u veljači i 556 u ožujku) u usporedbi s



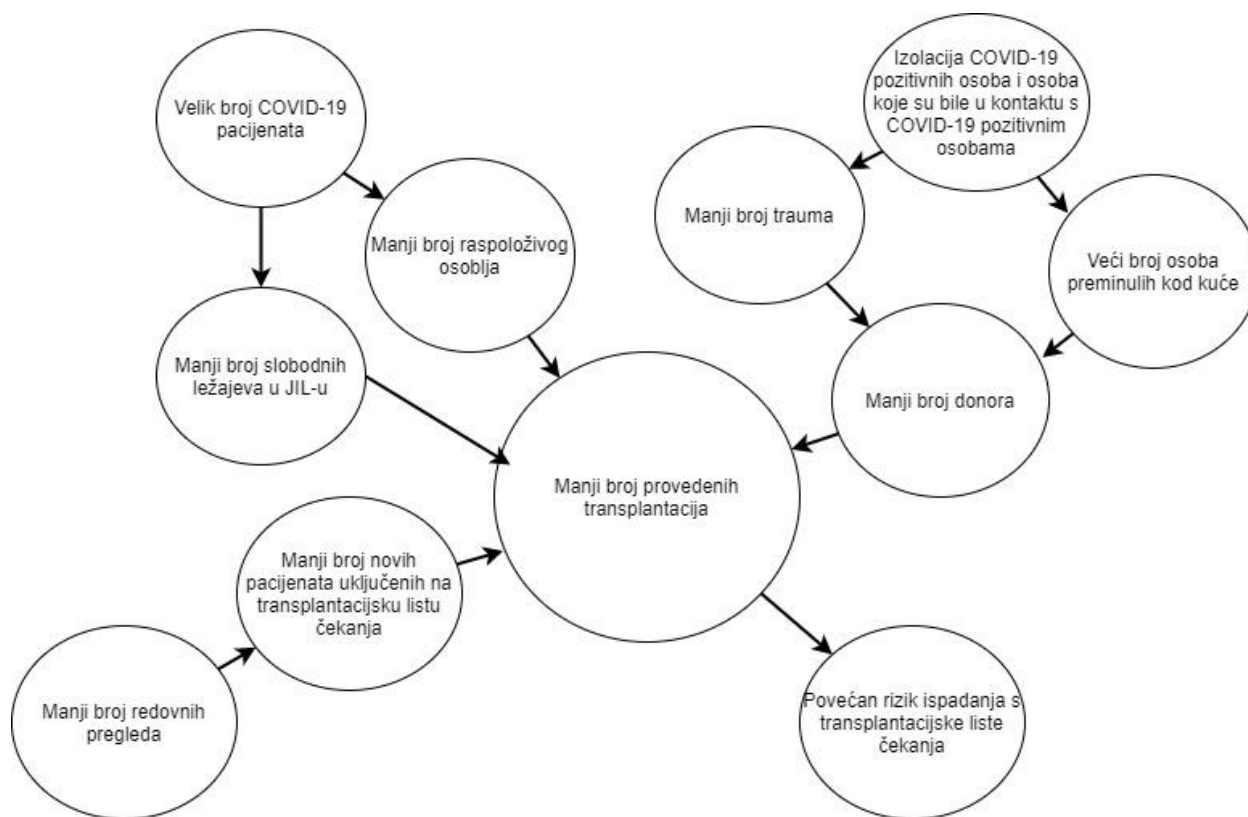
istim periodom 2019. godine kada se broj preminulih donora povećao za 21,3%, a broj transplantacija za 21% u razdoblju od veljače do ožujka (Agopian i sur., 2020). Promjene u regionalnom broju donora 2019. godine korelirale su s promjenama u broju provedenih transplantacija, dok je 2020. godine ta korelacija bila znatno slabija (Agopian i sur., 2020). To ukazuje da manji broj donora nije jedini čimbenik smanjenog broja provedenih transplantacija.

U UK-u je pedijatrijski program transplantacije jetre uspješno provoden, unatoč znatnom smanjenju aktivnosti transplantacijskog programa odraslih, koje se očituje iz smanjenog broja donora, smanjenog broja dostupnih presadaka i smanjenog broja provedenih transplantacija. Broj jetrenih presadaka, dostupnih na nacionalnoj razini, smanjilo se s 30-40/tjedan na <10/tjedan, tijekom prvog vala pandemije u ožujku i travnju (Grammatikopoulos i sur., 2021). Unatoč tome, pedijatrijski transplantacijski program uspio je opstati. Broj provedenih pedijatrijskih transplantacija jetre za vrijeme pandemije usporediv je s brojem provedenih u vremenu prije pandemije, točnije od 2016. godine. Od ožujka do studenog provedeno je 58 elektivnih i 13 hitnih transplantacija jetre u djece. Zabilježen je i slučaj djevojčice dijagnosticirane s Wilsonovom bolesti koja se prezentirala sa zatajenjem jetre te dobila COVID-19 dok je bila na listi. Djevojčica je transplantirana ubrzo nakon što je postala negativna na COVID-19 (Grammatikopoulos i sur., 2021).

Uzroci slabije aktivnosti transplantacijskog sustava u vrijeme pandemije su višestruki (slika 1.). Očiti utjecaj imala je preopterećenost bolničkih kapaciteta pacijentima oboljelima od COVID-19, što se posebno odrazilo na jedinice intenzivnog liječenja (Di Sandro i sur., 2021; Reddy i sur., 2020). Nadalje, osim manjka ležajeva, javio se i manjak osoblja, što zbog angažiranosti u skrbi COVID-19 pacijenata, što zbog potrebe za izolacijom (Di Sandro i sur., 2021; Domínguez-Gil i sur., 2021). Nadalje, preporuke su savjetovale provođenje samo hitnih pregleda i postupaka te se stoga smanjio i broj redovnih pregleda i pretransplantacijskih evaluacija (Gruttadauria i sur., 2020), što je za posljedicu imalo manji broj novih registracija na transplantacijsku listu i dulje vrijeme potrebno za uvrštavanje (Strauss i sur., 2021). Nadalje, utjecaj pandemije osjetio se i u

smanjenju broja dostupnih donora i presađaka (Di Sandro i sur., 2021; Reddy i sur., 2020).

Sve navedeno utjecalo je na smanjenje broja provedenih transplantacija (Di Sandro i sur., 2021; Gruttadauria i sur., 2020; Lembach i sur., 2020; Reddy i sur., 2020; Strauss i sur., 2021). Utjecaj pandemije značajnije je utjecao na LDLT, nego na DDLT program (Reddy i sur., 2020; Strauss i sur., 2021), osim u državama u kojima je i prije pandemije LDLT program bio zastupljeniji nego DDLT (Reddy i sur., 2020). Manji broj provedenih transplantacija posljedično je utjecao i na povećanje rizika ispadanja s transplantacijske liste čekanja te povećanje mortaliteta pacijenata na listi (Strauss i sur., 2021).



Slika 1. Čimbenici smanjenog broja provedenih transplantacija u vrijeme pandemije COVID-19.

Unatoč značajnom smanjenju transplantacijske aktivnosti u početku pandemije, ponajviše u ožujku i travnju 2020. godine, većina transplantacijskih programa brzo se

oporavila. Regije u kojima je na početku pandemije incidencija COVID-19 bila veća, bile su značajnije pogođene krizom u zdravstvenom sustavu nego regije u kojima se incidencija COVID-19 povećala nešto kasnije. To govori u prilog dobroj prilagodbi transplantacijskog sustava na uvjete pandemije (Strauss i sur., 2021). Uspješnoj prilagodbi pridonijelo je, s vremenom, bolje poznavanje virusa SARS-CoV-2 i bolesti koju uzrokuje te, svakako, donošenje smjernica.

## 8.1. Preporuke za uspješno provođenje transplantacijskog programa u vrijeme pandemije

U vrijeme pandemije transplantacijski program suočio se s mnogim izazovima. S ciljem osiguranja skrbi svim pacijentima i kvalitetnog funkcioniranja transplantacijskog programa, uz minimalan rizik zaraze pacijenata i osoblja SARS-CoV-2 virusom, donesene su smjernice i preporuke za osoblje i pacijente.

Američko, europsko i azijsko društvo za istraživanje jetrenih bolesti donijeli su smjernice za zbrinjavanje pacijenata s kroničnim jetrenim bolestima i transplantiranih pacijenata u vrijeme pandemije, kao i preporuke za provođenje transplantacija (Boettler i sur., 2020; Fix i sur., 2020; APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020). Osim većih društava, koja su davala smjernice, preporuke su se donosile i na nacionalnoj razini te na razini ustanova, što je često ovisilo i o epidemiološkoj situaciji (Domínguez-Gil i sur., 2021; Reddy i sur., 2020).

U okolnostima pandemije savjetuje se provoditi samo hitne zahvate (Hamid i sur., 2021; Sahin i sur., 2020). Svjetska zdravstvena organizacija preporuča uvrštavanje na transplantacijsku listu ograničiti na pacijente s lošom kratkoročnom prognozom, tj. na pacijente s visokim „MELD scoreom“, akutnim zatajenjem jetre i HCC-om koji zadovoljava Milanske kriterije (Hamid i sur., 2021).

Svim pacijentima na transplantacijskoj listi savjetuje se socijalna distanca, redovna higijena ruku i nošenje maske za lice (Domínguez-Gil i sur., 2021; Lembach i sur., 2020; APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020). Ukućani pacijenata na transplantacijskoj listi

također se trebaju pridržavati svih propisanih mjera, kako bi se izbjeglo širenje COVID-19 (Domínguez-Gil i sur., 2021). Jedan od načina smanjenja rizika prijenosa COVID-19 je i pretransplantacijska i posttransplantacijska telemedicinska obrada pacijenata (Fix i sur., 2020; Mohammed i sur., 2021).

Prije eksplantacije organa donora, potrebno je donora testirati na COVID-19 iz obriska nazofarinksa i CT-om prsnog koša te se preporuča izbjegavati transplantaciju organa COVID-19 pozitivnih donora (Boettler i sur., 2020; Fix i sur., 2020; APASL Covid-19 Task Force i sur., 2020). Važno je i primatelje organa testirati na COVID-19 te anamnestički utvrditi potencijalnu izloženost COVID-19 pozitivnim osobama. U SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata preporuča se odgoda transplantacije minimalno 14-21 dan nakon prestanka simptoma i jednog ili dva negativna SARS-CoV-2 RT-PCR testa (Fix i sur., 2020). S ciljem sprječavanja širenja zaraze savjetuje se hitne operativne zahvate provoditi u strogo izoliranim uvjetima, u ventiliranim prostorijama, s minimalnim brojem osoblja (Sahin i sur., 2020).

Dok jedni savjetuju da bi LDLT mogla biti nužna za nastavak transplantacijskih programa u vrijeme pandemije, kada se pojavio osjetni manjak preminulih donora (Di Sandro i sur., 2021), drugi savjetuju odgodu LDLT (Boettler i sur., 2020; Domínguez-Gil i sur., 2021; Hamid i sur., 2021). Nastavak LDLT programa može se razmotriti u regijama gdje LDLT inače čini većinu transplantacija (Hamid i sur., 2021; Reddy i sur., 2020).

Važno je svaki slučaj razmatrati individualno i procijeniti omjer dobrobiti i rizika (Domínguez-Gil i sur., 2021). Također, važno je naglasiti da su se i same preporuke mijenjale tijekom pandemije, što zbog promjena u epidemiološkoj situaciji, što zbog boljeg poznavanja virusa SARS-CoV-2 i bolesti te su utjecale na uspješnu organizaciju zdravstvene skrbi koja je omogućila nastavak transplantacijskih programa. Podložnost preporuka promjenama vidimo iz primjera Manzia i suradnika, u kojem je izmjena preporuka pacijentici omogućila ponovno uvrštavanje na listu te je pacijentica uspješno transplantirana (Manzia i sur., 2021).

## 8.2. Primjeri transplantacija provedenih u pacijenata oboljelih od COVID-19

Do siječnja 2021. godine nije zabilježen niti jedan slučaj prijenosa COVID-19 s donora na primatelja (Domínguez-Gil i sur., 2021). Unatoč preporukama o odgodi transplantacija u oboljelih od COVID-19, u hitnim slučajevima javila se potreba za njihovim provođenjem te je temeljem uspješno provedenih transplantacija donesen zaključak da COVID-19 nije apsolutna kontraindikacija za transplantaciju (Yohanathan i sur., 2021). Zabilježeni su slučajevi transplantacija u COVID-19 pozitivnih primatelja (Rouphael i sur., 2021; Yohanathan i sur., 2021) te slučaj transplantacije s COVID-19 pozitivnim primateljem i donorom (Manzia i sur., 2021).

Yohanathan i suradnici opisali su slučaj 18-godišnje, do tada zdrave, Afroamerikanke, oboljele od COVID-19, koja se prezentirala s akutnim zatajenjem jetre i bubrega. Unazad tri dana od prijema pacijentica je imala povišenu temperaturu, mučninu i povraćanje, dijareju, epigastričnu bol te je na dan prijema počela osjećati zaduhu. Laboratorijski nalazi pokazali su hemolitičku anemiju, ALP/bilirubin <4, AST/ALT >2,2, povišen bakar u serumu i nisku razinu urata. Postavljena je dijagnoza akutne Wilsonove krize, no nije moguće isključiti niti COVID-19 kao uzrok akutnog zatajenja. Šesnaest dana nakon početka simptoma, tj. 13 dana od prijema, unatoč i dalje pozitivnom RT-PCR testu na SARS-CoV-2, bila je uvrštena na transplantacijsku listu s MELD scoreom 53 i statusom 1a, što označava fulminantno zatajenje jetre s očekivanim preživljenjem bez transplantacije kraćim od tjedan dana. Dan nakon uvrštavanja na listu, tj. 17 dana od početka simptoma, pacijentica je transplantirana, presatkom jetre s preminulog donora. Odmah je primila imunosupresivnu terapiju basiliximabom i kortikosteroidima te antivirusnu terapiju remdesivirom. Terapija remdesivirom odgođena je preoperativno zbog jetrenog i bubrežnog zatajenja, no postoperativno je odlučeno da rizik od COVID-19 nadmašuje rizik povišenih jetrenih enzima i bubrežnog zatajenja te je remdesivir uveden u terapiju. Imunosupresivna terapija takrolimusom primjenjena je tri dana nakon operacije. Pacijentica je postala COVID-19 negativna 27 dana nakon pojave simptoma, tj. 10 dana

nakon transplantacije, te je 36 dana nakon pojave simptoma, tj. 19 dana nakon transplantacije, primijenjena i terapija mikofenolat mofetilom, koja se nije ranije uvela zbog povezanosti s lošijim ishodom COVID-19. Pacijentica je imala i miopatiju s miozinozom i denervacijskom atrofijom te izrazito povišen serumski kreatinin, što također može biti posljedica COVID-19. Stanje se stabiliziralo te je otpuštena na kućnu njegu 39 dana nakon početka simptoma, tj. 22 dana nakon transplantacije. Tri mjeseca po transplantaciji, pacijentica je postigla gotovo potpuni oporavak (Yohanathan i sur., 2021).

Rouphael i suradnici opisali su slučaj 27-godišnje Afroamerikanke s anamnezom segmentalne glomerularne skleroze, koja se prezentirala s mučninom i povraćanjem te abdominalnim bolovima koji se šire u prsni koš unazad dva tjedna. Pacijentica je zbog bolova popila >50 tableta paracetamola u razdoblju od 3-4 dana. Pacijentica je bila pozitivna na SARS-CoV-2, no s obzirom da je u kontaktu sa zaraženom osobom bila unazad šest tjedana od prijema, te je u anamnezi navela kašalj u proteklom razdoblju, koji sada više nije prisutan, pozitivan COVID-19 test ukazuje na nisku razinu virusne RNA. Stanje pacijentice prilikom prijema bilo je stabilno, no naglo se pogoršalo dva dana kasnije, unatoč infuzijama N-acetilcisteina. Pacijentica je razvila akutno zatajenje jetre s hepatičkom encefalopatijom i moždanim edemom. Pogoršala se i funkcija bubrega i pacijentica je postala oligurična te joj je bila potrebna renalna nadomjesna terapija. Pacijentica je imala visoke razine jetrenih enzima, bilirubina, amonijaka, INR, laktata te D-dimera, kao i IL-6. Također, utvrđena je apsolutna limfocitopenija, trombocitopenija te hipoalbuminemija. Zbog stanja šoka, koji se razvio drugi dan po prijemu primala je visoke doze vazopresora, zbog čega je transplantacija bila kontraindicirana te je bila potrebna izmjena plazme velikog volumena, nakon čega je pacijentica pokazivala manju potrebu za vazopresorima te je razina INR pala sa 6,3 na 1,2, što je omogućilo daljnju evaluaciju s ciljem uvrštavanja na transplantacijsku listu. Test na SARS-CoV-2 ponovljen je 2 dana nakon inicijalnog testa te je bio negativan. Pacijentica je uvrštena na listu sa statusom 1a te je transplantirana jedan dan nakon uvrštavanja na listu. Postoperativno je uvedena imunosupresivna terapija takrolimusom i kortikosteroidima, a primijenjena je i COVID-19 konvalescentna plazma. Testovi jetrene funkcije poboljšali su se postoperativno te je

pacijentica otpuštena na kućnu njegu 27 dana nakon transplantacije (Rouphael i sur., 2021).

Manzia i suradnici opisali su slučaj COVID-19 pozitivne pacijentice, koja je primila jetru COVID-19 pozitivnog donora. Radi se o 35-godišnjoj pacijentici s cirozom kao posljedicom kroničnog HBV/HDV hepatitisa (MELD score=32), koja je imala prisutna neutralizacijska SARS-CoV-2 protutijela (titar 320). Pacijentica je pet dana nakon uvrštavanja na listu rutinski testirana na COVID-19 te je bila pozitivna. Pacijentica nije imala respiratorne simptome, no CT je pokazao „ground glass“ pneumoniju te je stoga isključena s liste. Po dolasku novih smjernica talijanskog nacionalnog transplantacijskog centre, koje odobravaju transplantaciju organa, čija narušena funkcija ugrožava život, u pacijenata trenutno i prethodno oboljelih od COVID-19, ponovno je uvrštena na listu s MELD scoreom 29. Stanje se unutar jednog tjedna pogoršalo s porastom ukupnog bilirubina na 36,8mg/dL i MELD scoreom 32 te je bila uvrštena na listu sa statusom 1. Jedan dan poslije pacijentica je primila presadak jetre. Donor je bila preminula 65-godišnja pacijentica, koja se pokazala pozitivna na COVID-19 tijekom postupka probira donora, iako prethodno nije imala prisutne simptome. Transplantacija je bila uspješna i prošla je bez značajnih komplikacija. Postoperativno, pacijentica je dobila imunosupresivnu terapiju takrolimusom i everolimusom te terapiju za hepatitis B tenofovir disoproksil fumarat i hepatitis B imunoglobulinom, kojeg je primala do 4. dana poslije transplantacije. Razine AST i PT-INR bile su na vrhuncu tokom prvog posttransplantacijskog tjedna, dok je razina bilirubina pala sa 36,8 mg/dL u vrijeme transplantacije na 18,9 mg/dL na 10. postoperativni dan. Daljnji tijek bolesti obilježili su leukopenija, bubrežno oštećenje i opstruktivna žutica, zbog čega je smanjena doza everolimusa, takrolimus isključen iz terapije, a provedeno je i stentiranje žučnih kanala. Pacijentica je postala COVID-19 negativna 30 dana nakon transplantacije. Dva mjeseca po transplantaciji utvrđeno je da presadak uspješno funkcionira. Ovaj je slučaj posebno značajan jer ukazuje na mogućnost iskoristivosti doniranih organa COVID-19 pozitivnih osoba za pacijente na listi, koji su oboljeli od COVID-19 te imaju neutralizacijska protutijela protiv SARS-CoV-2 (Manzia i sur., 2021).

## 9. Zaključak

COVID-19, iako primarno respiratorna bolest, može zahvaćati i druge organe i organske sustave, među kojima i jetru. Oštećenje jetre može biti posljedica izravnog učinka virusa, neprimjerenog imunološkog odgovora na infekciju, ishemije te hepatotoksičnosti lijekova. Zahvaćanje jetre najčešće se manifestira asimptomatskim porastom jetrenih enzima, dok u osoba s kroničnom bolesti jetre može doći do dekompenzacije i zatajenja jetre te potrebe za hitnom transplantacijom. Osobe s kroničnim jetrenim bolestima, kao i osobe s transplantiranom jetrom pod povećanim su rizikom za razvoj teške kliničke slike i lošiji ishod COVID-19. U transplantiranih pacijenta, oboljelih od COVID-19, osobito je važno prilagoditi imunosupresivnu terapiju kako bi se izbjegle interakcije s lijekovima koji se koriste u terapiji COVID-19. Zbog potrebe za transplantacijom jetre u pacijenata s kroničnim jetrenim bolestima važno je i u vrijeme pandemije očuvati aktivnost transplantacijskog programa. Na samom početku pandemije, aktivnost transplantacijskog programa bila je značajno smanjena, što je bilo vidljivo iz smanjenog broja pacijenata uvrštenih na transplantacijsku listu, smanjenog broja dostupnih donora te konačno, smanjenog broja provedenih transplantacija. Smanjenje aktivnosti bilo je najizraženije u ožujku i travnju, no ubrzo je došlo do oporavka transplantacijskog programa, čemu su značajno doprinijele smjernice društava za istraživanje jetre.



## **10. Zahvale**

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Anni Mrzljak, dr. med., na predloženoj temi te pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Puno hvala i mojoj obitelji, osobito mojim roditeljima, Mirni i Kreši, na stalnoj i bezuvjetnoj podršci tijekom čitavog obrazovanja.

## 11. Literatura

- Agopian, V., Verna, E., & Goldberg, D. (2020). Changes in Liver Transplant Center Practice in Response to Coronavirus Disease 2019: Unmasking Dramatic Center-Level Variability. *Liver Transplantation*, 26(8), 1052–1055. <https://doi.org/10.1002/lt.25789>
- APASL Covid-19 Task Force, Lau, G., & Sharma, M. (2020). Clinical practice guidance for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: APASL expert panel consensus recommendations. *Hepatology International*, 14(4), 415–428. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10054-w>
- Anirvan, P., Bharali, P., Gogoi, M., Thuluvath, P. J., Singh, S. P., & Satapathy, S. K. (2020). Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome — what we know so far. *World Journal of Hepatology*, 12(12), 1182–1197. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i12.1182>
- Bao, W., Zhang, X., Jin, Y., Hao, H., Yang, F., Yin, D., Chen, X., Xue, Y., Han, L., & Zhang, M. (2021). Factors Associated with the Expression of ACE2 in Human Lung Tissue: Pathological Evidence from Patients with Normal FEV1 and FEV1/FVC. *Journal of inflammation research*, 14, 1677–1687. <https://doi.org/10.2147/JIR.S300747>
- Belli, L. S., Fondevila, C., Cortesi, P. A., Conti, S., Karam, V., Adam, R., Coilly, A., Ericzon, B. G., Loinaz, C., Cuervas-Mons, V., Zambelli, M., Llado, L., Diaz-Fontenla, F., Invernizzi, F., Patrono, D., Faitot, F., Bhooori, S., Pirenne, J., Perricone, G., ... Duvoux, C. (2021). Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology*, 160(4), 1151-1163.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.045>
- Boettler, T., Newsome, P. N., Mondelli, M. U., Maticic, M., Cordero, E., Cornberg, M., & Berg, T. (2020). Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*, 2(3), 100113. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>
- Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., Han, W., Lu, Z., Ke, A., Zhou, J., Shi, G., Fang, N., Fan, J., Cai, J., Fan, J., & Lan, F. (2020). Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., ... Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*, 368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Chen, X., Jiang, Q., Ma, Z., Ling, J., Hu, W., Cao, Q., Mo, P., Yao, L., Yang, R., Gao,

- S., Gui, X., Hou, W., Xiong, Y., Li, J., & Zhang, Y. (2020). Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 and Hepatitis B Virus Co-infection. *Virologica Sinica*, 35(6). <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00276-5>
- Di Sandro, S., Magistri, P., Bagnardi, V., Catellani, B., Guerrini, G. P., & Di Benedetto, F. (2021). The COVID-19 second wave risk and liver transplantation: lesson from the recent past and the unavoidable need of living donors. *Transplant International*, 34(3), 585–587. <https://doi.org/10.1111/tri.13803>
- Domínguez-Gil, B., Fernández-Ruiz, M., Hernández, D., Crespo, M., Colmenero, J., Coll, E., & Rubio, J. J. (2021). Organ Donation and Transplantation during the COVID-19 Pandemic: A Summary of the Spanish Experience. *Transplantation*, 105(1), 29–36. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003528>
- Fix, O. K., Hameed, B., Fontana, R. J., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., Pratt, D. S., Russo, M. W., Schilsky, M. L., Verna, E. C., Loomba, R., Cohen, D. E., Bezerra, J. A., Reddy, K. R., & Chung, R. T. (2020). Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*, 72(1), 287–304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>
- Grammatikopoulos, T., Taylor, R., Whitney, J., Hartley, J., Attia, M., Mirza, D., Rajwal, S., Watson, S., Isaac, J., Manas, D., Heaton, N., Dhawan, A., Forsythe, J., & Thorburn, D. (2021). *The UK paediatric liver transplant programme during the COVID-19 pandemic*. *Frontline Gastroenterology*, 12(Suppl 1), A3.1-A3. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-bspghan.3>
- Gruttadauria, S., Italian Board of Experts in Liver Transplantation (I-BELT) Study Group, The Italian Society of Organ Transplantation (SITO) (2020). Preliminary Analysis of the Impact of the Coronavirus Disease 2019 Outbreak on Italian Liver Transplant Programs. *Liver Transplantation*, 26(7), 941–944. <https://doi.org/10.1002/lt.25790>
- Hamid, S., Alvares Da Silva, M. R., Burak, K. W., Chen, T., Drenth, J. P. H., Esmat, G., Gaspar, R., Labrecque, D., Lee, A., Macedo, G., McMahon, B., Ning, Q., Reau, N., Sonderup, M., Van Leeuwen, D. J., Armstrong, D., & Yurdaydin, C. (2021). WGO Guidance for the Care of Patients with COVID-19 and Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(1), 1–11. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001459>
- Iavarone, M., D'Ambrosio, R., Soria, A., Triolo, M., Pugliese, N., Del Poggio, P., Perricone, G., Massironi, S., Spinetti, A., Buscarini, E., Viganò, M., Carriero, C., Fagioli, S., Aghemo, A., Belli, L. S., Lucà, M., Pedaci, M., Rimondi, A., Rumi, M. G., ... Lampertico, P. (2020). High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1063–1071. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.001>
- Lembach, H., Hann, A., McKay, S. C., Hartog, H., Vasanth, S., El-Dalil, P., Murphy, N., Snelson, K., Patel, J. K., Isaac, J. L., Armstrong, M. J., Ferguson, J., Holt, A., Bennett, D., Sharp, I., Cockwell, P., Mirza, D. F., Isaac, J. R., & Perera, M. T. P. R. (2020). Resuming liver transplantation amid the COVID-19 pandemic. *The Lancet*

*Gastroenterology and Hepatology*, 5(8), 725–726. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30187-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30187-4)

- Li, M., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. (2020). *An Investigation of the Expression of 2019 Novel Coronavirus Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues*. *Infectious Diseases of Poverty*, 1–7. <https://doi.org/10.21203/rs.2.24751/v1>
- Manzia, T. M., Gazia, C., Lenci, I., Angelico, R., Toti, L., Monaco, A., Anselmo, A., Baiocchi, L., Grossi, P., & Tisone, G. (2021). Liver transplantation performed in a SARS-CoV-2 positive hospitalized recipient using a SARS-CoV-2 infected donor. *American Journal of Transplantation*, 1–5. <https://doi.org/10.1111/ajt.16548>
- Miarons, M., Larrosa-García, M., García-García, S., Los-Arcos, I., Moreso, F., Berastegui, C., Castells, L., Pérez-Hoyos, S., Varela, J., Pau-Parra, A., Varón-Galcera, C., Parramon-Teixidó, C. J., Martínez-Casanova, J., Domènech, L., García-Ortega, P., Sánchez-Sancho, P., Alonso-Martínez, C., Gómez-Ganda, L., Roch-Santed, M., ... Gorgas-Torner, M. Q. (2021). COVID-19 in Solid Organ Transplantation: A Matched Retrospective Cohort Study and Evaluation of Immunosuppression Management. *Transplantation*, 105(1), 138–150. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003460>
- Mohammed, A., Paranji, N., Chen, P. H., & Niu, B. (2021). COVID-19 in Chronic Liver Disease and Liver Transplantation: A Clinical Review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 55(3), 187–194. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001481>
- Mokhtari, T., Hassani, F., Ghaffari, N., Ebrahimi, B., Yarahmadi, A., & Hassanzadeh, G. (2020). COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *Journal of Molecular Histology*, 51(6), 613–628. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>
- Pinto, B. G. G., Oliveira, A. E. R., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A. N. A., Ogava, R. L. T., Creighton, R., Peron, J. P. S., & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *Journal of Infectious Diseases*, 222(4), 556–563. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa332>
- Rauber, C., Tiwari-Heckler, S., Pfeiffenberger, J., Mehrabi, A., Lund, F., Gath, P., Mieth, M., Merle, U., & Rupp, C. (2021). SARS-CoV-2 Seroprevalence and Clinical Features of COVID-19 in a German Liver Transplant Recipient Cohort: A Prospective Serosurvey Study. *Transplantation Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.11.009>
- Reddy, M. S., Hakeem, A. R., Klair, T., Marcon, F., Mathur, A., Samstein, B., Mohanka, R., Mathur, S. K., Prachalias, A., Menon, K. V., Muiesan, P., Rela, M., & Emond, J. C. (2020). Trinational study exploring the early impact of the COVID-19 pandemic on organ donation and liver transplantation at national and unit levels. *Transplantation*, 104(11), 2234–2243. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003416>

- Rouphael, C., D'Amico, G., Ricci, K., Cywinski, J., Miranda, C., Koval, C., Duggal, A., Quintini, C., Menon, K. V. N., Miller, C., & Modaresi Esfeh, J. (2021). Successful orthotopic liver transplantation in a patient with a positive SARS-CoV2 test and acute liver failure secondary to acetaminophen overdose. *American Journal of Transplantation*, 21(3), 1312–1316. <https://doi.org/10.1111/ajt.16330>
- Sahin, T. T., Akbulut, S., & Yilmaz, S. (2020). COVID-19 pandemic: Its impact on liver disease and liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 26(22), 2987–2999. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i22.2987>
- Sarin, S. K., Choudhury, A., Lau, G. K., Zheng, M. H., Ji, D., Abd-Elsalam, S., Hwang, J., Qi, X., Cua, I. H., Suh, J. I., Park, J. G., Puthcharoen, O., Kaewdech, A., Piratvisuth, T., Treeprasertsuk, S., Park, S., Wejnaruemarn, S., Payawal, D. A., Baatarkhuu, O., ... Omata, M. (2020). Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology International*, 14(5), 690–700. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10072-8>
- Sharma, P., Chen, V., Fung, C. M., Troost, J. P., Patel, V. N., Combs, M., Norman, S., Garg, P., Colvin, M., Aaronson, K., Sonnenday, C. J., Golob, J. L., Somers, E. C., & Doshi, M. M. (2021). COVID-19 Outcomes among Solid Organ Transplant Recipients: A Case-control Study. *Transplantation*, 105(1), 128–137. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003447>
- Singh, S., & Khan, A. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*, 159(2), 768-771.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.064>
- Strauss, A. T., Boyarsky, B. J., Garonzik-Wang, J. M., Werbel, W., Durand, C. M., Avery, R. K., Jackson, K. R., Kernodle, A. B., Baker, T., Snyder, J., Segev, D. L., & Massie, A. B. (2021). Liver transplantation in the United States during the COVID-19 pandemic: National and center-level responses. *American Journal of Transplantation*, 21(5), 1838–1847. <https://doi.org/10.1111/ajt.16373>
- Targher, G., Mantovani, A., Byrne, C. D., Wang, X. B., Yan, H. D., Sun, Q. F., Pan, K. H., Zheng, K. I., Chen, Y. P., Eslam, M., George, J., & Zheng, M. H. (2020). Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*, 69(8), 1545–1547. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321611>
- Tufan, A., Avanoğlu Güler, A., & Matucci-Cerinic, M. (2020). Covid-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(SI-1), 620–632. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>
- Webb, G. J., Marjot, T., Cook, J. A., Aloman, C., Armstrong, M. J., Brenner, E. J., Catana, M. A., Cargill, T., Dhanasekaran, R., García-Juárez, I., Hagström, H., Kennedy, J. M., Marshall, A., Masson, S., Mercer, C. J., Perumalswami, P. V., Ruiz, I., Thaker, S., Ufere, N. N., ... Moon, A. M. (2020). Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study.

*The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 5(11), 1008–1016.  
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)

- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., Cockburn, J., McDonald, H. I., MacKenna, B., Tomlinson, L., Douglas, I. J., Rentsch, C. T., Mathur, R., Wong, A. Y. S., Grieve, R., ... Goldacre, B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Yin, T., Li, Y., Ying, Y., & Luo, Z. (2021). Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05915-0>
- Yohanathan, L., Campioli, C. C., Mousa, O. Y., Watt, K., Friedman, D. Z. P., Shah, V., Ramkissoon, R., Hines, A. S., Kamath, P. S., Razonable, R. R., Badley, A. D., DeMartino, E. S., Joyner, M. J., Graham, R., Vergidis, P., Simonetto, D. A., Sanchez, W., Taner, T., Heimbach, J. K., ... Leise, M. D. (2021). Liver transplantation for acute liver failure in a SARS-CoV-2 PCR-positive patient. *American Journal of Transplantation*. <https://doi.org/10.1111/ajt.16582>
- Zheng, J. (2020). SARS-coV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1678–1685.  
<https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
- Zidovec Lepej, S., Korac, P., Skoric, D., Batovic, M., Grskovic, P., Begic, V., Harabajsa, S., Radmanic, L., & Simicic, P. (2020). Biological features of SARS-CoV-2 and current approaches to antiviral therapy and vaccination. *Molecular and Experimental Biology in Medicine*, 3(2), 1–16. <https://doi.org/10.33602/mebm.3.2.1>
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- koronavirus.hr <https://www.koronavirus.hr/najnovije/216-novih-slucajeva-u-protekla-24-sata-utrosene-22-202-doze-cjepiva/35>, pristupljeno 11.6.2021.
- WHO<sup>1</sup> [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)), pristupljeno 11.6.2021.
- WHO<sup>2</sup> <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>, pristupljeno 11.6.2021.
- worldometers <https://www.worldometers.info/coronavirus/>, pristupljeno 11.6.2021.

## 12. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Maja Perica

Datum rođenja 12.5.1997.

Mjesto rođenja: Zagreb

### OBRAZOVANJE

2015-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2011-2015. V. gimnazija, Zagreb

### NAGRADA

Dekanova nagrada za uspjeh u akademskoj godini 2016./2017.

### AKTIVNOSTI

ESO-ESMO Course on Oncology for Medical Students in Naples 2019

### RADOVI/SAŽETCI

Perica M, Radoš K, Vince A (2021) Liver transplantation after complicated chronic hepatitis B, followed by COVID-19. Abstracts of the International Medical Students' Congress Sarajevo (SaMED) 2021. Int J Med Students 2021, Vol 9, Suppl 1, S13 (DOI 10.5195/ijms/2021.978)

Romić M, Perica M, Ajduk J (2021) Unusual case of facial nerve neuroma and facial reanimation after removal. Abstracts of the International Medical Students' Congress Sarajevo (SaMED) 2021. Int J Med Students 2021, Vol 9, Suppl 1, S15 (DOI 10.5195/ijms/2021.978)

Mišura D, Perica M, Herceg M (2021) Autodestructive behaviour and health complications in patient with unrecognized schizophrenia. 21st Century Medicine – International Medical Congress, Sofija, 26.-27. ožujak 2021.