

A COVID-19 és a máj

Hunyady Béla dr.^{1,2}, Varga Márta dr.³, Gerlei Zsuzsanna dr.⁴

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár; ²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ³Békés Megyei Központi Kórház, Dr. Réthy Pál Tagkórház, 4. Belgyógyászati-Gasztroenterológia-Hepatológia Osztály, Békéscsaba; ⁴Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest
Correspondence: bhunyady@yahoo.com

A 2019-ben azonosított SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19 betegség elsősorban a légutakat támadja meg, nemritkán súlyos, akár fatális kimenetellel járhat. Napjainkra nyilvánvalóvá vált, hogy egyrészt a betegség különböző gyakorisággal és súlyossággal más szerveket is érinthet, másrészt az akut fertőzési időszak után tartós tünetek/betegségek alakulhatnak ki (poszt-akut COVID szindróma). Ebben a közleményben a szerzők a SARS-CoV-2 vírus májjal kapcsolatos összefüggéseit mutatják be, beleértve a vírusfertőzés és a meglévő májbetegségek kölcsönhatását, a COVID-19 betegség és kezelésének a májműködésre, májbetegségekre gyakorolt hatását, valamint a vakcinációval kapcsolatos hepatológiai szempontokat. A COVID-19-infekció során szerepet játszó immunológiai, gyulladásos és trombotikus folyamatok, az immunrendszer aktiválódása és különösen a citokinvihar májkárosodáshoz vezethet, ami viszont ronthatja a COVID-19 betegség lefolyását, kimenetelét. A SARS-CoV-2 vírus direkt kötődhet a cholangiocytákon kimutatható ACE2 receptorokhoz, de nem igazolt közvetlen hepatopato-genitása. A COVID-19-betegek felében májérintettségre utaló laboratóriumi eltérések alakulnak ki. A májkárosodás kockázati tényezője a COVID-19-fertőzés súlyossága, a korábbi májbetegség típusa és súlyossága, az alkoholos eredet, valamint a magasabb életkor. Gyógyszer okozta májkárosodással COVID-19-fertőzöttek kezelése során is számolni kell, fontos a mellékhatások gondos ellenőrzése.

KULCSSZAVAK: COVID-19, SARS-CoV-2 vírus, máj, vakcináció

COVID-19 and the liver

SARS-CoV-2 coronavirus, identified in 2019, is primarily causing respiratory tract COVID-19 diseases, in a good number of cases with severe or even fatal consequences. By now, COVID-19 related non-respiratory organ involvement with different severity has been proven. On the other hand, certain symptoms/diseases might persist for a prolonged period of time after the primary infection (post-acute COVID syndrome). Relationship between SARS-CoV-2 virus and the liver, including interactions of COVID-19 disease with pre-existing liver disease, consequences of COVID-19 and its therapy on the liver and vice versa, as well as hepatology aspects of vaccination are reviewed in this paper. Immunological, inflammatory and thrombotic processes, activation of immune system, and particularly the cytokine storm may cause liver injury during COVID-19, which – on the other hand – may worsen COVID-19 disease and its outcome. SARS-CoV-2 virus can directly bind to ACE2 receptors on cholangiocytes, however its direct hepato-pathogenicity is not confirmed. Half of COVID-19 patients develop laboratory abnormalities suggesting liver involvement. Factors associated with liver injury include severity of COVID-19 disease, type and severity of pre-existing liver disease, alcohol in etiology, and advanced age. Drug-induced liver injury is also to be considered in patients treated for COVID-19, and a thorough observation for side-effects is recommended.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, liver, vaccination

Bevezetés

A 2019-ben azonosított SARS-CoV-2 koronavírus által okozott COVID-19 betegség elsősorban a légutakat betegíti meg (súlyos formában COVID-19-tüdőgyulladás), de bizonyítottan más szervek betegségeivel is járhat (1). A napjainkban is zajló világméretű járvány eddig több hullámban igazoltan több mint 300 millió egyén megbetegedését, több mint 5,5 millió személy halálát okozta (2). A ténylegesen megbetegedettek és áldozatok száma ennek többszöröse is lehet.

Bár a vírusfertőzés ellen több hatékony védőoltást fejlesztettek ki, a lakosság átoltottsággal vagy a fertőzés átvészéléssel szerzett védettsége lényegében egyetlen országban sem elegendő az új megbetegedések számának tartós csökkenéséhez. Külön nehézséget jelent a vírus magas variabilitása, az egyre újabb, magas virulenciájú variánsok megjelenése (a legutóbbi az omikron variáns).

Mind az akut COVID-19-megbetegedés során (különösen a súlyos formák esetén), mind pedig azok után (poszt-akut COVID-időszak) nem légúti megbetegedések alakulhatnak ki, lényegében bármely szervben – így az emésztőrendszerben is (3, 4). Ebben a közleményben a szerzők a SARS-CoV-2-vírusfertőzésnek, valamint kezelésének és megelőzésének a májbetegségekkel kapcsolatos összefüggéseit mutatják be.

SARS-CoV-2-vírusfertőzés kimenetele májbetegségeknél (1. táblázat)

Krónikus májbetegségeknél a SARS-CoV-2-vírusfertőzés a nem májbetegségekhez hasonlóan lehet tünetmentes, vagy a megszokott tünetekkel járó COVID-19 betegséget okozhat. Egyes közlemények szerint a krónikus májbetegségeknél fokozottan ki vannak téve a súlyos COVID-19 betegség kockázatának (5, 6). Más közlemények szerint kompenzált stádiumú krónikus májbetegségeknél a COVID-19 betegség kimenetele nem különbözik a nem májbetegségekre jellemzőtől, sem a COVID-19 betegség súlyossága, sem a hospitalizációk aránya, sem a kórházi tartózkodás időtartama, sem a légzéstámogatási/lélegeztetési igény, sem a mortalitás szempontjából (7–11). A dekompenzált májműködés (Child–Pugh C > Child–Pugh B), a májrák, valamint a rendszeresen jelentős mennyiségű alkohol fogyasztása viszont számos tanulmány szerint az előbbi mutatók mindegyike szempontjából kedvezőtlenebb kimenetellel jár mind a COVID-19 betegség, mind a májbetegség szempontjából. Nem igazolt, hogy összefüggés lenne a krónikus vírushepatitisek és a COVID-19 betegség között, azaz az egyik a másik kimenetelét érdemben befolyásolná, nem előrehaladott stádiumban lévő májbetegségeknél. Összefüggést mutattak viszont ki a COVID-19 és a nem alkoholos steatosis (NAFLD/MAFLD), steatohepatitis (NASH) között. Elképzelhető, hogy elsősorban az ezekkel gyakran együtt

1. táblázat: A COVID-19 lefolyása és klinikai jelentősége krónikus májbetegségben (5)

Betegség	A COVID-19 jelentősége a kezelésben
Krónikus vírushepatitis	Nem ismert, hogy a krónikus HBV/HCV fertőzött betegek veszélyeztetettebbek-e a SARS-CoV-2 okozta májkárosodással szemben, vagy nagyobb a súlyos COVID-19-kimenetel kockázata.
Nem alkoholos eredetű zsírmáj (NAFLD)	A NAFLD a súlyos COVID-19 betegség kockázati tényezője, ami kiemeli a COVID-19-fertőzés során az anyagcserezavarokkal küzdő betegek megfigyelésének jelentőségét.
Alkohol okozta májbetegség	A krónikus alkoholfogyasztás által okozott veleszületett és adaptív immunrendszer-károsodás növeli a súlyos COVID-19 kockázatát.
Autoimmun hepatitis (AIH)	Nincs arra vonatkozó adat, hogy az AIH-betegek – még ha immun-szupprimáltak is – súlyos COVID-19-lefolyás emelkedett kockázatának lennének kitéve. A COVID-19-ben szenvedő AIH-betegek esetében a rutinszerű immunosuppresszánsokat és egyéb terápiás gyógyszereket nem javasolt abbahagyni, vagy a dózist csökkenteni.
Cirrózis	A legújabb adatok a cirrózisos betegek rosszabb COVID-19 prognózisára és magasabb mortalitására utalnak, ami összefüggést mutat a májműködés dekompenzátságával. A COVID-19-ben szenvedő cirrózisos betegek menedzselésének szorosabbnak és kiterjedtebbnek kell lennie a gyógyszeres kezelés, a megfigyelés és a nyomon követés tekintetében.
Hepatocellularis carcinoma (HCC)	A HCC-s betegek körében a COVID-19 prognózisára vonatkozó adatok korlátozottan állnak rendelkezésre, egyes közlemények szerint kedvezőtlenebb a kimenetel. A legtöbb betegnél a daganat és az egyidejűleg fennálló előrehaladott májbetegség miatt a súlyos COVID-19-lefolyás kockázata fokozott lehet.

járó túlsúlynak, szénhidrátanyagcsere-zavarnak, hipertóniának vagy a metabolikus szindróma más faktorának lehet jelentősége, nem közvetlenül a májban zajló steatosinának, steatohepatitisnek (12, 13).

A SARS-CoV-2-vírusfertőzés hatása a májműködésre

A SARS-CoV-2 vírus jelentős szisztémás megbetegedésekhez vezethet, és – más szervek mellett – érintheti a gasztrointesztinális traktust, a májat, az epeutakat és a hasnyálmirigyet is (3, 6, 7). Fontos szerepe lehet a vírus kötődésének a béllyálkahártyán nagy sűrűséggel jelen lévő angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2-) és transzmembrán szerin-proteáz-2 (TMPRSS2-) receptoroknak, amelyeken keresztül a vírus bejut a béllyálkahártyasejtekbe (14). Májkárosodás, kóros májenzimeltérések gyakran (>40%) fordulnak elő COVID-19-ben szenvedő betegekben (15, 16). Nem tisztázott, hogy a COVID-19 betegség során a májkárosodás főként a vírusfertőzés, a potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek vagy más okok miatt alakul-e ki. A már meglévő krónikus májbetegség (CLD) fellángolása vagy progressziója is állhat a laboreltérések hátterében. A COVID-19 okozta májérintettség rizikófaktorai: a COVID-19 betegség súlyossága, a megelőző májbetegség és az idős életkor.

A SARS-CoV-2 vírus nem direkt hepatotrop, és nem igazolt közvetlen hepatopatoгенitása, de a dekompenzáció kockázatának fokozásával növelheti az előrehaladott cirrózisban szenvedők mortalitását. Bár a máj epeúti hámsejtjeiben kimutathatók a vírus légúti patogenitálásában fontos szerepet játszó ACE2 receptorok, a vírus közvetlen májkárosító hatása nem igazolt. Ennek ellenére előzőleg ismerten nem májbeteg COVID-19 betegsége során gyakran alakulnak ki májsejtkárosodásra utaló laboratóriumi eltérések: a kezelést igénylő COVID-19-esetek első diagnózisakor 25%-ban, a betegség lezajlása során további 25%-ban. COVID-19-fertőzésben a potenciális direkt májsejtkárosodás mellett a hipotenzió, a hypoxia, a citokinek által aktivált mikrovaszkuláris thrombusképződés, gyulladáshoz és immunológiai folyamatok tekinthetők a májkárosodás legfőbb okának (17). Ennek során a máj sinusoidális endothelialis sejtek aktivációjában az interleukin-6, ennek szolubilis receptora, kemokin ligandok, adhézis molekulák, glikoprotein 130, a Von Willebrand-faktor, a VIII faktor, az ezek miatt kialakuló thrombocytággregáció, neutrofilejt-szaporulat- és aktiváció, valamint a hepatocyták aktivációja játszik szerepet (18). Utóbbi trombotikus és gyulladáshoz vezető folyamatok részeként fibrinogén és akutfázis-fehérjék fokozott termelésével is jár.

A máj érintettsége általában enyhe, nem eredményez klinikai tünetekkel járó akut vagy krónikus májbetegséget, és nem igényel speciális kezelést. Ugyanakkor súlyos, szisztémás COVID-19 betegség kapcsán akut (elvéte fulmináns) hepatitisnek megfelelő májkárosodás vagy májelégtelenség alakulhat ki, ami átmehet szubakut vagy krónikus formába is. Másrészt a májérintettség súlyosságával növekszik a COVID-19 betegség mortalitása.

A májkárosodás autoimmun hepatitishez, vaszkuláris/izkémias/pangásos májkárosodáshoz, esetenként a cholestasis által dominált szklerotizáló cholangitishez hasonló klinikummal jár. Kritikus állapottal járó, lélegeztetést igénylő COVID-19 betegség után több szerző írta le posztakut COVID-19 cholangiopathia, szekunder szklerotizáló cholangitis kialakulását, elhúzódó súlyos cholestasissal, májelégtelenséggel, korai májcirrózissal (19, 20). A májkárosodásnak ugyanilyen formáját leírták ugyanakkor nem COVID-19 etiológiájú kritikus állapottal, lélegeztetéssel járó esetekben is.

Diszbiózis és átérésztő gasztrointesztinum COVID-19 betegség során

A COVID-19-fertőzés során és után nagyon gyakori a diszbiózis, amelyben a tüdőgyulladás, szepszis miatt szükségessé váló antibiotikum adásának, a többszervelégtelenségnek, a megváltozott bakteriális bélflórának (diszbiózis), valamint az ún. átérésztő gasztrointesztinum („leaky gut”) jelenségnek van szerepe (21, 22). Az emésztőrendszer a légutakhoz hasonlóan rendelkezik a COVID-19 betegség kialakulásában fontos szerepet játszó ACE2 receptorokkal. A SARS-CoV-2 vírus ezekhez közvetlenül kötődni tud. Ez közvetlenül is, valamint a légúti megbetegedés során keletkező citokinek és protrombotikus faktorok immunológia és/vagy trombotikus folyamatokat aktiválnak, amelyek következtében a bélrendszerben és a májban ödéma, mikrocirkulációs zavar, iszkémia, trombozisz, gyulladás és a gasztrointesztinális nyálkahártya átérésztőképességének fokozódása alakulhat ki. Mindez a mucosa barrier funkciójának csökkenését, bakteriális termékek és toxinok szervezetbe jutását, a gyulladáshoz és trombotikus citokinek/faktorok termelésének fokozódását eredményezik.

A COVID-19 terápiájával kapcsolatos májbetegségek (hepatotoxicitás)

A COVID-19 kezelésére használt egyes gyógyszerek egyrészt emésztőrendszeri tünetekkel járhatnak (főként hasi diszkomfort, fájdalom, puffadás, hányinger, hányás, hasmenés), másrészt súlyos mellékhatásokhoz, gyógyszerkölcsonhatásokhoz vezethetnek. Gyulladásos bélbetegség és krónikus májbetegség körében továbbra is kiterjedten vizsgálják az immunmoduláns- és biológiai kezelések kockázatait. A tapasztalatok alapján a remiszióban lévő betegek kezelésének megszakítása nem javasolt, tekintettel a relapszus valószínű és jelentős kockázatára (23).

COVID-19 kezelése során kifejezetten gyakoriak (>40%), de többnyire nem súlyosak a gyógyszer okozta hepatikus mellékhatások. Általában enyhe-mérsékelt fokú laboratóriumi eltérések jelzik, vagy enyhe tünetekkel járó hepatitiszindróma klinikai képe alakul ki (puffadás, májtáji fájdalom, étvágytalanság). Ritkán azonban sárgasággal járó súlyos hepatitis, nagyon ritkán májelégtelenség, fatális kimenetel is előfordulhat, vagy májátültetés válhat szükségessé. A patomechanizmus nem különbözik

2. táblázat: Potenciálisan májkárosodást okozó COVID-19 betegség és szövődményeinek kezelésére használt gyógyszerek*

Acyclovir
Umifenovir
Azithromycin
Cephalosporin
Klorokin
Darunavir
Favipiravir
Levofloxacin
Lopinavir/ritonavir
Oseltamivir
Remdesivir

*Potenciálisan bármely gyógyszer okozhat májkárosodást.

az egyéb betegségek kezelésére használt készítmények kapcsán észlelt májkárosodástól (drug induced liver injury, DILI). Azaz vagy a dózistól függetlenül, idioszinkráziás mechanizmussal vagy dóziszfüggő módon, a készítmény vagy metabolitja direkt májkárosító hatása útján alakul ki. Szerepe lehet a gyógyszer-gyógyszer interakciónak is. Ahogy a DILI más eseteiben is, a fő kockázati tényezők: súlyos klinikai állapot, szerveleleltség, idős életkor, csecsemőkori, elhízás, alultápláltság, társbetegségek, többféle gyógyszer egyidejű használata. Az eltérések legtöbbször a gyógyszer elhagyása után néhány hét alatt spontán rendeződnek, a súlyos formákban azonban a nem COVID DILI-esetekben alkalmazott terápia/eljárások lehetnek szükségesek. Ilyen lehet a szteroidkezelés, a májpótló kezelés vagy a májátültetés. A 2. táblázat metaanalízis alapján, potenciálisan májkárosodást okozó COVID-19 kezelésére használt készítményeket tüntet fel (7).

A COVID-19 elleni védőoltás és a máj

Hatékony antivirális kezelés hiányában a SARS-CoV-2-fertőzés megelőzésében a védőoltásnak döntő jelentősége van. A védőoltásokkal folytatott klinikai vizsgálatokba bevont egyének nagy száma ellenére is csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a májbetegségben szenvedők védőoltásával kapcsolatban (24).

Valamennyi engedélyezett oltóanyag hatékony, jelentősen csökkenti a COVID-19 kockázatát, különösen a súlyos és kritikus megbetegedés kialakulásának a lehetőségét, és csökkenti a COVID-19-hez kapcsolódó kórházi kezeléseket és halálozást. Ugyanakkor a megfertőződés esélyét teljesen nem zárják ki (25). Nincs adat arra vonatkozóan, hogy májbetegség esetén különbség lenne az egyes védőoltások hatékonysága között, vagy szükség lenne az átlagpopulációtól eltérő adagolásra és/vagy időzítésre. Ennek megfelelően nincsen elfogadott egységes irányelv arról sem, hogy melyiket kellene előnyben részesíteni májbeteg vakcinálásakor.

Magyarországon az mRNA-alapú (Pfizer/BioNTech BNT162b2/Comirnaty és Moderna mRNA-1273/Spikevax), a csimpánz-adenovírusvektor (AstraZeneca/University of Oxford ChAdOx1-nCoV-19/Vaxzevria és Janssen/Johnson & Johnson Ad26.COVS.2), a heterológ rekombináns adenovírus-alapú (Gam-COVID-Vac Szputnyik V) és az inaktivált teljes vírust tartalmazó (WIV04 és HB02 Sinopharm) védőoltás egyaránt engedélyezett. Ezek bármelyike hatékony, és adható krónikus májbetegségekben. Kritikus állapotú májbeteg, májtranszplantáltak passzív immunizálása is lehetséges.

Felmerült a lehetősége, hogy a SARS-CoV-2 elleni védőoltások hatékonysága krónikus májbetegségben (CLD) szenvedőknél elmaradhat az átlagpopulációétól (26). Ebben a speciális betegcsoportban a veleszületett és adaptív immunrendszer diszfunkciójával kell számolni, ami hajlamosító tényező a fertőzések kialakulására és a védőoltásokra adott csökkent válaszra (27, 28). Indirekt módon a hypersplenía, a malnutrició, az alkoholfogyasztás is negatívan befolyásolja az immunválaszt (29, 30). Ugyanakkor krónikus májbetegségben nem igazolt a SARS-CoV-2-vakcinákkal kapcsolatos csökkent válaszkészség. Májátültetettéknél azonban a tartós, erélyes immunosuppresszív kezelés miatt a COVID-19-védőoltások immunogenitása elmarad a nem transzplantáltakéhoz képest (31, 32). A vakcináció után kialakuló COVID-19 elleni ellenanyag-termelés mértéke összefüggést mutat az immunosuppresszió erősségével: egyféle immunosuppresszív szer esetén enyhén, két- vagy többféle immunosuppresszív szer esetén jelentősen csökken (33). Májátültetettéknél egyes nem COVID-fertőzés ellen használt vakcinák esetében dupla dózist javasolnak az immunológiai válasz fokozására, de COVID-19 esetében nincsen ilyen ajánlás (34).

Nemzetközi ajánlások szerint májbetegségben – beleértve az előrehaladott stádiumú cirrózisos betegeket, a hepatobiliaris daganatos betegségben szenvedőket, a májtranszplantációs várolistán lévőket és a májtranszplantáltakat – egyaránt javasolt, és prioritást kell élveznie a COVID-19 elleni védőoltásnak a rendelkezésre álló COVID-19-vakcinák bármelyikével (35). Ha az egyik típusú vakcina ellenjavallt, nem ajánlott ugyanabba a csoportba tartozó másik vakcina, de más csoportba tartozó elővigyázatossággal igen.

A májtranszplantációs várolistán lévő recipiensek oltása lehetőség szerint még a transzplantáció előtt javasolt a megfelelő immunválasz érdekében (34). Nem ellenjavallt kadávermáj transzplantációja azoknak a recipienseknek, akik a transzplantációs riadó előtt kaptak védőoltást, mivel a májtranszplantáció életmentő műtét, másrészt a COVID-19 elleni vakcinák nem tartalmaznak szaporodóképes vírust. Azon májátültetettek esetében, akik a transzplantáció előtt nem lettek beoltva, ezt pótolni kell, általában a műtét után legkorábban három hónappal, amikor az immunosuppressziójuk már alacsonyabb szintű, és az egyéb profilaktikus gyógyszerekre sincsen szükség, vagy csak minimális dózisban. Tekintettel azonban a SARS-CoV-2 folyamatos közösségi terjedésére, egyes ajánlások szerint az immunizálás

3. táblázat: COVID-19 és krónikus májbetegségek kapcsolatának főbb szempontjai, klinikai jelentősége

Szempont	Klinikai jelentőség
A COVID-19 súlyossága, kimenetele májbetegéknél	Lásd az 1. táblázatot.
A COVID-19 hatása a májműködésre	A COVID-19 betegség során a betegek felénél májérintettségre utaló laboreltérések alakulnak ki. A súlyos, tartós májkárosodás nem gyakori, előfordulása összefüggést mutat a COVID-19 betegség súlyosságával. A teljes gyógyulásig rendszeres ellenőrzés indokolt.
A COVID-19 kezelésének következményei krónikus májbetegségben	Hepatotoxicitás előfordulhat, fokozott ellenőrzés indokolt. Lásd a 2. táblázatot.
A COVID-19 elleni vakcináció hatékonysága krónikus májbetegségben	A COVID-19 elleni vakcinák krónikus májbetegségben is hatékonyak. Minden krónikus májbeteg COVID-19 elleni vakcinációja indokolt, beleértve a dekompenzált stádiumban lévő betegeket.
A COVID-19 elleni vakcináció hatékonysága májátültetettekben	Májátültetettekben az erélyes immunszuppresszív kezelés csökkentheti a COVID-19 elleni vakcinák hatékonyságát, de a vakcináció így is indokolt.
A COVID-19 elleni vakcinák potenciális hepatotoxicitása	Esetismertetések alapján igen ritkán felmerülhet a COVID-19 elleni vakcinák potenciális hepatotoxicitása, de általában az ok-okozati összefüggés nem igazolható. Az érintetteknek más csoportba tartozó vakcina adása javasolható.

már 6 héttel a transzplantáció után is megkezdhető, különösen a súlyos COVID-19-hez társuló egyéb társbetegségek szempontjából legnagyobb kockázatúak esetében. Nem indokolt az immunszuppresszió csökkentése annak érdekében, hogy a SARS-CoV-2 elleni immunizációra adott válasz erősebb legyen, mert ez az akut rejeckió kialakulásának veszélyével jár. Igazolt akut rejeckió kezelése alatt a vakcináció kerülendő. Indokolt a transzplantáltak családtagjainak és gondozóinak a COVID-19 elleni immunizálása is a „fészekimmunitás” kialakítása érdekében (34).

Felmerült, hogy szervátültetettek vakcinálása alloimmunizáció kialakulásához és a transzplantátum kilökődéséhez vezetne, de nincs olyan klinikai bizonyíték, amely ezt az aggodalmat alátámasztotta volna (36, 37).

Javasolt mielőbb COVID-19 elleni védőoltást adni hepatobiliaris carcinómában szenvedők lokoregionális vagy szisztémás kezelése, HBV- és HCV-fertőzöttek antivirális kezelése alatt, ezek megszakítása nélkül (38).

4. táblázat: Az AASLD néhány gyakorlati ajánlása, megállapítása (41)

AASLD-ajánlás
A krónikus B vagy C hepatitis, a NAFLD és a cholestaticus májbetegség a SARS-CoV-2-fertőzés miatti fokozott veszélyeztetettségűek.
Valamennyi COVID-19-beteg HBsAg- és anti-HBc-szűrése szükséges, ha a COVID-19 miatt immunszuppresszív terápiát indítanak. HBsAg- és/vagy anti-HBc-pozitivitás esetén egyidejű nukleozid/nukleotid analóg kezelés indítandó.
A krónikus B vagy C hepatitis, autoimmun hepatitis, primer biliaris cholangitis terápiajának folytatása ajánlott a COVID-19 betegség alatt is.
Ha lehetséges, a májrák kezelése a COVID-19-pandémia alatt is folytatandó.
Ha májcirrhosis akut dekompenzációja lép fel, a beteget SARS-CoV-2-fertőzöttség irányában mindenképpen tesztelni indokolt.

COVID-19-vakcinációval kapcsolatos májbetegségek (hepatotoxicitás)

Májspecifikus potenciális mellékhatásként COVID-19-vakcináció után autoimmun hepatitishez vagy szklerotizáló cholangitishez hasonló akut májsejtkárosodást írtak le többfajta védőoltás esetében is (39, 40). Bár ezek között elvétve súlyos eset is előfordult, nem bizonyított az oki összefüggés a vakcinákkal. A közlemények alapján – az időbeli kapcsolat ellenére – nem dönthető el, hogy tényleg a védőoltás váltotta-e ki a májkárosodást, vagy koincidenciáról, az addig fel nem ismert, eleve meglévő májbetegségről, annak aktivációjáról van-e szó. A közölt esetek száma rendkívül alacsony a vakcináltak számához képest. Összességében az esetlegesen előforduló oltási reakciók és mellékhatások kockázata rendkívül kicsi, ezeket a vakcináció előnyei messze felülmúlják az eddigi tapasztalatok szerint májbetegéknél is.

Megbeszélés

A COVID-19-pandémia számos nyitott kérdést vetett fel az elmúlt időszakban, amelyek egy részére evidenciákon alapuló, egyértelmű tudományos válasz jelenleg még nem adható. A gyakorló orvosok munkájának segítésére több szakmai szervezet (EASL, AASLD) közzétett a honlapján állásfoglalásokat, ajánlásokat, előadásokat, amelyeket rendszeresen aktualizálnak, kiegészítenek. Ezekben – a tudományosan alátámasztott evidenciák mellett – jelentős részben ún. „expert opinion”, azaz tapasztalt szakemberek véleménye/gyakorlata fogalmazódik meg, és ad iránymutatást a mindennapi klinikai gyakorlat számára. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok adatainak és a mindennapi gyakorlat tapasztalatainak folyamatos feldolgozása alapján az irányelvek, ajánlások folyamatos aktualizálása várható a májbetegségek kezelésével és vakcinációjával kapcsolatban is. Ezek követése valamennyi ellátó feladata. A 3. táblázat a COVID-19 és a májbetegségek kapcsolatának főbb szempontjait és ezek klinikai jelentőségét foglalja össze, míg a 4. táblázat az AASLD néhány további gyakorlati ajánlását mutatja be.

A közleményben leírtak alapján kiemelendő, hogy a SARS-CoV-2-fertőzés során, csakúgy, mint a COVID-19 kezelése és megelőzése kapcsán a májműködéssel kapcsolatban jelentkező speciális szempontok fokozott figyelmet érdemelnek, az alábbi fő okok miatt. Dekompenzált májbetegéknél, alkoholos eredetű májbetegségben és májrák esetén a COVID-19 kimenetele – csakúgy, mint a májbetegség kimenetele – kedvezőtlenebb, mint májbetegség nélkül. Bár a SARS-CoV-2 vírus direkt hepatogénitása kérdéses, a COVID-19 betegség, valamint annak ellátása és a vakcináció kapcsán egyaránt kialakulhat akut, szubakut vagy krónikus májkárosodás. A COVID-19-betegek felében májérintettségre utaló laboratóriumi eltérések alakulnak ki. Ez legtöbbször enyhe, de kivételesen előfordulhat súlyos májkárosodás, korai májsugor,

Rövidítések

- ▶ ACE2 = angiotenzinkonvertáló enzim 2;
- ▶ DILI = drug induced liver injury, gyógyszer okozta májkárosodás;
- ▶ CLD = chronic liver disease, krónikus májbetegség;
- ▶ MAFLD, NAFLD = metabolikus állapottal asszociált májelzsírosodás;
- ▶ NASH = nem alkoholos steatohepatitis;
- ▶ COVID-19 = a SARS-CoV-2 vírus által okozott koronavírus-megbetegedés;
- ▶ SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, súlyos akut respiratorikus szindrómát okozó, 2-es típusú koronavírus;
- ▶ TMPRSS2 = transzmembrán szerin-proteáz-2 receptor

fatális kimenetel is. Hátterében elsősorban immunmediált gyulladásos mechanizmusok, trombotikus, iszkémiás folyamatok vagy hypoxia valószínűsíthetőek. A májkárosodás kockázati tényezője a COVID-19 súlyossága, a korábbi májbetegség típusa és súlyossága, az alkoholos eredet, valamint a magasabb életkor. Gyógyszer okozta májkárosodással COVID-19-fertőzöttek kezelése során szintén számolni kell. Fontos a mellékhatások korai felismerése és szoros követése a teljes gyógyulásig. Egységes szűrési, diagnosztikai és terápiás algoritmusok hiányában COVID-19-hez társuló májbetegségekben a hasonló megjelenésű nem COVID betegségekben szokásos ellátás javasolható. A májbeteg COVID-19 elleni vakcinálása – az erős immunszuppressziót igénylő májátültetetteket is beleértve – kifejezetten indokolt, prioritást élvez.

Irodalom

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020 Feb 20; 382(8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Egészségügyi Világszervezet. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Overview. <https://covid19.who.int/> (accessed: 14 Jan 2022)
- Silva FAFD, Brito BB, Santos MLC, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020 Nov 25; 53:e20200714. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0714-2020>. eCollection 2020.
- Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, et al. North American Alliance for the Study of Digestive Manifestations of COVID-19. Digestive Manifestations in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Jul; 19(7): 1355–1365.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.041>.
- Hu X, Sun L, Guo Z, et al. Management of COVID-19 patients with chronic liver diseases and liver transplants. *Ann Hepatol* 2021 Dec 18; 27(1): 100653. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2021.100653>.
- Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, et al. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology* 2021 Aug; 74(2): 1088–1100. <https://doi.org/10.1002/hep.31684>.
- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 Aug; 52(4): 584–599. <https://doi.org/10.1111/apt.15916>.

- Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 Jul; 19(7): 1469–1479.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.027>.
 - Mallet V, Beeker N, Bouam S, et al. Demosthenes research group. Prognosis of French COVID-19 patients with chronic liver disease: A national retrospective cohort study for 2020. *J Hepatol* 2021 Oct; 75(4): 848–855. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.052>.
 - Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2021 Mar; 74(3): 567–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>.
 - Satapathy SK, Roth NC, Kvasnovsky C, et al. Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Risk factors and outcomes for acute-on-chronic liver failure in COVID-19: a large multi-center observational cohort study. *Hepatology* 2021 Jun; 73(3): 766–779. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10181-y>.
 - Anirvan P, Singh SP, Giammarino A, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: A literature review of current evidence. *World J Hepatol* 2021 Aug 27; 13(8): 916–925. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i8.916>.
 - Sanoudou D, Hill MA, Belanger MJ, et al. Editorial: Obesity, metabolic phenotypes and COVID-19. *Metabolism* 2022 Jan 10; 155:121. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155121>. Online ahead of print. (Accessed: 14 Jan 2022)
- A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.