

# Presaditve jeter in vpliv pandemije Covid-19 v Sloveniji

## Liver transplantation and Covid-19 pandemic in Slovenia

Blaž Trotošek\*

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Gastroenterolog 2022; 1: 101–108

**Ključne besede:** Covid-19, pandemija, darovanje organov, presaditev jeter, imunosupresija

**Key words:** Covid-19, pandemic, organ donation, liver transplantation, immunosuppression

### IZVLEČEK

#### Izhodišča

Težavnost obolenja in rezultat zdravljenja okužbe s Covid-19 je odvisen od spremljajočih bolezni, a študije niso dokazale vpliva osnovne bolezni jeter na izhod zdravljenja. Pacienti po presaditvi jeter (PJ) so ob okužbi Covid-19 izpostavljeni večjemu tveganju za zaplete in smrt zaradi zdravljenja z imunosupresivi. Smrtnost pacientov po PJ je v nekaterih raziskavah dosegla celo 20 %. Aktivno in zgodnje cepljenje pacientov s kroničnimi boleznimi jeter ali po PJ naj bi zmanjšalo z boleznijo povezane zaplete in zagotovilo optimalni odgovor na cepljenje.

#### Metode

Opravljen je bil retrospektivna analiza števila okužb in precepljenosti pacientov na čakalni listi za presaditev jeter in prejemnikov, pri katerih je bila PJ opravljena od začetka leta 2018 dalje.

### ABSTRACT

#### Introduction

The severity and outcomes of Covid-19 infection are dependent on comorbidities however; presence of the underlying liver disease seems to have lesser impact. Liver transplant (LT) recipients may be at increased risk for adverse outcomes with Covid-19 infection because of chronic immunosuppression and associated comorbidities. The case fatality rate in some studies was up to 20%. Active vaccination of patients with chronic liver disease and LT recipients should reduce vaccine-preventable illnesses and ensure optimal vaccine response.

#### Methods

Retrospective analysis of frequency and severity of Covid-19 infection, and vaccination status in patients on the waiting list and in recipients less than 3 years after LT, LT was performed during last 3 years.

\*doc. dr. Blaž Trotošek, dr. med.

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

E-pošta: blaz.trotosek@kclj.si

## Rezultati

Na začetku pandemije je program presaditev izvajal le najnujnejše, življenje rešujoče presaditve, tudi jeter. Uspešen nadzor števila okužb v obdobju 1. vala Covid-19 in relativno nizka zasedenost bolnišnic, sta omogočila skoraj nemoteno delovanje programa. V mesecih prvega zaprtja države smo uspešno presadili 9 jeter, kar je predstavljalo rekordno število na milijon prebivalcev v področju Eurotransplanta. Med pacienti na čakalni listi je precepljenost 91,7 % in med prejemniki 85 %. Med pacienti uvrščenimi na čakalno listo za PJ med pandemijo smo zabeležili 4 okužbe in 5 (8,5 %) med prejemniki po PJ. Hospitalizacijo je potrebovalo 60 % pacientov s Covid-19. Vsi okuženi so okužbo preživeli.

## Zaključki

Pri starejših pacientih po PJ s sladkorno boleznijo in povišanim krvnim tlakom, na vzdrževalnem zdravljenju s kortikosteroidi in oteženim dihanjem, izvajamo intenziven nadzor zaradi zvišanega tveganja za zaplete in umrljivost. Cepljenje pacientov in njihovih sorodnikov sodi med nujne postopke za preprečevanje okužb v tej skupini ogroženih pacientov.

## UVOD

Koronavirusno bolezen 2019 (Covid-19) povzroča novi virus iz družine koronavirusov, (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus - 2 (SARS-CoV-2) (1). Prvi primer bolezni je bil opisan v Wuhanu, Kitajska, v decembru 2019 (2). V marcu 2020 je Covid-19 s širitvijo postal problem javnega zdravstva globalnih razsežnosti in razglašena je bila prva pandemija v 21. stoletju (3).

Covid-19 se izjemno lahko prenaša in v kratkem času okužba prizadene veliko število ljudi. Prav tako lahko v določenih primerih hitro privede do razvoja sindroma akutnega oteženega dihanja. Nepričakovano visoka stopnja okužb s SARS-CoV-2 je obremenila

## Results

Restrictions in LT at the beginning of pandemic were abandoned early and normal activity was resumed with good results (9 LT in 3 months). The drop of 10% in number of LT in 2020 is the consequence of drop in all activities (enlistment of recipients, potential donor recognition and number of multi-organ procurements) during the second wave.

High level of vaccination among the recipients on the waiting list (91,7%) preserves hope that the program of LT will continue during catastrophic 4<sup>th</sup> wave in Slovenia. Vaccination rate in recipients is 85%. Among the patients on the waiting list, we had 4 Covid-19 infection, and 5 in recipients. There was no mortality in our group of patients.

## Conclusions

Older LT patients with Covid-19 infection, with diabetes or hypertension, who are on a maintenance of corticosteroids and describing breathlessness should be aggressively monitored for signs of deterioration because of the risk for mortality. Vaccination of patient and close relatives against Covid-19 is of utmost importance.

številne zdravstvene sisteme na vseh celinah. Starost je bila prepoznana kot pomemben dejavnik tveganja za višjo umrljivost. Pri pacientih starejših od 60 let so ugotavljali višjo stopnjo smrtnosti, ki je dosegala 8–10 % (4, 5). Prisotnost spremljajočih bolezni je povečala tveganje za pojav multiorganske odpovedi in posledično večjo umrljivost ob okužbi Covid-19 (1).

Podatki o pojavu, poteku, zdravljenju in rezultatih le tega ob okužbi Covid-19 pri pacientih po presaditvi solidnih organov (PSO), presaditvi jeter (PJ) in ledvic (PL) so pomanjkljivi in nasprotujoči (6). Smernice, ki so nastale, so bile najprej usmerjene v zmanjšanje tveganja prenosa okužbe in zaščito zdravstvenih delavcev. Darovalci in prejemniki so lahko prenašalci SARS-CoV-2 ali celo izpostavljeni tveganju za okužbo

s SARS-CoV-2 in razvoj aktivne okužbe Covid-19 (7). Trenutna mnenja združenj za presaditve organov in njihove smernice ocenjujejo presaditev organov kot varno, ob upoštevanju smernic za preprečevanje nastanka in prenosa okužbe s SARS-CoV-2. Namen tega preglednega članka je bil kritično oceniti trenutno stanje na področju PSO in PJ ter oceniti dogajanje pri PJ v R Sloveniji v času pandemije.

## PRESADITEV SOLIDNIH ORGANOV

Z naraščanjem števila okužb s SARS-CoV-2 po svetu, se širi tudi vedenje o pojavnosti, klinični sliki in zdravljenju okužbe Covid-19 med pacienti po PSO. Povprečna stopnja umrljivosti med pacienti po PSO dosega do 21 % brez statistično pomembne razlike glede na vrsto presajenega organa (srce 24,2 %, ledvice 26 %, jetra 26,4 %). Stopnja umrljivosti je primerljiva z rezultati zdravljenja pri skupini pacientov s Covid-19, operiranih zaradi nujnih kirurških stanj (20,5 %), in onkoloških kirurških posegih (23,8 %) (8, 9).

Višja starost, moški spol, in pridružene bolezni, predvsem sladkorna bolezen, povišan krvni tlak so predstavljali dejavnike tveganja med pacienti po PSO. Po pričakovanjih je bil tudi pri pacientih ugotovljen širok spekter oblik in stopnje izraženosti okužbe: od blagih, komaj zaznavnih znakov do multiorganske odpovedi in smrti. Navkljub bojazni, da bo klinična slika pri imunsko kompromitiranih pacientih drugačna, se klinični zanki pri pacientih po PSO niso pomembno razlikovali od znakov pri ostalih (10, 11, 12). Kljub temu so bile opažene določene razlike v pogostosti posameznih znakov. Ob prvem pregledu so bili najpogostejši znaki vročina (70 %), kašelj (40 %) in oteženo dihanje (27 %) (12). Pacienti po PSO so bolj pozorni na spremembe zdravstvenega stanja in imajo nižji prag za iskanje zdravstvene pomoči, prav tako je dostopnost do zdravstvene pomoči večja zaradi rednega spremljanja njihovega stanja. Zato je pričakovati večjo stopnjo odkrivanja okužb, kar pa raziskave niso potrdile.

Večina pacientov po PSO se je okužila s SARS-CoV-2 več kot 4 leta po presaditvi. Študije niso pokazale pomembnih razlik v kliničnem poteku, ne glede na čas po opravljeni presaditvi (12).

Ob dokazani okužbi s SARS-CoV-2 je bila sprememba imunosupresivnega zdravljenja pogosta (54,3 %), večinoma prilagojena posameznemu pacientu glede na stopnjo okužbe, vrsto presajenega organa, interval od presaditve do pojava okužbe in tveganja za zavrnitev presadka (13). Trenutne smernice (14, 15) ameriškega združenja za študije jetrnih bolezni (AASLD, ang. American Association for the Study of Liver Diseases) ob okužbi Covid-19 priporočajo nadaljevanje običajnega zdravljenja pri asimptomatskih pacientih in zmanjšanje imunosupresije, predvsem kortikosteroidov, kalcinevrinskih inhibitorjev in mofetil-mikofenolata. To naj ne bi povzročilo kratkotrajnih neželenih učinkov na delovanje presadka ob zagotavljanju nespremenjenega preživetja pacientov po PSO v primerjavi z ostalo populacijo.

Pacienti po PSO imajo podobne klinične znake, potek in izhod zdravljenja kot ostali pacienti, podvrženi kirurškemu posegom. Opaziti ni pomembnih razlik v smrtnosti glede na spol, starost, spremljajoče bolezni in vrsto presajenega organa. Kratkotrajni vpliv na preživetje presadka in pacienta ni bil zaznan, za oceno dolgoročnih vplivov pa bo potrebno nadaljnje spremljanje pacientov po PSO in prebolelem Covid-19.

## PRESADITEV JETER

Klinična slika in rezultati zdravljenja pri pacientih s Covid-19 so odvisni od spremljajočih bolezni kot so sladkorna bolezen, kardiovaskularna obolenja vključno s povišanim krvnim tlakom, kronične okvare ledvic in pljuč ter starosti (16, 17, 18). Nasprotno, prisotnost kroničnih jetrnih bolezni naj ne bi vplivala na pojav okužbe Covid-19 (19), čeprav je preživetje pacientov slabše (OR 2,8) še posebej s cirozo (OR 4,6) in povezano z njeno stopnjo. Imunosupresija pri pacientih po PSO, vključno s pacienti po PJ, pri katerih predstavlja dejavnik tveganja za okužbe

in njihov težji potek (20). Kronična imunosupresija in spremljajoča obolenja lahko povečajo tveganje za težji potek bolezni ob okužbi s SARS-CoV-2 (21). Okužba lahko tudi poslabša stanje osnovne jetrne bolezni in PJ ni mogoče odložiti zaradi naraščajoče umrljivosti na čakalni listi za presaditev (22).

Vplivi okužbe Covid-19 na delovanje presadka po PJ so nejasni, zato je zelo pomembno poznavanje kliničnega poteka in uspešnosti zdravljenja pri pacientih po PJ (14).

V metaanalizi 18 študij so avtorji ugotovili, da je umrljivost med pacienti po PJ s Covid-19 (17,4 %) in ostalimi obolelimi primerljiva (23). Covid-19 s težkim potekom se pojavi pri eni četrtini (23 %) pacientov po PJ in povišan krvni tlak, sladkorna bolezen in debelost so najpogostejše spremljajoče bolezni. Sprejem na bolnišnično zdravljenje je v skupini pacientov po PJ pogost (72 %), a redkeje (16 %) ti pacienti potrebujejo intenzivno zdravljenje. Višja stopnja hospitalizacije ob enaki stopnji hospitalizacije v intenzivnih enotah med pacienti po PJ in ostalimi, je posledica bolj intenzivnega spremljanja pacientov po presaditvi in zgodnejšega odkrivanja zapletov kot znanilcev težkega poteka bolezni. Moteno delovanje presadka se ob okužbi s SARS-CoV-2 pojavi v 2,3 % primerov (1,3–4,1 %) (23).

Večina pacientov po PJ prejema zaviralca imunskega odziva tacrolimus in mofetil-mikofenolat, katerih doze je potrebno glede na resnost poteka bolezni tudi individualno prilagajati.

Tveganje za smrt se ob okužbi Covid-19 poveča pri starejših od 60 let (24). Povprečna starost in stopnja umrljivosti se ne razlikujeta med pacienti po PJ in ostalimi. Navkljub različni distribuciji incidence spremljajočih bolezni med pacienti po PJ (pogostejša sladkorna bolezen) in ostalimi (pogostejše kardiovaskularne bolezni), le ta ne vpliva statistično pomembno na razliko v umrljivosti v obeh skupinah. Med pacienti s cirozo jeter so ob okužbi s SARS-CoV-2 poročali o umrljivosti med 30 % in 42 % (25, 26). V nasprotju s začetnimi analizami je umrljivost po PJ

pomembno nižja (17,4 %) kot pri prejemnikih drugih organov (27). Tveganje za razvoj hude oblike Covid-19 pri prejemnikih po PJ ni povečano. Pojav okužbe v odnosu do časa po PJ (povprečno 5,7 let) ne vpliva na umrljivost in stopnja hospitalizacij, ki je višja pri prejemnikih po PJ, je bolj posledica previdnosti pri obravnavi imunsko kompromitiranih pacientov, kot resnosti poteka okužbe. Potreba po intenzivnem zdravljenju, intubaciji z umetno ventilacijo in težavnosti poteka bolezni se ne razlikuje pri prejemnikih po PJ od ostale populacije z okužbo Covid-19 (28).

Število PJ se je pomembno zmanjšalo v času pandemije Covid-19, zato je ocena, da so pacienti po PJ manj izpostavljeni okužbi v kooperativnem obdobju morda preuranjena.

Tveganje za okužbo se bo pri teh pacientih s časom povečalo, zato je pri njih pomemben skrben nadzor nad znaki okužbe (povišana telesna temperatura, driska, itd.). Delovanje presadka je po PJ redko prizadeto v primerjavi s pacienti po presaditvi ledvic (29).

Vpliv uporabe in prirejanje imunosupresije pri Covid-19 še vedno predstavlja težavo pri obravnavi pacientov. Osnova standardnih protokolov imunosupresije po PJ temelji na uporabi tacrolimusa in mofetil-mikofenolata. Spreminjanje imunosupresije se v študijah ni izkazalo kot pomemben dejavnik zmanjšanja umrljivosti, čeprav naj bi uporaba tacrolimusa ugodno vplivala na zmanjšanje umrljivosti, saj z vezavo na immunophilin FK-506-vezoče proteine preprečuje replikacijo SARS-CoV-2 (30).

Tako humoralni kot celični imunski odziv na okužbo s SARS-CoV-2 pri pacientih po PSO na imunosupresivnem zdravljenju in drugih brez tega se ne razlikujeta (31). Pretirana aktivacija komplementa in podaljšan vnetni odgovor, ki se odraža v citokinski nevihti, vodita v neugoden potek Covid-19 (32). Uporaba zaviralcev imunskega sistema pri okužbi Covid-19 se v klinični praksi ni izkazala za učinkovito zdravljenje (32). Trenutna priporočila svetujejo zmanjšanje imunosupresije, predvsem antimetabo-

litov pri pacientih s Covid-19 po PJ, primerljivo z ravnanjem ob zdravljenju okužb pri prejemnikih drugih organov, zaradi zmanjšanja tveganja za pojav sekundarnih okužb. Uporabe kortikosteroidov ne priporočamo, saj naj bi povečala tveganje za umrljivost pri pacientih po presaditvi (15).

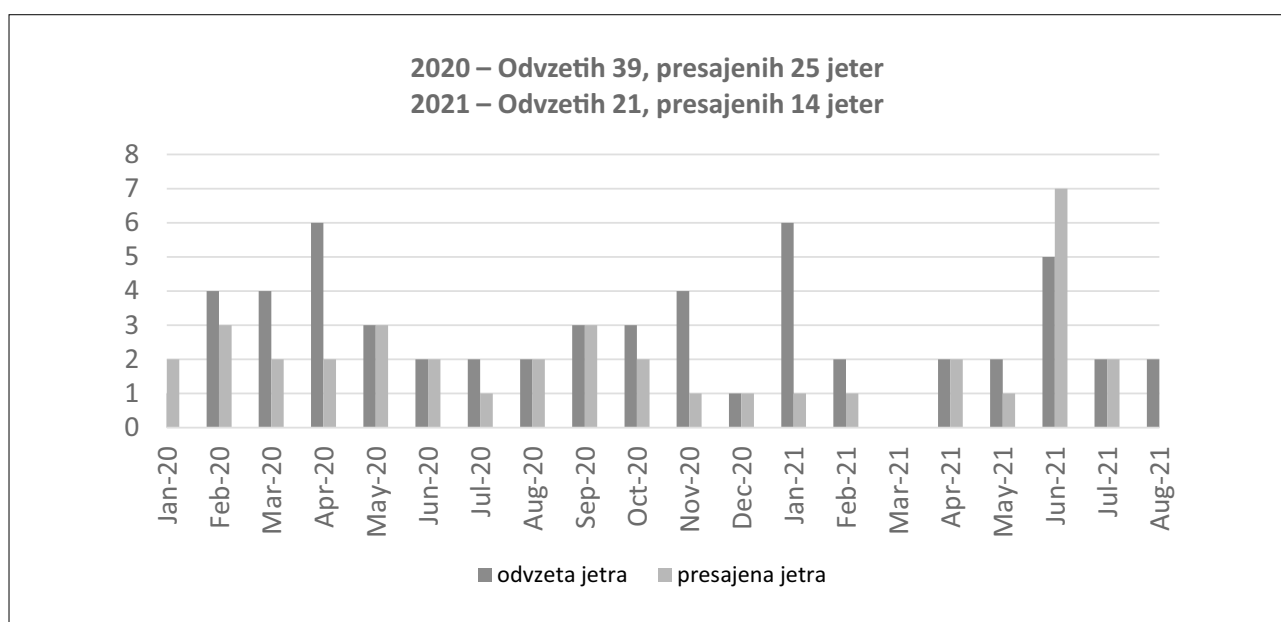
Dostopnost cepiv proti Covid-19 bo verjetno povečala število presaditev zaradi vpliva na zmanjšanje verjetnosti pojava težkih oblik poteka okužbe Covid-19.

Varnost in učinkovitost cepiv pri čakajočih na presaditev in prejemnikih po PJ še niso v celoti znana (33). Zgodnje cepljenje pri pacientih s kroničnimi boleznimi jeter in pred PJ predstavljajo najboljšo možnost za optimalni imunski odgovor. Aktivno cepljenje pacientov pred in po PJ in njihovih svojcev verjetno omogoča preprečitev s SARS-CoV-2 okužbo povezanih zapletov. Tako prednostno cepljenje priporočamo skupinam pacientov z visokim tveganjem: z napredovalo jetrno boleznijo z/brez dekompenzacije, po PJ, z rakom jeter in žolčevodov in pacientom s kroničnim jetrnim obolenjem, ki prejemajo zaviralce imunskega odgovora. Pri pacientih mlajših od 18 let podatkov še ni. Ostali pacienti brez fibroze jeter imajo tveganje enako splošni populaciji in se cepijo kot vsi ostali (34).

Paciete, če je le mogoče, cepimo med čakanjem na presaditev z mRNA cepivi ali 3–6 mesecev po PJ. Cepljenje odložimo za 1 mesec pri pacientih z akutno zavrnitvijo organa. Stranski učinki cepljenja pri tej skupini pacientov niso znani. Številna vprašanja o vplivu cepljenja na okvaro že prizadetih jeter ali presadka ostajajo odprta (33).

## PROGRAM PRESADITVE JETER V SLOVENIJI MED PANDEMIJO COVID-19

V marcu 2020 po razglasitvi pandemije je sledilo prilagajanje tako programa za odvzem organov in tkiv kot tudi programa presaditev organov. Za krajše obdobje, v času pomanjkanja testov, respiratorjev in zaščitne opreme, nejasnosti razvoja epidemije v Sloveniji ter slabega poznavanja same bolezni je program presaditev izvajal le najnujnejše, življenje rešujoče presaditve jeter. Navkljub temu smo doma presadili vse pridobljene jetrne presadke in v primerjavi s številnimi centri po Evropi, ki so morali prekiniti transplantacijsko dejavnost zaradi preobremenjenosti zdravstvenih sistemov, ohranili dobro delujoč program (slika 1). Vzrok za to je iskati predvsem v zelo uspešnem nadzoru števila okužb v obdobju 1. vala Covid-19 in relativno nizki zasedenosti bolnišnic. Velika večina presaditev (20/24) je bila izvedena



Slika 1. Število odvzetih in presajenih jetrnih presadkov v R Sloveniji od 1.1.2020 do 31.8.2021

Picture 1. Number of procured and transplanted liver grafts in Slovenia from 1st January 2020 to 31st August 2021

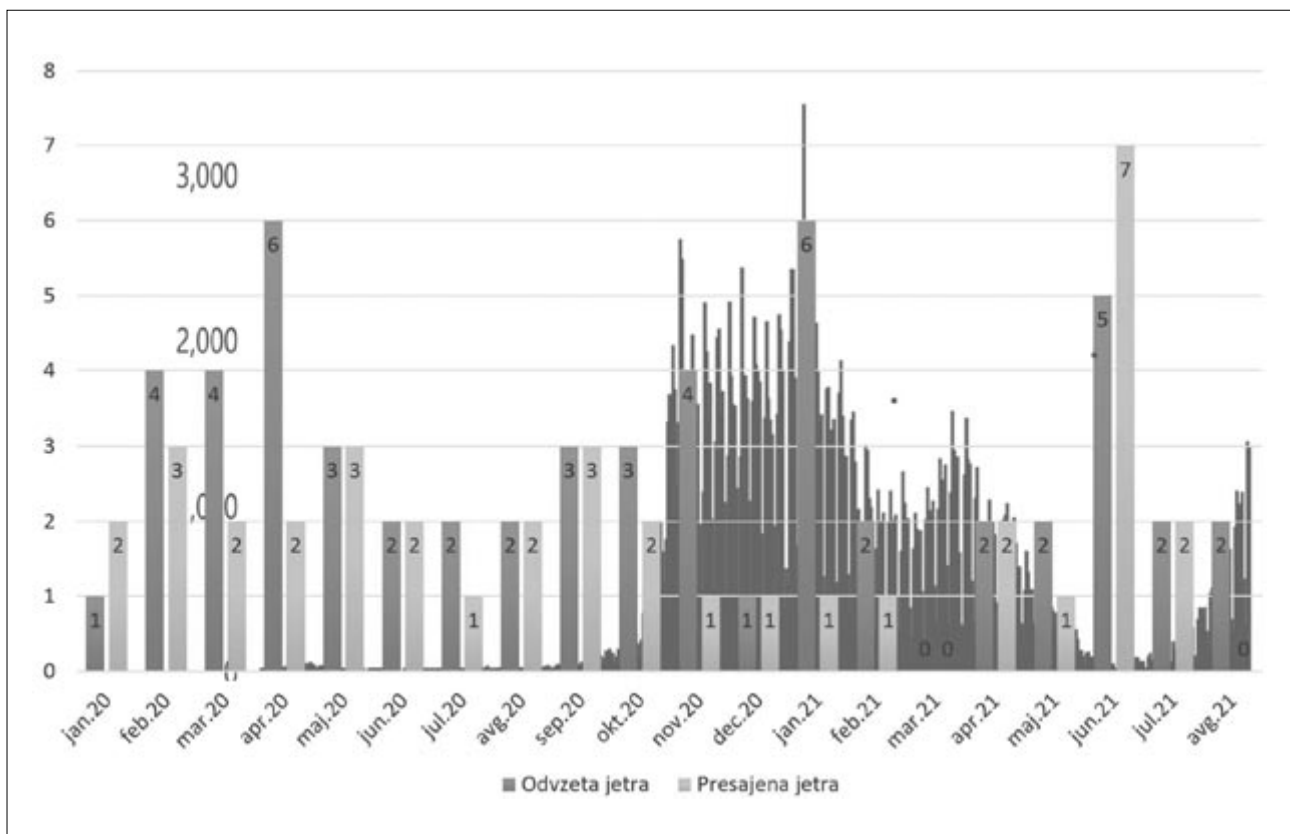
pred začetkom drugega vala okužb. V mesecih prvega zaprtja države smo uspešno presadili 9 jeter, kar je predstavljalo rekordno število na milijon prebivalcev v področju Eurotransplanta. Zgodbe o uspehu med drugim valom okužb Covid-19 nismo ponovili. Predvsem zasedenost intenzivnih enot, zmanjševanje kliničnih oddelkov, pomanjkanje in izgorevanje zdravstvenega osebja (medicinske sestre in anesteziologi) in zmanjšanje obsega številnih preiskav in rednih obravnav za pripravo na presaditev je vodila v drastičen upad števila presaditev.

Rezultati se po zaključku tretjega vala postopno normalizirajo (slika 2), a kljub temu lahko v letošnjem letu pričakujemo ponoven 10 % upad števila PJ, enako kot v lanskem letu. Nov optimizem predstavlja visoka precepljenost med čakajočimi na PJ in med prejemniki, ki so organ prejeli v zadnjih treh letih. Med pacienti na čakalni listi je precepljenost kar 91,7 %. Med prejemniki zadnjih treh let je nižja

– 85 %, a vseeno veliko višja od deleža precepljenosti v državi. Med pacienti uvrščenimi na čakalno listo za PJ med 1. 3. 2020 in 31. 8. 2021 smo zabeležili 4 okužbe s SARS-CoV-2. Nihče ni zbolel za težjo obliko Covid-19. Med pacienti s presajenimi jetri v obdobju zadnjih treh let je med 59 pacienti okužbo Covid-19 imelo 5 pacientov (8,5 %). Hospitalizacijo je potrebovalo 60 % pacientov s Covid-19 (3/5). En pacient (1/5) je potreboval intenzivno zdravljenje. Vsi okuženi so okužbo preživeli, na kar gotovo vpliva tudi nizko število opazovanih pacientov.

## ZAKLJUČEK

Covid-19 je pomenil veliko preizkušnjo za celotno družbo in še posebej za vzdržnost zdravstvenih sistemov. Pojav in potek bolezni pri pacientih po PJ se ne razlikuje pomembno od ugotovljenega v splošni populaciji. Pri pojavu simptomov je potrebno paciente skrbno nadzorovati in po potrebi zgodaj hospi-



Slika 2. Število odvzetih in presajenih jetrnih presadkov od 1.1.2020 do 31.8.2021 v primerjavi s številom dnevno potrjenih okužb s SARS-CoV-2 v R Sloveniji  
 Picture 2. Number of procured and transplanted liver grafts in Slovenia from 1st January 2020 to 31st August 2021 in comparison of infected with SARS-CoV-2 in Slovenia

talizirati, da preprečimo zaplete v največji možni meri. Cepljenje, tako pacientov s kroničnimi boleznimi jeter v pripravah za presaditev kot tudi prejemnikov po presaditvi in njihovih svojcev, ob uporabi higienskih predpisov in zaščitnih sredstev, lahko prepreči okužbo in s tem tudi zmanjša tveganje za nastanek zapletov in umrljivost med to ranljivo skupino.

## Literatura

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061–9.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
- World Health Organization. WHO Characterizes COVID-19 as A Pandemic. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-pandemic&Itemid=1926&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-pandemic&Itemid=1926&lang=en).
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20:669–77.
- Glynn JR. Protecting workers aged 60–69 years from COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 1123.
- Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020; 20(7):1849–58.
- Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *Eur Urol*. 2020; 77(6): 769–70.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335–7.
- COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020; 396:27–38.
- Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant*. 2017; 17(4):856–79.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18):1708–20.
- Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol*. 2011; 3(4):83–92.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020; 20(7):1800–8.
- Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. *Hepatology*. 2020; 72(1):287–304.
- Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. Available from: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2021-03/AASLD-COVID19-ExpertPanelConsensusStatement-March92021pdf> [Accessed Oct 10, 2021].
- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and Pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31 (6):1068–77.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(2):16–25.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97(5):829–38.
- Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(4):584–99.
- Gagliotti C, Morsillo F, Moro ML, Masiero L, Procaccio F, Vespasiano F, et al. Infections in liver and lung transplant recipients: a national prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(3):399–407.
- Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. COVID-19 and solid organ transplantation: a review article. *Transplantation*. 2021; 105(1):37–55.
- Kulkarni AV, Parthasarathy K, Kumar P, Sharma M, Reddy R, Venkata KCA, et al. Early liver transplantation after COVID-19 infection: the first report. *Am J Transplant*. 2021; 21(6):2279–84.
- Kulkarni AV, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Kumar K, et al. Impact of COVID-19 infection on liver transplant recipients – A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2021; 38:1–11.
- Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(6):532–3.
- Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-El salam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol*. 2021; 74(3):567–77.
- Shalimar, Elhence A, Vaishnav M, Kumar R, Pathak P, Soni KD, et al. Poor outcomes in patients with cirrhosis and Corona Virus Disease-19. *Indian J Gastroenterol*. 2020; 39(3): 285–91.
- Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvao F, Andraus W, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: a systematic review. *Clinics*. 2020; 75:1–11.
- Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021; 93(3):1449–58.
- Aziz F, Muth B, Parajuli S, Garg N, Mohamed M, Mandelbrot D, et al. Unusually high rates of acute rejection during the COVID-19 pandemic: cause for concern? *Kidney Int*. 2020; 98(2):513–4.

30. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. 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*. 2020; 160(4):1151–63.
31. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, Blazquez-Navarro A, Doevelaar A, Seibert FS, et al. The magnitude and functionality of SARS-CoV-2 reactive cellular and humoral immunity in transplant population is similar to the general population despite immunosuppression. *Transplantation*. 2021; 105(10): 2156–64.
32. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020; 509:280–7.
33. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Gines P, Lohse AW, Moon AM, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver disease: responding to the next big question. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6(3):156–8.
34. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020; 2(3):100–13.