

COVID-19

กับระบบทางเดินอาหารและตับ



เรียบเรียงโดย

รศ.พิเชษ นพ.เจลิษฐ์ ภัทรชกรกุล

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ

โรงพยาบาลราชวิถี

ปัจจุบันโรค Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) กำลังระบาดอย่างกว้างขวาง โดยในต้นเดือนเมษายน พ.ศ. 2563 พบผู้ติดเชื้อทั่วโลกมากกว่า 1,500,000 คน และเสียชีวิตมากกว่า 85,000 ราย โรค COVID-19 เกิดจากเชื้อไวรัส Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งเป็น single-stranded RNA virus ที่เชื่อว่ามีต้นกำเนิดจากไวรัสที่ติดต่อกันในสัตว์โดยมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมจนสามารถติดต่อกันในสัตว์มาสู่คน และจากคนสู่คนได้ โดยติดต่อผ่านระบบทางเดินหายใจผ่านละอองจากการไอและจามเป็นหลัก (respiratory droplet transmission) ไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์ผ่าน angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor ซึ่งนอกจากจะพบมากในปอดและเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจแล้ว ACE2 receptor ยังพบมากในเซลล์เยื่อบุผิวทางเดินอาหารและเยื่อบุผิวท่อน้ำดีอีกด้วย⁽¹⁻³⁾ โดยมีหลักฐานว่าไวรัส SARS-CoV-2 สามารถเข้าสู่เซลล์และแบ่งตัวในเซลล์เยื่อบุผิวทางเดินอาหารได้⁽¹⁻³⁾ ดังนั้น นอกจากอาการและการติดต่อผ่านระบบทางเดินหายใจแล้ว ผู้ป่วย COVID-19 ยังสามารถมีอาการทางระบบทางเดินอาหารและตับ ตลอดจนสามารถติดต่อผ่านอุจจาระที่ปนเปื้อนมาเข้าปาก (fecal-oral route) ได้อีกด้วย^(1, 2) โดยสามารถตรวจพบ viral RNA ได้จากอุจจาระ (stool หรือ rectal swab specimen) ใน 30-75% ของผู้ป่วย^(1, 3-6) โดยสามารถตรวจพบในอุจจาระได้ตั้งแต่วันแรก ๆ ของโรคพร้อมกับทางเดินหายใจ (จาก nasal swab specimen) และมีโอกาสพบมากขึ้นในวันหลัง ๆ ของโรค ซึ่งอาจพบยาวนานกว่าทางเดินหายใจ โดยอย่างน้อย

20-25% ของผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการดีขึ้น และตรวจไม่พบ viral RNA ในทางเดินหายใจแล้ว ยังสามารถตรวจพบ viral RNA ในอุจจาระของผู้ป่วยได้ต่อไปอีกระยะเวลาหนึ่ง^(3, 5) ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการป้องกันการแพร่กระจายของโรค COVID-19 ภายในชุมชน และโรงพยาบาล โดยเฉพาะภายในห้องส่องกล้องทางเดินอาหาร เนื่องจากไวรัส SARS-CoV-2 ที่ออกมาจากร่างกายสามารถมีชีวิตอยู่ในสิ่งแวดล้อมภายนอกบนผิวพลาสติกและสเตนเลสได้นานถึง 72 ชั่วโมง⁽⁷⁾ และยังมีความเป็นไปได้ที่จะเกิด droplet/aerosol transmission จากอุจจาระซึ่งเกิดจากการกดชักโครก และการส่องกล้องทางเดินอาหารอีกด้วย^(2, 8) โดยสามารถอ่านคำแนะนำเกี่ยวกับการป้องกันตัวเองและบริหารจัดการห้องส่องกล้องในช่วงการระบาดของ COVID-19 เพิ่มเติมได้จาก websites เช่น European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) และ Thai Association for Gastrointestinal Endoscopy (TAGE) เป็นต้น

อาการและอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหารของ COVID-19

อาการหลักของผู้ป่วย COVID-19 คือ ไข้ และอาการทางระบบหายใจ ได้แก่ ไอ เหนื่อย เจ็บคอ น้ำมูกไหล และสูญเสียการได้กลิ่น โดยผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีอาการทางระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย ได้แก่ ท้องเสีย (2-36%), คลื่นไส้ อาเจียน (1-17%) และปวดท้อง (2-6%) [ตารางที่ 1]^(2, 3, 9-11) โดยจะพบอาการทางระบบทางเดินอาหารได้มากขึ้นในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการ

รุนแรง เช่น มีปอดอักเสบต้องรักษาตัวใน ICU ข้อควรระวังคือ 2-10% ของผู้ป่วย COVID-19 อาจมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร นำมาก่อนเกิดอาการไข้หรืออาการทางระบบหายใจ (โดยเฉลี่ย 1-2 วัน)^(2, 11-13) ซึ่งอาจทำให้การวินิจฉัย COVID-19 ล่าช้าหรือผิดพลาด ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาล่าช้า ตลอดจนสามารถแพร่กระจายโรคได้มากขึ้น ซึ่งแพทย์ทางเดินอาหารต้องระมัดระวังในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยควรเพิ่มเติมการซักประวัติความเสี่ยงต่อการรับเชื้อ และมองหาลักษณะบ่งชี้ของโรค COVID-19 เช่น อาการไข้ ไอ เหนื่อย ตรวจเลือดพบ lymphopenia หรือภาพเอกซเรย์ปอดผิดปกติแบบ ground-glass หรือ interstitial infiltrations บริเวณรอบนอกของปอด เป็นต้น⁽⁹⁻¹¹⁾

กลไกการเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วย COVID-19 สันนิษฐานว่าเกิดจากการที่ไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิวทางเดินอาหารผ่าน ACE2 receptor ส่งผลให้เซลล์ทำงานผิดปกติ เกิดการรั่วซึมของสิ่งแปลกปลอมภายนอกสู่เซลล์เพิ่มขึ้น และการดูดซึมผิดปกติ⁽¹⁻³⁾ การตรวจชิ้นเนื้อจากการส่องกล้องในผู้ป่วยโรค COVID-19 รุนแรง โดยย้อม H&E ไม่พบความผิดปกติของเซลล์ epithelium ของทางเดินอาหาร โดยพบ plasma cells และ lymphocytes infiltrations ในชั้น lamina propria ร่วมกับ interstitial edema ซึ่งเมื่อย้อมพิเศษจะตรวจพบ viral nucleocapsid protein ใน cytoplasm ของเซลล์ glandular epithelium ของ stomach, duodenum และ rectum (โดยไม่พบความผิดปกติของเนื้อเยื่อ esophagus)⁽³⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะ hemorrhagic colitis จากโรค COVID-19⁽¹⁴⁾ ซึ่งผู้ป่วยรายดังกล่าวมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร (ปวดท้องและท้องเสียเป็นน้ำ) นำมาก่อนอาการปอดอักเสบ โดยต่อมาผู้ป่วยปวดท้องมากขึ้นร่วมกับถ่ายเป็นน้ำปนเลือด (bloody diarrhea) การตรวจ CT scan พบ severe inflammation ทั่วทั้ง colon การทำ flexible sigmoidoscopy พบ patchy areas of focal erythema without ulceration ตั้งแต่ rectum ถึง descending colon โดยการตรวจชิ้นเนื้อพบเพียง interstitial edema และไม่พบการอักเสบ หรือความผิดปกติของ epithelium ที่ชัดเจน⁽¹⁴⁾

อาการและอาการแสดงทางตับของ COVID-19

ความผิดปกติของตับที่พบบ่อยในผู้ป่วย COVID-19 คือ การตรวจเลือดพบระดับ ALT และ AST สูงผิดปกติ ซึ่งพบได้ 14-53% ของผู้ป่วย^(10, 11, 15-17) โดยมักมีระดับสูงขึ้นไม่มาก (1-3 เท่าของ ULN; มีรายงานผู้ป่วย ALT สูง > 1,000 IU/L แต่พบได้น้อยมาก)

และสามารถกลับเป็นปกติเองโดยไม่ต้องให้การรักษาเฉพาะ โดย 6-18% อาจมีระดับ bilirubin สูงขึ้นเล็กน้อยร่วมด้วย^(10, 15, 16) [ตารางที่ 1] ระดับ alkaline phosphatase มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาจพบระดับ GGT สูงขึ้น และระดับ albumin ต่ำลงได้ โดยจะพบความผิดปกติของตับได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง ซึ่งสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^(10, 15, 16) นอกจากนี้การที่ผู้ป่วย COVID-19 มีโรคตับแข็งหรือไวรัสตับอักเสบริ่งอยู่เดิม ก็อาจมีพยากรณ์โรคที่แย่งเช่นกัน^(9, 15, 16) อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่พบรายงานการเสียชีวิตจากตับวายซึ่งเกิดจาก COVID-19 โดยตรง

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจาก COVID-19 จะสามารถตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติ (ALT, AST, GGT และ/หรือ LDH สูง) ได้บ่อยกว่าโรคปอดอักเสบจากเชื้อ Mycoplasma, bacteria และไวรัสอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁸⁾ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรให้ความสงสัยโรค COVID-19 มากขึ้น กรณีพบผู้ป่วยปอดอักเสบ (ที่ยังไม่ทราบเชื้อก่อโรค) ที่มีผลเลือดการทำงานของตับผิดปกติร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะ anicteric hepatitis เป็นอาการนำของโรค COVID-19⁽¹⁹⁾ โดยผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการปัสสาวะสีเข้มขึ้น ตรวจเลือดพบ AST 1,270 IU/L, ALT 697 IU/L, alkaline phosphatase 141 IU/L และ TB 0.6 mg/dL โดยไม่มีไข้และอาการอื่น ๆ 1 วันต่อมาหลังนอนโรงพยาบาลผู้ป่วยจึงเริ่มมีอาการไข้ ปอดอักเสบ และตรวจพบเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นบวกต่อมา ผลตรวจเลือดไวรัสตับอักเสบละอืดตรวจหาไวรัสไม่พบความผิดปกติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้มีโรคประจำตัวหลายโรค และรับประทานยาหลายชนิดรวมทั้งยาต้าน HIV โดยผู้ป่วยปฏิเสธการรับประทานยาชนิดใหม่ นอกจากยาที่ผู้ป่วยรับประทานประจำ หลังได้รับการรักษาด้วยยา hydroxychloroquine ผู้ป่วยมีอาการและการทำงานของตับดีขึ้น ไม่ได้ปรับยาใด ๆ ที่รับประทานอยู่เดิม

กลไกการเกิดความผิดปกติของตับในผู้ป่วย COVID-19 ยังไม่เป็นที่แน่ชัด โดยอาจเกิดจากการที่ไวรัส SARS-CoV-2 ทำลายตับโดยตรง (จากการที่พบ ACE2 receptor ในเยื่อบุผิวท่อน้ำดีมากกว่าเซลล์ตับ จึงมีสมมติฐานว่าไวรัส SARS-CoV-2 ทำให้เยื่อบุผิวท่อน้ำดีทำงานผิดปกติ ซึ่งส่งผลให้เซลล์ตับบาดเจ็บตามมา) หรือเกิดระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากเกินไปจนเกิด inflammatory cytokines เพิ่มขึ้นมาทำลายตับ^(15, 16) ในการดูแลผู้ป่วย COVID-19 นอกจากความผิดปกติของตับจากตัวโรคเอง เรายังต้องวินิจฉัยแยกโรคตับจากสาเหตุอื่นด้วยเสมอ โดยเฉพาะ

จากยาและไวรัสตับอักเสบบ (15, 16) รายงานการตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก COVID-19 พบลักษณะซึ่งไม่เฉพาะเจาะจงคือ moderate microvascular steatosis และ mild lobular/portal inflammatory activity (20) ทั้งนี้ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) แนะนำให้ติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วย COVID-19 ทุกราย โดยเฉพาะในรายที่มีอาการรุนแรงและได้รับยาต้านไวรัส (การตรวจพบความผิดปกติของตับ เช่น ALT สูง < 3 เท่าของ ULN ไม่ใช่ข้อห้ามในการใช้ยาต้านไวรัส) นอกจากนี้แนะนำให้หลีกเลี่ยงการตรวจที่ต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วย เช่น อัลตราซาวนด์ และ CT/MRI โดยไม่จำเป็น ยกเว้นกรณีที่สูงสัยะภาวะท่อน้ำดีอุดตัน หรือ venous thrombosis (อ่านข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ www.aasld.org/about-aasld/covid-19-resources)

ผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารและตับจากยารักษา COVID-19

ในปัจจุบันมียาต้านไวรัสและยาต้านการอักเสบหลายชนิดที่ใช้รักษาผู้ป่วย COVID-19 เช่น remdesivir, favipiravir, chloroquine/hydroxychloroquine (CQ/HCQ), azithromycin, lopinavir-ritonavir (LPV/r), darunavir-ritonavir (DRV/r) และ tocilizumab ซึ่งยาเหล่านี้สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและตับได้บ่อยพอสมควร โดยผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารสามารถพบได้จากยาทุกตัว โดยเฉพาะ LPV/r และ DRV/r (ท้องเสีย 9-16%, ปวดท้อง 4-8%, เบื่ออาหาร 2% และคลื่นไส้ อาเจียน 2-4%; ด้วยความรุนแรงระดับตั้งแต่ปานกลางขึ้นไปจากการศึกษาในผู้ป่วย HM) (21, 22) ซึ่งข้อมูลการ RCT ในผู้ป่วย COVID-19 รุนแรงพบว่า 14% ของผู้ที่ได้รับยา LPV/r ต้องหยุดยาก่อนกำหนดเนื่องจากผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (17) สำหรับผลข้างเคียงต่อตับที่พบบ่อยคือ ตับอักเสบ ซึ่งสามารถพบ transaminitis ได้จากยาทุกตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่ง tocilizumab (22-36% มี ALT/AST สูงขึ้น 3-5 เท่าของ ULN) (23), LPV/r (3-10% มี ALT/AST สูงขึ้น 3-5 เท่าของ ULN) (21) และ DRV/r (7-9% มี ALT/AST สูงขึ้น 3-5 เท่าของ ULN) (22) สำหรับอุบัติการณ์การเกิด transaminitis จากยา remdesivir และ favipiravir นั้นยังไม่ชัดเจนเนื่องจากเป็นยาใหม่แต่สามารถเกิดขึ้นได้ และควรมีการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาทุกราย โดยทั่วไปการเกิด transaminitis จากยาด้านไวรัส มักไม่รุนแรง และสามารถให้ยาต่อไปได้ (กรณีจำเป็นต้องใช้ยา) อย่างไรก็ตาม ในรายที่ตับอักเสบบรุนแรง เช่น ALT/AST สูงขึ้น > 5 เท่าของ ULN และ/หรือมีภาวะเหลืองร่วมด้วยอาจจำเป็นต้องหยุดยา

ข้อควรทราบเกี่ยวกับยาที่ใช้ในผู้ป่วย COVID-19 คือ เรื่อง drug-drug interactions (DDI) โดยยาด้านไวรัสที่มีโอกาสเกิด DDI ได้มาก ได้แก่ LPV/r และ DRV/r ซึ่งเป็น potent CYP3A inhibitor และ CQ/HCQ ซึ่งเป็น moderate CYP2D6 และ P-gp inhibitor โดยสามารถอ่านรายละเอียดได้จาก www.covid19-druginteractions.org (โดย Liverpool Drug Interactions Group) โดยตัวอย่าง DDI ที่ควรระวังซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับแพทย์ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การให้ LPV/r ร่วมกับยากลุ่ม statins หรือ ยาด้านเชื้อรากลุ่ม azoles บางตัวจะทำให้ระดับยา statins และ azoles สูงขึ้น และอาจเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น (ห้ามใช้ simvastatin หรือ lovastatin ร่วมกับ LPV/r หรือ DRV/r) หรือการใช้ยาลดอาการอาเจียน เช่น domperidone และ ondansetron ในผู้ป่วยที่ได้รับยา LPV/r, DRV/r หรือ CQ/HCQ จะทำให้มีโอกาสเกิด QT prolongation มากขึ้น ซึ่งอาจเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ (ห้ามใช้ domperidone ร่วมกับ LPV/r หรือ DRV/r) นอกจากนี้ยาลดกรดกลุ่ม antacids จะสามารถลดการดูดซึมของยา CQ/HCQ ได้ และการให้ยา favipiravir ร่วมกับ paracetamol จะทำให้ระดับ paracetamol เพิ่มขึ้น 1.8 เท่า

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคทางเดินอาหารและตับในช่วงที่มีการระบาดของ COVID-19

แนะนำให้ผู้ป่วยดูแลป้องกันตัวเองจากการติดเชื้อ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและผู้ป่วยโรคตับรุนแรง (24) ควรนัดติดตามผู้ป่วยที่โรงพยาบาลเท่าที่จำเป็น และหลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่ไม่เร่งด่วน โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้ว รวมทั้งยากดภูมิคุ้มกัน แต่แนะนำให้ไม่ควรเริ่มยากดภูมิคุ้มกันชนิดใหม่ช่วงนี้ถ้าไม่มีความจำเป็นเร่งด่วน (24) กรณีที่ผู้ป่วยโรคทางเดินอาหารและตับเป็นโรค COVID-19 โดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นต้องปรับเปลี่ยนยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้ว แต่ให้เฝ้าระวังเรื่อง DDI หลีกเลี่ยงยา NSAIDs โดยสามารถลดใช้ด้วย paracetamol ขนาดไม่เกิน 2 กรัม/วัน (เฝ้าระวังเป็นพิเศษกรณีใช้ร่วมกับยา favipiravir) สำหรับผู้ป่วยเปลี่ยนตับหรือ AIH ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น systemic steroids, azathioprine, MMF และ calcineurin inhibitors อาจพิจารณาขนาดลดลง (โดยเฉพาะถ้ามี lymphopenia หรืออาการ COVID-19 แย่ลง) แต่ไม่ควรหยุดยากดภูมิคุ้มกันทันที (www.aasld.org/about-aasld/covid-19-resources) สำหรับผู้ป่วย IBD ที่โรคสงบอยู่ในระยะ maintenance อาจพิจารณาหยุดยากดภูมิคุ้มกัน หรือยา biologic ชั่วคราวได้ (25)

ตารางที่ 1:อุบัติการณ์ของอาการทางระบบทางเดินอาหารและตับในผู้ป่วย COVID-19

	N	Diarhea	Nausea	Vomiting	Abdominal pain	Abnormal LFT
Chen N, et al. (Lancet 2020)	99	2%	1%	1%	NA	ALT 28%, AST 35%, TB 18%
Guan W, et al. (NEJM 2020)	1,099	3.8%	5%	5%	NA	ALT 22%, AST 21%, TB 10.5%
Huang C, et al. (Lancet 2020)	41	2.6%	NA	NA	NA	37%
Liu K, et al. (Chin Med J 2020)	137	8%	NA	NA	NA	NA
Lu X, et al. (NEJM 2020)	171	8.8%	NA	6.4%	NA	NA
Shi H, et al. (Lancet Infect Dis 2020)	81	3.7%	NA	4.9%	NA	53.1%
Wang D, et al. (JAMA 2020)	138	10.1%	10.1%	3.6%	2.2%	NA
Xiao F, et al. (Gastro 2020)	73	35.6%	NA	NA	NA	NA
Xu XW, et al. (BMJ 2020)	62	4.8%	NA	NA	NA	16.1%
Yang X, et al. (Lancet Respir Med 2020)	52	NA	NA	3.8%	NA	29%
Wu J, et al. (CID 2020)	80	1.3%	1.3%	1.3%	NA	3.8%
Zhang JJ, et al. (Allergy 2020)	139	12.9%	17.3%	5%	5.8%	NA
Zhou F, et al. (Lancet 2020)	141	4.7%	3.7%	3.7%	NA	NA
Pan L, et al. (AJG 2020)	204	14.2%	NA	3.9%	2%	NA
Cai Q, et al. (Allergy 2020)	298	3%	NA	NA	NA	14.8%
Cao B, et al. (NEJM 2020)	199	NA	NA	NA	NA	ALT 41%, AST 20.5%
Fan Z, et al. (medRxiv 2020)	148	NA	NA	NA	NA	ALT 18%, AST 21.6%, TB 6%
Zhang C, et al. (Lancet Gastro Hepatol 2020)	56	NA	NA	NA	NA	28.6%

เอกสารอ้างอิง

- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;3(20):54.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;25(10):15047.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;3(20):30282-1.
- Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis*. 2020;93:264-7.(doi):10.1016/j.ijid.2020.02.050.
- Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071. eCollection 2020.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*. 2020;11(10).
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;17(10).
- Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, et al. Coronavirus (COVID-19) outbreak: What the department of endoscopy should know. *Gastrointest Endosc*. 2020;14(10):19.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30.
- 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;28(10).
- 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;7(10).
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191. Epub 2020 Jan 31.
- Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*. 2020;382(9):872-4. doi: 10.1056/NEJMc2001272. Epub 2020 Jan 28.
- Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, Paul M, Kothari N, Peters S, DeBenedet AT. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;14(10):14435.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;4(20):30057-1.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;18(10).
- Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis*. 2020;12(10).
- Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;18(20):30076-X.
- Lopinavir/ritonavir Prescribing Information for US-FDA; revised Nov 2013.
- Darunavir Prescribing Information for US-FDA; revised Dec 2011.
- Tofacitinib Prescribing Information for US-FDA; revised Dec 2019.
- Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu LR, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;11(10):30076-5.
- APAGE IBD Working Group Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic; 4-APRIL-2020.