

Kein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf bei CED

# COVID-19 in der Hepatologie und Gastroenterologie

Zu Beginn der COVID-19-Pandemie war Vieles zu Übertragungswegen, Manifestationen und Risikofaktoren der neuen Erkrankung unbekannt. Mittlerweile wurden einige Studien mit Bezug zur Gastroenterologie und Hepatologie publiziert. Dieser Artikel fasst den aktuellen Wissensstand zusammen.

**Autoren** | Dr.med. Martin Wilhelmi, Prof. Dr.med. Stephan Vavricka

● Coronaviren sind unter Säugetieren weit verbreitet. Beim Menschen führen sie vor allem zu mild verlaufenden Erkrankungen der Atemwege. Weniger bekannt sind Beteiligungen des Gastrointestinaltrakts. Beta-Coronaviren können schwerwiegende Erkrankungen auslösen. Zu dieser Untergruppe gehören unter anderem SARS-CoV, MERS-CoV und das neuartige Coronavirus 2019-nCoV, das mittlerweile als SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) bezeichnet wird und Anfang 2020 als Auslöser von COVID-19 identifiziert wurde<sup>1</sup>.

Die weltweiten Bemühungen, die Pandemie durch Hygienemassnahmen und Impfungen einzudämmen, werden erschwert durch das Auftreten neuer Virusmutationen wie B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) oder P.1 (Gamma). Diese Mutationen zeigen teilweise eine erhöhte Übertragbarkeit und eine verringerte Wirksamkeit bei der Immunantwort und den Impfungen. Neben

Manifestationen in den Atemwegen, Allgemeinsymptomen einer grippalen Infektion, kardiologischen, thromboembolischen und anderen Komplikationen sowie dem Verlust des Geschmackssinns treten auch gastrointestinale und hepato-logische Manifestationen auf.

## **Infektion und Manifestationen**

Nach einer Inkubationszeit von 1–14 Tagen (median 5 Tage) verläuft die Krankheit in den meisten Fällen mild (80%), 15% erkranken jedoch schwer und bei bis zu 6% kommt es zu einem schweren Versagen der Lunge und anderer Organe<sup>2</sup>. SARS-CoV-2 nutzt hierbei das Enzym ACE-2 als Rezeptor, um in die Wirtszellen zu gelangen. Die Manifestationsorte sind daher vor allem von der Dichte der ACE-2-Rezeptoren in den Geweben abhängig. Neben direkten zytopathischen Effekten werden überschiessende Immunreaktionen sowie eine Hyperkoagulabilität mit entsprechender Klinik

beobachtet. Eine hohe ACE-2-Dichte besteht im Atemwegstrakt, weswegen in den meisten Fällen Symptome der Atemwege bis hin zu schweren Pneumonien auftreten. ACE-2-Rezeptoren finden sich jedoch auch in Gefässzellen, Nierenzellen, Herzzellen, in der Leber und im Darm. Neben den häufigsten Symptomen wie Fieber, Husten und Kurzatmigkeit sowie Allgemeinsymptomen wie Cephalgien und Myalgien treten daher auch gastrointestinale Symptome (Nausea, Appetitlosigkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen und Diarrhoe) sowie Leberfunktionsstörungen auf.

## **Häufigkeit gastrointestinaler Symptome**

Die Häufigkeit gastrointestinaler Symptome wird derzeit auf bis zu 16% geschätzt<sup>3</sup>, wobei am häufigsten Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe auftreten. Diese treten meist in Kombination mit Symptomen der Atemwege auf,

**Dr. med. Martin Wilhelmi**  
Praxis für Gastroenterologie  
Merkurstrasse 20  
CH-8032 Zürich  
martin.wilhelmi@bluewin.ch



**Prof. Dr. med. Stephan Vavricka**  
Zentrum für Gastroenterologie  
und Hepatologie AG  
Vulkanplatz 8  
CH-8048 Zürich  
stephan.vavricka@hin.ch

in bis zu 4% jedoch auch isoliert<sup>4</sup>. Es ist nachgewiesen, dass sich das Virus nicht nur in den Atemwegen, sondern auch im Gastrointestinaltrakt stark vermehren kann<sup>5</sup>. Bei gastrointestinalen Symptomen ist in einer retrospektiven Studie eine höhere Rate von Hospitalisationen (bis zu 4fach erhöht) nachgewiesen worden<sup>6</sup>. Andere Studien konnten dies jedoch nicht belegen. Weiterhin ist die Zeit vom Auftreten gastroenterologischer Symptome bis zur Diagnose deutlich verzögert verglichen mit dem Auftreten von respiratorischen Symptomen (9.0 vs. 7.3 Tage)<sup>7</sup>.

### Übertragung auch fäko-oral?

Der Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel, die beim Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen entstehen<sup>8</sup>. Während keine Hinweise vorliegen, dass eine Übertragung über kontaminierte Lebensmittel erfolgen kann, ist eine solche durch kontaminierte Oberflächen nicht auszuschließen<sup>9</sup>, da SARS-CoV-2-Viren auf Flächen einige Zeit infektiös bleiben können.

Bei COVID-19-Patient\*innen wurden auch PCR-positive Stuhlproben bis zu 28 Tagen nach Beginn der Symptome nachgewiesen<sup>10</sup>, vorwiegend bei Personen mit gastrointestinalen Symptomen. Für eine Ansteckung über Faeces (fäko-oral) müssten die Viren jedoch vermehrungsfähig sein. Dies wurde in Studien bisher nur selten gezeigt<sup>11</sup>. Ein fäko-oraler Übertragungsweg ist daher aktuell nicht bewiesen, kann aber in letzter Konsequenz nicht ausgeschlossen werden.

### Gastroenterologische und hepatologische Symptome

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Durchfall sind neben Geschmacksverlust die häufigsten Symptome im Magendarmtrakt. Diarrhoe kann nach Infektion 1–14 Tage anhalten mit im Median 4–6 Darmentleerungen/Tag<sup>12</sup>. Das Risiko für Blutungen im Magendarmtrakt (v.a. oberer GI-Trakt, hier v.a. peptische Ulcera) liegt bei 2–13% und ist am ehesten multifaktoriell bedingt (Einnahme von Antikoagulantien oder NSAID, Niereninsuffizienz u. a.). Es kommen jedoch auch Blutungen im Rahmen einer intestinalen Ischämie

vor<sup>13</sup>. Bei Verdacht auf eine akute gastrointestinale Blutung wurde daher auch während der Pandemie prioritär eine endoskopische Abklärung durchgeführt, während Vorsorge- und Recall-Untersuchungen sowie auch die Abklärung funktioneller Magendarmkrankungen zurückgestellt wurden. Hieraus resultierend zeigen Vergleichsstudien zwischen 2018/19 und 2020 einen Rückgang der Tumordiagnosen um 39%, für kolorektale Karzinome sogar von 62%<sup>14</sup>. Eine Wiederaufnahme von Screening- und Recalluntersuchungen ist daher dringend.

### Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe oder erhöhte Mortalität durch COVID-19 findet sich bei CED-Betroffenen nicht. Eine Zunahme der Diarrhoe wurde als häufigstes Symptom berichtet<sup>15</sup>.

- Der Einsatz von Steroiden (insbesondere eine Dosis > 20 mg/d) erhöhte die Mortalität unter einer SARS-CoV2-Infektion<sup>16</sup>, weswegen der Einsatz von Steroiden als Risikofaktor gilt.
- Medikamente wie Anti-TNF- $\alpha$ -Hemmer, IL-12/23- oder JAK-Inhibitoren führten dagegen nicht zu einer erhöhten Mortalität. Es ist daher empfohlen, diese Medikamente nicht abzusetzen.
- Ein niedriges Risiko liegt vor bei einer Therapie mit Budesonid, Ustekinumab und Vedolizumab.
- Kombinationstherapien mit Biologika und Immunsuppressiva und Komorbiditäten (chronische Hepatopathien, Pneumopathien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Alter > 65 und Adipositas) zeigen ein erhöhtes Risiko.
- Die COVID-19-Impfung ist bei Patient\*innen mit CED prioritär empfohlen.

### Pankreasenzyme und Pankreatitis

Viele Viren können zu einer Pankreatitis führen, bei COVID-19 ist dies nicht ganz sicher. Typischerweise gürtelförmig auftretende Bauchschmerzen und erhöhte Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) sind hierbei Hinweise auf eine Entzündung, die oft in einer Bildgebung (Ultraschall, MRI o. a.) dargestellt werden kann. Eine milde Erhöhung von Blutwerten der Bauchspeicheldrüse während einer COVID-19-Infektion fand sich in einer retrospektiven Studie

in bis zu 16% der Fälle<sup>17</sup>. Die Amylase-Werte lagen bei  $115 \pm 25$  U/L (*upper limit of normal* [ULN] 90), die Lipase-Werte bei  $71 \pm 34$  U/L (ULN 70). Diese Erhöhung kann jedoch auch durch Kofaktoren wie Medikamente oder vermehrten Alkoholkonsum (evtl. im Lockdown) erklärt werden, da in dieser Studie die Diagnose «Pankreatitis» nicht genauer spezifiziert wurde. Amylase wird nicht nur durch den Pankreas und die Speicheldrüsen, sondern auch durch verletztes Lungengewebe freigesetzt. Zudem werden Lipase und Amylase vorwiegend über die Nieren ausgeschieden, sodass eine Erhöhung der Werte auch im Rahmen einer Niereninsuffizienz unter COVID-19 erhöht sein können. Auch eine Acidose, ein Diabetes mellitus oder eine Gastroenteritis können unter COVID-19 auftreten und zu einer Erhöhung der Amylase- und Lipase-Werte führen. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte daher die Standarddefinition nach der revidierten Atlanta Classification<sup>18</sup> zur Anwendung kommen. Mindestens zwei der folgenden drei Kriterien sollten erfüllt sein:

1. Typische abdominelle Schmerzen
2. Serum Amylase und / oder Lipase-Erhöhung wenigstens dreifach > ULN
3. Charakteristische Zeichen der akuten Pankreatitis in CT, MRI oder Sonografie.

Eine echte Pankreatitis durch COVID-19 tritt nach diesen Kriterien nur zu 0,76% bei Erwachsenen<sup>19</sup> und 0,6% bei Kindern<sup>20</sup> auf.

### Hepatologische Manifestationen

Erhöhte Leberwerte wie AST, ALT und Bilirubin werden bei 20–30% aller bestätigten Fälle von COVID-19 berichtet<sup>21</sup>. Chinesische Studien fanden diese Werte sogar in bis zu 50% der Fälle erhöht<sup>22</sup>. Die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) als Marker für eine Schädigung der Cholangiocyten war in einer kleinen Studie bei 54% erhöht. Ebenso kann es – seltener – zu einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) kommen (bei bis zu 8%)<sup>23</sup>. In den meisten Fällen sind diese Erhöhungen mild und vorübergehend, sie können jedoch auch zu schweren Verläufen führen. Die genauen Mechanismen, durch welche bei COVID-19 ein Leberschaden auftreten kann, sind unklar. Wahrscheinlich sind jedoch eine ACE2-induzierte

direkte virale Infektion der Hepatozyten, eine immunologisch-induzierte Schädigung der Hepatozyten beim kritisch Kranken und hepatotoxische Medikamente ursächlich. Sind die Leberwerte erhöht, tritt zudem häufiger und vor allem bei Männern ein moderates bis hohes Fieber auf. Zudem waren bei diesen Betroffenen die CD4+- und CD8+-T-Zellen deutlich niedriger als bei Patientinnen und Patienten mit normalen Leberwerten<sup>22</sup>.

Eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) oder nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) stellen Risikofaktoren für einen schwereren COVID-19-Verlauf dar<sup>24</sup>, ebenso eine vorgeschädigte Leber (Leberzirrhose). Antivirale Therapien der HBV und HCV sollten nicht unterbrochen<sup>25</sup>, der Beginn neuer Therapien jedoch möglichst verzögert werden, um die Ressourcen für dringliche Interventionen zu schützen. Auch bei der Therapie einer Autoimmunhepatitis mit Steroiden ist eine Reduktion oder ein Therapie-Stopp nicht empfohlen<sup>26</sup>.

**Intestinale Ischämie**

Bei COVID-19 ist ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bewiesen. Selten können diese im Magen-Darm-Bereich zu einem Verschluss wichtiger Blutgefäße und dann zur Nekrose von Organen des Magendarmtrakts (Ischämie) führen. Plötzlich auftretende starke abdominelle Schmerzen sollten daher als Notfallindikation für ein Kontrast-CT gelten, um eine akute Ischämie auszuschließen. Es kann jedoch auch zu einer ischämischen Colitis kommen, welche sich mit Bauchschmerzen und Blutabgängen ab ano manifestiert. Über die Häufigkeit intestinaler Ischämien bei COVID-19 können keine Angaben gemacht werden.

**COVID-19 bei Kindern**

Gastrointestinale Symptome scheinen gerade bei Kindern eine häufige Manifestationsart der Virusinfektion darzustellen. Erhöhte Transaminasen treten ebenfalls häufig auf. Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Kinder nach einer Organtransplantation haben kein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV2-Infektion und sollten ihre Medikation weiter-

führen. Elektive Untersuchungen sollten dagegen verschoben werden.

**Take-Home-Messages**

Gastrointestinale Symptome bei COVID-19 werden derzeit auf 16 % geschätzt. Eine fäko-orale Übertragung des Virus ist nicht gesichert. Hyperamylasämie und Hyperlipasämie treten bei bis zu 16 % der SARS-CoV2-Infektionen auf. Eine Pankreatitis ist selten (0,76 %) und kann nur durch die Kombination einer Bildgebung mit der entsprechenden Klinik diagnostiziert werden. Erhöhte Leberwerte treten häufig auf, führen jedoch selten zu Komplikationen. Laufende antivirale Therapien bei HBV, HCV oder AIH (inkl. Steroiden) sollten nicht unterbrochen werden. Chronische Hepatopathien wie NASH oder Leberzirrhose stellen ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe der Erkrankung dar. Diese Personen sollten prioritär geimpft werden.

Während der COVID-19-Pandemie zeichnet sich ein diagnostisches Delay vor allem für kolorektale Karzinome ab, nachdem elektive Untersuchungen zurückgestellt wurden. Screening- und Recall-Koloskopien sollten daher bei sinkenden Inzidenzzahlen wieder aufgenommen werden. ○

**Bibliografie**

<sup>1</sup>Zhu N, et al.: China Novel Coronavirus Investigating and Research Team A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727–733.  
<sup>2</sup>Huang C, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet* 2020; 395: 497–506.  
<sup>3</sup>Luo S, et al.: Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1636–1637.  
<sup>4</sup>Docherty AB, et al.: Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.  
<sup>5</sup>Cha MH, et al.: Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2323–2332.  
<sup>6</sup>Jin X, et al.: Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 69: 1002–1009.  
<sup>7</sup>Pan L, et al.: Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: a Descriptive, Cross-sectional, Multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(5): 766–773.  
<sup>8</sup>Aerosolforschung GAef: Positionspapier der Gesellschaft für Aerosolforschung zum Verständnis der Rolle von Aerosolpartikeln beim SARS-CoV-2

Infektionsgeschehen. Online verfügbar: tropos.de/aktuelles/pressemitteilungen/positionspapier-der-gaef-zum-verstaendnis-der-rolle-von-aerosolpartikeln-bei-covid-19; abgerufen am: 10.04.2021.  
<sup>9</sup>European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Factsheet for health professionals on Coronaviruses. 2020; Online verfügbar: ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses; abgerufen am: 25.6.2021  
<sup>10</sup>Xiao F, et al.: Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158(6): 1831-3.e3  
<sup>11</sup>Wang W, et al.: Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843-1844.  
<sup>12</sup>Han C, et al.: Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(6): 916–923.  
<sup>13</sup>Martin TA, et al.: Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastr* 2020; 115(10): 1609–1616.  
<sup>14</sup>De Vincentiis L, et al.: Cancer diagnostic rates during the 2020 'lockdown', due to COVID-19 pandemic, compared with the 2018–2019: an audit study from cellular pathology. *J Clin Pathol* 2021; 74(3): 187–189.  
<sup>15</sup>Stallmach A, et al.: Addendum to S3-Guidelines Crohn's disease and ulcerative colitis: Management of Patients with Inflammatory Bowel Disease in the COVID-19 Pandemic - open questions and answers. *Z Gastroenterol* 2020; 58: 982–1002.  
<sup>16</sup>Brenner JE, et al.: Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020; 159: 481-491.e3.  
<sup>17</sup>Liu F, et al.: ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterolo Hepatol* 2020; 18: 2128-2130.e2.  
<sup>18</sup>Banks PA, et al.: Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-111.  
<sup>19</sup>Samanta J, et al.: Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatol* 2020; 20: 1567–1575.  
<sup>20</sup>Suchmann K, et al.: Acute pancreatitis in children hospitalized with COVID-19. *Pancreatol* 2020; 21(1): 31–33.  
<sup>21</sup>ACG News Team, American College of Gastroenterology; 2020. Joint GI Society Message on COVID-19. Online verfügbar: gi.org/2020/03/15/joint-gi-society-message-on-covid-19/ [Google Scholar]; abgerufen am: 25.6.2021  
<sup>22</sup>Fan Z: Clinical Features of COVID-19 Related Liver Damage. Posted February 28, 2020. Online verfügbar: medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20026971v2; abgerufen am: 25.6.2021  
<sup>23</sup>Zhang C, et al.: Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 428–430.  
<sup>24</sup>Ji D, et al.: Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451–453.  
<sup>25</sup>Fox OK, 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): 287304.