

Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf Symptomatik und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Effects of SARS-CoV-2 Infection on Symptoms and Therapy of Inflammatory Bowel Disease

Autoren

Niels Teich¹, Clara Ludewig¹, Renate Schmelz², Elke Christiane Bästlein³, Sven Geißler⁴, Sandra Nagl⁵, Jens Walldorf⁶, Thomas Krause⁷, Christian Maaser⁸, Wolfgang Mohl⁹, Heiner H. Wedemeyer¹⁰, Tilman Bauer¹¹, Carsten Büning¹², Philip Grunert¹³, Peter Hasselblatt¹⁴, Markus Hänschen¹⁵, Matthias Kahl¹⁶, Olaf Engelke¹⁷, Stefan Schubert¹⁸, Babett Holler¹⁹, Konrad Streetz²⁰, Ulrike von Arnim²¹, Karen Schmidt²², Andreas Stallmach¹³

für die German IBD Study Group

Collaborators:

Jochen Maul, Berlin; Axel Schweitzer, Münster; Wolfgang Breit, Dinkelsbühl; Jan-Hinnerk Hofer, Köln; Marc Eisold, Mössingen; Michael R. Mroß, Berlin; Stefanie Howaldt, Hamburg; Stefanie Strobl, Ingolstadt; Robert Ehehalt, Heidelberg; Klaus Schmidt, Lübeck; Carsten Triller, Heinsberg; Serhat Aymaz, Düren; Thorsten Brechmann, Bochum; Axel Dignaß, Frankfurt; Elisabeth Schnoy, Augsburg; Bernd Swarovsky, Albstadt; Dr. med. Birgit Gerhard, Berlin; Doris Zink, Nürnberg; Ulrich Finger, Berlin; Franz Josef Heil, Andernach; Gerd-Rüdiger Franke, Dinkelsbühl; Günther Böhm, Ludwigshafen; Jens Hunkemöller, Oberberg; Martin Schmidt-Lauber, Oldenburg; Mirko Vonderach, Oldenburg; Olaf Mensler, Oberberg; Rainer Kunz, Fürstenfeldbruck; Richard Köble, Düsseldorf; Christoph Rother, Sundern; Ulf Klönne, Göttingen; Ulrich Graefe, Berlin; Wolfgang Schwarz, Hamburg; Georg Schmitz, Düren; Hans Vibrans, Chemnitz; Thomas Witthöft, Stade; Tobias Klugmann, Leipzig; Martin Reuther, Lilienthal; Frank Bülow, Kassel; Carsten Ising, Waldbröl; Christoph Balzer, Schwandorf; Julia Morgenstern, Köln; Markus Casper, Saarbrücken; Ron Winograd, Aachen; Tilman Pickartz, Greifswald; Marco Wagner, Wipperfurth; Christoph Schmidt, Bonn; Wolfgang Vogt, Esslingen; Sabine Blau, Frankfurt/Main; Rolf Seipel, Kronach; Gisela Felten, Herne; Philipp A. Reuken, Jena; Jörg Kapp, Uelzen; Maximilian Gemeinhardt, Garmisch-Partenkirchen; Jörg Christian Metzler, Schwäbisch Gmünd; Martin Hoffstadt, Iserlohn; Susanne Wüchner-Hofmann, Darmstadt

Institute

- | | |
|--|--|
| 1 Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Leipzig, Germany | 14 Department of Medicine II, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany |
| 2 Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Germany | 15 MVZ Polymed - ambulantes Praxiszentrum, Chemnitz, Germany |
| 3 Magen Darm Zentrum Wiener Platz, Köln, Germany | 16 Fachinternistische Schwerpunktpraxis, Hamburg, Germany |
| 4 Praxisgemeinschaft für Rheumatologie und Gastroenterologie, Cottbus, Germany | 17 Internistische Gemeinschaftspraxis Wanne-Eickel, Herne, Germany |
| 5 III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Germany | 18 MVZ für Gastroenterologie am Bayerischen Platz, Berlin, Germany |
| 6 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Medizinische Fakultät, Halle, Germany | 19 Klinik und Poliklinik für Onkologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Germany |
| 7 Gastroenterologie Opernstraße, Kassel, Germany | 20 Evangelisches Krankenhaus Kalk gGmbH, Köln, Germany |
| 8 Ambulanzzentrum Gastroenterologie am Klinikum Lüneburg, Lüneburg, Germany | 21 Department of Gastroenterology, Hepatology and Infectious diseases, Universitätsklinikum Magdeburg AöR, Magdeburg, Germany |
| 9 Zentrum für Gastroenterologie Saar MVZ GmbH Saarbrücken, Saarbrücken, Germany | 22 Kompetenznetz Darmerkrankungen e.V., Kiel, Germany |
| 10 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany | |
| 11 Gemeinschaftspraxis für Gastroenterologie und Kindergastroenterologie, Freinurg, Germany | |
| 12 Innere Medizin, Krankenhaus Waldfriede, Berlin, Germany | |
| 13 Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany | |

Schlüsselwörter

Sars-CoV-2, COVID-19, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Immunsuppression

Key words

Sars-CoV-2, COVID-19, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, immunosuppression

eingereicht 12.03.2021

akzeptiert 09.05.2021

Bibliografie

Z Gastroenterol

DOI 10.1055/a-1508-6734

ISSN 0044-2771

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Niels Teich

Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und

Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, Germany

teich@igvs.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Der Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) ist bislang nicht gut charakterisiert, und es ist unklar, ob diese eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie erfordert.

Methodik Für die retrospektive Dokumentation klinischer Parameter und Veränderungen einer immunsuppressiven Therapie von mit SARS-CoV-2 infizierten CED-Patienten wurde ein nationales Melderegister etabliert.

Ergebnisse Insgesamt wurden nur 3 von 185 CED-Patienten (1,6%) wegen abdomineller Symptome auf eine SARS-CoV-2-Infektion getestet. Im COVID-19-Krankheitsverlauf entwickelten 43,5% Durchfall, abdominelle Schmerzen oder Hämatochezie (Hospitalisierungsrisiko mit vs. ohne abdominelle Symptome: 20,0% vs. 10,6%, $p < 0,01$). Bei aktiver CED zum Zeitpunkt des SARS-CoV-2-Nachweises bestand ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko (Remission 11,2%, aktive CED 23,3%

$p < 0,05$). Die CED-spezifische Therapie blieb bei 115 Patienten (71,4%) unverändert; die häufigste Änderung bestand in einer Unterbrechung der systemischen Therapie (16,2%).

Diskussion Bei mit SARS-CoV-2 infizierten CED-Patienten traten häufig neue abdominelle Symptome bei Infektion auf. Diese führten aber nur selten zur SARS-CoV-2-Testung. Eine hohe CED-Aktivität zum Zeitpunkt des SARS-CoV-2-Nachweises war mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko assoziiert.

ABSTRACT

Introduction The influence of a SARS-CoV-2 infection on inflammatory bowel disease (IBD) has not yet been well characterized and it is unclear whether this requires an adaptation of the immunosuppressive therapy.

Methods A national register was established for the retrospective documentation of clinical parameters and changes in immunosuppressive therapy in SARS-CoV-2 infected IBD patients.

Results In total, only 3 of 185 IBD patients (1.6%) were tested for SARS-CoV-2 infection because of abdominal symptoms. In the course of COVID-19 disease, 43.5% developed diarrhea, abdominal pain or hematochezia (risk of hospitalization with vs. without abdominal symptoms: 20.0% vs. 10.6%, $p < 0.01$). With active IBD at the time of SARS-CoV-2 detection, there was an increased risk of hospitalization (remission 11.2%, active IBD 23.3% $p < 0.05$). IBD-specific therapy remained unchanged in 115 patients (71.4%); the most common change was an interruption of systemic therapy (16.2%).

Discussion New abdominal symptoms often appeared in SARS-CoV-2 infected IBD patients. However, these only rarely led to SARS-CoV-2 testing. A high IBD activity at the time of SARS-CoV-2 detection was associated with an increased risk of hospitalization.

Einleitung

Am 28. Januar 2020 wurde die erste Infektion mit dem *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (SARS-CoV-2) in Deutschland gemeldet [1]. Binnen eines Jahres erkrankten mehr als 2,3 Millionen Menschen, und 56.000 Patienten mit der *coronavirus disease 2019* (COVID-19) verstarben [2]. Das Fehlen valider Daten zum Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die mögliche individuelle Morbidität und Letalität stellte einen psychologischen Belastungsfaktor für breite Bevölkerungsschichten dar. So berichtet eine Querschnittstudie mit 15.704 in Deutschland lebenden Erwachsenen über hohe Inzidenzen generalisierter und durch COVID-19 bedingter Ängste, Depressionen und weiterer psychischer Belastungen [3].

Die dominierenden Sorgen der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) betrafen krankheits- und medikationsspezifische Fragestellungen. Etwa 2/3 befürchteten im April 2020, dass die immunsuppressive Medikation mit einem erhöhten Risiko für eine COVID-19-Erkrankung einhergeht [4]. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt in der Pandemie hatten 4% ihre

Medikation ohne Rücksprache mit ihrem Arzt abgesetzt [5]. Forschungsaktivitäten des internationalen Registers „*Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion – Inflammatory Bowel Diseases*“ (SECURE-IBD) im ersten Jahr der Corona-Pandemie konnten in den letzten Monaten jedoch belegen, dass

- die allermeisten Infektionen – mit dem mutmaßlichen SARS-CoV-2-Wildtyp – bei CED-Patienten harmlos verlaufen,
- die meisten immunsuppressiven Medikamente und insbesondere Biologika keinen negativen Einfluss auf den COVID-19-Schweregrad haben
- steigendes Alter und internistische Komorbiditäten wesentliche prognoseverschlechternde Faktoren von COVID-19 bei CED-Patienten sind [6, 7].

In SECURE-IBD dokumentierte CED-Patienten aus Deutschland entstammen zu 93,5% unserer hier vorgestellten Fallsammlung.

„*Severe acute respiratory syndrome*“ (SARS)-Coronaviren können – wie bereits seit 2003 bekannt ist – neben den namengebenden respiratorischen Symptomen bei bis zu 72% der Infizierten Durchfall induzieren [8]. Eine aktuelle Metaanalyse ergab, dass bei ei-

nem Drittel aller COVID-19-Patienten das SARS-CoV-2-Virus im Stuhl nachgewiesen werden kann [9]. SARS-CoV-2 kann direkt Enterozyten infizieren und dort replizieren [10]. Die Bedeutung von gastrointestinalen Infektionen als Auslöser eines Schubs oder eines komplizierten Verlaufs bei CED-Patienten ist u. a. durch Untersuchungen zur Cytomegalievirus- und *C. difficile*-Infektion zweifelsfrei belegt [11, 12]. Es ist bislang unklar, ob auch SARS-CoV-2 einen negativen Einfluss auf abdominale Symptome bei CED-Patienten hat. Zudem liegen bislang keine publizierten Daten zu den Fragen vor, welche Symptome zu einer SARS-CoV-2-Testung bei CED-Patienten führen, ob die Aktivität der CED mit einem erhöhten Schweregrad der COVID-19-Erkrankung assoziiert ist und wie hoch die Impfquote gegen die jährliche Influenza bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten mit CED ist. Diese Fragen sollten in der vorliegenden Studie beantwortet werden.

Material und Methodik

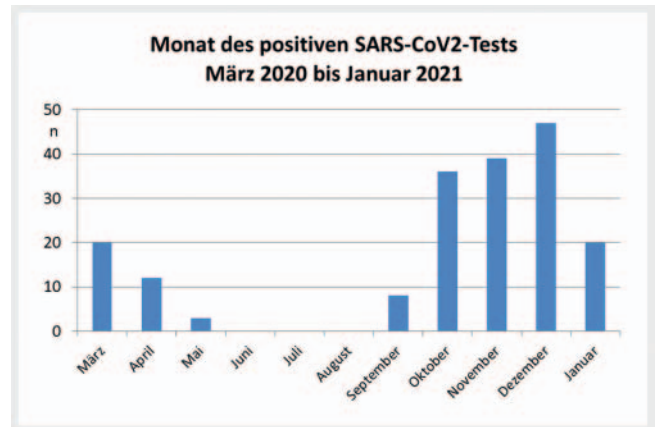
Nach Abstimmung in der *German Inflammatory Bowel Disease Study Group* (GISG) wurde ein 2-seitiger anonymer Fragebogen mit 40 Fragen erstellt. Neben CED- und COVID-19-spezifischen Charakteristika wurden Informationen zum Raucherstatus, zur Teilnahme an der Gripeschutzimpfung und zu Komorbiditäten erfragt. Die im Fallbericht angeforderten Informationen enthielten ausschließlich nicht identifizierbare Daten gemäß den „*HIPAA Safe Harbor De-Identification-Standards*“. Zusätzlich wurde eine Patienteninformation erstellt und der Ethikkommission vorgelegt, und die betreffenden Patienten bzw. deren Vertretungsberechtigte wurden um ihre schriftliche Einwilligung in die anonyme Datenweitergabe gebeten. Im Fragebogen wurde den Patienten und meldenden Kollegen angeboten, dass ein Teil der hier erhobenen Daten zusätzlich in das internationale Register „*Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion – Inflammatory Bowel Diseases*“ (SECURE-IBD) übertragen wird.

Die Berechnung deskriptiver statistischer Angaben und Signifikanztests auf Unabhängigkeit erfolgte mit jeweils geeigneten statistischen Methoden. Es bestand ein zustimmendes Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena (Reg.-Nr. 2020–1705-Reg vom 18.03.2020).

Ziel der Studie war eine möglichst umfassende Dokumentation der in Deutschland lebenden Patienten mit CED und einer SARS-CoV-2-Infektion. Inhalt und Umfang dieser Registerstudie wurden daher auf www.dgvs.de, www.gisg.eu, www.dccv.de, <https://www.kompetenznetz-darmerkrankungen.de> und in der Zeitschrift „Bauchredner“ kommuniziert, um sie den relevanten Ärzte- und Patientenkreisen bekannt zu machen. Zudem sollte so die statistische Verzerrung aufgrund von Selektionsmechanismen bei der Rekrutierung der Probanden (*Selektions-Bias*) minimiert werden.

Ergebnisse

Zwischen dem 18.03.2020 und dem 31.01.2021 wurden 185 Patienten aus 80 Kliniken und Praxen dokumentiert. Aus 13 Universitätskliniken, 15 nichtuniversitären Krankenhäusern und 53 Praxen wurden 50, 26 bzw. 107 Patienten gemeldet. Bei 2



► **Abb. 1** Zahl der CED-Patienten mit positiven SARS-CoV-2-Tests in den Monaten März 2020 bis Januar 2021

Meldungen blieb der Absender anonym. Der Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion erfolgte bei 180 Patienten (97,3%) mittels PCR aus einem Nasen-Rachen-Abstrich, bei einem Patienten mittels PCR aus Sputum, bei 2 Patienten mittels serologischer Methoden und wurde bei 2 Patienten nicht mitgeteilt. ► **Abb. 1** zeigt die Zahl monatlich neu infizierter CED-Patienten.

Die Patienten waren im Median 42 Jahre alt (Interquartilenrang (IQR) 32; 55 Jahre, min. 18, max. 82 Jahre). 95 Patienten hatten einen M. Crohn, 81 eine C. ulcerosa, 6 eine Colitis indeterminata und 3 Patienten konnten nicht zugeordnet werden. Es wurden 32 (17,3%) Patienten hospitalisiert, und davon benötigten 22 Patienten (68,8%) eine respiratorische Unterstützung: Sechs Patienten mussten invasiv beatmet werden, von diesen verstarben 4 Patienten. Die Letalität in unserer Kohorte betrug insgesamt 2,2% und unterscheidet sich nicht signifikant von der Letalität der deutschen Allgemeinbevölkerung (2,6%; Stand 31.01.2021 [2]). Die darüber hinaus erhobenen Daten zur Abhängigkeit des COVID-19-Schweregrades von der CED-Medikation, vom Rauchen, den Komorbiditäten und dem Body-Mass-Index wurden an das SECURE-IBD-Register gemeldet. Die genannten Kriterien unserer Patienten weisen gegenüber dem Gesamtkollektiv von ca. 5000 Patienten keine Unterschiede auf (Daten inkludiert in [7]).

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der beiden häufigsten CED zeigten keine Unterschiede in Bezug auf Alter, Krankheitsdauer und Schweregrad von COVID-19 (► **Tab. 1**). Im Gesamtkollektiv fanden sich in den 4 Altersquartilen deutlich ansteigende Hospitalisierungsraten (Q1 und Q2: je 5,2%; Q3: 17%; Q4: 46,3%; $p < 0,0001$ im *linear-by-linear association test*).

Indikation zur Testung auf SARS-CoV-2

Einer der zentralen Punkte der Untersuchung war die Frage, warum eine SARS-CoV-2-Diagnostik veranlasst wurde (► **Tab. 2**). Dabei wurden gastrointestinale Symptome (Bauchschmerzen, Durchfall) nur bei 3 Patienten benannt; alle 3 Patienten mussten nicht hospitalisiert werden.

Siebzehn Patienten wurden im Rahmen eines Screenings getestet; die häufigste Indikation war ein Screening am Arbeitsplatz ($n = 7$) bzw. vor einem geplanten stationären Aufenthalt ($n = 5$). Der intendierte stationäre Aufenthalt erfolgte aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion dann bei nur 3 Patienten: Bei einer 23-jährigen Patientin mit CU in Remission und allein COVID-19 zugeordnetem Fieber, bei einer 35-jährigen Patientin mit akutem Schub einer Proctitis ulcerosa und einem 42-jährigen Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und mechanischem Ileus. Bei letztgenannten beiden Patienten bestanden nach positiver SARS-CoV-2-PCR am Aufnahmetag keine eindeutig COVID-19 zugeordneten Symptome, und es bestand insbesondere keine Notwendigkeit einer respiratorischen Unterstützung. Daher wurde bei beiden Patienten die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme allein der CED zugeordnet, und beide Patienten wurden aus der weiteren Betrachtung der Hospitalisation wegen COVID-19 ausgeschlossen.

► **Tab. 1** Charakterisierung der SARS-CoV-2-positiven Patienten mit M. Crohn und C. ulcerosa (exkl. der 6 Patienten mit Colitis indeterminata und der 3 Patienten ohne Zuordnung). Hier und in den folgenden Tabellen wird jeweils nur der höchste Schweregrad angegeben (d. h.: Für einen verstorbenen Patienten wird nur der Tod dokumentiert, auch wenn im Krankheitsverlauf O₂-Brille/Maske, nichtinvasive und/oder invasive Beatmung erforderlich waren). Alle Unterschiede sind im Fisher's exact test statistisch nicht signifikant.

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Patientenzahl	95	81
Alter (Median; IQR)	42 (32;54)	44 (31;54)
Krankheitsdauer (Tage; Median; IQR)	11 (6;19)	11(7;21)
Hospitalisation n (%)	15 (15,8%)	17 (21%)
▪ nichtinvasive Beatmung	1	4
▪ invasive Beatmung	1	1
▪ Tod	3	1

► **Tab. 2** Grund der Testung auf SARS-CoV-2: Dargestellt wurden nur die in $\geq 5\%$ der Patienten genannten Gründe; Mehrfachnennung möglich. Patienten mit Fieber ($*p < 0,001$), Husten ($\#p < 0,05$) und Dyspnoe $++p < 0,0001$) wiesen gegenüber SARS-CoV-2-positiven, aber asymptomatischen Kontaktpersonen von anderen SARS-CoV-2-Infizierten ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko auf (Fisher's exact test). n = Zahl der Patienten, O₂ = O₂-Brille/Maske; niB = nichtinvasive Beatmung; iB = invasive Beatmung

Grund des SARS-CoV-2-Tests	n	Hospitalisation	O ₂	niB	iB	Tod
Kontaktperson	54	1	0	0	0	1
Fieber	36	11*	7	0	0	2
Husten	20	4#	1	1	1	1
Screening (vor Krankenhaus, am Arbeitsplatz)	17	2	0	0	0	0
Dyspnoe	10	10 ⁺⁺	0	8	1	1
Rückreise aus Ausland	10	2	2	0	0	0

Abhängigkeit des COVID-19-Schweregrads von der CED-Medikation

163 Patienten (88,1 %) benötigten zum Zeitpunkt des SARS-CoV-2-Tests eine CED-spezifische Therapie, darunter waren 123 (75,5 %) Patienten mit Biologika. Allein eine Monotherapie mit 5-Aminosalicylaten (Mesalazin $n = 29$ oder Sulfasalazin $n = 2$) war mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko verbunden (► **Tab. 3**).

Die 18 Patienten mit 5-ASA-Monotherapie

- wiesen in 50 % Komorbiditäten auf (vs. 26,6% des übrigen Kollektivs, $p < 0,01$)
- waren im Median fast 10 Jahre älter als das übrige Kollektiv (52,5 Jahre vs. 43 Jahre, $p < 0,05$)
- hatten keine ($n = 12$) oder nur eine geringe ($n = 6$) CED-Aktivität (n.s.).

Krankheitsdauer (median 11,5 Jahre) und BMI (median 24,9) wiesen gegenüber dem übrigen Kollektiv keine Unterschiede auf. Die in diesem Absatz allein für in Deutschland lebende Patienten dargestellten Ergebnisse unterscheiden sich nicht von SECURE-IBD [7].

Aktivität der CED zum Zeitpunkt des positiven SARS-CoV-2-Tests

Mit steigender CED-Aktivität bestand eine steigende Notwendigkeit einer durch COVID-19 bedingten Hospitalisation (Remission 11,2 %, aktive CED 23,3 % $p < 0,05$); ► **Tab. 4**.

Auswirkungen der SARS-CoV-2-Infektion auf abdominelle Symptome, Geruchs- und Geschmackssinn

Wir erfragten das Auftreten abdomineller Symptome nach positivem SARS-CoV-2-Test. Bei 80 (43,5 %) von 184 CED-Patienten (bei einem Patienten fehlten diese Angaben) entwickelten sich im Verlauf der COVID-19-Erkrankung die folgenden Symptome (Mehrfachnennung möglich): höhere Stuhlfrequenz (30,4 %), geringere Stuhlkonsistenz (25,5 %), mehr Bauchschmerzen (25,5 %), neu aufgetretene Hämatochezie (4,9 %) und/oder mehr Hämatochezie (4,3 %). 20 Patienten (= 25 %) wurden hospitalisiert und/oder entwickelten im Zuge des Krankenhausaufenthalts abdominelle Symptome. Patienten ohne abdominelle Symptome mussten hin-

► **Tab. 3** COVID-19-Schweregrad in Abhängigkeit von der CED-spezifischen Medikation; # eine 5-ASA-Monotherapie wies gegenüber TNF-Blockern ($p < 0,05$) und Vedolizumab ($p < 0,01$) ein erhöhtes Hospitalisierungsrisiko auf. * Alle Patienten mit systemischer Steroidtherapie erhielten zeitgleich ein Biologikum.

	n	Hospitalisation	niB	iB	Tod
TNF-Antikörper	57	8	0	0	0
▪ Infliximab	27	1	0	0	0
▪ Adalimumab	26	6	0	0	0
▪ Golimumab	3	0	0	0	0
▪ Certolizumab	1	1	0	0	0
Vedolizumab	38	3	1	0	1
Ustekinumab	28	4	0	0	1
Tofacitinib	6	0	0	0	0
5-Aminosalicylate alle	31	9	3	1	1
5-Aminosalicylate mono	18	7 [#]	3	1	1
Azathioprin	17	3	0	1	0
MTX	4	2	1	0	0
Budesonid	5	1	0	0	0
systemische Steroide	10*	7	1	0	1
keine CED-Therapie	20	4	0	0	1

► **Tab. 4** Mit steigendem CED-Schweregrad bestand eine steigende COVID-19-Hospitalisierungsrate (* $p < 0,001$ im *linear-by-linear association test*) und Notwendigkeit einer unterstützten Atmung (# $p < 0,0001$); O₂ = O₂-Brille/Maske; niB = nichtinvasive Beatmung; iB = invasive Beatmung

	n	Hospitalisation	O ₂	niB	iB	Tod	∑ Atemunterstützung
Remission	89	10 (11%)*	1	2	1	1	5 (6%) [#]
gering	54	9 (17%)*	3	4	1	1	9 (16,7%) [#]
moderat	27	6 (22%)*	4	4	2	1	11 (41%) [#]
hoch	8	5 (62,5%)*	2	4	1	1	8 (100%) [#]
keine Angabe	5	0	0	0	0	0	0

gegen nur in 10,6 % ins Krankenhaus ($p < 0,01$). Den Vergleich der Hospitalisierungsraten zeigt ► **Tab. 5**.

Anpassung der CED-Therapie nach positivem SARS-CoV2-Test

161 unserer Patienten (87 %) benötigten zum Zeitpunkt des positiven SARS-CoV-2-Tests eine CED-spezifische medikamentöse Therapie. Diese blieb bei 115 Patienten (71,4 %) unverändert und wurde bei 50 Patienten (28,6 %) nach positivem SARS-CoV-2-Test verändert. Die häufigste Änderung war dabei die zeitlich begrenzte Unterbrechung einer systemisch wirksamen Therapie (60 %). Bei nur 3 Patienten wurde nach positivem Test eine CED-spezifische Therapie neu begonnen (► **Tab. 6**).

Abhängigkeit des COVID-19-Schweregrads von einer stattgehabten Influenzaimpfung

82 Patienten haben sich in der laufenden Saison gegen die saisonale Grippe impfen lassen und 74 nicht (Quote: 52,6 %). 11/0 der 84 Geimpften und 13/1 der 74 nicht gegen Influenza geimpften Patienten wurden hospitalisiert/verstarben (n.s.). Bei 29 CED-Patienten war der Impfstatus unbekannt; von diesen waren 8 hospitalisiert und 3 verstarben.

Diskussion

Mit Beginn der COVID-19-Erkrankung berichten nur 1,6 % unserer CED-Patienten über veränderte gastrointestinale Symptome, die zu einer SARS-CoV-2-Diagnostik führten. Im Verlauf der COVID-

► **Tab. 5** Patienten mit erhöhter Stuhlfrequenz (*Fisher's exact test*: * $p < 0,01$) und neu aufgetretener Hämatochezie (* $p < 0,01$) mussten häufiger als Patienten ohne diese Symptome hospitalisiert werden; ebenso nahmen hospitalisierte Patienten häufiger Gewicht ab (* $p < 0,01$). Die übrigen Symptome wiesen bzgl. der Hospitalisierung keine signifikanten Unterschiede auf.

	ja Zahl (davon % hospitalisiert)	nein Zahl (davon % hospitalisiert)
höhere Stuhlfrequenz	55 (26,8)*	126 (11)*
geringere Stuhlkonsistenz	47 (21,3)	132 (14,1)
mehr Bauchschmerzen	47 (23,4)	133 (13,3)
neue Hämatochezie	9 (44,4)*	169 (14,6)*
mehr Hämatochezie	7 (34)#	171 (15,1)
Gewichtsverlust	48 (22,9)*	131 (6,9)*
Geschmacks-/Geruchsverlust	104 (12,5)	70 (16,6)

► **Tab. 6** Veränderungen der CED-spezifischen Therapie aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion

30 Patienten ⇒ Pause einer systemischen Therapie ohne Änderung
2 Patienten ⇒ Absetzen von Azathioprin bzw. Adalimumab auf Patientenwunsch
3 Patienten ⇒ Absetzen von Mesalazin (n = 1), Adalimumab (n = 1), Mesalazin + Prednisolon (n = 1)
3 Patienten ⇒ Reduktion der Dosis einer systemischen Therapie: Tofacitinib (n = 1), Azathioprin (n = 2)
2 Patienten ⇒ Austausch systemische Therapie gegen topische Therapie: Tacrolimus ⇒ Budesonid-Rektalschaum + Budesonid oral (n = 1), Azathioprin ⇒ Mesalazin (n = 1)
2 Patienten ⇒ Beginn Budesonid
1 Patient ⇒ Beginn Mesalazin + Cortison
1 Patient ⇒ Dosiserhöhung Mesalazin

19-Erkrankung entwickelten aber 43,5% der Patienten ebensolche Symptome. Diese Rate ist mehr als doppelt so hoch wie bei COVID-19-Patienten ohne gastrointestinale Grunderkrankung [13] und erlaubt die Empfehlung für den Klinik- bzw. Praxisalltag, bei CED-Patienten mit neu aufgetretener abdomineller Symptomatik auch eine SARS-CoV-2-Infektion in Betracht zu ziehen. Eine höhere Stuhlfrequenz und/oder eine geringere Stuhlkonsistenz waren in unserem Kollektiv die am häufigsten genannten abdominalen Symptome. Die höhere Stuhlfrequenz war dabei signifikant mit der Notwendigkeit einer Hospitalisation verbunden, was ebenfalls eine aktuelle Metaanalyse bestätigt [14]. Hämatochezie war mit der höchsten Hospitalisierungswahrscheinlichkeit aller hier erfragten gastrointestinalen Symptome verbunden. Neue und/oder vermehrt auftretende Hämatochezie betraf aber weni-

ger als 5% der Patienten und wurde auch in der Literatur bislang nur kasuistisch bei schwer erkrankten COVID-19-Patienten ohne CED berichtet z. B. [15]. Einschränkend muss beachtet werden, dass mit den bisherigen diagnostischen Möglichkeiten eine von SARS-CoV-2 abhängige von einer CED-abhängigen Zunahme abdomineller Symptome nicht unterschieden werden kann.

Obwohl mehr als 40% unserer Patienten eine passagere Verschlechterung gastrointestinaler Symptome während der COVID-19-Erkrankung erlebten, war nur bei 4 Patienten eine Intensivierung der CED-spezifischen Therapie erforderlich. Die CED-spezifische Therapie wurde stattdessen bei fast $\frac{3}{4}$ der Patienten nicht verändert, was eine nachrangige Bedeutung abdomineller Symptome gegenüber anderen COVID-19-Symptomen nahelegt. Die häufigste Modifikation war hingegen eine zeitlich begrenzte Unterbrechung einer systemischen immunsuppressiven Therapie. Dieses Vorgehen widersprach zwar der Leitlinienempfehlung der DGVS, die keine Reduktion einer immunsuppressiven Therapie bei einer leichten bis moderaten COVID-19-Erkrankung empfiehlt [16]. Möglicherweise reflektierte es aber die Unsicherheit der behandelnden Ärzte und die Ängste der betroffenen Patienten zu Beginn der Pandemie. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob eine Unterbrechung der immunsuppressiven Therapie während COVID-19 zu nachteiligen Verläufen eines M. Crohn oder einer Colitis ulcerosa führt.

Es bestanden Assoziationen zwischen der Aktivität der CED mit dem COVID-19-Hospitalisierungsrisiko und der Notwendigkeit respiratorischer Unterstützungsmaßnahmen. Diese Daten sind aufgrund der retrospektiven Erfragung der CED-Krankheitsaktivität nur als erster Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zu bewerten und erfordern prospektive Studien mit validen Aktivitätsparametern. Übereinstimmend weisen aber auch die Daten aus dem *SECURE-IBD*-Register eine höhere Hospitalisierungsrate bei CED-Patienten mit moderater bis schwerer CED-Aktivität im Vergleich zu Patienten mit milder Krankheitsaktivität bzw. Remission auf (24% vs. 14%) [7]. Auch zeigten Berichte aus der Rheumatologie, dass eine erhöhte Aktivität der rheumatologischen Grunderkrankung ein unabhängiger Risikofaktor für durch COVID-19 bedingte Krankenhausaufenthalte ist [17]. Über unsere Daten hinausgehend fand sich bei rheumatologischen Patienten mit schlecht kontrollierter Krankheitsaktivität eine erhöhte Letalität durch COVID-19 [18]. Diese neuen Erkenntnisse unterstreichen – insbesondere im Zusammenhang mit der fehlenden Assoziation einer immunsuppressiven Therapie mit dem COVID-19-Schweregrad –, dass auch während der Pandemie eine effektive Krankheitskontrolle chronisch entzündlicher Krankheiten möglich und nötig ist.

Nur 52,6% der Patienten berichteten, eine Impfung gegen die saisonale Grippe erhalten zu haben. Das ist zwar ein deutlicher Anstieg gegenüber einer im Jahr 2009 untersuchten CED-Kohorte (damals 29%, Unterschied $p < 0,0005$). Da mittlerweile mehrere Studien einen klinischen Vorteil für gegen Influenza geimpfte Personen im Fall einer SARS-CoV-2-Infektion z. B. [18–20] belegen, ist die Impfquote dennoch erstaunlich gering. Eine schlechte Influenzaimpfquote fand sich aber auch in anderen europäischen Ländern: In Mailand/Italien waren beispielsweise nur 31,3% der COVID-19-Patienten mit einer autoimmun vermittelten Vorerkrankung gegen Influenza geimpft [21].

Unsere Studie weist bestimmte methodische Schwächen auf. Die Teilnahme war freiwillig, und es ist möglich, dass die Daten einer relevanten Zahl mit SARS-CoV-2 infizierter CED-Patienten nicht erfasst wurden. Nach Abschluss des Übertrags der Daten von 172 Patienten unseres Registers an *SECURE-IBD* am 06.02.2021 (bei 13 Patienten fehlte dafür deren Erlaubnis, die der Sorgeberechtigten oder des dokumentierenden Arztes) waren 184 Patienten aus Deutschland an dieses internationale Register gemeldet worden [7]. Damit wurden fast alle aus Deutschland gemeldeten Patienten aus unserem Register heraus in *SECURE-IBD* dokumentiert. Am Stichtag 31.01.2021 waren jedoch bereits 2.216.363 der 83 Millionen Einwohner Deutschlands (= 2,7 %) mit SARS-CoV2 infiziert (www.rki.de). Unter der Annahme von 400.000 CED-Patienten (www.dccv.de und www.kompetenznetz-ced.de) müssten zu diesem Zeitpunkt etwa 10.800 CED-Patienten infiziert gewesen sein. Wenn diese Annahme zutrifft, wurden jedoch nur 1,7 % in unserem Register erfasst. Eine ähnlich schlechte Rekrutierung fand sich auch im *SECURE-IBD*-Register, an das bislang lediglich 2.157 Patienten aus den USA gemeldet wurden: Insgesamt infizierten sich bislang 31,74 Millionen von 327 Millionen Einwohnern der USA mit SARS-CoV-2 (9,7 %). Von den angenommenen 1,5 Mio. in der USA lebenden CED-Patienten müssten sich bei gleicher Inzidenz 145.000 infiziert haben. Die bislang 2.157 in *SECURE-IBD* dokumentierten Patienten entsprächen damit ebenfalls nur 1,5 % (7). Es ist damit anzunehmen, dass die breit angelegte Bekanntmachung beider Registerstudien relevante Ärzte- und Patientengruppen nicht erreicht hat.

Die Datenerfassung erfolgte – der hohen Arbeitslast Rechnung tragend – in komprimierter Form. Dabei wurde – wie auch im *SECURE-IBD*-Register – auf die valide Erhebung der CED-Aktivität (z. B. mittels *Crohn's Disease Activity Index* oder *Colitis Activity Index*) zum Zeitpunkt der SARS-CoV2-Infektion verzichtet. Eine weitere Schwäche ist das Fehlen einer Kontrollgruppe SARS-CoV2-negativer CED-Patienten, die u. a. einen Vergleich von COVID-19 unabhängiger Hospitalisierungsrisiken bei hoher CED-Aktivität erlaubt hätte.

Zusammenfassend gibt unsere Studie Hinweise, dass eine hohe CED-Aktivität mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko bei SARS-CoV-2-Infektion assoziiert ist und dass fast jeder zweite CED-Patient während COVID-19 abdominale Symptome entwickelt. Die therapeutische Konsequenz bestand aber vorwiegend in einer Weiterführung oder passageren Pause der vorbestehenden CED-Therapie.

Interessenkonflikt

NT erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Celltrion, Janssen, Falk Foundation, MSD, Takeda und Vifor. RS erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, BMS/Celgene, Janssen, Pharmacosmos, MSD, Takeda, Falk Foundation. JW erhielt Referenten- und/oder Beratungshonorare von Abbvie, Janssen, Pfizer Pharma und Takeda. TK erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, MSD, Pfizer, Ferring, Takeda, Janssen. CM erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Biogen, Dr. Falk Pharma GmbH, Galapagos, Gilead, Janssen, MSD Sharp & Dome GmbH, Pfizer, Roche, Samsung, Takeda Pharma GmbH, Vifor Pharma WM erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Alant Health Service, Almirall, Amgen, Aptalis, Biogen, Falk, Gilead, Hexal, Janssen, MSD, Pfizer, Synformulas, Takeda Tillotts, Vifor. HHW erhielt

Vortrags- und Beratungshonorare von Abbott, Abbvie, Altimmun, Bayer, Biotech, BMS, BTG, Dicerna, Eisai, Falk, Gilead, Gore, Intercept, Janssen, Merck, MSD, Merz, MYR GmbH, Norgine, Roche und Siemens. CB erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbott, Amgen, Biogen, Falk Foundation, Galapagos, GlaxoSmithKline, Janssen, MSD, Pfizer, Shire, Takeda, Vifor. PCG erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Janssen, Pfizer, Takeda. PH erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Falk Foundation, Abbvie, MSD, Pfizer, Janssen und Takeda. MH erhielt Beratungshonorare von Takeda. StS erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Amgen, Biogen, Falk, Janssen, MSD, Pfizer, Tillotts. UvA erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, MSD, Takeda, Escap, Janssen, Falk Foundation, Recordati Pharma, Vifor. AS erhielt Vortrags- und Beratungshonorare von Abbvie, Amgen, Astellas, Biogen, Celltrion, Consal, CSL Behring, Falk Foundation, Ferring, Galapagos, Gilead, Institut Allergosan, Janssen, MSD, Norgine, Pfizer Pharma, Recordati Pharma, Roche, Shire, Summit Therapeutics und Takeda. ECB, TB, OE, BH, CL, SN, MK, KSt und KSCh berichten keine Interessenkonflikte

Literatur

- [1] Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Robert Koch-Institut. Beschreibung des bisherigen Ausbruchsgeschehens mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 in Deutschland (Stand: 12. Februar 2020). *Epid Bull* 2020; 7: 3–4
- [2] Robert Koch-Institut. Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 4. Woche 2021 (Datenstand: 3. Februar 2021). *Epidemiologisches Bulletin* 2021; 5: 81
- [3] Bäuerle A, Teufel M, Musche V et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *J Public Health (Oxf)* 2020; 42: 672–678. doi:10.1093/pubmed/fdaa106
- [4] Grunert PC, Reuken PA, Stallhofer J et al. Inflammatory bowel disease in the COVID-19 pandemic – the patients' perspective. *J Crohns Colitis* 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa126
- [5] D'Amico F, Rahier JF, Leone S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Views of patients with inflammatory bowel disease on the COVID-19 pandemic: a global survey. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 631–632. doi:10.1016/S2468-1253(20)30151-5
- [6] Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* 2021; 70 (4): 725–732. doi:10.1136/gutjnl-2020-322539
- [7] Brenner EJ, Ungaro RC, Colombel JF, Kappelman MD. *SECURE-IBD Database Public Data Update*. COVIDbid.org. Accessed on 12.02.21.
- [8] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767–1772. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5
- [9] Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93: 719–725. doi:10.1002/jmv.26349
- [10] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020; 369: 50–54. doi:10.1126/science.abc1669
- [11] Schenk W, Klugmann T, Borkenhagen A et al. The detection of the cytomegalovirus DNA in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis is associated with increased long-term risk of proctocolectomy: results from an outpatient IBD clinic. *Int J Colorectal Dis* 2019; 34: 393–400. doi:10.1007/s00384-018-3210-8
- [12] Garcia PG, Chebli LA, da Rocha Ribeiro TC et al. Impact of superimposed *Clostridium difficile* infection in Crohn's or ulcerative colitis flares in the outpatient setting. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 1285–1294. doi:10.1007/s00384-018-3105-8

- [13] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 81–95. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
- [14] Ghimire S, Sharma S, Patel A et al. Diarrhea is associated with increased Severity of Disease in COVID-19: Systemic Review and Metaanalysis. *SN Compr Clin Med* 2021; 6: 1–8
- [15] Gadiparthi C, Perisetti A, Sayana H, Tharian B, Inamdar S, Korman A. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 1283–1285. doi:10.14309/ajg.0000000000000719
- [16] Stallmach A, Sturm A, Blumenstein I 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. doi:10.1055/a-1234-8079
- [17] Hasseli R, Mueller-Ladner U, Hoyer BF et al. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open* 2021; 7: e001464. doi:10.1136/rmdopen-2020-001464
- [18] Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219498
- [19] Ragni P, Marino M, Formisano D et al. Association between exposure to influenza vaccination and COVID-19 diagnosis and outcomes. *Vaccines (Basel)* 2020; 8: 675. doi:10.3390/vaccines8040675
- [20] Green I, Ashkenazi S, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A. The association of previous influenza vaccination and coronavirus disease-2019. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 30: 1–7. doi:10.1080/21645515.2020.1852010
- [21] Ridolfo AL, Milazzo L, Giacomelli A et al. Low influenza vaccination coverage among hospitalized COVID-19 patients in Milan: A gap to be urgently filled. *Eur J Intern Med* 2020: S0953–6205(20)30471–4