

Ein Schlüssel, der nicht jede Tür öffnet

COVID-19 und rezidivierende Diarrhoe

Dr. med. Lucia Bedatsova^a; Corinne Planchamp^b, PhD; Lucien Roulet^b, PhD; Dr. med. Lila Saïah^a^a Centre de traitements et de réadaptation, Hôpital de Chamblon, Établissements hospitaliers du Nord vaudois, Chamblon; ^b Pharmacie des Hôpitaux du Nord vaudois et de la Broye, Hôpital d'Yverdon, Yverdon-les Bains

Fallbeschreibung

Eine 90-jährige Patientin mit bekannter Aortenstenose, venöser Thromboembolie (behandelt mit dem Antikoagulans Apixaban) und arterieller Hypertonie (behandelt mit Olmesartan, Amlodipin und Hydrochlorothiazid) konsultiert im Herbst 2020 die Notfallabteilung, da sie seit fünf Tagen an profusem Durchfall, Übelkeit und Erbrechen leidet. Der Laborbefund ist unauffällig, der PCR-Test auf SARS-CoV-2 positiv.

Zunächst vermutet man durch die SARS-CoV-2-Infektion bedingten Durchfall. Die Patientin wird stationär aufgenommen und zeigt unter Loperamid eine Besserung der Beschwerden. Eine Woche nach ihrer Entlassung erleidet die Patientin ein Rezidiv der Magen-Darm-Symptome, was eine erneute Hospitalisierung erfordert.

Zu diesem Zeitpunkt ergibt die klinische Untersuchung keine Auffälligkeiten. Der Laborbefund zeigt eine normochrome, normozytäre Anämie (95 g/l), eine Hypoalbuminämie (30 g/l), ein Entzündungssyndrom (CRP 33 mg/l) ohne Leukozytose sowie eine akute Niereninsuffizienz im KDIGO-(«Kidney Disease: Improving Global Outcomes»)-Stadium I prärenalen Ursprungs ohne Elektrolytstörung. Die Patientin erhält eine intravenöse Flüssigkeitssubstitution, während deren Dauer man die antihypertensive Behandlung aussetzt, ist woraufhin sich ein günstiger Verlauf abzeichnet. Bei der Entlassung wird die gewohnte Behandlung mit Olmesartan 20 mg wieder aufgenommen.

Nach ihrer Entlassung wird die Patientin aufgrund ähnlicher Beschwerden erneut hospitalisiert. Bei der Aufnahme ist sie hypotensiv, normokard und afebril. Der Magen-Darm-Befund ist normal. Es besteht ein Entzündungssyndrom (CRP 156 mg/l) ohne Leukozytose, die Kreatininämie beträgt 186 µmol/l.

Frage 1

Welche Laboruntersuchung ist in erster Linie angezeigt?

- a) Koprokultur
- b) Messung des fäkalen Calprotectins
- c) Messung der fäkalen Elastase
- d) Messung der Transglutaminase-IgA-Antikörper
- e) Alle Antwortmöglichkeiten

Eine Koprokultur zum Nachweis von *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* und *Yersinia*, Protozoen, Norovirus und *Clostridioides difficile* verläuft negativ.

Das fäkale Calprotectin ermöglicht die Unterscheidung zwischen Darmschleimhautläsionen und funktionellen Erkrankungen. Bei erhöhten Werten müssen weitere Untersuchungen erwogen werden, insbesondere endoskopische [1]. In unserem Fall ist der Wert normal. Der Messwert der fäkalen Elastase ist ebenfalls normal, was eine Pankreasinsuffizienz ausschliesst. Der Wert der zwecks Zöliakiediagnostik gemessenen Transglutaminase-Antikörper ist nicht signifikant. Alle genannten Untersuchungen sind also nötig, um die häufigsten Durchfallursachen auszuschliessen.

Angesichts des günstigen Verlaufs und der negativen Untersuchungsergebnisse bleibt die wahrscheinlichste Ätiologie die SARS-CoV-2-Infektion. Zwei Tage nach der Entlassung treten die Symptome erneut auf, diesmal einhergehend mit hypovolämischem Schock und Fieber. Die Patientin wird zwischen Ende 2020 und Anfang 2021 insgesamt viermal aus demselben Grund hospitalisiert und gibt einen Gewichtsverlust von 7 kg an (von 77 auf 70 kg).

Frage 2

Welche nächste Diagnosemassnahme ist in unserem Fall am relevantesten?

- a) Koloskopie mit Biopsie
- b) CT-Angiographie des Abdomens
- c) Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
- d) Kolonkontrasteinlauf
- e) Weiterführende Anamnese mit Überprüfung der Behandlung

Eine Koloskopie am asymptomatischen Kolon zeigt eine Divertikulose und Dolichokolie, die indes die Symptome nicht erklären. Die Ergebnisse der Biopsie liegen im Normbereich und sprechen nicht für eine mikroskopische oder chronische idiopathische Kolitis. Eine CT-Angiographie des Abdomens ergibt keinen Hinweis auf mesenteriale Ischämie. Da die Symptome lediglich digestiver Art sind, ist die PET keine Untersuchung der Wahl. Ein Kolonkontrasteinlauf wird nicht vorgeschlagen, da die Sensitivität der Koloskopie höher ist. Es erfolgen eine Ernährungsanamnese und eine Ernährungsüberwachung. Laut Patientin bestehen weder eine Intoleranz noch eine Allergie gegen ein Nahrungsmittel. Ein klinischer Pharmazeut überprüft die gewohnte Behandlung. Bei jeder Hospitalisierung wird die antihypertensive Behandlung mit Olmesartan abgesetzt und während des Aufenthalts durch Irbesartan ersetzt. Bei der Entlassung wird die gewohnte Olmesartan-Behandlung wieder aufgenommen. Festzuhalten ist, dass die Gabe von Olmesartan 2014 begonnen wurde, jene von Amlodipin und Hydrochlorothiazid noch davor und jene von Apixaban im Herbst 2020.

In diesem Fall ist die weiterführende Anamnese der Schlüssel zur Diagnose.

Frage 3

Welche Differentialdiagnose ist am wenigsten wahrscheinlich?

- a) SARS-CoV-2-induzierte Kolitis
- b) Neoplasie
- c) Medikamentös bedingte Diarrhoe
- d) Zöliakie
- e) Funktionelle Darmstörungen nach Infektion

Eine systematische Datenanalyse von Magen-Darm-Symptomen im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion zeigt, dass die globale Prävalenz von Durchfall zwischen 5 und 10% liegt, auch wenn der Anteil zwischen den einzelnen Studien schwankt. Kohortenstudien weisen auf eine Prävalenz zwischen 20 und 30% hin [2]. Die Mehrheit der Studien beschreiben gastrointestinale Symptome, die bis zu zehn Tage andauern können.

Beim dritten stationären Aufenthalt erfolgt eine ausführliche Abklärung mit Bestimmung von Chromogranin A, carcinoembryonalem Antigen (CEA) und Serumkonzentration des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP): Sämtliche Werte liegen unter dem Grenzwert und sprechen somit gegen eine onkologische Ursache. In diesem Fall ist eine bakterielle Translokation wahrscheinlich.

Das klinische Bild der Zöliakie ist vielfältig. Die Diagnose beruht auf einer Duodenumbiopsie, serologische Untersuchungen sind indes als Screening-Tests wichtig. Diese erfolgen durch Bestimmung der IgA- und IgG-Antikörper gegen die Gewebetransglutaminase (tTG) und gegen deamidierte Gliadinpeptide. Allerdings gelten lediglich die IgA-Antikörper als hochsensitiv und -spezifisch auf Zöliakie. Die Messung der IgG-Antikörper kommt bei Personen mit IgA-Mangel infrage [3]. Bei unserer Patientin liegt der Wert der tTG-Antikörper unter dem Grenzwert. Zudem wurde bei ihr eine glutenfreie Ernährung ergebnislos versucht.

In den Monaten nach einer Gastroenteritis kann eine funktionelle Darmerkrankung auftreten. Der mikroskopische Befund zeigt eine normale Darmmukosa und die weiterführenden Untersuchungen können einen leicht anormalen Grad von intraepithelialer Lymphozytose ergeben. Diese Diagnose wird bei unserer Patientin erwogen, allerdings klingen die Symptome bei jedem Spitalaufenthalt ab, weshalb diese Hypothese weniger wahrscheinlich ist [4].

Nach Ausschluss der meisten Ursachen für Durchfall in Industriestaaten und einer Koloskopie ohne Auffälligkeiten wird ein medikamentös bedingter Durchfall in Betracht gezogen. Eine 2012 in der Mayo-Clinic-Zeitschrift veröffentlichte Studie wies auf eine mögliche

Assoziation zwischen Olmesartan und dem Auftreten von Enteropathien hin. Diese können in klinischer und histologischer Hinsicht der Zöliakie ähneln, jedoch ohne Erhöhung der Antikörper gegen die tTG [5]. In diesem Zusammenhang führen wir einen Toleranztest durch: Die Patientin nimmt eine Tablette Olmesartan ein, eine Stunde später treten Erbrechen, Durchfall sowie Hypotonie mit Tachykardie und Fieber auf. Der Laborbefund ergibt eine Leukozytose (19,4 G/l) mit einem CRP-Wert von 94,3 mg/l. Aufgrund eines hypovolämischen Schocks wird die Patientin auf die Überwachungsstation überstellt.

Frage 4

Welcher der nachstehenden Faktoren bleibt ungeklärt?

- a) Verzögerung des Auftretens des Durchfalls nach der Entlassung
- b) Hypoalbuminämie
- c) Fehlender Nachweis eines Infektionserregers
- d) Normaler Elastase-Wert
- e) Normochrome, normozytäre Anämie

Die Fremdanamnese ergibt, dass die Patientin zuhause über einige Tabletten Irbesartan verfügte, wodurch sich die Verzögerung zwischen der Einnahme von Olmesartan und dem Auftreten der Magen-Darm-Symptome erklärt. Laut einer systematischen Analyse der Fachliteratur durch Ianiri et al., bei der elf Publikationen mit 54 Olmesartan-behandelten Personen berücksichtigt wurden, trat bei der Mehrheit der Teilnehmenden eine normochrome, normozytäre Anämie mit Hypoalbuminämie auf. Bei den von dieser Enteropathie Betroffenen dauerte die Olmesartan-Behandlung zwischen sechs Monaten und sieben Jahren. Nach Absetzen von Olmesartan klangen die Symptome in allen Fällen ab [6].

Diskussion

In diesem Artikel beschreiben wir den Fall einer schweren Magen-Darm-Reaktion nach über sechsjähriger Einnahme von Olmesartan 20 mg im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion. Durch den Provokationstest wurden dieselben Symptome ausgelöst und seit dem Absetzen ist die Magen-Darm-Erkrankung nicht wieder aufgetreten.

Frage 5

Welche Aussage über diese von hypovolämischem Schock begleitete Enteropathie trifft zu?

- a) Der Mechanismus lässt sich durch ein Angioödem in Verbindung mit den bei der Mastzelldegranulation freigesetzten Substanzen erklären.

- b) Der Mechanismus lässt sich durch ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem erklären.
- c) Bei bestimmten Personen besteht eine genetische Prädisposition.
- d) Der Mechanismus bleibt ungeklärt.
- e) Die Antworten c und d treffen zu.

Ein Angioödem ist das Ergebnis der Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die die Permeabilität der Kapillaren und Venolen erhöhen. Je nach Ätiologie lassen sich Angioödem in Verbindung mit den bei der Mastzelldegranulation freigesetzten Substanzen unterscheiden, die typischerweise mit Urtikaria einhergehen, was bei unserer Patientin nicht der Fall ist. Ihre Ursache ist vor allem allergischer oder anaphylaktoider Art [7]. Das Bradykinin-vermittelte Angioödem ist typischerweise mit der Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4-)Inhibitoren verbunden.

Im Hinblick auf die genetische Prädisposition wiesen in der Studie von Rubio-Tapia et al. 72% der Patientinnen und Patienten den Haplotyp HLA-DQ2 oder DQ8 auf [5]. Für den pathophysiologischen Mechanismus ist eine genetische Prädisposition jedoch nicht entscheidend. Bei unserer Patientin ist das Ergebnis der Haplotyp-Analyse signifikant.

Der pathophysiologische Mechanismus der Olmesartan-assoziierten Enteropathie ist bisher ungeklärt. Eine der vorgeschlagenen Theorien bezieht sich auf die Wirkung von Angiotensin auf die Zielzellen mithilfe von Rezeptoren, von denen man die Typen AT1 und AT2 unterscheidet.

Der AT1-Rezeptor wird im gesamten Verdauungstrakt exprimiert, während der AT2-Rezeptor im Duodenum und Jejunum vorkommt. Angiotensin II fördert durch Bindung an den AT2-Rezeptor die Apoptose der Enterozyten und löst eine Hochregulierung eines proapoptotischen Proteins aus. Olmesartan zeigt eine grosse Affinität zum AT1-Rezeptor. Sobald diese Rezeptoren mit Olmesartan-Molekülen gesättigt sind, kann Angiotensin II lediglich an den AT2-Rezeptor binden. Dadurch entsteht ein proapoptotischer Effekt, der die Zottenatrophie erklärt, die man bei über 90% der von Olmesartan-assoziierten Enteropathie Betroffenen vorfindet [6].

Eine weitere Hypothese ist nach wie vor eine Immunreaktion. Mehrere Studien zeigten, dass eine SARS-CoV-2-Infektion zur erhöhten Produktion von Entzündungszytokinen führt und so eine Autoimmunantwort auslösen kann [8]. In unserem Fall kann es sich um eine Immunreaktion gegen ein Derivat von Olmesartan-Medoxomil handeln, die eine Hypersensitivität gegen dieses Antihypertensivum bedingen könnte. Dies würde erklä-

Was ist Ihre Diagnose?

ren, warum die Behandlung bis zur SARS-CoV-2-Infektion vertragen wurde.

Nach Ausschluss der häufigsten Durchfallursachen ist es also geboten, seltenere Erkrankungen in Betracht zu ziehen, etwa die Olmesartan-assoziierte Enteropathie. In diesem Fall wird eine medikamentöse Ursache angenommen, da sich die Symptomatik nach Absetzen von Olmesartan bessert. Der pathophysiologische Mechanismus bleibt jedoch ungeklärt.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: e. Frage 3: d. Frage 4: a. Frage 5: e.

Korrespondenz

Dr. med. Lucia Bedatsova
Service des urgences
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
lucia.bedatsova[at]chuv.ch

Verdankung

Wir danken Dr. Raboud, Assistenzärztin beim Service de médecine interne der Établissements hospitaliers du Nord vaudois, sowie Dr. Luiggi, leitender Arzt beim Service de réadaptation der Établissements hospitaliers du Nord vaudois, für die Ratschläge und das Korrekturlesen der Erstfassung.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Fraga M, Godat S, Nydegger A, Moradpour D, Schoepfer AM. Calprotectine fecale: outil diagnostique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Fecal calprotectin: a diagnostic tool for inflammatory bowel disease]. Rev Med Suisse. 2012;8(352):1669–70, 1672–3.
- 2 D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(8):1663–72.
- 3 Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med. 2019;17(1):142.
- 4 de Saussure P, Bertolini D. Troubles fonctionnels intestinaux: apports et limites de la médecine basée sur les preuves [Functional bowel disorders: impact and limitations of evidence-based medicine]. Rev Med Suisse. 2006;2(77):1987–91.
- 5 Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc. 2012;87(8):732–8.
- 6 Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(1):16–23.
- 7 Petitpierre S, Bart PA, Spertini F, Leimgruber A. Multiples etiologies de l'angioedème [The multiple etiologies of angioedema]. Rev Med Suisse. 2008;4(154):1030–4, 1036–8.
- 8 Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. Clin Transl Sci. 2021;14(3):898–907.



Dr. med. Lucia Bedatsova

Centre de traitements et de réadaptation, Hôpital de Chamblon, Établissements hospitaliers du Nord vaudois, Chamblon