Thromboembolische Erkrankung bei COVID-19-Patienten: Eine kurze narrative Übersichtsarbeit

Samhati Mondal^a Ashley L. Quintili^b Kunal Karamchandani^c Somnath Bose^d

^aDepartment of Anesthesiology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA; ^bDepartment of Pharmacy, Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA; ^cDepartment of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA; ^dDepartment of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Schlüsselwörter

COVID-19 · Thrombose · Thromboembolie · SARS-CoV2 · Management · Koagulation

Zusammenfassung

Die Infektion mit dem Coronavirus 2 (SARS-CoV2, severe acute respiratory syndrome corona virus 2) hat sich zu einer globalen Gesundheitskrise entwickelt. Berichten zufolge ist die Inzidenz von thromboembolischen Erkrankungen bei der SARS-CoV2-Krankheit hoch und betrifft ein breites Spektrum an Organsystemen, von Hautthrombosen bis zu Lungenembolien, Schlaganfall oder Koronarthrombose, bisweilen mit katastrophalen Folgen. Es liegen Hinweise vor, nach denen Thromboembolien, Hyperkoagulabilität

und eine Überproduktion proinflammatorischer Zytokine, die einen Zytokinsturm nachahmen, der zu Multiorganversagen führt, eine Schlüsselrolle dabei spielen. Die vorliegende kurze narrative Übersichtsarbeit beleuchtet die Pathophysiologie und die Risikofaktoren der thromboembolischen Erkrankung und liefert einen Rahmen für das Antikoagulationsmanagement auf Grundlage der aktuellen Evidenzlage.

© 2020 The Author(s)

Published by S. Karger GmbH, Freiburg

Einführung

Die derzeitige Coronavirus-Pandemie durch SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2, schweres akutes Atemnotsyndrom Coronavirus-2) hat sich schnell zu einer globalen Gesundheitskrise entwickelt. Bislang sind weltweit mehr als vier Millionen Menschen in rund 188 Ländern an der durch das Coronavirus ausgelösten Infektion (coronavirus disease 2019, COVID-19) erkrankt, und die Zahl steigt weiter [1]. Allein in den USA nimmt die Zahl der bestätigten Fälle und der Todesfälle weiter zu, wobei aktuelle Schätzungen von mehr als 1,9 Millionen positiven Patienten und mehr als 110 000 Todesfällen ausgehen [1]. Die Symptome reichen von asymptomatischen Verläufen oder leichten Allgemeinsymptomen bis zu Pneumonie, Sepsis und in manchen Fällen einem schweren akuten Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS), die eine Hospitalisierung

und Verlegung auf die Intensivstation (intensive care unit, ICU) erforderlich machen [2]. Zunehmend wird die zentrale Rolle der Thrombo-Inflammation und Endothelschädigung in der Pathogenese der Krankheit anerkannt. Man nimmt an, dass die Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen, darunter Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin (IL)-6, IL-8 und IL-1 β zu einem sogenannten «Zytokinfreisetzungssyndrom» oder «Zytokinsturm» führt, ein Phänomen, das allerdings nicht nur bei dieser Erkrankung, sondern auch bei Sepsis und sterilen Entzündungen beobachtet wurde. Diese überschießende Zytokinreaktion kann bei einigen Patienten ein Multiorganversagen zur Folge haben und schließlich zum Tod führen [3]. Neben dem Anstieg der proinflammatorischen Marker wurde die Hyperkoagulabilität als entscheidender Faktor für die Prognose von Patienten mit COVID-19 identifiziert [4]. In einigen Beobachtungsreihen betrug der Anteil thrombotischer Komplikationen bei intensivme-

diziniisch behandelten Patienten bis zu 31% und es zeigte sich, dass das Risiko auch bei Patienten, die Antikoagulanzen erhielten, bestehen blieb [5, 6, 7, 8].

Wir durchsuchten die Datenbanken PUBMED und EMBASE nach sämtlichen veröffentlichten, leicht zugänglichen, englischsprachigen und durch Peer-Review begutachteten Volltextartikeln (vom 1. Dezember 2019 bis zum 6. Juni 2020), die sich auf thromboembolische Komplikationen bei COVID-19 bezogen, bevor wir diese Übersichtsarbeit erstellten. Bei den meisten Artikeln handelte es sich um retrospektive, Beobachtungs-, Mono- oder Multicenterstudien oder Fallberichte und Korrespondenzen.

In der vorliegenden kurzen narrativen Übersichtsarbeit werden die pathophysiologischen Mechanismen und klinischen Manifestationen thrombotischer Komplikationen, die bei COVID-19-Patienten festgestellt wurden, erörtert, und wir beschreiben einen für die klinische Praxis geeigneten Ansatz für das Management von Antikoagulationsstrategien bei diesen Patienten auf der Basis der aktuellen Evidenzlage.

Pathogenese und Risikofaktoren

COVID-19 weist zahlreiche Ähnlichkeiten zu anderen gut untersuchten Entzündungszuständen wie Sepsis und sterile Entzündung auf, bei denen ein gleichzeitiger Anstieg von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen zu beobachten ist [9, 10]. Noch wichtiger ist in diesem Zusammenhang, dass es Hinweise gibt, nach denen es bei COVID-19 zu einer Komplementaktivierung durch eine direkte endotheliale Infektion, bei der unter anderem das Anaphylatoxin C5a freigesetzt wird, kommt [11]. Die bei COVID-19 zu beobachtende Komplementaktivierung führt nicht nur zu einer Funktionsstörung der Neutrophilen mit dadurch bedingter Anfälligkeit gegenüber Sekundärinfektionen, sondern bewirkt darüber hinaus auch eine Aktivierung des Gerinnungssystems, wodurch sich der prothrombotische Zustand weiter fortsetzt. Die mit COVID-19 einhergehende Koagulopathie ist durch die Theorie der zwei Aktivierungswege zu erklären, wie die Thrombozytopenie bei kritisch kranken Patienten (thrombocytopenia in critically ill patients, TICP) und die umfassenden entzündlichen und Mikrothromben auslösenden Reaktionen, wie sie bei einer Endothelschädigung auftreten, zeigen [12]. Während beim inflammatorischen Signalweg Zytokine freigesetzt werden, wird die Aktivierung des mikrothrombotischen Pfades durch die Freisetzung großer vWF (von-Willebrand-Faktor)-Polymere vermittelt. Bei einer Sepsis-induzierten Endothelschädigung ist diese Reaktion verstärkt, wodurch es zu einer vermehrten Thrombozytenaktivierung und einer Verbrauchsthrombozytopenie kommt [13]. Anders als bei der Verbrauchskoagulopathie und disseminierten intravasalen Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC), wie sie typisch für eine Sepsis sind, fallen die Gerinnungs- und Thrombozytenprofile von COVID-19-Patienten gewöhnlich vergleichsweise normal aus. Eine Minderheit von Patienten entwickelt eine DIC, und bei Überlebenden tritt sie selten auf [4]. Daher scheint die Thrombose entsprechend der Virchow-Trias sowohl durch die Aktivierung von Gerinnungsfakto-

ren als auch durch das Endothel beeinflusst zu sein. In-situ-Immunthrombosenspielen eine entscheidende Rolle als gemeinsamer Mechanismus, der die mikro- und makrothrombotischen Manifestationen der Erkrankung erklärt. Es ist allerdings zu betonen, dass in-situ-Mikrothrombosen in den pulmonalen und systemischen Gefäßbetten auch bei ARDS und Sepsis nachgewiesen wurden und diese daher nicht notwendigerweise spezifisch für diese Population sind.

Neben den genannten Faktoren weisen diese Patienten weitere Risikofaktoren für vermehrte Thrombosen auf, insbesondere eine Hypoxie und Immobilität (die durch eine häufige Lagerung in Bauchlage verstärkt wird) [14, 15, 16]. Zwar liegen keine systematischen Untersuchungen vor, doch können Personalmangel in Verbindung mit Isolationsmaßnahmen, die ein häufiges Umlagern des Patienten und eine Mobilisierung einschränken, die Anfälligkeit des Patienten für die Entwicklung eines prothrombotischen Zustands weiter verstärken.

Klinische Manifestationen der Thrombose

Seit Beginn der COVID-19-Pandemie wurden insbesondere bei kritisch kranken infizierten Patienten schwere thrombotische Komplikationen berichtet [7]. Bei der Autopsie der Lunge von Patienten, die an COVID-19 verstorben waren, fanden sich ein diffuses alveoläres Ödem, Thrombosen und eine hyaline Membran, und damit ein ähnliches Muster wie bei ARDS [16, 17, 18]. Der Begriff MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) als Folge einer mikrovaskulären Lungenthrombose beschreibt die pulmonalen Manifestationen der Erkrankung [19]. Tatsächlich ist die Mikrothrombose, die in manchen Fällen zu einer Makrothrombose fortschreiten kann, nicht auf die Lunge beschränkt, da sich gezeigt hat, dass andere Gewebetten ebenfalls anfällig dafür sind. Es liegen zunehmend Berichte über thrombotische Ereignisse wie Schlaganfall, Lungenembolie (LE) sowie kutane und alveoläre Mikrothrombosen vor [18]. In verschiedenen Studien wurde über ein breites Spektrum an thromboembolischen Komplikationen, einschließlich venöser (LE; tiefe Venenthrombose, TVT) und arterieller Thrombosen, berichtet. Bei bis zu 80% der an COVID-19 verstorbenen Patienten wurde in der Autopsie eine Mikrothrombose der Lunge nachgewiesen [20]. Klok et al. berichteten über eine hohe VTE (venöse Thromboembolie)-Inzidenz (31%), die Komplikationen wie LE (80%) und arterielle Thrombosen (3,7%) zur Folge hatte [7].

In Tabelle 1 und 2 sind die verschiedenen thrombotischen Komplikationen, die bei COVID-19-Patienten festgestellt und bis zum 6. Juni 2020 veröffentlicht wurden, zusammengefasst. Für die Literatursuche erfolgte eine Datenbankrecherche in PubMed und EMBASE anhand von Kombinationen der folgenden MeSH-Begriffe: COVID-19, SARS-CoV2, neuartiges Coronavirus, Thrombose, thromboembolische Komplikationen, Lungenembolie.

In Tabelle 1 sind Beobachtungsstudien aufgeführt. In diesen waren Venenthrombosen einschließlich LEs die am häufigsten beobachteten thrombotischen Komplikationen. Darüber hinaus lie-

Tab. 1. In mono-/multizentrischen Studien berichtete thromboembolische Komplikationen bei COVID-19-Erkrankung

Autor	Land	Venöse Thromboembolie Prozent (%)	Lungenembolie Prozent (%) oder N	Arterielle Thromboembolie Prozent (%)	Schlaganfall Prozent (%)	Akutes Koronarsyndrom Prozent (%)	Mesenteriale/ Darmischämie Prozent (%)	Extremitätenischämie Prozent (%)
Lodigiani et al. [21]	Italien	4,4	2,8		2,5	1,1		
Middelorp et al. [22]	Niederlande	20	6,6					
Helms et al. [5]	Frankreich		16,7				0,7	0,66
Litjos [6]	Italien	69	23					
Marone [23]	Italien	53						
Wichmann et al. [24]	Deutschland	53	33					
Cui et al. [25]	China	25						
Klok et al. [7]	Niederlande	27 49	13,5 87	3,7				
Dolnikoff et al. [20]	Brasilien		80 (Autopsieergebnisse)					
Ackermann et al. [26]	Deutschland		57 Mikrothromben ohne Okklusion des Gefäßlumens					
Demelo-Rodriguez et al. [27]	Spanien	14,7						
Zhang et al. [28]	China	46,1						
Ren et al. [29]	China	85,4						
Stoneham et al. [30]	UK	7,7						
Voicu et al. [31]	Frankreich	46						
Desborough et al. [32]	UK	15	8					
Al-Samkari et al. [33]	USA	6	N = 10	2,8				
Fraisse et al. [34]	Frankreich	31,6		8,4				

Tab. 2. Thromboembolische Komplikationen bei COVID-19-Erkrankung, die in Fallberichten/Fallserien/Korrespondenzen berichtet wurden

Autor	Land	Venöse Thromboembolie (N)	Lungenembolie Anzahl (N)	Arterielle Thromboembolie Anzahl (N)	Schlaganfall Anzahl (N)	Akutes Koronarsyndrom Anzahl (N)	Mesenteriale/Darmischämie Anzahl (N)	Extremitätenischämie Anzahl (N)
Le Berre et al. [35]	Frankreich	1	1	1 (Aortenthrombose)				
Baldacini M. et al. [36]	Frankreich			1 (Arterielle Thrombose)				
Giacomelli et al. [37]	Italien			1 (Akute Thrombose eines Aortengrafts)				
Lacour et al. [38]	Frankreich				1			
de Barry et al. [39]	Frankreich	1				1		
Mulvey et al. [40]	USA			5 (Intravaskuläre Placentalthrombose)				
Griffin et al. [41]	USA		3					
Zhou et al. [42]	China	1		1 (Atherosclerosis obliterans)				
Zhou et al. [43]	China	1			1			
Dominguez-Erquicia et al. [44]	Spanien				1			
Martinelli et al. [45]	Italien		1					
Bozzani et al. [46]	Italien	3						
Poggiali et al. [47]	Italien	2	1					
Hughes et al. [48]	UK	1 (Zerebrale Sinusvenenthrombose)						
Kashi et al. [49]	Frankreich			7				
Garaci et al. [50]	Italien	1	1					
Lax et al. [51]	Österreich		11 (Autopsieergebnisse)					
Mestres et al. [52]	Spanien			4				
Gomez-Arbelaez et al. [53]	Spanien	1	1	2	2			1
Davoodi et al. [54]	Iran	1						
Viguier et al. [55]	Frankreich				1			
Rey et al. [56]	Spanien					1		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Autor	Land	Venöse Thromboembolie (N)	Lungenembolie Anzahl (N)	Arterielle Thromboembolie Anzahl (N)	Schlaganfall Anzahl (N)	Akutes Koronarsyndrom Anzahl (N)	Mesenteriale/ Darmschämie Anzahl (N)	Extremitäten- ischämie Anzahl (N)
Bhayana et al. [57]	USA						2	
Hemasian et al. [58]	Paris	1						
Fara et al. [59]	USA				3			
Azouz et al. [60]	Frankreich				1		1	
Nauka et al. [61]	USA	1						
Seif et al. [62]	Ägypten					1		
Morales et al. [63]	USA	1	1					
Kaur et al. [64]	USA							1
Fox et al. [65]	USA		10 (Autopsieergebnisse)					
Hinterseer et al. [66]	Deutschland					1		
Vulliamy et al. [67]	UK						1	1
Beccara et al. [68]	Italien						1	
Faggiano et al. [69]	Italien		7					
Szekely et al. [70]	Israel	5						
Harari et al. [71]	USA					1		
Andrea et al. [72]	Italien							1
La Mura et al. [73]	Italien	1 (Portalvenenthrombose)						
Horowitz et al. [74]	USA	1 (Transitthrombus an der Tricuspidalklappe)						
Buja et al. [75]	USA		1 Autopsieergebnis					
Qanadli et al. [76]	Schweiz		1					
Vitali et al. [77]	Italien		1					
Zayet et al. [78]	Frankreich				2			
Baergen et al. [79]	USA			3 (Placenta-Mikrothrombose)				
Malentacchi et al. [80]	Italien	1				1		

gen Berichte über arterielle Thrombosen einschließlich Aortengraftthrombose, mesenteriale Ischämie, Koronar- und zerebrale Thrombosen vor. Tabelle 2 enthält Einzelfallberichte, Fallserien und Korrespondenzen, darunter ein Einzelfallbericht über eine Plazenta-Thrombose, der eine weitergehende Untersuchung der vertikalen Übertragung erforderlich macht [40].

Überwachung und Diagnose von VTE bei kritisch kranken COVID-19-Patienten

Bei Nicht-Überlebenden von COVID-19 fanden sich signifikante Erhöhungen der Fibrinogen-Spaltprodukte (fibrinogen degradation products, FDP) und der D-Dimer-Konzentration sowie eine verlängerte Prothrombinzeit (prothrombin time, PT), wobei 71,4% die diagnostischen Kriterien für eine DIC erfüllten [4]. Es ist jedoch zu beachten, dass es initial zu einem Anstieg der Fibrinogenspiegel als Akute-Phase-Reaktanten kommen kann und solche Erhöhungen nicht notwendigerweise spezifisch für COVID-19 sind [81]. Immer häufiger wird über erhöhte D-Dimer- und Fibrinogenwerte bei COVID-19-Patienten berichtet, weshalb viele Einrichtungen diese Werte routinemäßig überwachen. Diese Erhöhungen scheinen mit erhöhten Entzündungsmarkerwerten korreliert zu sein und möglicherweise sind sie nicht nur Indikatoren für das thrombotische Risiko, sondern auch für die Schwere der Erkrankung [82, 83].

Für eine schnelle Diagnosestellung ist ein hoher klinischer Verdachtsindex für thrombotische Ereignisse und ihre Folgen erforderlich. Klinische Hinweise und Symptome einer Thrombose wie kutane Manifestationen («COVID-Zeh») [84], eine manifeste Kathetherthrombose, arterielle oder venöse Gerinnsel, ein unklarer Anstieg des Sauerstoffbedarfs oder Organfunktionsstörungen sind verdächtig und sollten Anlass für weitere Untersuchungen und/oder Beratungen über eine therapeutische Intervention sein [7]. Mit den zunehmend vorliegenden neuen Informationen scheint eine routinemäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl sowie der PT/aPTT-, D-Dimer- und Fibrinogenwerte immer wichtiger, um thrombotische Komplikationen zu erkennen und zu behandeln. Berichten zufolge hat der Cut-off-Wert für die D-Dimer-Konzentration von 1,5 µg/ml zur Vorhersage venöser thromboembolischer Ereignisse eine Sensitivität und Spezifität von 85% bzw. 88,5% und einen negativen prädiktiven Wert von 94,7% [25]. Dennoch sollten Entscheidungen zur Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation nicht allein auf Grundlage willkürlich festgelegter D-Dimer-Werte getroffen werden.

Viskoelastometrische Untersuchungen wie die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) können ebenfalls ein wichtiges Überwachungsinstrument sein. Eine kurze Gerinnselbildungszeit (clot formation time, CFT) im INTEM- (ROTEM-Testansatz zum Nachweis von Anomalien im intrinsischen System) und EXTEM-Test (ROTEM-Testansatz zum Nachweis von Anomalien im extrinsischen System) sowie eine erhöhte maximale Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness, MCF) im INTEM-, EXTEM- und FIBTEM-Test (ROTEM-Testansatz zum Nachweis von Fibrinogen-Anomalien) weisen auf eine Hyperkoagulation und eine

mögliche Thrombusbildung hin [85]. In ähnlicher Weise kann die Thrombelastographie (TEG)-gesteuerte Beurteilung eines Hyperkoagulationszustands (kurze R- und K-Zeit, erhöhter K-Winkel und erhöhter MA-Wert) prädiktiv für Thromboembolien sein [86].

Nach Berichten von Dugar und Kollegen war in der Ultraschalluntersuchung des venösen Systems beim Legen eines zentralen Venenkatheters eine hohe Inzidenz von spontanem Echokонтраст (spontaneous echo contrast, SEC) bei den Patienten zu beobachten und es könnte sich dabei um Vorstufen für VTE handeln. Ihre Ergebnisse sprechen dafür, dass der Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) ein geeignetes Überwachungsinstrument zur Früherkennung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse sein könnte [87].

Management der Antikoagulation

Der optimale Ansatz für das Antikoagulationsmanagement bei diesen Patienten ist weiter unklar, da gut durchgeführte Studien fehlen. Die Unsicherheit in Hinblick auf das optimale Management der Immun-Thrombose, wie sie bei COVID-19 häufig auftritt, ist nach wie vor groß. Gegenwärtig werden die Strategien stark von Beobachtungsberichten, Fallserien und empirischen Protokollen der Einrichtungen beeinflusst. Bei asymptomatischen Patienten und Patienten mit leichtem Verlauf, die keine stationäre Behandlung benötigen, sollte die Erhaltung der Mobilität weiterhin der Grundpfeiler der Thromboseprophylaxe sein. Es empfiehlt sich, bei Patienten ohne klinische Kontraindikationen, die ins Krankenhaus aufgenommen werden, zumindest eine prophylaktische Antikoagulation durchzuführen [7, 88]. Bei diesen Patienten wurden unfractioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine (low molecular weight heparin, LMWH) sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgreich eingesetzt [89, 90]. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z.B. adipöse Patienten, Patienten mit aktiver Krebserkrankung oder längerer Immobilität oder kurz zuvor operierte Patienten) sollten höhere Dosierungen in Betracht gezogen werden. Einschränkend ist zu erwähnen, dass auch bei Patienten unter prophylaktischer und therapeutischer Antikoagulation eine hohe Inzidenz von VTE zu beobachten war, was die Routineüberwachung extrem wichtig macht [5, 6].

Neben den üblichen Indikationen wie Adipositas oder aktive Krebserkrankung, bei denen eine Dosiserhöhung der prophylaktischen Antikoagulation erforderlich sein kann, kann auch bei Patienten mit COVID-19 und einem SEC in der Kontrollbildgebung eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden; allerdings liegen derzeit keine qualitativ hochwertigen Daten vor, die die routinemäßige Anwendung dieser Strategie stützen. Zwar zeigten einige retrospektive Studien, dass die systemische Antikoagulation bei hospitalisierten Patienten mit verbesserten Outcomes verbunden war, doch sollten die Schlussfolgerungen aus solchen Beobachtungsstudien in Anbetracht der Einschränkungen, wie die unvollständige Bereinigung von Störfaktoren und insbesondere der Immortal Time Bias, mit Vorsicht interpretiert werden [91].

Abb. 1. Algorithmus für das Antikoagulationsmanagement bei hospitalisierten COVID-19-Patienten.

In Ermangelung robuster Daten sollten derartige Daten aus kleinen Beobachtungsstudien nicht als Richtschnur für institutionelle Leitlinien herangezogen werden, um ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil solcher Strategien vorzuschlagen. Abbildung 1 zeigt einen pragmatischen Algorithmus für das Antikoagulationsmanagement bei einem hospitalisierten COVID-19-Patienten, basierend auf der derzeit verfügbaren begrenzten Evidenzlage.

Wie oben beschrieben weisen diese Patienten neben COVID-19 zahlreiche weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Thrombose auf. Wie oben erläutert, sollte bei COVID-19-positiven intensivmedizinisch behandelten Patienten mit erhöhten D-Dimer-Werten und/oder klinisch-radiologischem Verdacht auf eine Thrombose eine therapeutische Antikoagulation nur nach sorgfältiger Beurteilung ihres Blutungsrisikos in Betracht gezogen werden. Die Wahl des Wirkstoffs sollte im Rahmen interdisziplinärer Beratungen und auf Grundlage der Verfügbarkeit, der Endorganfunktion sowie der Applikationsart erfolgen, wobei das Hauptaugenmerk auf einer Minimierung des pflegerischen Kontakts liegen sollte. Die aktive Überwachung auf eine Thrombose sollte auch nach Beginn der therapeutischen Antikoagulation fortgesetzt werden, da ein Fortschreiten des Gerinnens auch bei Patienten unter therapeutischer Antikoagulation beobachtet wurde.

Schwere thromboembolische Ereignisse wie etwa eine Lungenembolie bei COVID-19-Patienten ohne weitere Risikofaktoren sollten als «provoziertes thromboembolisches Ereignis» eingestuft werden und unter Umständen ist bei diesen Patienten eine drei- bis sechsmontatige Antikoagulation erforderlich [92]. Bei leichteren TVT-Episoden sollte die Antikoagulationstherapie für 2 bis 6 Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus fortgesetzt werden [93]. Bei Patienten mit neu aufgetretenen oder bestehenden Risikofaktoren (beispielsweise Vorhofflimmern) muss die optimale Dauer der Antikoagulation möglicherweise entsprechend den geltenden Leitlinien angepasst werden [88]. Langzeit-Nachbeobachtungsdaten zum Thromboserisiko nach der Entlassung aus dem Krankenhaus sind weiterhin unklar. Antivirale Therapien, wie sie bei bestimmten COVID-19-Patienten zur Anwendung kommen, sind potente Enzymhemmer und in der Lage, den Metabolismus zu verlangsamen und die Wirkdauer vieler Medikamente, darunter auch direkte orale Antikoagulanzen, zu verlängern, so dass bei gleichzeitiger Verabreichung Vorsicht geboten ist [88, 94]. Es sollte eine umfassende Beurteilung des Patienten aus ärztlicher und pharmazeutischer Sicht erfolgen, um das am besten geeignete orale Antikoagulans zu ermitteln. Eine prophylaktische Antikoagulation kommt bei Patienten in Betracht, die erhöhte D-Dimer-Werte aufweisen, bei denen jedoch

kein Verdacht oder Hinweis auf eine Thrombose besteht. Entscheidungen über die Entlassungstherapie sollten auf der Grundlage von Krankenhausprotokollen, patientenspezifischen Faktoren und interdisziplinären Beratungen über das Risiko-Nutzen-Profil der gewählten Strategien getroffen werden.

Besondere Überlegungen

Eine besondere Herausforderung ist das Antikoagulationsmanagement bei COVID-19-Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) [95]. Patienten mit therapierefraktärer respiratorischer Insuffizienz, bei denen die herkömmlichen Notfalltherapien versagen, benötigen unter Umständen eine veno-venöse (VV) ECMO während bei einem kleineren Anteil eine veno-arterielle (VA) Unterstützung erforderlich ist [95, 96]. Ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom, Thrombozytopenie und Blutungen sind bekannte Komplikationen bei Patienten unter ECMO [97, 98, 99, 100]. In einigen Studien wurde über die Anwendung einer veno-venösen ECMO ohne Antikoagulation zur Verringerung des Blutungsrisikos berichtet. Allerdings führt die künstliche Kontaktfläche des ECMO-Kreislaufs selbst zu einer anhaltenden kontinuierlichen Aktivierung der Koagulation, wodurch ein prothrombotisches Milieu entsteht [101, 102]. Das Thromboserisiko wird durch das Vorliegen einer ungehemmten COVID-19-Erkrankung weiter verstärkt. Das Management von COVID-19 Patienten unter ECMO ist ein Balanceakt zwischen der Notwendigkeit einer Antikoagulation und dem Blutungsrisiko und erfordert daher enge interdisziplinäre Beratungen des Risiko-Nutzen-Profiles. Derzeit läuft eine klinische Phase-2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Gewebefibrinogen-Aktivator (tissue plasminogen activator, tPA) als Salvage-Therapie für Patienten mit schwerem ARDS (NCT04357730). In Untersuchungen fanden sich durchgängig Fibrin in den Lufträumen und im Lungenparenchym und Fibrin-Thrombozyten-Mikrothromben im pulmonalen Gefäßsystem, was dafür spricht, dass Plasminogenaktivatoren eine Rolle bei der Begrenzung der ARDS-Progression und der Senkung der ARDS-induzierten Mortalität spielen könnten. Eine routinemäßige Anwendung von tPA als Salvage-Therapie bei Patienten mit schwerem ARDS außerhalb klinischer Studien wird derzeit nicht empfohlen, bis die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Behandlungsstrategie eindeutig nachgewiesen ist.

Bei schwangeren Patientinnen mit COVID-19 ist das Risiko für thrombotische Komplikationen erhöht. Zwar sind die meisten gesund und jung, doch liegen Berichte über schwangere COVID-19-Patientinnen vor, die eine intensivmedizinische Behandlung benötigten und kritisch krank waren [103]. Angesichts der geschwächten Immunabwehr und der physiologischen adaptiven

Veränderungen während der Schwangerschaft sind schwangere Frauen möglicherweise anfälliger für eine COVID-19-Infektion als die Allgemeinbevölkerung [104]. Das Thromboserisiko bei COVID-19 wird durch eine Schwangerschaft, die selbst schon einen Zustand erhöhter Koagulabilität darstellt, noch weiter erhöht [105]. Dieser Zusammenhang zwischen COVID-19 und einer Schwangerschaft erfordert wegen des erhöhten Thromboembolierisikos besondere Vorsicht und einen interdisziplinären Ansatz für das Antikoagulationsmanagement bei diesen Patientinnen [88].

Schlussfolgerung

Bei kritisch kranken COVID-19-Patienten kommt es häufig zu einer systemischen Thrombose, die tödlich verlaufen kann, wenn sie nicht adäquat diagnostiziert und behandelt wird. Das Thromboserisiko bleibt trotz Einleitung einer Antikoagulation oftmals bestehen. Bis weitere Informationen vorliegen, sollten Ärzte eine Abwägung zwischen der prophylaktischen und der therapeutischen Antikoagulation vornehmen, die auf einer Kombination patientenspezifischer Kriterien einschließlich der Laborergebnisse, der bildgebenden Untersuchungen [88], des klinischen Verdachts und einer sorgfältigen Ausbalancierung des Thrombose- und Blutungsrisikos basieren sollte. Es wird eine aktive Routineüberwachung empfohlen, die sich an der klinischen und/oder radiologischen Beurteilung orientiert, um makrothrombotische Ereignisse zu verhindern oder eine rasche Diagnosestellung zu fördern, was für die Steuerung der Antikoagulationsstrategien günstig sein kann. Größere, gut konzipierte prospektive Studien sind dringend erforderlich, um die optimalen Behandlungsstrategien zur Senkung des COVID-19-assoziierten Thromboserisikos näher zu untersuchen.

Interessenskonflikte

Keine.

Lizenzangabe

Samhati Mondal, Ashley L. Quintili, Kunal Karamchandani, Somnath Bose: Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review. *J Intensive Care*. 2020;8:70 (DOI: 10.1186/s40560-020-00483-y). © 2020 The Authors. (Übersetzung; Danksagung, Autorenbeiträge, Finanzielle Unterstützung, Verfügbarkeit von Daten und Materialien, Genehmigung durch die Ethikkommission und Einwilligung in die Teilnahme, Zustimmung zur Veröffentlichung und Glossar gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/Article/Fulltext/513255 abrufbar.