

COVID-19 und Thrombosen: Was tun in der hausärztlichen Versorgung?

Hoffmann Kathryn¹, Rabady Susanne², Ay Cihan ³, Knöbl Paul ³, Pabinger Ingrid³

¹ Abteilung für Allgemein- und Familienmedizin, Zentrum für Public Health, Med. Universität Wien

² Kompetenzzentrum für Allgemein- und Familienmedizin, Karl-Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften Krems

³ Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Med. Universität Wien

Je länger die SARS-CoV-2-Pandemie andauert und je mehr Menschen weltweit an COVID-19 erkranken und versterben, desto deutlicher wird es, dass das SARS-CoV-2 nicht nur eine ernst zu nehmende Infektion verschiedener Organsysteme auslösen kann, sondern oftmals auch zu schwerwiegenden Veränderungen im Gerinnungssystem der Betroffenen führen kann (Connors and Levy 2020, Fogarty, Townsend et al. 2020, Lax, Skok et al. 2020, Marietta, Coluccio et al. 2020).

In der Zwischenzeit sind zwar schon eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert worden, welche das klinische Outcome sowie das Überleben der COVID-19 Erkrankung beeinflussen, jedoch bleibt die Einschätzung des klinischen Verlaufs bei einem Individuum weiterhin ungewiss (Lax, Skok et al. 2020, Wolf, Serper et al. 2020, Wu, Chen et al. 2020, Zhou, Yu et al. 2020).

Eine aktuelle Publikation aus Österreich zeigte nun, dass bei allen COVID-19 Verstorbenen, welche im Rahmen der Studie obduziert wurden, Thrombosen in den kleinen und mittel-lumigen Lungenarterien zu finden waren. Alle Patient_innen hatten im Krankenhaus eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) erhalten. Periphere Thrombosen waren in diesen Fällen keine zu finden (Lax, Skok et al. 2020).

Es wird postuliert, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 eine Inflammation mit Endothelschädigung und Aktivierung des Gerinnungssystems lokal im Lungenkreislauf führt. In einer Studie aus Italien gaben die Autor_innen diesem häufigen Phänomen sogar den Namen PIC (Pulmonary Intravascular Coagulopathy) in Abgrenzung mit dem von anderen schweren Infektionen ausgelösten DIC (Disseminated Intravascular Coagulopathy) (Fogarty, Townsend et al. 2020). Über eine eventuelle Behandlung mit NMH bereits im häuslichen Setting sind keine Zahlen vorhanden, ebenso wenig dazu, ob die thrombo-embolischen Ereignisse bereits vor der Hospitalisierung entstanden waren.

Andere Studien fanden eine Häufung von venösen oder arteriellen Thrombosen der Extremitäten mit resultierenden Lungenembolien oder Schlaganfällen als Folge der SARS-CoV-2 Infektion (Klok, Kruijff et al. 2020, Levi, Thachil et al. 2020, Tang, Bai et al. 2020, Thachil, Tang et al. 2020). Dies könnte auch eine der Ursachen dafür sein, dass immer wieder Personen mit eigentlich milden Symptomen, welche zu Hause in Heimquarantäne die Erkrankung auskurieren sollen, plötzlich zuhause versterben. Darüber hinaus könnte dieser Faktor auch mitverantwortlich sein für die unterschiedlichen Sterberaten von unterschiedlichen ethnischen Gruppen; Chines_innen haben grundsätzlich ein eher niedrigeres Thromboserisiko als Kaukasier_innen, Afro-Amerikaner_innen ein deutlich höheres (Fogarty, Townsend et al. 2020). Eine Fallstudie beschreibt das Auftreten von tiefen Venenthrombosen und daraus resultierenden Lungenembolien noch bis zu einer Woche nach der Entlassung aus dem Krankenhaus (Poggiali, Bastoni et al. 2020).

Vermutet wird, dass COVID-19 durch mehrere zum Teil noch ungeklärte Faktoren zu einem hyperkoagulativen Status führt, der vor allem auch im Zusammenspiel mit Immobilisation, Gefäßschädigungen und Entzündungen zu einem deutlich erhöhten Risiko für thrombo-embolische Ereignisse führt (Klok, den Exter et al. 2020, Klok, Kruip et al. 2020, Levi, Thachil et al. 2020).

Leider liegen aufgrund der geringen Zeitspanne seit dem Ausbruch der Pandemie noch keine evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen vor, erste Studien geben jedoch Hinweise darauf, dass die Gabe von unfraktioniertem sowie NMH bei schweren COVID-19 Verlaufsformen die Mortalität in Bezug auf die COVID-19 bedingte Koagulopathie senken könnten (Levi, Thachil et al. 2020, Marietta, Coluccio et al. 2020, Tang, Bai et al. 2020, Thachil, Tang et al. 2020). Speziell Heparin ist vielversprechend, weil es zusätzlich zur antikoagulativen Eigenschaft auch anti-inflammatorische und anti-virale Eigenschaften aufweist (Levi, Thachil et al. 2020, Mycroft-West, Devlin et al. 2020). Blutungsereignisse dagegen sind bei COVID-19 bisher sehr selten beobachtet worden (Fogarty, Townsend et al. 2020, Levi, Thachil et al. 2020).

Was heißt das alles nun für die hausärztliche Versorgung?

Zuerst soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass derzeit angenommen wird, dass ca. 20 % aller SARS-CoV-2 Infizierten niemals Symptome zeigen (Byambasuren, Cardona et al. 2020, Streeck, Schulte et al. 2020). Die weiteren 80% teilen sich wiederum in ca. 80% auf, die nur relativ milde Symptome zeigen, wobei unter relativ leichten Symptomen auch eine gerade noch nicht Sauerstoffpflichtige virale Pneumonie verstanden wird, und 20%, die schwere Symptome zeigen und eine intensivere, im Krankenhaus/ICU stattfindende Therapie brauchen. Es wurde beobachtet, dass die meisten der Personen, welche schwere Symptome zeigen, diese erst ca. 6-10 Tagen nach Symptombeginn entwickeln und somit anfänglich auch zur Personengruppe mit milden Symptomen gehören.

Interessant für die hausärztliche Primärversorgung sind also die 80% der infizierten Personen, die mit in den meisten Fällen zu anfangs „milden“ COVID-19 Symptomen zuhause in Quarantäne sind.

In Bezug auf die **Diagnostik** in der hausärztlichen Versorgung heißt dies, dass bei der Betreuung von Personen mit COVID-19 in der häuslichen Quarantäne bzw. mit COVID-19 Verdacht folgende Punkte immer zusätzlich zu den bereits bekannten wichtigen Risikofaktoren und Symptomen erhoben und berücksichtigt werden sollten:

- Angeborene oder bestehende Blutgerinnungsstörungen
- Einnahme von Blutgerinnungs-hemmenden Medikamenten
- Vorgeschichte einer TVT oder PVE
- Evaluierung von Symptomen einer Venenthrombose/Pulmonalembolie bzw. Wells-Score Erhebung
- Kontraindikationen, die gegen eine Applikation von NMH sprechen

Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Hausärzt_innen aller Patient_innen mit bestätigter oder vermuteter Erkrankung an Covid-19 informiert werden, sodass die nötige Betreuung, Überwachung und Behandlung erfolgen kann!

In Bezug auf die **Therapie** von COVID-19 Erkrankten mit „milden“ Symptomen zuhause:

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung und internationale Fachgesellschaften empfehlen aus diesem Grund jetzt schon eine großzügige Prophylaxe mit NMH, wenn keine

Kontraindikationen bestehen (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung 2020, Marietta, Ageno et al. 2020). Vor allem bei Menschen mit:

- Angeborene oder bestehende Blutgerinnungsstörungen
- Vorgeschichte einer TVT und/oder PVE
- Immobilisierung im Rahmen der COVID-19 Erkrankung (z.B. Bettlägerigkeit durch Fieber)

Empfehlung:

- Bei allen Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2 Infektion sollte die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) großzügig gestellt werden.
- Die Dosierung sollte in einem für den Hochrisikobereich zugelassenen Bereich erfolgen. Bei Kontraindikationen für eine Antikoagulation sollten physikalische Maßnahmen (z.B. Kompressionsstrümpfe) zur Anwendung kommen.
- Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. BMI >30 kg/m², Z. n. VTE, aktive Krebserkrankung) sollte unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboseprophylaxe erwogen werden (z.B. NMH in halbtherapeutischer Dosierung 1 x täglich oder NMH in prophylaktischer Dosierung 2 x täglich).
- Eine therapeutisch dosierte Antikoagulation sollte nur bei einer gesicherten Thromboembolie oder einer ECMO-Behandlung aktuell erfolgen.

Weitere **Prophylaxe nach Krankenhausentlassung:** Weiterführen der Antikoagulation mit NMH für 14 Tage in Einzelfällen zu evaluieren.

Eine Behandlung mit Antikoagulantien, die Patient_innen schon vor der COVID-Erkrankung hatten, sollte weitergeführt werden.

Version 29.06.2020

Literaturverzeichnis/Referenzen

Byambasuren, O., M. Cardona, K. Bell, J. Clark, M. L. McLaws and P. Glasziou (2020). "Estimating the extent of true asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis." BMJ preprint.

Connors, J. M. and J. H. Levy (2020). "COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation." Blood.

Fogarty, H., L. Townsend, C. Ni Cheallaigh, C. Bergin, I. Martin-Loeches, P. Browne, C. L. Bacon, R. Gaule, A. Gillett, M. Byrne, K. Ryan, N. O'Connell, J. M. O'Sullivan, N. Conlan and O. D. JS (2020). "COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients." Br J Haematol.

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (2020). "Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19), 21. April 2020 ", from <http://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/04/aktualisierte-gth-empfehlungen-covid-19-1>.

Klok, F. A., P. L. den Exter, M. V. Huisman and J. Eikenboom (2020). "[Dealing with COVID-19-associated coagulopathy]." Ned Tijdschr Geneesk **164**.

Klok, F. A., M. Kruij, N. J. M. van der Meer, M. S. Arbous, D. Gommers, K. M. Kant, F. H. J. Kaptein, J. van Paassen, M. A. M. Stals, M. V. Huisman and H. Endeman (2020). "Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19." Thromb Res.

Lax, S. F., K. Skok, P. Zechner, H. H. Kessler, N. Kaufmann, C. Koelblinger, K. Vander, U. Bargfrieder and M. Trauner (2020). "Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series." Ann Intern Med.

Levi, M., J. Thachil, T. Iba and J. H. Levy (2020). "Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19." Lancet Haematol.

Marietta, M., W. Ageno and A. Artoni (2020). "COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET)" Blood Transfus. [epub ahead of print]

Marietta, M., V. Coluccio and M. Luppi (2020). "More on: "COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients"." Br J Haematol. [epub ahead of print]

Mycroft-West, C. J., A. J. Devlin, L. C. Cooper, P. Procter, G. J. Miller, D. G. Fernig, M. Guerrini, S. E. Guimond, M. A. Lima, E. A. Yates and M. A. Skidmore (2020). "Inhibition of BACE1, the beta-secretase implicated in Alzheimer's disease, by a chondroitin sulfate extract from *Sardina pilchardus*." Neural Regen Res **15**(8): 1546-1553.

Poggiali, E., D. Bastoni, E. Ioannilli, A. Vercelli and A. Magnacavallo (2020). "Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia?" Eur J Case Rep Intern Med **7**(5): 001646.

Streeck, H., B. Schulte, B. M. Mümmerer, E. Richter, T. Höller, C. Fuhrmann and E. Bartok. (2020). "Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event." from [https://www.ukbonn.de/C12582D3002FD21D/vwLookupDownloads/Streeck_et_al_Infection_fatality_rate_of_SARS_CoV_2_infection2.pdf/\\$FILE/Streeck_et_al_Infection_fatality_rate_of_SARS_CoV_2_infection2.pdf](https://www.ukbonn.de/C12582D3002FD21D/vwLookupDownloads/Streeck_et_al_Infection_fatality_rate_of_SARS_CoV_2_infection2.pdf/$FILE/Streeck_et_al_Infection_fatality_rate_of_SARS_CoV_2_infection2.pdf).

Tang, N., H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li and Z. Sun (2020). "Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy." J Thromb Haemost **18**(5): 1094-1099.

Thachil, J., N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi, C. Clark and T. Iba (2020). "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19." J Thromb Haemost **18**(5): 1023-1026.

Wolf, M. S., M. Serper, L. Opsasnick, R. M. O'Connor, L. M. Curtis, J. Y. Benavente, G. Wismer, S. Batio, M. Eifler, P. Zheng, A. Russell, M. Arvanitis, D. Ladner, M. Kwasny, S. D. Persell, T. Rowe, J. A. Linder and S. C. Bailey (2020). "Awareness, Attitudes, and Actions Related to COVID-19 Among Adults With Chronic Conditions at the Onset of the U.S. Outbreak: A Cross-sectional Survey." Ann Intern Med.

Wu, C., X. Chen, Y. Cai, J. Xia, X. Zhou, S. Xu, H. Huang, L. Zhang, X. Zhou, C. Du, Y. Zhang, J. Song, S. Wang, Y. Chao, Z. Yang, J. Xu, X. Zhou, D. Chen, W. Xiong, L. Xu, F. Zhou, J. Jiang, C. Bai, J. Zheng and Y. Song (2020). "Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China." JAMA Intern Med.

Zhou, F., T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen and B. Cao (2020). "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." Lancet **395**(10229): 1054-1062.