

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

Hoffmann Kathryn 1 , Rabady Susanne 2 , Ay Cihan 3 , Knöbl Paul 3 , Pabinger Ingrid 3

1 Abteilung für Primary Care Medicine, 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 jedem einzelnen Individuum weiterhin ungewiss (Lax, Skok et al. 2020, Wolf, Serper et al. 2020, Wu, Chen et al. 2020, Zhou, Yu et al. 2020).

Eine Publikation aus Österreich aus dem Jahr 2020 zeigte, 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 hat sich gezeigt, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 eine Inflammation mit Endothelschädigung und Aktivierung des Gerinnungssystems lokal im Lungenkreislauf auslösen kann. 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 nach wie vor 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, Kruij 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 oder -isolation 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).

Das SARS-Cov-2-Virus verursacht direkt und indirekt eine Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren und führt somit zu einem hyperkoagulativen Status. Die Faktoren für das individuelle Risiko einer solchen Aktivierung sind zum Teil jedoch noch unbekannt. Ein Zusammenspiel mit Immobilisation, Gefäßschädigung und Entzündungen führt jedenfalls zu einem deutlich erhöhten Risiko für thrombo-embolische Ereignisse. (Klok, den Exter et al. 2020, Klok, Kruip et al. 2020, Levi, Thachil et al. 2020). Ay et al. konnten in einem systematischen Review zeigen, dass PatientInnen, die zwar stationär, aber nicht auf einer Intensivstation betreut werden müssen, ein Risiko von fünf bis elf Prozent haben ein thrombo-embolisches Ereignis zu erleiden, demgegenüber erleiden zwischen 18 und 28 Prozent der COVID-19-PatientInnen mit sehr schwerem Verlauf eine Beinvenenthrombose oder Lungenembolie (Nopp et al. 2020).

Nach wie vor liegen keine evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen für die NMH-Prophylaxe im hausärztlichen Setting (milde und moderate Krankheitsverläufe) vor, Studien gaben 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). International gehen daher auch die Empfehlungen für eine NMH-Prophylaxe bei moderater Erkrankung OHNE weitere Risikofaktoren auseinander, bei schwerer Erkrankung hingegen hat sich die Therapie mit z.B. NMH in prophylaktischer Dosierung (Enoxaparin 40 mg oder Dalteparin 5000 IU 1x täglich) etabliert.

### **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. 20-40 % aller SARS-CoV-2 Infizierten niemals Symptome zeigen (Byambasuren, Cardona et al. 2020). Die weiteren 60-80% teilen sich wiederum in ca. 80-90% auf, die nur relativ milde bis moderate Symptome zeigen (auch in diesen Fällen kann in bis zu 5-10% Long-COVID auftreten), wobei hier auch eine gerade noch nicht Sauerstoffpflichtige virale Pneumonie als moderat ~~verschrieben~~ wird, und 10-20%, die schweren Symptome zeigen und eine intensivere, im Krankenhaus/ICU stattfindende Therapie brauchen (glücklicherweise wird diese Gruppe durch Impfungen und vorangegangene Infektionen massiv kleiner). Es wurde beobachtet, dass die meisten der Personen, welche schwere Symptome zeigen, diese erst ca. 6-14 Tagen nach Symptombeginn entwickeln und somit anfänglich auch zur Personengruppe mit milden Symptomen gehören.

Interessant für die hausärztliche Primärversorgung sind also die infizierten Personen, die mit in den meisten Fällen zu anfangs „milden“ COVID-19 Symptomen zuhause in Isolation oder 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 Isolation oder Quarantäne) bzw. mit COVID-19 Verdacht folgende Punkte immerzusätzlich 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 mild oder moderat COVID-19 Erkrankten zuhause: Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und internationale Fachgesellschaften empfehlen aus diesem Grunde 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 Patient:innen 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 (NMH in prophylaktischer Dosierung 1x täglich).
- Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, 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).
- Bei Kontraindikationen für eine Antikoagulation sollten physikalische Maßnahmen (z.B. Kompressionsstrümpfe) zur Anwendung kommen.
- Eine therapeutisch dosierte Antikoagulation sollte nur bei einer gesicherten Thrombembolie oder einer ECMO-Behandlung 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. Eine Umstellung von anderen Antikoagulantien auf ein NMH allein aufgrund von COVID-19 ist NICHT notwendig.

Version 19.04.2021

Erstversion: 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/wpcontent/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 Geneeskd* 164.

Klok, F. A., M. Kruip, 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.

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.

#### **Literaturverzeichnis Update 09.12.2020:**

Biswas, S., Thakur, V., Kaur, P., Khan, A., Kulshrestha, S., & Kumar, P. (2020). Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. Medical hypotheses, 110371. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110371>

*Thromboseprophylaxe bei mild und moderaten Verläufen:*

Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19  
<https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (09.12.2020)

BMJ - [Coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) - Management recommendations](#) (09.12.2020)

NIH - [Antithrombotic Therapy | COVID-19 Treatment Guidelines](#) (09.12.2020)

#### **Literaturverzeichnis Update 19.04.2021:**

Nopp, S., Moik, F., Jilma B., Pabinger, I., Ay, C (2020). Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4: 1178–1191.