

Hämostaseologische Besonderheiten bei COVID-19

Das *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) stellt uns aktuell vor neue Herausforderungen und es erscheinen täglich neue Publikationen zu diversen Themen rund um das Virus und die *coronavirus disease 2019* (COVID-19), die es auslöst. Durch diese lernen wir stetig Neues über das Virus und die sehr unterschiedlichen Verläufe von Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind. Dazu gehört, dass es bei schweren Krankheitsverläufen auch zu Störungen in der Gerinnung kommt. Es wird eine sog. „Hyperkoagulabilität“ beschrieben, die sich in vermehrten thromboembolischen Ereignissen oder dem Auftreten einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) zeigt (Tang, Li, et al. 2020; Lillicrap 2020; Panigada et al. 2020; Klok et al. 2020). Zusätzlich wird häufig ein Zusammenhang zwischen erhöhten D-Dimeren und einem schlechteren Outcome beschrieben (Han et al. 2020; Kollias et al. 2020). Die Mechanismen, die zu dieser scheinbar erhöhten Aktivität des Gerinnungssystems führen, werden in der Literatur intensiv diskutiert und es gibt verschiedene Erklärungsansätze, die jedoch noch nicht final belegt werden konnten.

Ein zentraler Faktor bei schweren COVID-19 Verläufen ist scheinbar eine überschießende Inflammation, die zu einem sog. Zytokin-Sturm führt. Bei der Pathophysiologie der COVID-19 Erkrankung wird außerdem eine Störung der Mikrozirkulation in den Lungengefäßen als Arbeitshypothese für die schweren Verläufe diskutiert (Ciceri et al. 2020). Die massive Inflammation kann zur Schädigung des Endothels, zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und des Komplementsystems, sowie zu der genannten Ausschüttung von Zytokinen und weiteren Akute-Phase Proteinen führen (Whyte et al. 2020; Barnes et al. 2020). Diese Reaktionen des Immunsystems führen wiederum zur Beeinflussung der Gerinnung. Durch die ausgeschütteten Zytokine werden Monozyten und Makrophagen aktiviert, die dadurch vermehrt *Tissue factor* exprimieren und somit zur Thrombingenerierung beitragen. Durch Schädigungen des Endothels kommt es zur Aktivierung von Thrombozyten, die ihrerseits auch die plasmatische Gerinnung aktivieren können. Außerdem kann, neben der Erhöhung des von Willebrand-Faktors (VWF), des Faktor VIII (FVIII) und des Fibrinogens (als Akute-phase Reaktion) durch den Endothelschaden zusätzlicher VWF lokal aus dem

Endothel austreten. Weiterhin kann aus den Endothelzellen *Plasminogen Activation Inhibitor-1* (PAI-1) freigesetzt werden, wodurch es vermutlich lokal zu einer hypofibrinolytischen Situation kommt. All diese Faktoren begünstigen die Bildung von Mikrothromben in der Lunge (Ciceri et al. 2020) aber auch in anderen Organen, welche durch eine Hypoxie des Blutes und der damit verbundenen höheren Viskosität des Blutes (Zhang et al. 2020) verstärkt wird. Ein weiterer Faktor, der eine Thrombosebildung begünstigen kann sind *neutrophil extracellular traps* (NETs), die vor kurzem in Lungen von verstorbenen COVID-19 Patienten nachgewiesen werden konnten (Fox et al. 2020). Dass diese Faktoren auch klinisch eine Auswirkung haben, sieht man an Berichten z. B. von Beun et al. oder Cui et al. die jeweils einen hohen Anteil an thromboembolischen Ereignissen bei schwer an COVID-19 erkrankten Patienten festgestellt haben (47% und 25%) (Beun et al. 2020; Cui et al. 2020). Welche der genannten Faktoren entscheidend für die Entgleisung der Gerinnung und die Bildung von Thrombosen sind und wie die Mechanismen wechselwirken, muss noch genauer untersucht werden.

Ein wesentlicher Punkt ist für den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin in der akuten Situation, wie er/sie den Patienten bezüglich der Gerinnung am besten therapieren kann und welche Laborparameter bei einer Entscheidung hilfreich sind. Häufig berichtet

wurde ein Zusammenhang von erhöhten D-Dimeren und einer höheren Mortalität bzw. fand man bei schweren COVID-19 Verläufen höhere D-Dimere als bei milden Verläufen (Han et al. 2020; Kollias et al. 2020; Lippi and Falavero 2020; Tang, Bai, et al. 2020; Tang, Li, et al. 2020). So konnte z. B. Zhang et al. bei 343 Patienten zeigen, dass ein D-Dimer Wert von >2 mg/L bei Aufnahme mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert ist (Zhang et al. 2020). Auch Tang et al. konnte bei 183 Patienten zeigen, dass bei Patienten, die an COVID-19 verstorben sind, signifikant erhöhte D-Dimere vorlagen (Tang, Li, et al. 2020). Auch wenn mehrere Publikationen den Zusammenhang zwischen D-Dimere und Verlauf der Erkrankung bzw. Mortalität aufzeigen, muss man bei der Beurteilung des einzelnen Wertes berücksichtigen, dass die D-Dimere auch unabhängig von COVID-19 erhöht sein können. Außerdem war der Zeitpunkt der D-Dimer Bestimmung nicht immer gleich und auch der Zeitpunkt „Aufnahme im Krankenhaus“ ist nicht immer vergleichbar, da Patienten in unterschiedlichen Stadien ins Krankenhaus gehen. Dennoch ist es sicherlich hilfreich die D-Dimere bei Aufnahme und auch im Verlauf zu bestimmen. Han et al. postuliert zudem, dass dadurch eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs möglicherweise schon frühzeitig erkannt wird (Han et al. 2020). Somit wäre ein D-Dimer Monitoring auch im ambulanten Bereich denkbar. Ebenfalls sollte neben den

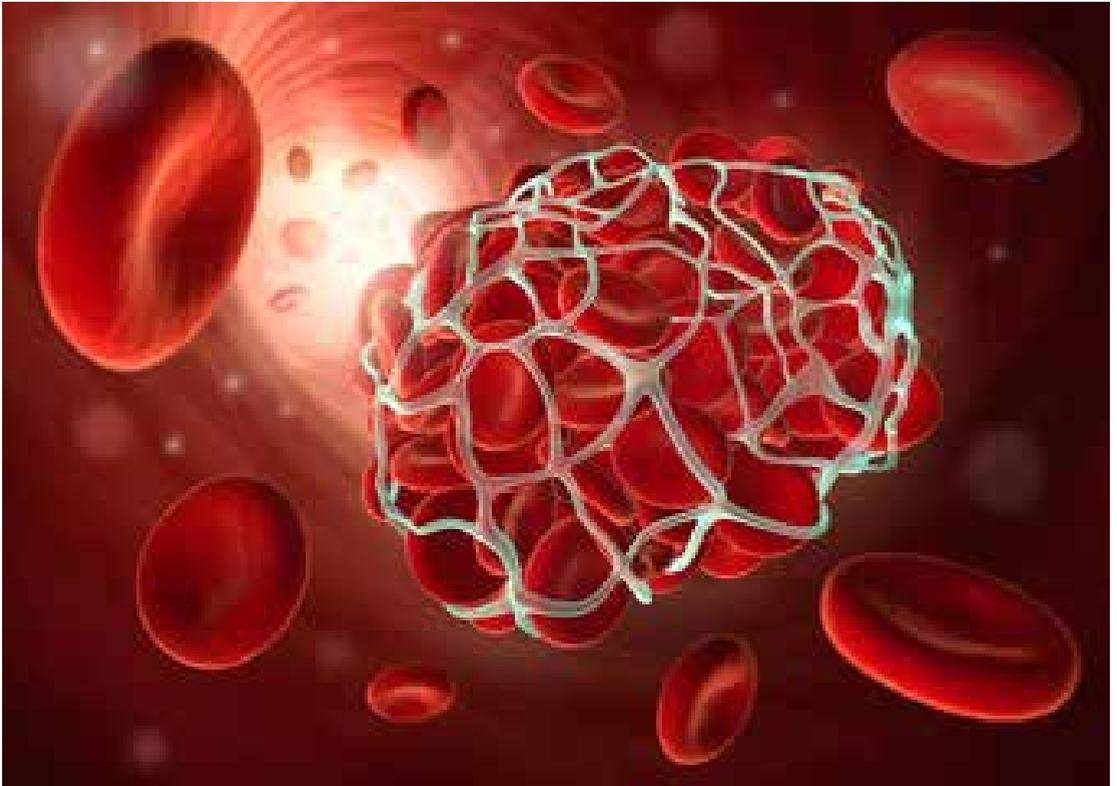
**THROMBOSE**

Foto: peterschreiber.media (fotolia.com)

Standard-Parametern aPTT und Quick auch Antithrombin, Fibrinogen und FVIII regelmäßig bestimmt werden, um z. B. eine DIC frühzeitig erkennen zu können. Außerhalb der Hämostaseologie ist es nützlich Marker der Inflammation wie z.B. Interleukin-6, CRP oder Procalcitonin zu messen, da der genannte Zytokin-Sturm auch direkt eine prokoagulatorische Wirkung hat (Marietta et al. 2020) (<https://www.dgkl.de/aktuelles/unsere-news/detail/news/interpretationshilfe-fuer-laborwerte-bei-covid-19>).

Aufgrund der häufig beobachteten thromboembolischen Ereignisse und den erhöhten D-Dimeren wird aktuell diskutiert ob und welche COVID-19 Patienten antikoagulatorisch therapiert werden sollen und welches das geeignete Antikoagulanz ist. Die ISTH empfiehlt in der aktuellen Guideline vom 25. März 2020, die Gabe von niedermolekularem Heparin (LMWH) an alle stationären Patienten mit COVID-19 (Thachil et al. 2020). Es gibt aber auch Kommentare zu die-

ser Guideline, die unfraktioniertes Heparin (UFH) bevorzugen würden oder die generelle Therapie mit Heparin kritisieren (Akima, McLintock, and Hunt 2020; Barrett et al. 2020). Andere Publikationen favorisieren wie die ISTH auch das LMWH (Beun et al. 2020; Zhai et al. 2020). Bei vorliegenden Kontraindikationen für die Gabe von LMWH sollte das Monitoring des UFH unbedingt über den Anti-Xa Spiegel erfolgen. Durch die starke Inflammation und den zu erwartenden erhöhten Werten von FVIII wurde zudem bei COVID-19 Patienten durch die Gruppe um Beun et al. eine Heparin-„Resistenz“ beschrieben, die ein Monitoring der Heparin-gabe über PTT unmöglich machte (Beun et al. 2020). Auch generell ist die Steuerung der UFH Gabe mittels Anti-Xa Assay bei schwer kranken Patienten empfehlenswert, da es viele Einflussfaktoren auf die PTT gibt, die eine adäquate Überwachung mittels PTT stören (McLaughlin et al. 2019). In wie weit die Verwendung des UFH insbesondere bei einer überschießenden Reaktion des Immunsystems (siehe Zytokinsturm) kritisch zu sehen ist, steht zudem in der Diskussion (Greinacher, Selleng, and Warkentin 2017). Als Alternative zum UFH kann auch die Gabe von Argatroban in Betracht gezogen werden, da bei ARDS-Patienten dies ebenfalls eine Option darstellt (Menk et al). Bezüglich einer pauschalen antikoagulatorischen Therapie für hospitalisierte COVID-19 Patienten muss immer

das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewogen werden. Tang *et al.* zeigte z. B., dass die Heparin-gabe nur bei Patienten, die erhöhte D-Dimere oder einen SIC-Score (*sepsis-induced coagulopathy*) von ≥ 4 aufwiesen einen Vorteil brachte (Tang, Bai, et al. 2020). Inwieweit eine Bildung von Mikro-Fibrin-clots (wie bei der Bekämpfung des Influenzavirus, Berri et al., 2013) die Heilung unterstützt oder ob dies ausschließlich eine schwere Komplikation in diesen Krankheitsbildern darstellt, wird ebenfalls diskutiert (Xiong, Liang, and Wei 2020). Da es sich bei den meisten schwer erkrankten Patienten um ältere Personen mit Vorerkrankungen und eingeschränkter Mobilität handelt, ist eine Thromboseprophylaxe in den meisten Fällen aber sicherlich sinnvoll. Neben der antikoagulatorischen Wirkung des Heparins hat es auch eine anti-inflammatorische Wirkung (Young 2008), die einen positiven Effekt bei schwer erkrankten Patienten haben kann.

Ein zusätzlicher Aspekt liegt in den möglichen Wechselwirkungen zwischen Antikoagulantien (Thrombozytenaggregationshemmer und Hemmer der plasmatischen Gerinnung) und Medikamenten, die aktuell bei der Behandlung von COVID-19 eingesetzt werden (z.B. Lopinavir/Ritonavir, Azithromycin, usw.). Hierbei müssen potentielle Interaktionen berücksichtigt werden (Bikdeli et al. 2020).

Zusammenfassend handelt es sich bei der COVID-19 Erkrankung, vor allem bei den schweren Verläufen, um ein komplexes

Krankheitsbild, bei dem es auch auf diesuffiziente Überwachung der Gerinnungsparameter mittels geeigneter Laboranalytik ankommt. Außerdem kann die rechtzeitige Beeinflussung der verstärkten Aktivierung der Gerinnung möglicherweise weitere schwerwiegende Komplikationen verhindern.

LITERATUR

- Akima, S., C. McLintock, and B. J. Hunt. 2020. 'RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19', *J Thromb Haemost.*
- Barnes, B. J., J. M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus, A. Borczuk, J. Cools-Lartigue, J. M. Crawford, J. Dassler-Plenker, P. Guerchi, C. Huynh, J. S. Knight, M. Loda, M. R. Looney, F. McAllister, R. Rayes, S. Renaud, S. Rousseau, S. Salvatore, R. E. Schwartz, J. D. Spicer, C. C. Yost, A. Weber, Y. Zuo, and M. Egeblad. 2020. 'Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps', *J Exp Med*, 217.
- Barrett, C. D., H. B. Moore, M. B. Yaffe, and E. E. Moore. 2020. 'ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment', *J Thromb Haemost.*
- Beun, R., N. Kusadasi, M. Sikma, J. Westerink, and A. Huisman. 2020. 'Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2', *Int J Lab Hematol.*
- Bikdeli, B., M. V. Madhavan, D. Jimenez, T. Chuich, I. Dreyfus, E. Driggin, C. Nigoghossian, W. Ageno, M. Madjid, Y. Guo, L. V. Tang, Y. Hu, J. Giri, M. Cushman, I. Quere, E. P. Dimakakos, C. M. Gibson, G. Lippi, E. J. Favaloro, J. Fareed, J. A. Caprini, A. J. Tafur, J. R. Burton, D. P. Francese, E. Y. Wang, A. Falanga, C. McLintock, B. J. Hunt, A. C. Spyropoulos, G. D. Barnes, J. W. Eikelboom, I. Weinberg, S. Schulman, M. Carrier, G. Piazza, J. A. Beckman, P. G. Steg, G. W. Stone, S. Rosenkranz, S. Z. Goldhaber, S. A. Parikh, M. Monreal, H. M. Krumholz, S. V. Konstantinides, J. I. Weitz, and G. Y. H. Lip. 2020. 'COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up', *J Am Coll Cardiol.*
- Ciceri, F., L. Beretta, A. M. Scandroglio, S. Colombo, G. Landoni, A. Ruggeri, J. Pécatori, A. D'Angelo, F. De Cobelli, P. Rovere-Querini, M. Tresoldi, L. Dagna, and A. Zangrillo. 2020. 'Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis', *Crit Care Resusc.*
- Cui, S., S. Chen, X. Li, S. Liu, and F. Wang. 2020. 'Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia', *J Thromb Haemost.*
- Fox, Sharon E., Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy Brown, and Richard S. Vander Heide. 2020. 'Pulmonary

and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans', *medRxiv*: 2020.04.06.20050575.

Greinacher, A., K. Selleng, and T. E. War-kentin. 2017. 'Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia', *J Thromb Haemost*, 15: 2099-114.

Han, H., L. Yang, R. Liu, F. Liu, K. L. Wu, J. Li, X. H. Liu, and C. L. Zhu. 2020. 'Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection', *Clin Chem Lab Med*.

Klok, F. A., Mjha Kruip, N. J. M. van der Meer, M. S. Arbous, Dampj 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*.

Kollias, A., K. G. Kyriakoulis, E. Dimakos, G. Poulakou, G. S. Stergiou, and K. Syrigos. 2020. 'Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action', *Br J Haematol*.

Lillicrap, D. 2020. 'Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia', *J Thromb Haemost*, 18: 786-87.

Lippi, G., and E. J. Falavero. 2020. 'D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis', *Thrombosis and haemostasis*.

Marietta, M., W. Ageno, A. Artoni, E. De Candia, P. Gresele, M. Marchetti, R. Marcucci, and A. Tripodi. 2020. 'COVID-19 and hae-

mostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST)', *Blood Transfus*.

McLaughlin, K., J. Rimsans, K. W. Sylvester, J. Fanikos, D. M. Dorfman, P. Senna, J. M. Connors, and S. Z. Goldhaber. 2019. 'Evaluation of Antifactor-Xa Heparin Assay and Activated Partial Thromboplastin Time Values in Patients on Therapeutic Continuous Infusion Unfractionated Heparin Therapy', *Clin Appl Thromb Hemost*, 25: 1076029619876030.

Menk, M., P. Briem, B. Weiss, M. Gassner, D. Schwaiberger, A. Goldmann, C. Pille, and S. Weber-Carstens. 2017. 'Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support', *Ann Intensive Care*, 7: 82.

Panigada, M., N. Bottino, P. Tagliabue, G. Grasselli, C. Novembrino, V. Chantarangkul, A. Pesenti, F. Peyvandi, and A. Tripodi. 2020. 'Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis', *J Thromb Haemost*.

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*.

Tang, N., D. Li, X. Wang, and Z. Sun. 2020. 'Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia', *J Thromb Haemost*, 18: 844-47.

Thachil, Jecko, Ning Tang, Satoshi Gando, Anna Falanga, Marco Cattaneo, Marcel Levi, Cary Clark, and Toshiaki Iba. 2020. 'ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19', *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, n/a.

Whyte, C. S., G. B. Morrow, J. L. Mitchell, P. Chowdary, and N. J. Mutch. 2020. 'Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19', *J Thromb Haemost.*

Xiong, M., X. Liang, and Y. D. Wei. 2020. 'Changes in Blood Coagulation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Meta-Analysis', *Br J Haematol.*

Young, E. 2008. 'The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds', *Thromb Res*, 122: 743-52.

Zhai, Z., C. Li, Y. Chen, G. Gerotziafas, Z. Zhang, J. Wan, P. Liu, I. Elalamy, C. Wang, and Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Diseases Group of the Chinese Thoracic Society Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians National Cooperation Group on Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Pulmonary Vascular Disease National Program Office for Prevention Treatment of Pulmonary Embolism Deep Vein Thrombosis China Grade Center Evidence-based Medicine Center of School of Basic Medical Sciences of Lanzhou University Prevention Treatment of Vte Associated with

Covid-19 Infection Consensus Statement Group. 2020. 'Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines', *Thrombosis and haemostasis*.

Zhang, L., X. Yan, Q. Fan, H. Liu, X. Liu, Z. Liu, and Z. Zhang. 2020. 'D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19', *J Thromb Haemost.*

VERFASSER

M. Sc. Tobias Flieder, HDZ NRW, Bad Oeynhausen, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Bad Oeynhausen

Dr. Thomas Eller, Labor Krone, Bad Salzuflen

Prof. Dr. Cornelius Knabbe, HDZ NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Direktor des Instituts für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Bad Oeynhausen

PD Dr. Dr. Ingvild Birschmann, HDZ NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität-Bochum, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Bad Oeynhausen