



Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Gerinnungsmanagement bei COVID-19 (Update April 2021)

Korrespondierender Autor:

Dr. Johannes Gratz, EDIC (Medizinische Universität Wien)
agpg@oegari.at

Co-Autor*innen:

Mirjam Bachler, PhD (Medizinische Universität Innsbruck)
Dr. Sabine Heil, DEAA (Klinikum Ottakring Wien)
Dr. Georg Pfanner (LKH Feldkirch)
Priv.-Doz. Dr. Christoph Schlimp (UKH Linz)

Erstellt:

28.04.2021

Gültig bis:

(vorerst) 31.12.2021
(frühere Anpassungen je nach
Datenlage möglich)

Versionierung:

V.1.3

Einleitung

Im April 2020 veröffentlichte die Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI erste Empfehlungen zum Gerinnungsmanagement bei COVID-19. Grund hierfür war eine Reihe von Publikationen die eine pathologisch erhöhte Gerinnungsaktivierung bei Patient*innen mit COVID-19, insbesondere jenen in intensivmedizinischer Behandlung, berichteten. Manche Publikationen ließen mit sehr hohen Inzidenzen thromboembolischer Ereignisse aufhorchen und sorgten zum Teil für große Verunsicherung im (Gerinnungs-)Management dieser Gruppe von Patient*innen. Die meisten dieser frühen Publikationen entstammten allerdings sehr kleinen Patient*innenkollektiven, wiesen ein hohes Risiko für Bias auf und waren oft bestenfalls anekdotischer Natur. Anhand dieser Daten war es daher auch nicht möglich *spezifische* evidenzbasierte Empfehlungen auszusprechen. Nach mittlerweile über einem Jahr Pandemie liegt einerseits eine Fülle von Daten vor, andererseits erscheinen nun erste prospektive, randomisierte, klinische Studien zum Gerinnungsmanagement bei COVID-19.

Vor diesem Hintergrund versucht das vorliegende, nun neuerlich aktualisierte Dokument einerseits einen praxisrelevanten Überblick über die derzeitige Datenlage zu geben. Andererseits soll es vor allem eine praxisnahe Empfehlung für klinisch tätige Anästhesist*innen und Intensivmediziner*innen in Österreich unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur darstellen. Es handelt sich hierbei um einen Expertenkonsensus der Mitglieder der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin in Anlehnung an eine Reihe rezent aktualisierter internationaler Empfehlungen (siehe Referenzen). Weitere Updates des vorliegenden Dokuments sollen entsprechend neuer praxisrelevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse erfolgen. Derzeit laufen nach wie vor eine Reihe von prospektiven, randomisierten Studien, welche unterschiedliche Regime antithrombotischer Medikation bei Patient*innen mit COVID-19 untersuchen.

Inzidenz und Pathophysiologie

Während frühe Publikationen Inzidenzen venöser Thromboembolien (VTE) von bis zu > 80% bei kritisch kranken Patient*innen mit COVID-19 berichteten, weisen zwischenzeitlich publizierte systematische Übersichtsarbeiten deutlich niedrigere Inzidenzen aus. Unter Beteiligung von Mitgliedern der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung erschien rezent ein systematischer Review,

der einen globalen Überblick der Inzidenzen klinisch relevanter VTE bei 5.400 kritisch kranken Patient*innen bis zur sogenannten zweiten Welle bietet. Kurz zusammengefasst konnten hierbei Inzidenzen von 8% (Pulmonalembolie), 14% (tiefe Venenthrombose) und 18% (VTE) für klinisch relevante Ereignisse gezeigt werden. Weiters zeigt die Arbeit die ausgeprägte Heterogenität der vorliegenden Literatur einerseits, sowie andererseits den relevanten Einfluss von Studiengröße (je größer die Studie, desto niedriger die berichtete Inzidenz), des Risk of Bias (höheres Risiko für Bias ist mit höheren berichteten Inzidenzen assoziiert) und der durchgeführten Diagnostik (nicht-leitlinienkonformes Ultraschallscreening sowie eine hohe Rate von durchgeführten Thorax-CTs bedingen hohe berichtete Inzidenzen). Retrospektiv bestätigt dies die konservative und vorsichtige Beurteilung der oben angeführten frühen Arbeiten.

Pathophysiologisch war die enge Interaktion von Gerinnungs- und Immunsystem bereits vor COVID-19 hinlänglich bekannt. Kritisch kranke Patient*innen mit Sepsis weisen ähnliche hohe Inzidenzen von VTE wie die oben berichteten auf. Gerade kritisch kranke Patient*innen mit COVID-19 zeigen eine ausgeprägte Inflammation und es erscheint daher grundsätzlich wenig überraschend, dass dieses Kollektiv ein hohes Thromboembolierisiko hat. Die exakten pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen COVID-19-Infektion, folgender Inflammation und Gerinnungsaktivierung sind Gegenstand einer Reihe von laufenden Untersuchungen. Während initial vor allem Ähnlichkeiten mit dem Vorliegen einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) vermutet wurden, zeigt die Literatur mittlerweile deutliche Unterschiede in der Pathophysiologie. Sowohl der plasmatischen Gerinnung (z.B. Aktivierung des Tissue Factor-Pathways durch den Endothelschaden), den thrombozytären Interaktionen (z.B. Aktivierung von Granulozyten und NETs), der Komplementaktivierung (ähnlich der Pathophysiologie thrombotischer Mikroangiopathien) aber auch gerinnungsregulierenden Mechanismen (z.B. beeinträchtigte Fibrinolyse) kommen diesbezüglich relevante Rollen zu. Weiters führt die Behandlung der Patient*innen per se (z.B. häusliche Quarantäne, Bettruhe, Hospitalisation, Sedierung und Überdruckbeatmung, Einbringen von intravasalen Kathetern) zu einer weiteren Erhöhung des Thromboembolierisikos.

Nicht zuletzt - und insbesondere im Hinblick auf therapeutische Überlegungen - gilt es jedoch auch zu beachten, dass sich Hinweise auf relevante Blutungskomplikationen bei kritisch kranken Patient*innen mit COVID-19 häufen. Neben den durch die Virusinfektion direkt hervorgerufenen Veränderungen (z.B. Vaskulitiden) kann ein erhöhtes Blutungsrisiko auch iatrogen bedingt sein (z.B.

Antikoagulation, diagnostische/therapeutische Interventionen). In der oben angeführten systematischen Übersichtsarbeit konnte das Auftreten klinisch relevanter Blutungen in 6% der eingeschlossenen Patient*innen nachgewiesen werden, was in Analogie zur bereits erwähnten Sepsis wieder wenig überraschend erscheint.

Zusammenfassend kann anhand der derzeit vorliegenden Datenlage festgehalten werden, dass Patient*innen mit COVID-19 entsprechend der damit einhergehenden Inflammation jedenfalls häufig Alterationen des Gerinnungssystems aufweisen. Phänotypisch können sich diese Veränderungen mannigfaltig äußern und reichen von klinisch asymptomatischen Verläufen bis hin zu thromboembolischen Komplikationen aber auch klinisch relevanten Blutungen. Sowohl Blutungs- als auch thromboembolische Komplikationen scheinen einerseits Ausdruck der Erkrankungsschwere zu sein (je kränker desto mehr Komplikationen) und andererseits auch mit Morbidität und Mortalität der Patient*innen assoziiert zu sein.

Diagnostik und Labortests

- Erhöhte D-Dimer-Werte wurden wiederholt mit schwereren Krankheitsverläufen in Verbindung gebracht. Wir empfehlen daher die Messung von D-Dimer sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf (Intensivpatient*innen zumindest 48-stündlich). Klar definierte Cut-Off-Werte in Hinblick auf therapeutische Schritte (z.B. Hospitalisation, Intensivaufnahme oder Beginn einer therapeutischen Antikoagulation) existieren derzeit allerdings nicht.
- Eine regelmäßige Erhebung von weiteren Gerinnungsparametern erscheint sinnvoll. Insbesondere sollten bei Intensivpatient*innen regelmäßig (zumindest 24-stündlich) Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit sowie Fibrinogen erhoben werden. Weiters erscheint auch eine regelmäßige Messung der Antithrombin-Aktivität sinnvoll.
- Standardgerinnungstests, insbesondere die aPTT, unterliegen bei Intensivpatient*innen einer Reihe von Einflussfaktoren, welche bei der Interpretation der Resultate zu beachten sind.

- Bei verlängerter Prothrombinzeit und aPTT oder Thrombopenie soll bei klinisch nicht-blutenden Patient*innen keine Substitution von Blut-/Gerinnungsprodukten zur Laborwertkorrektur erfolgen.
- Internationale Guidelines raten von einem routinemäßigen Ultraschallscreening zur Detektion von tiefen Venenthrombosen (TVT) bei kritisch kranken Patient*innen ab. Hintergrund dieser Empfehlungen ist die potentielle Detektion einer hohen Anzahl von klinisch möglicherweise irrelevanten, isoliert distalen TVTs.
- Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Pulmonalembolie (PE) oder TVT soll eine entsprechende bildgebende Diagnostik veranlasst werden.
- Wenngleich eine Reihe von laufenden Studien point-of-care Gerinnungsmessungen (insbesondere viskoelastische Methoden) zur Charakterisierung eines prothrombogenen Zustandsbildes und folgender Therapiesteuerung evaluieren, kann ein routinemäßiger Einsatz mit daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen derzeit nicht empfohlen werden.

Thromboseprophylaxe und Antikoagulation

Während initial einzelne retrospektive Arbeiten einen Benefit beim Einsatz höherer Dosen von Antikoagulantien (also einer *Antikoagulation* statt *Thromboseprophylaxe*) berichteten, häufen sich derzeit die Hinweise, dass eine unhinterfragte, empirische Antikoagulation kritisch kranker Patient*innen mit COVID-19 potentiell schaden könnte. Eine rezent publizierte prospektive, randomisierte Studie (INSPIRATION trial, n=562) konnte keinen Benefit einer "halbtherapeutischen" vs. Standard-Dosierung von LMWH nachweisen. Ein Zusammenschluss mehrerer laufender multinationaler randomisierter Studien zur Evaluation therapeutischer Antikoagulation vs. Thromboseprophylaxe (ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP, ca. 408 Zentren weltweit) präsentierte rezent die Ergebnisse von Interimsanalysen (n=895) welche zu einem Stopp des Einschlusses von kritisch kranken Patient*innen mit COVID-19 aufgrund eines potentiellen Schadens der therapeutischen Antikoagulation führte. Gleichzeitig ergab die Interimsanalyse allerdings Hinweise,

dass Patient*innen auf einer Normalstation von einer höheren Dosierung von Heparinen profitieren könnten. Die endgültige Auswertung und Publikation der Daten stehen jedoch noch aus. Vor diesem Hintergrund können derzeit die folgenden Empfehlungen formuliert werden.

- Entsprechend des eingangs beschriebenen erhöhten Thromboembolierisikos kommt der konsequenten Umsetzung von Thromboseprophylaxe (bzw. bei entsprechender Indikation therapeutischer Antikoagulation) in dieser Patient*innengruppe ein hoher Stellenwert zu.
- Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles, kann - bei fehlenden Kontraindikationen - für alle immobilisierten Patient*innen eine mechanische Thromboseprophylaxe (intermittierende pneumatische Kompression) erwogen werden. Patient*innen, bei denen keine medikamentöse Thromboseprophylaxe möglich ist, sollen - bei fehlenden Kontraindikationen - jedenfalls eine mechanische Thromboseprophylaxe erhalten.
- Zusätzlich soll bei allen erwachsenen, hospitalisierten Patient*innen - bei fehlenden Kontraindikationen - jedenfalls eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularen Heparinen (LMWH) entsprechend üblicher Guidelines (siehe Referenzen) erfolgen (Hochrisikoprophylaxe-Dosis, z.B. 1x täglich 4000 IE/40 mg Enoxaparin s.c.).
- Ob bestimmte Gruppen hospitalisierter Patient*innen mit COVID-19 von einer höheren Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe mittels LMWH profitieren ist Gegenstand laufender Untersuchungen und kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden.
- Im Sinne einer Expert*innenmeinung kann eine höhere Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe erwogen werden, insbesondere wenn weitere Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse vorliegen. So beschreiben manche österreichische Zentren bei Patient*innen mit niedrigem Blutungsrisiko und deutlich erhöhtem D-Dimer (>6fach oberer Normwert) primär eine "halbtherapeutische" Antikoagulation (z.B. 2x täglich 0,5 mg/kg KG Enoxaparin s.c.) anstatt einer Thromboseprophylaxe.

- Bei adipösen Patient*innen mit einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ sollte jedenfalls eine Dosisanpassung erfolgen und die Hochrisikoprophylaxe-Dosis 2x täglich verabreicht werden (z.B. 2x täglich 4000 IE/40 mg Enoxaparin s.c.).
- Bei niereninsuffizienten Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance $<30 \text{ ml/min}$ sollten zur Vermeidung einer Akkumulation LMWH-spezifische anti-Xa-Talspiegel erhoben und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
- Das Management von medikamentöser Thromboseprophylaxe bei thrombopenen Patient*innen ist nicht einheitlich geregelt. Bei Werten unter 50 G/l sollte das Pausieren der medikamentösen Thromboseprophylaxe mittels LMWH erwogen werden. Eventuell könnte dieser Wert bei Patient*innen ohne klinisches Blutungsrisiko mit 25 G/l niedriger angesetzt werden.
- Im Sinne einer zielorientierten und individualisierten Antikoagulation hat die Medizinische Universität Innsbruck gute Erfahrung mit der antiXa-monitierten Gabe von LMWH (antiXa-Zielwert 0,3-0,5 IU/ml) zur Vermeidung von Unter- sowie Überdosierungen gemacht.
- Bei Patient*innen mit Indikation für eine therapeutische Antikoagulation (z.B. PE, proximale TVT) soll diese - zumindest für die Dauer des Intensivaufenthaltes - mittels LMWH (z.B. 2x täglich 1 mg/kg KG Enoxaparin s.c., anti-Xa-Zielwert 4 h nach Gabe 0,6-1 IU/ml) durchgeführt werden.
- Patient*innen mit COVID-19 und einer proximalen TVT oder PE sollen für zumindest drei Monate therapeutisch antikoaguliert werden. Bei Patient*innen mit wiederkehrenden thromboembolischen Ereignissen unter therapeutischer Antikoagulation mittels LMWH kann eine Dosiserhöhung um 25% erwogen werden.

- Manche österreichische Zentren, wie die Medizinische Universität Innsbruck, verwenden in Situationen mit hohem prokoagulatorischem Risiko primär eine alternative Antikoagulation mittels direkter Thrombininhibitoren (CAVE: Off-Label Use). Potentielle Vorteile ergeben sich durch ein direktes Monitoring und entsprechend einfache Steuerung mittels der diluierten Thrombinzeit sowie dem fehlenden Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie. Gute Erfahrungen wurden mit einer Startdosis von ca. 0,4 mcg/kg/min und einem primären anti-IIa-Zielwert 0,3-0,6 mcg/ml gemacht, wobei letzterer je nach Blutungs- und Thromboserisiko individuell angepasst (max. 0,7-0,8 mcg/ml) wird.
- Internationale Guidelines sehen die Antikoagulation von Patient*innen mit ECMO-Support standardmäßig mit unfraktioniertem Heparin (UFH) vor, wobei die Datenlage hierzu beschränkt ist. Einzelne Zentren haben andere Antikoagulationsregime (z.B. LMWH oder Argatroban) beschrieben, die ebenso gut zu funktionieren scheinen. Wir empfehlen, dass ECMO-Zentren bei der Behandlung von Patient*innen mit COVID-19 bereits etablierte Therapiestandards weiterverfolgen.
- Wir raten von der primären Verwendung von UFH zur Antikoagulation bei Patienten*innen mit COVID-19 ab. Ausnahme sind bereits bisher etablierte spezielle Situationen mit einer klaren Indikation zur Verwendung von UFH (z.B. Bridging-Situationen vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko). Manche Zentren verwenden hier mit guter Erfahrung Argatroban (CAVE: Off-Label Use).
- Eine systemische Lysetherapie bei Patient*innen mit hämodynamisch wirksamer PE soll entsprechend üblicher Guidelines (siehe Referenzen) erfolgen.
- Das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ist unter LMWH sehr unwahrscheinlich. Entsprechend den üblichen Guidelines soll bei einem Abfall der Thrombozyten der 4T-Score erhoben werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer HIT empfehlen wir als alternatives Antikoagulans auf der Intensivstation primär die Verwendung von Argatroban.

- Weiterhin laufen eine Reihe von Studien sowohl zu experimentellen Therapieansätzen als auch zum Off-Label Use bereits etablierter antithrombotischer Medikamente. Wir empfehlen Patient*innen vor der Verabreichung experimenteller oder nicht zugelassener Therapien in entsprechende klinische Studien einzuschließen.

Blutungsmanagement

Parallel zum erhöhten Thromboembolierisiko darf insbesondere bei hospitalisierten Patient*innen mit COVID-19 auch ein potentiell erhöhtes Blutungsrisiko nicht aus den Augen verloren werden. Dies ergibt sich nicht zuletzt vor dem Hintergrund einer medikamentösen Thromboseprophylaxe/Antikoagulation und diagnostischer/therapeutischer Interventionen. So tragen etwa im Rahmen einer ECMO-Therapie sowohl Blutungs- als auch thromboembolische Komplikationen wesentlich zu Morbidität und Mortalität bei.

- Bei Auftreten von klinisch relevanten Blutungen ist ein Pausieren der medikamentösen Thromboseprophylaxe bzw. Antikoagulation - auch bei hohem Thromboembolierisiko - unumgänglich.
- Die Substitution von Blut- und Gerinnungsprodukten im Rahmen von klinisch relevanten Blutungen sollte den üblichen und hierfür etablierten Guidelines (siehe Referenzen) folgen.
- Die Verwendung von Tranexamsäure sollte nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung ausschließlich bei harter Indikation (Vorliegen einer Hyperfibrinolyse) erfolgen.
- In Anbetracht des erhöhten Thromboembolierisikos kommt bei blutenden Patient*innen einer point-of-care-gesteuerten zielgerichteten Substitution (vs. fixed-ratio Substitution) von Blut- und Gerinnungsprodukten ein besonderer Stellenwert zu.

Weiteres

- Bei entsprechender Klinik sollte eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) auf Basis etablierter Kriterien (ISTH) diagnostiziert werden und die Therapie anhand publizierter Guidelines (z.B. ISTH, siehe Referenzen) erfolgen. Grundsätzlich spielt - unabhängig von COVID-19 - die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung die wichtigste Rolle. Nicht-blutende Patient*innen mit einem primär thrombotischen Zustandsbild sollten präferentiell mit LMWH therapeutisch antikoaguliert werden.
- Rezent wurden Einzelfälle des Auftretens einer vakzin-induzierten prothrombotischen Immunthrombozytopenie (VIPIT) nach Verabreichung des AstraZeneca COVID-19-Vakzins berichtet. Beim Auftreten von (atypischen) Thrombosen sowie Thrombozytopenie nach stattgehabter COVID-19-Impfung (typischerweise 4. - 16. Tag) soll eine entsprechende Abklärung erfolgen. Bezüglich des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens sei auf die entsprechende Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) verwiesen (siehe Referenzen).

Referenzen

1.) *Rezent aktualisierte internationale Guidelines zum (Gerinnungs-)Management bei COVID-19:*

National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NICE-Guideline NG191). **April 2021**; <http://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (abgerufen am 12.04.2021)

National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **April 2021**; <http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> (abgerufen am 12.04.2021)

Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* **March 2021**; doi: 10.1097/CCM.0000000000004899

Cuker A, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* **February 2021**; doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763.

Kluge S, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. **Februar 2021**; <http://www.awmf.org/leitlinien.html> (abgerufen am 12.04.2021)

Moore LK, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST.* **October 2020**; doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559

2.) *Weitere relevante Guidelines:*

Duranteau J, et al. European Guidelines on Venous Thromboembolism Prophylaxis: Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35:142-6

S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). <http://www.awmf.org/leitlinien.html> (abgerufen am 04.04.2020)

Spahn DR, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019; 23:98

Kozek-Langenecker S, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34:332-95

Wada H, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:761-67

3.) *Weitere Referenzen:*

Gratz J, et al. Risk of Clinically Relevant Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2021; doi: 10.3389/fmed.2021.647917

Bachler M, et al. Impaired fibrinolysis in critically ill COVID-19 patients. *BJA.* 2021; doi: 10.1016/j.bja.2020.12.010

Sadeghipour P, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2021; doi: 10.1001/jama.2021.4152

Gratz J, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for anticoagulation during perioperative extracorporeal membrane oxygenation: A single center experience in 102 lung transplant patients. *Artif Organs.* 2020; doi: 10.1111/aor.13642

Oldenburg J, et al. Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 1. April 2021. <http://gth-online.org> (abgerufen am 12.04.2021)