

Positionspapier

COVID-19-assoziierte Koagulopathie

Tamam Bakchoul (Tübingen; federführend)

unter Mitarbeit von Heiko Rühl (Bonn) und Ulrich Sachs (Marburg)

für die Sektion „Hämostaseologie“

der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Hämatologie e.V. (DGTI)

09/2020

Hintergrund

Eine stetig wachsende Zahl an Studien zeigt, dass die durch das neuartige Coronavirus (SARS-CoV-2) ausgelöste Erkrankung COVID-19 mit einer schweren Koagulopathie einhergehen kann. Dies ist keine grundlegend neue Beobachtung für Infektionen mit RNA-Viren: Als Auslöser von Koagulopathien und hämorrhagischen Fiebererkrankungen sind etwa das Ebola-Virus, das Marburg-Virus, das Lassa-Virus, das Hanta-Virus oder das Dengue-Virus wohlbekannt. Im Unterschied zu diesen Viren erwies sich SARS-CoV-2 in den vergangenen Monaten jedoch häufiger als Auslöser thrombotischer denn hämorrhagischer Komplikationen. Ein mortalitätsbestimmender Faktor für an COVID-19 erkrankte Patienten ist das Auftreten einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC). Die Störung von Gerinnung und Fibrinolyse im Lungenkreislauf und bronchoalveolärem Raum wird zudem in zunehmendem Maße als wichtiger Faktor der Pathogenese des akuten respiratorischen Syndroms (ARDS) bei COVID-19 diskutiert.

Das vorliegende Positionspapier der Sektion Hämostaseologie thematisiert Pathophysiologie und klinische Konsequenzen der mit COVID-19 assoziierten Gerinnungsstörung.

Veränderungen von Hämostaseparametern und klinisches Bild

Eine COVID-19-Erkrankung kann sich auf zahlreiche hämostaseologische Parameter auswirken. Eine Beeinflussung globaler Gerinnungszeiten wird vor allem bei der Prothrombinzeit nach Quick in Form einer prokoagulatorischen Verkürzung (bzw. Erhöhung des Quick-Wertes) beobachtet, wohingegen die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oft nur geringgradig verändert ist. Die auffälligsten Veränderungen bei COVID-19 finden sich bei Aktivierungsmarkern der Gerinnung und Fibrinolyse, etwa dem D-Dimer und den Fibrin/Fibrinogen-Abbauprodukten (FDP), die eine zum Teil erhebliche Erhöhung aufweisen können. Mehrere Studien zeigen eine Assoziation zwischen Auffälligkeiten dieser hämostaseologischen Parameter zu Beginn der stationären Behandlung und der Mortalität.

Als empfindlichster Indikator für eine Sepsis-induzierte DIC gilt eine Thrombozytopenie, welche jedoch bei COVID-19 nur eine relativ niedrige Inzidenz aufweist und auch bei einem schweren Krankheitsverlauf nur bei etwa der Hälfte der Patienten auftritt. Metaanalysen zeigen jedoch, dass niedrige Thrombozytenzahlen bei COVID-19 mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf und einer erhöhten Mortalität einhergehen. Die bei COVID-19 beschriebenen Gerinnungsstörungen sind hinsichtlich ihrer Laborkonstellation somit insgesamt nicht typisch für eine „konventionelle“ DIC.

Pathophysiologie

Die Pathogenese der COVID-19-induzierten Koagulopathie ist in weiten Teilen noch ungeklärt. Als mögliche Mechanismen, die bei COVID-19 zu einer Dysregulation der Gerinnung führen könnten, sind die Thrombozytenaktivierung im Rahmen einer sekundären bakteriellen Infektion, eine übermäßige Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Induktion von Apoptosemechanismen in Blutzellen und Gefäßendothel in Betracht zu ziehen.

Eine besondere Bedeutung scheint der Beteiligung proinflammatorischer Zytokine, wie etwa Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin-1 β und Monozyten-chemotaktischem Protein-1, zuzukommen. Diese vermitteln die Rekrutierung von Immunzellen in infiziertes Gewebe und die Lunge, ein Prozess, der u.a. zu Schädigung und Untergang von Endothelzellen führt. Neuere Studien konnten zeigen, dass eine hohe Konzentration an TNF-verwandtem Apoptose-induzierendem Liganden (TRAIL) die Apoptose von Lymphozyten begünstigen und so zu einer schweren lymphoiden Depletion der Lymphknoten führen kann. Durch Immunaktivierung wird dann die Expression des Gewebefaktors auf der Zelloberfläche von Monozyten/Makrophagen und Gefäßendothelzellen stimuliert, was zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade führt. In Verbindung mit dem Auftreten einer DIC können Thrombenbildung und mikrovaskuläre Gewebeschämie zu Organfunktionsstörungen bei Patienten mit schwerem Verlauf der COVID-19-Erkrankung führen.

Fibrinolyse

Der Anstieg von D-Dimer und FDP ist charakteristischer für die Koagulopathie bei COVID-19 als ein erhöhter Quick-Wert oder eine Thrombozytopenie. Die Vermutung liegt nahe, dass eine sekundäre Hyperfibrinolyse neben der Gerinnungsaktivierung eine entscheidende Rolle bei der COVID-19-assoziierten Koagulopathie spielt. Die wenigen bisher zur Bewertung der Fibrinolyse bei an COVID-19 erkrankten Patienten vorliegenden Daten, deuten jedoch neben hyper- auch auf hypofibrinolytische Veränderungen hin. Eine *In-vitro*-Studie aus 2008 hat gezeigt, dass bei SARS-CoV-1 ein Protein des SARS-CoV-1-Nucleokapsids die Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in humanen peripheren Lungenepithelzellen stimuliert. Die Frage, ob die Fibrinolyse bei an COVID-19 erkrankten Patienten aktiviert oder supprimiert ist, bleibt derzeit noch unbeantwortet. Gleichmaßen bedarf der Mechanismus, der zur Erhöhung der D-Dimer-Konzentration führt, noch der genaueren Aufklärung.

Endothel und Gefäßwand

SARS-CoV-2 infiziert vaskuläre Endothelzellen über das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2), welches auch von Pneumozyten in hohem Maße exprimiert wird. SARS-CoV-2 führt sehr wahrscheinlich, ebenso wie das Dengue-Virus, zu einer Schädigung der endothelialen Glykokalyx, einem entscheidenden Bestandteil der vaskulären Barriere, und somit zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität.

Auch eine durch Monozyten vermittelte Steigerung der Gefäßpermeabilität, wie sie ebenfalls beim Dengue-Fieber beschrieben wurde, wäre denkbar.

Organschäden

Zielzellen von SARS-CoV-2 sind vorwiegend das Lungenepithel, Lymphozyten und das Gefäßendothel. Bei der Obduktion an COVID-19 erkrankter Verstorbener fanden sich Schäden des Gefäßsystems wie Gefäßwandverdickungen, Stenosen des Gefäßlumens und

Mikrothromben. Postmortal bestand in weiteren Organen wie Leber, Niere und Herz ebenfalls eine hohe Viruslast. Auch dort fanden sich Mikrozirkulationsstörungen und Thromben.

Das COVID-19-assoziierte ARDS ist durch ein schweres alveoläres und interstitielles Ödem mit starker Neutrophilen-Infiltration gekennzeichnet. Diese Faktoren haben eine erhöhte Gefäßpermeabilität zur Folge. Zusätzlich führt die Infiltration der Alveolen durch neutrophile Granulozyten über die aus diesen entstehenden *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) und die Thrombenbildung im Kapillarnetz der Lunge zur Verschärfung des ARDS. Aktuelle Veröffentlichungen belegen eine starke Aktivierung und Freisetzung von NETs bei COVID-19-Patienten.

Die Rolle der Thrombozyten

Als mögliche Ursache einer Thrombozytopathie bei COVID-19-Patienten kommen z.B. eine direkte Infektion hämatopoetischer Zellen, eine gegen Blutplättchen gerichtete Autoimmunreaktion, ein gesteigerter Verbrauch oder ein über den Anstieg proinflammatorischer Zytokine vermittelter Prozess in Betracht.

Mittels RNA-Sequenzierung konnten deutliche Veränderungen im Genexpressionsprofil zirkulierender Thrombozyten bei COVID-19-Patienten nachgewiesen werden. Obwohl der Rezeptor für die SARS-CoV-2-Bindung, ACE2, weder als Protein noch als mRNA in Thrombozyten nachgewiesen wurde, zeigten die Thrombozyten von COVID-19-Patienten eine erhöhte basale Expression des Aktivierungsmarkers P-Selectin. Darüber hinaus aggregierten Thrombozyten von COVID-19-Patienten schneller und zeigten sowohl auf einer Fibrinogen- als auch auf einer Kollagenmatrix eine gesteigerte Ausbreitung. Diese und andere Daten legen eine thrombozytäre Hyperreagibilität im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion nahe, die Bestandteil der COVID-19-assoziierten Kaagulopathie sein kann.

Antikoagulation

Klinisch imponiert eine COVID-19-Infektion führend als thromboinflammatorische Erkrankung. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion ist vergleichsweise hoch und liegt bei COVID-19-Intensivpatienten bei etwa einem Drittel. In der Mehrzahl handelt es sich hierbei um klinisch inapparent verlaufende Thrombosen.

Obwohl es immer noch keine klare Evidenz für den Nutzen einer Antikoagulation bei COVID-19 gibt, gilt niedermolekulares Heparin (NMH) als Mittel der Wahl für die Thromboseprophylaxe bei nicht-intensivpflichtigen Patienten. In einer Studie wurde gezeigt, dass eine Thromboseprophylaxe mit NMH die D-Dimer-Konzentration, die Inzidenz einer DIC und die 28-Tage-Mortalität reduziert. Inzwischen empfehlen sowohl die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) als auch die ISTH eine konsequente medikamentöse Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten COVID-19-Patienten. Eine rechtzeitige Erhöhung der NMH-Dosis unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos scheint bei einem D-Dimer-Anstieg unter NMH aus unserer Sicht ebenfalls geboten.

Eine Studie, in der die 28-Tage-Mortalität mit Heparin behandelter COVID-19-Patienten (überwiegend NMH über 7 oder mehr Tage) mit jener von nicht antikoagulierten COVID-19-Patienten verglichen wurde, konnte zeigen, dass die Mortalität bei Patienten mit hohem D-Dimer oder mit Sepsis-induzierter DIC durch Heparin signifikant reduziert wird. Die positiven Effekte von NMH auf den Verlauf der COVID-19-Erkrankung könnten möglicherweise nicht nur durch die Verhinderung venöser Thromboembolien, sondern auch durch die Prävention von Mikrothromben erklärt werden.

Als Folge der Monozyten/Makrophagen-vermittelten Entzündungsreaktionen wird eine überschießende Thrombinbildung diskutiert. Somit stellt die Inhibition von Thrombin einen möglichen therapeutischen Ansatz bei COVID-19 dar. Zu den gerinnungsmodulierenden Medikamenten, die bereits erfolgreich bei Sepsis eingesetzt wurden, zählen etwa Antithrombin-Konzentrat und rekombinantes Thrombomodulin. Für beide Wirkstoffe ist theoretisch denkbar,

dass sie die überschießende Thrombo-Inflammation bei COVID-19 unterdrücken und dadurch der Bildung von "Immunthromben" entgegenwirken können. Auch wenn eine im Vergleich zu Gesunden verminderte Antithrombin-Aktivität bei COVID-19-Patienten vorbeschrieben ist, liegt das Antithrombin bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten jedoch bei über 80%. Eine Substitution von Antithrombin-Konzentrat scheint daher in den meisten Fällen nicht geboten.

Neben Heparinen kommen direkte Thrombininhibitoren wie Argatroban zur Antikoagulation bei COVID-19-assoziiertes DIC in Frage. Im Gegensatz zu Heparinen hemmt Argatroban auch das im Thrombus lokalisierte Thrombin. Aus klinischen Studien bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie wissen wir, dass Argatroban zur Anwendung bei intensivpflichtigen HIT-Patienten gut geeignet ist. Die Anwendung von Argatroban bei COVID-19 stellt daher ein vielversprechendes Gebiet für weitere klinische Untersuchungen dar.

Gerinnungsdiagnostik

Bisher gibt es keine spezifischen Empfehlungen für die hämostaseologische Labordiagnostik bei einer akuten COVID-19-Infektion. Da jedoch sowohl D-Dimer als auch Thrombozytenzahl als prognostische Marker für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung betrachtet werden können, und neben den globalen Gerinnungsparametern die zusätzliche Bestimmung von Fibrinogen zum Ausschluss einer DIC wichtig ist, sollten zumindest diese Parameter im Verlauf regelmäßig überwacht werden. Viskoelastometrische Methoden scheinen ebenfalls ein sinnvolles Instrument zu sein, um die Notwendigkeit einer Intensivierung der Antikoagulation frühzeitig zu erkennen. Wie bei allen intensivpflichtigen Patienten, bei denen Veränderungen der aPTT nicht immer die Intensität der Antikoagulation richtig widerspiegeln, z.B. weil eine Kontaktaktivierung vorliegt, sollte erwogen werden, die Antikoagulation über spezifische Faktor-Xa-basierte (Heparine) oder -IIa-basierte (Argatroban) Assays zu überwachen. In mehreren Beobachtungsstudien wird eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung beschrieben, außerdem ist die Inzidenz interventionspflichtiger kardialer Ereignisse bei intensivmedizinisch behandelten

COVID-19-Patienten erhöht. Daher könnte die Wirksamkeitsüberprüfung einer gegebenenfalls durchgeführten Antiaggregation bei COVID-19 ebenfalls sinnvoll sein.

Fazit

Die Datenlage zur Koagulopathie bei COVID-19 ist immer noch sehr dynamisch. Es gibt jedoch immer mehr Hinweise darauf, dass thrombotische Ereignisse insbesondere bei einem schweren Krankheitsverlauf häufig auftreten. Blutungskomplikationen wurden hingegen auch bei schwer Erkrankten selten berichtet. Dazu passt, dass die Inzidenz der Thrombozytopenie insgesamt und im Rahmen einer DIC bei COVID-19 im Vergleich zu Infektionen und Septitiden, denen andere Erreger zu Grunde liegen, relativ niedrig zu sein scheint, wohingegen das D-Dimer oft deutlich erhöht ist. In der Risiko-Nutzen-Abwägung ist eine systemische Antikoagulation dringend zu empfehlen.

Wir empfehlen:

- Bei stationär behandelten Patienten mit COVID-19 sollten Thrombozytenzahl, Fibrinogen- und D-Dimer-Konzentration regelmäßig überwacht werden.
- Stationär behandelte, nicht-intensivpflichtige Patienten mit COVID-19 sollten zur Thromboseprophylaxe NMH erhalten, bei Intensivpflichtigkeit sollten unfraktioniertes Heparin oder Argatroban als Dauerinfusion eingesetzt werden.
- Die Überwachung der Antikoagulationsintensität sollte, neben der Bestimmung globaler Gerinnungszeiten, mittels Faktor-Xa- (Heparine) oder -IIa-basierten Tests erfolgen.

Literatur

Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-4.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.

Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.

Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology.* 2020;132(5):1238-45.

Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.

Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-32.

Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8.

Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood.* 2020.

Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-6.

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.

To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203(3):740-3.

Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):17-41.

Zhao X, Nicholls JM, Chen YG. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem.* 2008;283(6):3272-80.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.