

Gerinnungsstörung bei COVID-19

Zusammenfassung

Neue Informationen über die Koagulopathie bei COVID-19 sind immer noch in Fluss, es gibt jedoch Hinweise darauf, dass thrombotische Gerinnungsstörungen in schweren Fällen recht häufig sind. Im Vergleich zur konventionellen Sepsis-assoziierten DIC ist die Inzidenz der Thrombozytopenie bei COVID-19 relativ gering, während das D-Dimer deutlich höher ist. Im Vergleich zur hohen Inzidenz von thrombotischen Ereignissen sind Blutungskomplikationen bei COVID-19 sehr selten. Daher wird eine Standard-Antikoagulationstherapie dringend empfohlen werden.

Summary

New information about coagulopathy in COVID-19 is still in flow, but there is evidence that thrombotic coagulation disorders are quite common in severe cases. Compared to the conventional Sepsis-associated DIC is the incidence of thrombocytopenia in COVID-19 relatively low, while the D-dimer is significantly higher. Compared to the high incidence of thrombotic events, bleeding complications in COVID-19 is very rare. Therefore a standard anticoagulation therapy is strongly recommended.

EINLEITUNG

Immer mehr Studien zeigen, dass das durch das Coronavirus (SARS-CoV-2) induzierte schwere akute respiratorische Syndrom (COVID-19) mit einer schweren Gerinnungsstörung assoziiert werden kann. Dies ist nicht neu für RNA-Viren. Das Ebola-Virus, das Marburg-Virus (Filovirus), das Lassa-Virus (Arenavirus), das Hanta-Virus (Bunyavirus) und das Dengue-Fieber-Virus (Flavivirus) sind bekannt als Auslöser einer Koagulopathie und eines hämorrhagischen Fiebers. Im Gegensatz zu diesen Viren verursacht das Coronavirus, laut den vorliegenden Berichten und unseren klinischen Erfahrungen der letzten Monate, keine hämorrhagischen Komplikationen. 71,4 % der nicht überlebenden COVID-19-Patienten erfüllten die Kriterien für eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), während nur 0,6 % der Überlebenden diese Kriterien erfüllten. Die Störung der Gerinnung und Fibrinolyse im Lungenkreislauf und dem bronchoalveolären Raum ist wahrscheinlich ein wichtiger Faktor für die Pathogenese von ARDS bei COVID-19. In diesem Artikel wird die Pathophysiologie und die klinischen Auswirkungen der mit COVID-19 assoziierten Gerinnungsstörung thematisiert.

COVID-19-ASSOZIIERTE VERÄNDERUNGEN DER GERINNUNGSPARAMETER

Mehrere laborchemische hämostaseologische Parameter zeigen bei COVID-19-Patienten Abnormalitäten. Beispielsweise wird eine Reduktion der Prothrombinzeit (PT) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (81 % gegenüber 97 %; $p < 0,001$) beobachtet, jedoch nur mäßige Ver-

änderungen der Partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in nicht antikoagulierten Patienten. Dies ist eigentlich nicht typisch für eine „konventionelle“ DIC. Die auffälligsten Veränderungen bestehen bei Messungen der D-Dimere und Fibrin/Fibrinogen-Abbauprodukten (FDP) (10,36 vs. 0,26 ng/l; $p < 0,001$ und 33,83 vs. 1,55 mg/l; $p < 0,001$). Mehrere Studien berichten über eine signifikante Korrelation zwischen höherem D-Dimer und FDP-Spiegel bzw. längerem PT- und aPTT- bei Aufnahme und der Mortalität. Daher wird derzeit von vielen Fachgesellschaften empfohlen, die Überwachung von D-Dimer und PT in das COVID-19-Patientenmanagement zu integrieren. Die ISTH veröffentlichte sogar Leitlinien für das Management der Koagulopathie bei COVID-19.

In der Regel gilt die Thrombozytopenie als der empfindlichste Indikator bei der Sepsis-induzierten DIC. Die Inzidenz von Thrombozytopenie ist jedoch bei COVID-19 relativ gering; 30–40 % der Patienten mit einem milden Verlauf haben eine Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$ und 50–60 % der Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung haben eine Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$. Trotzdem zeigte eine Metaanalyse, dass niedrige Thrombozytenzahlen mit einem erhöhten Risiko schwer zu erkranken und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit COVID-19 einhergehen.

KLINISCHE PRÄSENTATION

Die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion ist relativ hoch und liegt bei COVID-19-Intensivpatienten bei 20 % bis 30 %. Interessanterweise treten asymptomatische

Thrombosen bei 25 % der Intensivpatienten auf. Im Vergleich dazu betrug eine Thrombose bei Nicht-COVID-19-Patienten auf der septischen Intensivstation nur 10 % bis 15 %.

In diesem Zusammenhang sollte betont werden, dass die Möglichkeit einer pulmonalen Thromboembolie bei kritisch kranken Patienten, mit plötzlich einsetzender Verschlechterung der Oxygenierung und Schock, zwingend zu berücksichtigen ist.

PATHOPHYSIOLOGIE DER VIRCHOW TRIAS IN COVID-19

Die Pathogenese der COVID-19-induzierten Koagulopathie ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Zur Dysregulation der Koagulation könnte die Aktivierung der Plättchen durch eine sekundäre bakterielle Infektion, übermäßige Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, „damage-associated molecular patterns“ (DAMPs) oder die Stimulation von Zelltodmechanismen in Blutzellen und Gefäßendothel führen (**Abbildung 1**).

Von besonderer Bedeutung scheint die Beteiligung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen wie der Tumornekrosefaktor (TNF) $-\alpha$, IL-1 β und das Monozytenchemotaktisches Protein 1 (MCP) zu sein. Entzündliche Zytokine und Chemokine rekrutieren Immunzellen in das infizierte Gewebe und in die Lunge, welche u. a. zur Zerstörung der Endothelzellen führt. Neue Berichte zeigten, dass eine hohe Konzentration an TNF-verwandtem Apoptose-induzierendem Ligand (TRAIL) die Lymphozytenapoptose stimulieren kann und zu einer schweren lymphoiden Depletion in den Lymphknoten führen. Die Immunaktivierung stimuliert dann die Expression des Gewebefaktors auf der Zelloberfläche der Monozyten/Makrophagen und Gefäßendothelzellen, welche die Gerinnungskaskade in Gang setzt. Zusammen mit der verbrauchenden Koagulopathie kann eine Thrombusbildung und eine mikrovaskulären Gewebschämie zur Organfunktionsstörung bei Patienten mit schwerwiegender COVID-19-Erkrankung führen.

Das Fibrinolyse-System

Einer der typischen Merkmale der Gerinnungsstörung bei COVID-19 ist der Anstieg von D-Dimer und FDP, mehr

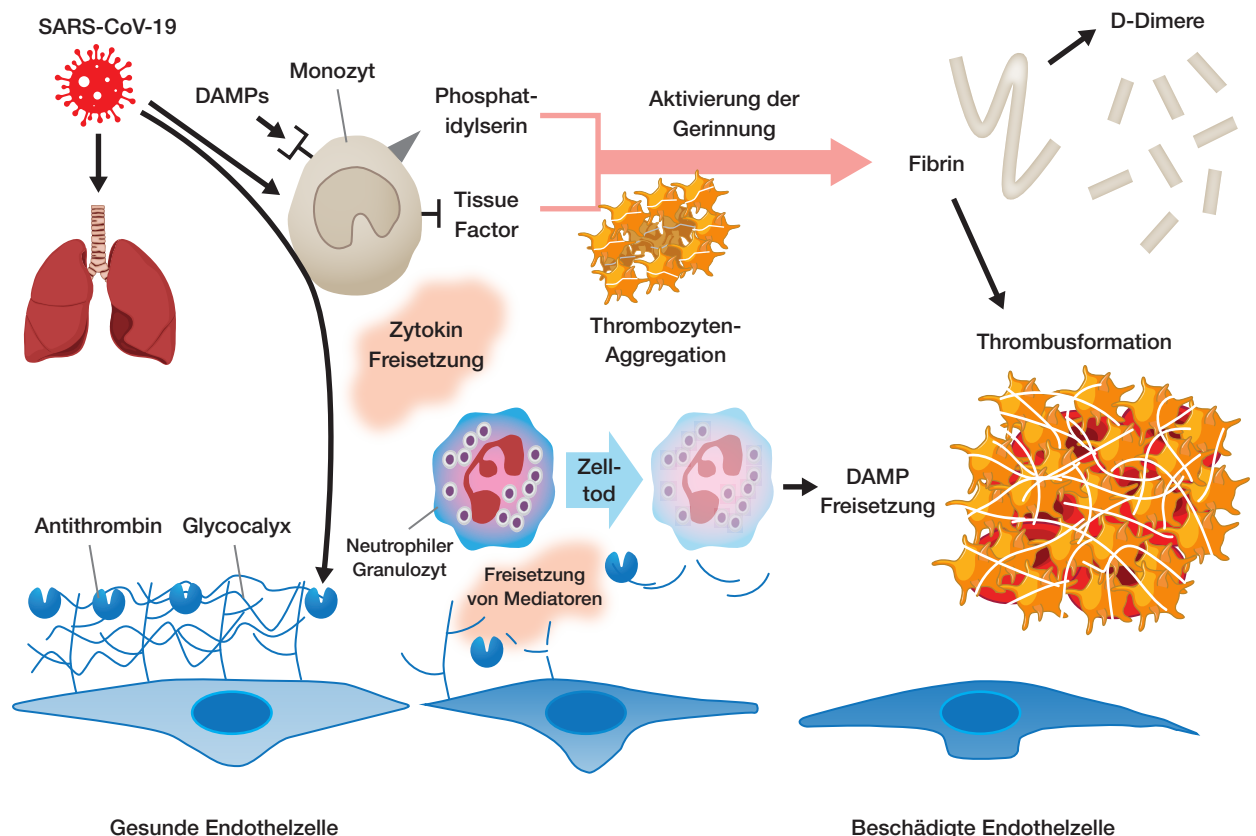
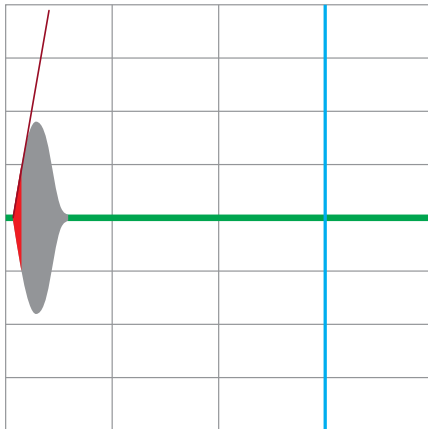


Abbildung 1: Potentielle Mechanismen der Gerinnungsaktivierung bei COVID-19

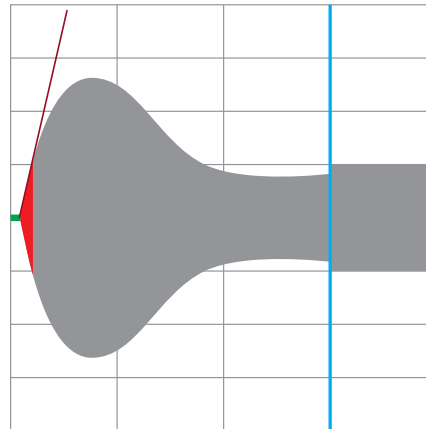
Sowohl Krankheitserreger (Viren) als auch schädigungsassoziierte molekulare Muster (DAMPs) aus verletztem Wirtsgewebe können Monozyten aktivieren. Aktivierte Monozyten setzen entzündungsfördernde Zytokine und Chemokine frei, die Neutrophile, Lymphozyten, Thrombozyten und vaskuläre Endothelzellen stimulieren. Monozyten und andere Zellen exprimieren Gewebefaktor und Phosphatidylserin auf ihren Oberflächen und leiten die Gerinnung ein. Gesunde Endothelzellen behalten ihre Anti-Thrombogenität bei, indem sie Glykokalyx und sein Bindungsprotein Antithrombin exprimieren. Geschädigte Endothelzellen werden prokoagulant nach Störung der Glykokalyx und Verlust von Antikoagulansproteinen.

Darstellung der Clotformation mit Zugabe von tissue-Plasminogenaktivator (tPa)



CT	37 s	▶ 31–57
MCF	36 mm	▶ 25–52
LT	227 s	
ML	96 %	▶ 94–100

Abbildung 2A



CT	53 s	▶ 31–57
A5	50 mm	
A10	47 mm	
A20	18 mm	
MCF	53 mm	▲ 25–52
LT	910 s	
ML	63 %	▼ 94–100

Abbildung 2B

Kanal: 2
t: c:



Abbildung 2: Darstellung der Clotformation mit Zugabe von tissue-Plasminogenaktivator (tPa).

Der Test wurde zum Nachweis der anti-fibrinolytischen Therapie entwickelt. Bei COVID-19 positiven Patienten haben wir diesen Test benutzt, um die Fähigkeit des Patienten zur Fibrinolyse nach Zugabe von tPA zu beurteilen. Die Clotting Time (CT) zeigt den Beginn der Gerinnungsbildung. Die Zeiten A5, A10 und A20 stellen die Festigkeit des Gerinnsels in mm 5, 10 und 20 min nach Beginn der CT dar. Die Maximale-Clot-Firmness (MCF) entspricht der maximalen Gerinnungsfestigkeit. Die Lysis Time (LT) entspricht der Zeit bis zur Auflösung (50 %) des Gerinnsels. Die maximale Lyse (ML) gibt an, wieviel Prozent des Gerinnsels sich auflösen kann. Bei einigen COVID-19 Patienten konnte eine komplette Blockade der Fibrinolyse (Shutdown) beobachtet werden. Abbildung 2A zeigt eine gesunde Kontrolle. In Abbildung 2B ist eine fehlende Clotauflösung bei einem Patienten mit COVID-19 dargestellt.

als die PT-Verlängerung und die Thrombozytopenie. Es liegt nahe, dass die sekundäre Hyperfibrinolyse nach der Gerinnungsaktivierung eine dominierende Rolle in der COVID-19-assoziierten Koagulopathie spielt. Es gibt jedoch nur wenige Informationen zur Bewertung der Fibrinolyse bei COVID-19 erkrankten Patienten. Unsere Daten aus Tübingen zeigten, dass eine Hypofibrinolyse und keine Hyperfibrinolyse bei COVID-19 erkrankten Patienten vorliegen. Bei mehreren Patienten mit thromboembolischen Komplikationen konnten wir sogar einen Fibrinolyse-Shutdown zeigen (**Abbildung 2**). Eine in vitro-Studie aus 2008 zeigte, dass bei SARS-CoV-1 ein SARS-CoV-1-Nucleocapsid (N) Protein die Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in humanen peripheren Lungenepithelzellen stimuliert. Die Frage, ob das Fibrinolyse-System in COVID-19 erkrankten Patienten aktiviert oder unterdrückt ist, bleibt derzeit noch unbeantwortet. Ebenfalls sollte der Mechanismus aufgeklärt werden, der zur D-Dimer-Erhöhung führt.

Endothel und Gefäßwand

SARS-CoV-2 infiziert vaskuläre Endothelzellen über das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2), welches in Pneumozyten und Endothelzellen hochexprimiert ist. Die endotheliale Glykokalyx ist eines der wichtigsten Ziele bei der Pathogenese der virusinduzierten Koagulopathie. Es ist deswegen sehr wahrscheinlich, dass das SARS-CoV-2, wie das Dengue-Fieber-Virus, die Glykokalyx schädigt und zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität führt. Auch eine Steigerung der Gefäßpermeabilität vermittelt durch Monozyten, wie z. B. beim Dengue-Fieber beschrieben, wäre denkbar.

Organschäden

Hauptziele des SARS-CoV-2 sind die Lungenepithelzelle, der Lymphozyt und die Gefäßendothelzelle. Die Schädigung dieser Zellen führt bei schweren COVID-19-Verläufen zum ARDS, zum Schock und zur Koagulopathie. Pathologische Untersuchungen bei COVID-19 erkrank-

ten Patienten zeigen auffällige Schäden am Gefäßsystem einschließlich Wandverdickungen, Stenosen des Gefäßlumens und Mikrothrombus-Bildung.

Das ARDS wird begleitet von einem schweren alveolären und interstitiellen Ödem mit starker Neutrophilen-Infiltration zusammen mit erhöhter Gefäßpermeabilität. Es ist bekannt, dass die Infiltration der Alveolen durch Neutrophile, deren Neutrophile extrazelluläre Fallen (NETs) und die Thrombusbildung in der Lungenmikrovaskulatur zur Entstehung der ARDS beitragen. Neu erschienene Berichte zeigen in der Tat eine starke Aktivierung der NETosis in COVID-19-Patienten.

Auch zeigen Obduktionen zum Teil hohe virale Titer auch in anderen Organen wie Leber, Niere und Herz. Auch hier kommt es zu Störungen in der Mikrozirkulation und Thrombusbildung.

DIE ROLLE VON THROMBOZYTEN

Die Mechanismen der Thrombozytopenie bei COVID-19-Patienten könnten vielfältig sein: direkte Infektion der hämatopoetischen Zellen oder Autoimmunantworten gegen Blutzellen, ein kontinuierlicher Verbrauch im Rahmen einer Koagulopathie oder ein Anstieg der proinflammatorischen Zytokine. Eine Studie zeigte mittels RNA-Sequenzierung deutliche Veränderungen im Genexpressionsprofil von zirkulierenden Thrombozyten bei COVID-19-Patienten. Obwohl der Rezeptor für die SARS-CoV-2-Bindung, ACE2, weder als Protein noch als mRNA in Thrombozyten gefunden 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 eine erhöhte Ausbreitung sowohl auf Fibrinogen als auch auf Kollagen. Daten aus unserer Gruppe zeigen, dass die Thrombozyten von COVID-19 Patienten mit schwerem Verlauf deutliche morphologische Veränderungen zeigen, welche auf eine in vivo-Aktivierung hindeuten. Diese Ergebnisse zusammen zeigen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion mit einer Thrombozytenhyperreaktivität verbunden ist, die zur Pathophysiologie von COVID-19 beitragen kann.

THROMBOSEPROPHYLAXE

COVID-19 ist eine thromboinflammatorische Erkrankung. Die Entzündungsreaktion in Monozyten und Makrophagen verursacht eine gesteigerte Generierung von Throm-

bin. Obwohl in den ersten Berichten über reduzierte Antithrombinaktivitäten bei COVID-19-Patienten diskutiert wurde, haben die meisten Patienten eine Restaktivität von über 80 %. Daher ist eine Therapie mit Antithrombin III, im Gegensatz zu Sepsis-assoziiertes DIC, in den meisten COVID-19-Fällen nicht erforderlich.

Obwohl es immer noch keine soliden Beweise über die Gerinnungshemmung bei COVID-19 gibt, kann Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH) das erste Mittel der Wahl für die Thromboseprophylaxe bei nicht intensivpflichtigen Patienten sein. Eine Studie zeigte, dass die Thromboseprophylaxe mit LMWH-behandelten Patienten D-Dimere, die Inzidenz von DIC und die 28-Tage-Mortalität verringert. Mittlerweile empfehlen sowohl die Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (GTH) als auch die internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) die konsequente Durchführung einer Thromboseprophylaxe bei hospitalisierten Patienten. Eine rechtzeitige Erhöhung der Dosis, unter Berücksichtigung des persönlichen Blutungsrisikos des Patienten, bei D-Dimer-Anstieg scheint aus unserer Sicht ebenfalls sinnvoll.

Schwierigkeiten in der Antikoagulation

Die Auslösung von Entzündungsreaktion der Monozyten und der Makrophagen wurde mit einer Produktion von Thrombin in Verbindung gebracht. Damit könnte eine Hemmung der Thrombinaktivität ein möglicher therapeutischer Ansatz sein. Medikamente, die bereits erfolgreich bei Sepsis eingesetzt wurden und die Gerinnungskaskade modulieren können, wie Antithrombin III und rekombinantes Thrombomodulin, könnten sich günstig auf den Verlauf auswirken. Von beiden Wirkstoffen wird auch erwartet, dass sie die überschießende Entzündung unterdrücken und dadurch die Bildung von „Immunothromben“ hemmen.

Obwohl über die verminderte Antithrombin III-Aktivität bei COVID-19-Patienten, im Vergleich zur gesunden Kontrolle, berichtet wurde (85 % vs. 99 %; $p < 0,001$), blieb deren Aktivität größtenteils über 80 %. Daher ist die Supplementierung von Antithrombin III in den meisten Fällen möglicherweise nicht notwendig.

Tang et al. verglichen die 28-Tage-Mortalität von mit Heparin behandelten COVID-19-Patienten (hauptsächlich LMWH über sieben Tage oder länger) mit jener von ohne Heparin behandelten COVID-19-Patienten. Sie berichteten, dass bei Patienten mit D-Dimer $> 3,0 \mu\text{g/mL}$ (32,8 % vs. 52,4 %, $p = 0,017$) oder wenn eine sepsisinduzierte Koagulopathie (SIC) definiert durch ISTH-Kriterien (40,0 %

vs. 64,2 %, $p = 0,029$) vorlag, die Mortalität durch Verwendung von Heparin signifikant reduziert werden konnte (32,8 % vs. 52,4 %, $p = 0,017$).

LMWH könnte möglicherweise das Outcome nicht nur durch VTE-Prävention, sondern auch durch die Unterdrückung der Mikrothrombosen verbessern. Lin et al. empfahlen die Anwendung von LMWH auch bei Patienten mit einem D-Dimer-Wert, der viermal höher ist als die normale Obergrenze. Die empfohlene Dosis von LMWH wurde jedoch noch nicht festgelegt.

Abgesehen von Heparinen könnten Thrombinhemmer wie Argatroban, als potentieller Inhibitor der COVID-19-assoziierten DIC in Betracht gezogen werden. Im Vergleich zu Heparin hemmt dieser Wirkstoff die Thrombinmoleküle sogar im Thrombus. Aus dem klinischen Forschungsgebiet der Heparin-induzierten Thrombozytopenie wissen wir, dass Argatroban für ICU HIT-Patienten gut geeignet ist. Daher stellt die Anwendung von Argatroban bei COVID-19 ein interessantes Ziel für die weitere Forschung dar.

GERINNUNGSDIAGNOSTIK

Bisher gibt es keine speziellen Empfehlungen zur Diagnostik während einer akuten COVID-19-Infektion. Da jedoch die D-Dimere und die Thrombozytenzahl ein erwiesener prognostischer Marker sind und neben den globalen Gerinnungsparameter die zusätzliche Bestimmung von Fibrinogen zum Ausschluss einer DIC wichtig ist, sollten zumindest diese Parameter weiter überwacht werden. Die Thrombelastographie scheint aus unserer Sicht ein sinnvolles Tool zu sein, die Notwendigkeit einer Intensivierung der Antikoagulation zu erkennen. Da es bei den Patienten nur selten zu Blutungsneigungen kommt, ist eine besondere Diagnostik bezüglich der Blutungsneigung nicht nötig. In mehreren Observationsstudien wird jedoch eine verstärkte Thrombozytenaktivierung beschrieben und die Inzidenz von kardialen Ereignissen, die eine Intervention erfordern, ist in der intensivmedizinischen COVID-19-Patientengruppe erhöht. Die Überwachung des Therapieerfolgs der Thrombozytenfunktionshemmung nach Intervention könnte vor dem Hintergrund der gesteigerten Thrombozytenaktivierung sinnvoll sein.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Lisann Pelzl
Institut für Klinische und Experimentelle
Transfusionsmedizin (IKET)
am Universitätsklinikum Tübingen
lisann.pelzl@med.uni-tuebingen.de



Jonas Funk
Doktorand seit April 2020
Institut für Klinische und Experimentelle
Transfusionsmedizin (IKET)
am Universitätsklinikum Tübingen
jonas.funk@student.uni-tuebingen.de



PD Dr. med. Helene Anna Häberle
Fachärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin in Tübingen
Themengruppe: Intensivmedizin, Infektionen
helene.haerberle@med.uni-tuebingen.de



Dr. med. Karina Althaus
Fachärztin für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin Tübingen
gGmbH (ZKT)
karina.althaus@med.uni-tuebingen.de



Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum
Download unter: www.drk-haemotherapie.de