

Beiträge und Analysen

Gesundheitswesen

aktuell 2021

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Helmut L'hoest, Ursula Marschall, Laura Acar

Ist COVID-19 mit einem erhöhten Risiko für Gefäßkomplikationen assoziiert?
Ein Kohortenvergleich zwischen Influenza und SARS-CoV-2,
Seite 324–340

doi: 10.30433/GWA2021-324

Helmut L'hoest, Ursula Marschall, Laura Acar

Ist COVID-19 mit einem erhöhten Risiko

für Gefäßkomplikationen assoziiert?

Ein Kohortenvergleich zwischen Influenza und

SARS-CoV-2

Der Beitrag untersucht im Wege eines Kohortenvergleichs von Grippe- und Coronapatienten, welche Unterschiede beim Auftreten von Gefäßkomplikationen – konkret in Form von Thrombosen, Lungenembolien oder Schlaganfällen – vorliegen. Hierzu werden Versichertendaten der BARMER über den Zeitraum von 2018 bis einschließlich März 2021 für die Analysen herangezogen. Der Gruppenvergleich soll empirisch belastbare Antworten auf die Frage liefern, ob das Auftreten von Thrombosen, Schlaganfällen oder Lungenembolien im Zusammenhang mit Grippe oder COVID-19 im Analysezeitraum unterschiedlich häufig vorgekommen ist. Die Ergebnisse werden dazu nach Geschlecht und Altersgruppen geschichtet aufbereitet.

Einleitung und Fragestellung

Im Dezember 2019 meldeten die chinesischen Behörden ein Cluster von 27 Patienten mit Lungenentzündungen unbekannter Herkunft in der chinesischen Großstadt Wuhan (Provinz Hubei) an die Weltgesundheitsorganisation (WHO 2019). Am 7. Januar 2020 gaben die chinesischen Gesundheitsbehörden die Gensequenz des Erregers, ein neuartiges Coronavirus, bekannt. Die Infektion breitete sich in der Folge als Pandemie weltweit aus. Das neuartige Coronavirus erhielt den offiziellen Namen „SARS-CoV-2“; klinisches Bild und Erkrankung werden als „COVID-19“ (Coronavirus Disease 2019) bezeichnet.

SARS-CoV-2 gehört zu derselben Gruppe von Erregern, die in den Jahren 2002/2003 für das „Severe acute respiratory syndrome“ (SARS) im asiatischen Raum verantwortlich war sowie für das „Middle east respiratory syndrome“ (MERS), welches seit dem Jahr 2013 immer wieder im Mittleren Osten auftritt.

Die Erkrankung manifestiert sich im Regelfall als Infektion der Atemwege. Häufige Symptome sind trockener Husten, Luftnot und Atembeschwerden, Fieber und Schnupfen. Das einzige annähernd pathognomonische (für die Krankheit spezifische) Symptom für COVID-19 ist der Geruchs- und Geschmacksverlust, der bei etwa 20 Prozent der Patienten auftritt. Es sind aber auch asymptomatische Verläufe der Erkrankung bekannt.

Eine deutschlandweite Studie von über 10.000 COVID-19-Patienten aus 920 Krankenhäusern aller Versorgungsstufen, die Mitte 2020 veröffentlicht wurde, zeigte Letalitätsraten von 22 Prozent bei hospitalisierten Patienten und über 50 Prozent bei beatmeten Intensivpatienten (Karagiannidis et al. 2020). Die erhöhte Letalität wurde auch in weiteren internationalen Studien bestätigt (Wang et al. 2020).

Als mögliche Erklärung wird diskutiert, dass SARS-CoV-2 direkt die Gefäßinnenwände (Intima) angreift und dort eine starke Entzündungsreaktion (Inflammation) auslöst (Cui et al. 2020). Weitere sehr komplexe Vorgänge auf Zellebene, die als „Zytokinsturm“ bezeichnet werden, führen infolge der inflammatorischen Antwort zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems. Dies führt zur vermehrten Verklumpung von Blutbestandteilen (Thrombinbildung) (Zakeri et al. 2021). Bei COVID-19 besteht ein hohes Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien (primär venöse Thrombosen), aber auch für Schlaganfälle sowie für das akute Koronarsyndrom (arterielle Thromboembolien) (Klok et al. 2020).

Dabei ist bekannt, dass intensivpflichtige Patienten per se ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse aufweisen (Zerwes et al. 2020). So treten bei Intensivpatienten Thrombosen je nach Grunderkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 bis 80 Prozent auf. 10 bis 15 Prozent der Patienten entwickeln trotz Thromboseprophylaxe eine tiefe Beinvenenthrombose (Geerts et al. 2008). Gründe hierfür können unter anderem Immobilisation, Veränderungen des Blutkreislaufs (Hämodynamik) sowie Veränderungen der Blutzusammensetzung sein (Ibrahim et al. 2002).

Auch bei der schwersten Form einer Infektion, der Sepsis, sind Störungen des Gerinnungssystems als fester Bestandteil des septischen Schocks bekannt. In den letzten

Jahren hat sich der Begriff „sepsisinduzierte Koagulopathie“ (durch eine schwere Entzündung ausgelöste Erkrankung des Gerinnungssystems) (SIC) etabliert (Iba et al. 2017). In Analogie der SIC hat Gerste (2020) beschrieben, dass es auch bei einem schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung zu einer Koagulopathie mit einem deutlich erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse im Sinne einer „COVID-19-associated coagulopathy“ (CAC) komme.

Bereits früh in der Pandemie ist zudem über ein deutlich erhöhtes Risiko für neurovaskuläre Komplikationen berichtet worden. Dies bedeutet, dass bei coronainfizierten Patienten wesentlich häufiger Schlaganfälle auftreten. Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Februar des Jahres 2021 von 61 Publikationen mit über 108.000 hospitalisierten COVID-19-Patienten beschreibt eine mittlere Rate von Schlaganfällen von 1,4 Prozent. Dabei waren es in der Mehrzahl ischämische Schlaganfälle (87 Prozent) (Schlaganfälle durch Verschluss eines Blutgefäßes im Gehirn) und seltener intrazerebrale Blutungen (12 Prozent) (Gehirnblutung). In den Studien aus Europa und Nordamerika lag die Schlaganfallrate hier bemerkenswerterweise bei 1,2 Prozent und 1,1 Prozent, in Asien jedoch bei 3,1 Prozent (Nannoni 2021).

Eine retrospektive Kohortenstudie an zwei New Yorker Krankenhäusern stellt den Vergleich mit anderen Virusinfektionen an und kommt zu dem Schluss, dass Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion ein höheres Risiko für einen akuten ischämischen Schlaganfall haben als solche, die an einer Influenza erkrankt sind (Merkler 2020).

Diese hier dargestellten besonderen Risiken für tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, aber auch Schlaganfälle in Verbindung mit einem schweren Verlauf einer Coronainfektion stehen auch im Fokus der hier präsentierten Untersuchung mit BARMER-Routinedaten. Insbesondere der Vergleich zwischen einer Kohorte mit Influenza-Infizierten (Grippeinfektion) gegenüber einer Kohorte mit COVID-19-Infizierten gelingt auch mit den Abrechnungsdaten einer bundesweiten Krankenkasse.

Der Beitrag zeigt auf, welche Unterschiede es bei der Häufung von Thrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen dieser beiden Kohorten gibt.

Datengrundlage und Methodik

Die BARMER versichert als zweitgrößte deutsche Krankenkasse rund 8,8 Millionen Versicherte, was einem Anteil an der deutschen Bevölkerung von circa 10,5 Prozent entspricht. Unter den 8,8 Millionen Versicherten sind rund 3,9 Millionen Versicherte mit Anspruch auf Krankengeld, für die bei der BARMER Daten über Arbeitsunfähigkeiten vorliegen. Grundlage der Analyse sind die anonymisierten Daten der von den BARMER-Versicherten gemeldeten Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen (AU). Hier wird somit nur der Personenkreis betrachtet, der berufstätig oder arbeitslos ist und gemäß § 44 Absatz 1 SGB V Anspruch auf Krankengeld hat. Auf den AUs sind vom krankschreibenden Arzt die Diagnosen als ICD-10-Kodes gelistet, die die Arbeitsunfähigkeit begründen.

In der nachfolgenden Untersuchung werden Patienten mit einer Arbeitsunfähigkeit wegen COVID-19 mit einer Kohorte von Versicherten verglichen, die wegen einer Influenza (Grippe) krankgeschrieben waren. Für die Vergleichsgruppe der Grippe-erkrankten wurden die Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen vom 1. Januar 2018 bis zum 31. Dezember 2019 ausgewertet. Dieser Zeitraum wurde gewählt, weil im Jahr 2018 eine starke Grippewelle zu verzeichnen war. Zudem konnte diese Vergleichsgruppe noch nicht durch die Corona-Pandemie beeinflusst worden sein. Der Untersuchungszeitraum wurde für die Grippefälle verdoppelt, weil Gefäßkomplikationen in der Population der Erwerbspersonen eher selten auftreten und so die beobachtete Zahl der Grippekranken erhöht werden konnte.

Die Grippeerkrankten werden in zwei Kohorten aufgeteilt. Diejenigen, bei denen ein Virusnachweis in einem Labor erfolgt ist (G1), und diejenigen der zweiten Grippekohorte, die durch den Arzt nur aufgrund des klinischen Bildes ohne Laborbestätigung mit der Diagnose Grippe krankgeschrieben wurden (G2). Wenn für einen Versicherten sowohl Diagnosen mit als auch ohne Virusnachweis vorlagen, wurde der Patient zur Gruppe der Versicherten mit Virusnachweis (G1) gezählt. Die folgenden Diagnosen wurden zur Identifikation der Kohorten verwendet.

Übersicht: Kohortenbildung für die Analysen

ICD-10	Bezeichnung	Kohorte
J09	Grippe durch zoonotische oder pandemische nachgewiesene Influenzaviren	G1
J10	Grippe durch saisonale nachgewiesene Influenzaviren	G1
J11	Grippe, Viren nicht nachgewiesen	G2
U07.1	COVID-19 mit Labornachweis	C

Die COVID-19-Kohorte umfasst die Patienten, die wegen einer nachgewiesenen COVID-19-Infektion krankgeschrieben wurden. Hierfür wurde der Zeitraum vom 1. März 2020 bis 31. März des Jahres 2021 ausgewertet. Da für die COVID-19-Kohorte zum Zeitpunkt der Analyse noch keine vollständigen Abrechnungsdaten aus dem ambulanten Bereich zur Verfügung standen, wurden für alle Gruppen ausschließlich die Arbeitsunfähigkeitsdaten verwendet.

Ziel der nachfolgenden Analyse ist die Untersuchung der Häufigkeit des Auftretens von Thrombosen, Schlaganfällen und Lungenembolien im Zusammenhang mit Grippe und COVID-19. Diese vaskulären Ereignisse (Gefäßereignisse) erfordern entweder per se oder bei schwereren Verläufen eine stationäre Behandlung, weshalb Krankenhausaufnahmen mit diesen Diagnosen gezählt wurden. Dabei wurden die Krankenhausaufnahmen mit mindestens einem dieser Ereignisse gewertet, wenn sie innerhalb von 60 Tagen im Anschluss an die initiale COVID-19- oder Grippe-Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen erfolgt sind. Eine Grippe- oder COVID-19-Diagnose musste während dieses stationären Aufenthaltes nicht kodiert werden.

Die unterschiedlichen Raten wurden mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz mit einem Niveau von $p < 0,05$ getestet.

Ergebnisse

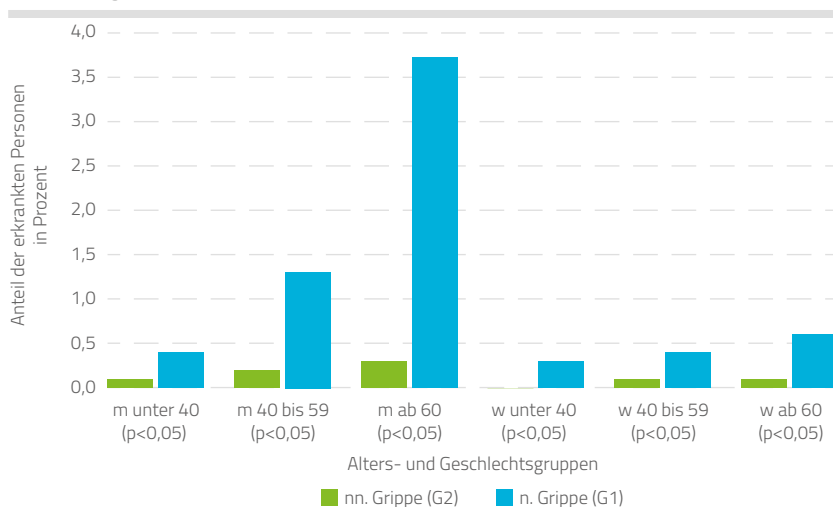
Beschreibung der Kohorten

Die Kohorte der Patienten mit AUs (AU = Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen) aufgrund einer Influenza umfasst 87.800 Patienten, davon entfallen 77.400 Personen auf Grippediagnosen ohne Virusnachweis (G2) und 10.400 Personen mit einer AU wegen

einer nachgewiesenen Grippe (G1). 36.000 Personen waren arbeitsunfähig wegen einer durch einen PCR-Test gesicherten COVID-19-Infektion (C).

Zunächst werden die alters- und geschlechtsspezifischen Raten des kombinierten Endpunktes aus Thrombosen, Schlaganfällen und Lungenembolien zwischen den Grippekohorten mit oder ohne Influenzavirusnachweis verglichen.

Abbildung 1: Vergleich der alters- und geschlechtsspezifischen Raten des kombinierten Endpunktes zwischen den Kohorten mit nachgewiesenem und nicht nachgewiesenem Influenzavirus



Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021, (Anzahl gesamt: 151, Anzahl weiblich: 48, Anzahl männlich: 103)

Anmerkung: w = weiblich, m = männlich

Wie Abbildung 1 zeigt, treten Schlaganfälle, Thrombosen oder Lungenembolien bei Personen im erwerbstätigen Alter kaum auf, wenn nur eine Arbeitsunfähigkeit mit einer lediglich klinisch begründeten Diagnose einer Influenza vorlag. Anders sieht es bei den Personen mit einer Infektion mit nachgewiesenem Grippevirus aus. Deutlich wird auch, dass erwerbstätige Männer viel häufiger von diesen vaskulären Ereignissen betroffen sind als erwerbstätige Frauen. Das Risiko der Gefäßkomplikationen steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Männern ab dem 60. Lebensjahr ganz besonders erhöht.

Offensichtlich unterscheiden sich die Fälle der beiden Grippekohorten deutlich voneinander. Es kann angenommen werden, dass die behandelnden Ärzte eher einen Virusnachweis bei den ernsthaft erkrankten Fällen vorgenommen haben. Zudem gibt es eine Besonderheit bei den AUs, die dazu führt, dass vor allem die ernsthaften Erkrankungen eine Kodierung mit Nachweis erhalten. Der Arzt stellt die erste Bescheinigung bereits bei Feststellung der Arbeitsunfähigkeit mit der Diagnose aus, die er zu diesem Zeitpunkt vorliegen hat. Das Ergebnis einer eventuell vorgenommenen Laboruntersuchung liegt dem Arzt zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht vor. Daher wird er zunächst die Grippe als ungesicherte Diagnose kodieren. Falls der Patient nur eine leichte Erkrankung hat und keine Verlängerung der AU benötigt, gibt es keine weitere Bescheinigung und damit auch keine Diagnose mit nachgewiesenem Infekt, selbst wenn im Nachhinein ein positiver Laborbefund mit Virusnachweis vorliegt. Ist die Erkrankung aber langwieriger und benötigt der Patient eine Verlängerung der Arbeitsunfähigkeit, so wird der Arzt im Falle eines positiven Laborbefundes auf der Folgebescheinigung den nachgewiesenen Infekt kodieren. Die Kohorte G1 ist als Kontrollgruppe für die Gruppe mit den nachgewiesenen COVID-19-Erkrankungen (C) daher deutlich besser geeignet. Da die Fälle der Kohorte G2 aber offensichtlich deutlich gesünder sind als die Kohorte G1, eignen sie sich andererseits aber dazu, die Inzidenz der vaskulären Ereignisse in der gleichen Population und mit der gleichen Methodik, aber ohne schwere Infektionserkrankung abzuschätzen. Etwa zwölf Prozent aller Patienten mit einer Arbeitsunfähigkeit wegen einer Grippe haben auch eine Kodierung mit Virusnachweis, bei den COVID-19-Erkrankten liegt in über 40 Prozent der Fälle ein Virusnachweis vor.

Dieses Ergebnis bestätigt die klinischen Studienergebnisse, die belegen, dass bei einer schweren Virusinfektion mit der Aktivierung des Gerinnungssystems und nachfolgenden potenziellen Gefäßkomplikationen gerechnet werden muss. Offensichtlich ist das Risiko für die hier untersuchten Komplikationen nicht nur bei COVID-19, sondern auch bei der Influenza deutlich erhöht.

Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Thrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen zwischen Grippe und COVID-19

Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Grippe- und COVID-19-Fälle als alters- und geschlechts-spezifische Raten pro 10.000 BARMER-Anspruchsberechtigte.

Tabelle 1: alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Grippe- und COVID-19-Fälle je 10.000 BARMER-Anspruchsberechtigte

	männlich (Kohorte C)	weiblich (Kohorte C)	männlich (Kohorte G1)	weiblich (Kohorte G1)
unter 40 Jahren	57	81	19	23
40 bis 59 Jahre	88	126	27	31
ab 60 Jahren	102	123	30	33

Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021

Diese Tabelle zeigt für beide Erkrankungen, dass ältere Versicherte ein höheres Risiko als jüngere Versicherte haben. In allen Altersgruppen sind zudem Frauen stärker betroffen als Männer, in der COVID-19-Kohorte ist der Frauenanteil mit 57 Prozent etwas höher als bei der Grippekohorte mit 53 Prozent. Die gezeigten Raten entsprechen für COVID-19 einer Ein-Jahres-Inzidenz und für die Grippe einer Zwei-Jahres-Inzidenz. Diese Zusammenstellung zeigt auch deutlich, dass an COVID-19 sehr viel mehr Menschen erkrankten als an einer typischen saisonalen Grippe.

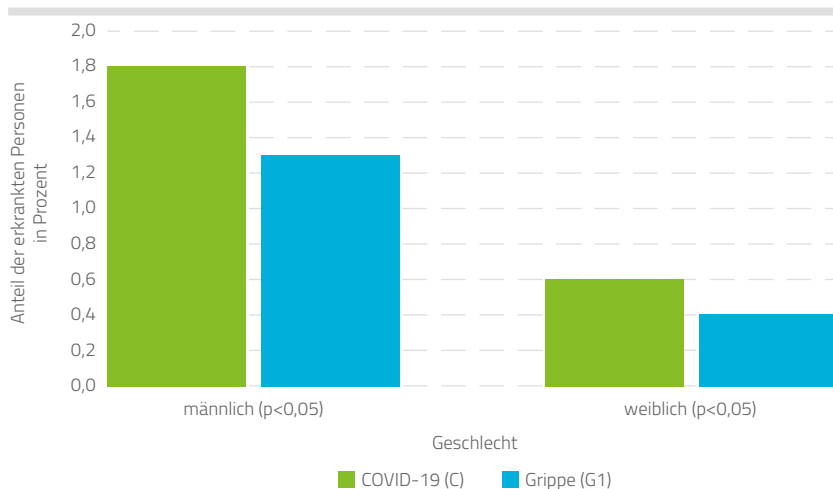
Tabelle 2 zeigt, dass der kombinierte Endpunkt innerhalb von 60 Tagen ab AU-Diagnose bei COVID-19-Kranken wesentlich häufiger auftritt als bei Grippekranken.

Tabelle 2: Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Thrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen in der Kohorte mit nachgewiesener Grippe und COVID-19

	COVID-19 (Kohorte C)	Grippe (Kohorte G1)
Personen	36.168	10.413
Personen mit Endpunkten	383	79
Raten (in Prozent)	1,06	0,76

Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021

Abbildung 2: Vergleich der geschlechtsspezifischen Raten des kombinierten Endpunktes zwischen COVID-19- und Grippe-Kranken mit Virusnachweis

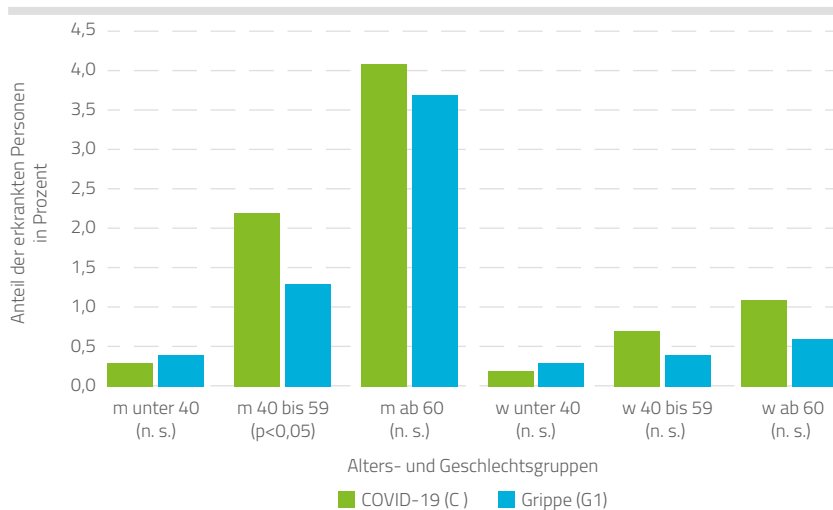


Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021 (Anzahl männlich: 299, Anzahl weiblich: 163)

Diese Analyse zeigt, dass Versicherte der Kohorte C ein signifikant höheres Risiko für den kombinierten Endpunkt aus arteriellen und venösen Gefäßereignissen haben als Versicherte der Kohorte G1 mit nachgewiesener Virusgrippe. Es wird deutlich, dass Männer ein dreifach höheres Risiko haben als Frauen.

Während Abbildung 2 die geschlechtsspezifischen Raten des kombinierten Endpunktes bei Corona- und Influenzainfektion vergleicht, fokussieren die nachfolgenden Analysen zudem noch auf die verschiedenen Altersgruppen. Abbildung 3 zeigt erneut wie Abbildung 1, dass Männer ab 60 Jahren das höchste Risiko für diese Gefäßereignisse haben, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen den Arbeitsunfähigkeiten der Grippe und COVID-19-Kranken nur bei den 40- bis 59-jährigen Männern zu beobachten ist.

Abbildung 3: Vergleich der alters- und geschlechtsspezifischen Raten des kombinierten Endpunktes zwischen der COVID-19-Kohorte und der Grippe-Kohorte mit Virusnachweis



Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021 (Anzahl gesamt: 462, Anzahl weiblich: 163, Anzahl männlich: 299)

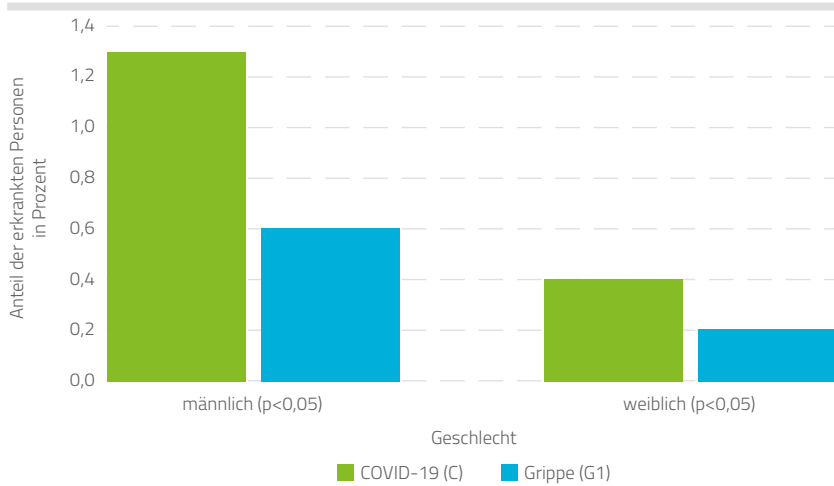
Anmerkung: w = weiblich, m = männlich

Differenzierter Vergleich der Raten einzelner Gefäßereignisse bei COVID-19-Erkrankten und Grippekranken mit Virusnachweis

Der kombinierte Endpunkt aus den venösen Ereignissen, Lungenembolien und Thrombosen tritt bei COVID-19-Erkrankungen insgesamt signifikant häufiger auf als bei Grippe (Abbildung 4).

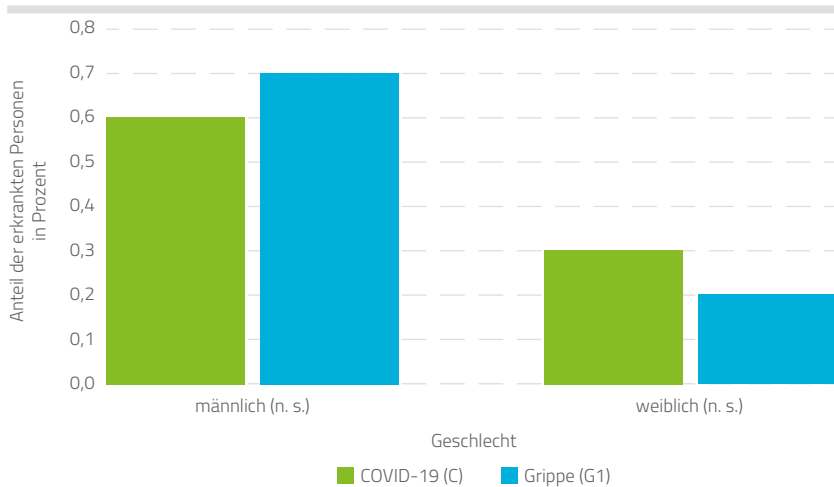
Im Gegensatz dazu sind Schlaganfälle, die durch einen Verschluss von Arterien ausgelöst werden, bei COVID-19 nicht häufiger als bei Grippe. Das zeigt das Diagramm in Abbildung 5, bei dem Hirninfarkte als Endpunkt gewertet wurden.

Abbildung 4: Vergleich der Raten der Kombination aus Lungenembolien und Thrombosen bei COVID-19 und Grippe



Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021 (Anzahl männlich: 201, Anzahl weiblich: 96)

Abbildung 5: Vergleich der Raten an Schlaganfällen bei COVID-19 und Grippe



Quelle: BARMER-Daten 2018 bis 2021 (Anzahl männlich: 116, Anzahl weiblich: 78)

Fazit und Schlussfolgerung

Die COVID-19-Pandemie hält seit Anfang des Jahres 2020 die gesamte Welt in Atem. Zahlreiche Beobachtungsstudien berichten über verschiedenste Symptome und Komplikationen bei Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind oder waren. Dazu gehören auch vaskuläre Komplikationen wie Schlaganfälle (Thomalla und Nolte 2021), Venenthrombosen und Lungenembolien (Poissy et al. 2020). Es stellt sich die Frage, ob es sich dabei um eine spezifische Assoziation mit der SARS-CoV-2-Infektion handelt oder ob vaskuläre Komplikationen bei schweren Infektionen der Atemwege generell gehäuft auftreten. Klinische Studien mit randomisierten Kontrollen zur Beurteilung sind aus offensichtlichen Gründen nicht durchführbar. Dagegen bieten sich hier die Analysen von Routinedaten der Krankenkassen an, die über eine genügend große Datenbasis aus verschiedenen Sektoren des Gesundheitswesens verfügen. Damit können verschiedene Erkrankungen aus unterschiedlichen Zeiträumen miteinander verglichen werden.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Krankenkassendaten ursprünglich lediglich zu Abrechnungszwecken erhoben werden. Diese Daten unterliegen spezifischen Abrechnungsbestimmungen und Beschränkungen. Beispielsweise erhalten die Krankenkassen die Daten aus den verschiedenen Sektoren zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen gehören jedoch zu den Datenquellen, die sehr zeitnah zur Verfügung stehen. Dadurch sind sie besonders für aktuelle Analysen geeignet. Dagegen steht die Einschränkung, dass die AUs nur die Erkrankungen der Personen mit Anspruch auf Krankengeld abbilden. Ein Vorteil der Gegenüberstellung der Virusgrippe zu COVID-19 ist, dass in beiden Fällen nicht nur die Kodierung der Erkrankung, sondern auch des Virusnachweises möglich ist. Dadurch ist die Diagnosequalität auf den Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen wesentlich erhöht. Zudem geben die AUs auch Hinweise für einen gewissen Schweregrad der Erkrankung, weil der bescheinigende Arzt damit die Arbeitsunfähigkeit festgestellt hat. Dabei ist zu beachten, dass für Patienten, die wegen einer asymptomatischen COVID-19-Erkrankung in Quarantäne waren, keine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen ausgestellt wurden, da die Anweisung direkt vom Gesundheitsamt erfolgt und keine ärztliche Leistung darstellt.

Vor diesem Hintergrund sind die oben beschriebenen Analysen mit BARMER-Arbeitsunfähigkeitsdaten ausgesprochen aussagefähig. Versicherte mit einer Arbeitsunfähigkeit aufgrund einer nachgewiesenen Coronainfektion haben ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Lungenembolien und Thrombosen als Versicherte mit nachgewiesener Virusgrippe. Männer haben ein dreifach höheres Risiko als Frauen und sind ab dem 60. Lebensjahr besonders gefährdet. Dennoch ist das Auftreten der thromboembolischen Ereignisse keineswegs pathognomonisch für eine Coronainfektion, denn auch im Zusammenhang mit einer nachgewiesenen Virusgrippe wird eine Häufung dieser Komplikationen beobachtet. Dies zeigt auch der Vergleich mit den nicht nachgewiesenen Grippefällen. Dass ein erhöhtes Thromboserisiko nach einem Infekt – egal ob Lungenentzündung oder Blasenentzündung – besteht, wurde bereits im Jahr 2006 von britischen Wissenschaftlern in der Fachzeitschrift *Lancet* publiziert (Smeeth et al. 2006).

Aber was bedeuten diese Erkenntnisse für das Thrombosemanagement für Patienten, die sich mit COVID-19 oder auch dem Influenzavirus infiziert haben? Es ist keine neue Erkenntnis, dass bei schweren Infektionen aufgrund der physiologischen Interaktion von Inflammation (chemische Entzündungsvorgänge) und Koagulation (Aktivierung des körpereigenen Gerinnungssystems) die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von thromboembolischen Ereignissen deutlich erhöht ist (Poissy et al. 2020). Auch Studien aus Deutschland (Miesbach und Adam 2020) stellen das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse im Sinne einer „COVID-19 associated coagulopathy“ (CAC) dar. Konsequenzen aus diesen Beobachtungen, die in weltweiten Studien gemacht werden, spiegeln sich teilweise in den Leitlinien zur Behandlung von COVID-19 (Kluge et al. 2021) wider. Während internationale Leitlinien weitgehend an dem üblichen Schema der medikamentösen Thromboseprophylaxe festhalten, empfiehlt die deutsche Leitlinie (S3) aus dem Mai des Jahres 2021, die mit mehreren Fachgesellschaften konsentiert wurde, bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 und zusätzlichen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) bei niedrigem Blutungsrisiko eine intensivierete Thromboembolieprophylaxe. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren sind beispielsweise Adipositas (BMI > 35 kg/m²) oder auch eine stattgehabte Thrombose.

Auch wenn zwischenzeitlich in der aktualisierten Leitlinie konkretisierte Empfehlungen zu Dosierung und Auswahl spezifischer Medikamente zur Thromboseprophylaxe zu finden sind, so hat eine deutschlandweite Onlineumfrage (1. Oktober 2019 bis 30. Mai 2020) auf Intensivstationen gezeigt, dass die aktuellen Leitlinienempfehlungen in der klinischen Praxis sehr heterogen interpretiert und umgesetzt werden (Schmoch et al. 2021). Der eingesetzte Fragebogen beinhaltete fünf Fragenkomplexe wie beispielsweise „Infrastruktur“ oder „Antikoagulation bei Sepsis“, der dann um die Kategorie „Antikoagulation bei COVID-19-Infektion“ ergänzt wurde.

Die Umfrage hat gezeigt, dass auf immerhin 20 Prozent der deutschen Intensivstationen bereits bei Anzeichen für eine sepsisinduzierte Koagulopathie eine Therapie eingesetzt wird, die über die reine Thromboseprophylaxe hinausgeht. Jedoch in 25 Prozent der repräsentierten Intensivbereiche wurde keine Anpassung der Thromboseprophylaxe auch bei schweren COVID-19-Verläufen vorgenommen. Ein gezieltes Screening auf eine der bekannten sepsisspezifischen Komplikationen – der SIC-sepsisinduzierten Koagulopathie – fand nur in fünf Prozent der deutschen Kliniken statt. Die Autoren der Umfrage, die der SepNet Study Group angehören, schlussfolgerten, dass in den meisten Krankenhäusern, die auch COVID-19-Patienten versorgten, nur im Falle von manifesten symptomatischen Komplikationen (Thrombose, Embolie etc.) eine Anpassung der Thromboseprophylaxe vorgenommen wird.

Die Frage, wie das Antikoagulationsmanagement (Thromboseprophylaxe) gerade bei einer COVID-19-Erkrankung konkret durchgeführt werden soll, ist Gegenstand aktueller Expertendiskussionen. Dabei melden sich nicht nur unterschiedliche Arbeitsgruppen der jeweiligen Fachdisziplinen zu Wort, sondern es gibt auch differierende weltweite Empfehlungen. Jüngst hat eine Studie aus dem Iran Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Antikoagulations-Regimen an 600 intensivpflichtigen COVID-19-Patienten aus zehn Universitätskliniken im Iran miteinander verglichen. Die eine Hälfte erhielt eine prophylaktische Standarddosis von Enoxaparin (40 mg täglich), die andere Hälfte stattdessen eine mittlere Dosis des Heparins (1 mg/kg Körpergewicht am Tag, angepasst an Körpergewicht und Nierenfunktion [Kreatinin-Clearance]). Die erhoffte Wirkung der höheren Antikoagulations-Dosis blieb aus. Es konnte kein Unterschied im Auftreten

von arteriellen oder venösen Thrombosen, Todesfällen oder auch dem Einsatz einer ECMO (Ersatz der Herz-Lungen-Funktion durch eine externe Maschine) beobachtet werden. Die Studienautoren sehen daher keinen Nutzen durch eine erhöhte Heparin-Dosis (Sadeghipour et al. 2021).

Die Unsicherheit in der klinischen Praxis aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse und Empfehlungen in Bezug auf die Thromboseprophylaxe kann nur durch eine systematische Bearbeitung dieses Themenfeldes aufgelöst werden. Ziel der klinischen Studien muss es sein, evidenzbasiert und patientenindividuell sowohl Empfehlungen für die medikamentöse Thromboseprophylaxe als auch für die therapeutische Antikoagulation, wie sie beispielsweise bei Patienten nach Gefäßimplantaten erfolgt, zu generieren, die dann als therapeutischer Standard in die Versorgung überführt werden können.

Zu beachten ist dabei, dass hier die Bedürfnisse spezieller Risikogruppen berücksichtigt werden.

Wie auch diese vorliegende Analyse mit Krankenkassendaten zeigt, besteht bei hospitalisierten COVID-19-Patienten gerade bei den venösen Thromboembolie-Ereignissen ein deutlich erhöhtes Risiko, insbesondere bei den über 60-jährigen Männern. Dies zeigt, wie wichtig eine weitergehende klinische Forschung auf diesem Gebiet ist.

Literatur

- Cui, S., Chen, S., Li, X. et al. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. In: *JThrombHaemost*. doi: 10.1111/jth.14830
- Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F. et al. (2008). Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). In: *Chest* 133. 381S–453S. doi: 10.1378/chest08-0656
- Gerste, R. D. (2020). Endotheldysfunktion bei COVID-19. In: *DtschArztebl* 117. S. 1165.
- Iba, T., Nisio, M. D., Levy, J. et al. (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. In: *BMJOpen*. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046
- Ibrahim, E. H., Iregui, M., Prentice, D. et al. (2002). Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. In: *Crit Care Med* 30. S. 771–774. doi: 10.1097/00003246-200204000-00008
- Intensivpatienten mit COVID-19-Infektion? – Erste Daten. In: *Chirurg* 2020, 91. S. 588–594. doi: 10.1007/s00104-020-01222-7
- Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G. et al. (2020). Case characteristics, resource use, and outcomes of 10.021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. In: *Lancet Respir Med*. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7
- Klok, F. A., Kruij, M., van der Meer, N. J. M. et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. In: *ThrombRes*. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Kluge, S., Janssens, U., Welte, T. et al. (2021). S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF-Register-Nr. 113/001
- Merkler, A. E., Parikh, N. S., Mir, S. et al. (2020). Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. In: *JAMA Neurol*, 77, (11). S.1–7.
- Miesbach, W. und Adam, E. H. (2020). Gerinnungsneigung und COVID-19. In: *DtschArztebl* 117. S. 1158–1162.
- Nannoni, S., de Groot, R., Bell, S. und Markus, H. S. (2021). Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. In: *Int J Strok*. 2021 Feb,16, (2). S. 137–149.
- Poissy, J. et al. (2020). Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430

- Sadeghipour, P. et al. (2021). 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. The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. In: JAMA 2021. doi: 10.1001/jama.2021.4152
- Schmoch, T. H., Brenner, T. H., Becker-Pennrich, A. et al. (2021). Therapie der sepsis-induzierten Koagulopathie – Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage auf Intensivstationen. In: Anaesthesist 2021. doi: 10.1007/s00101-021-00916-9
- Smeeth, L., Cook, C., Thomas, S., Hall, A. J., Hubbard, R. und Vallance, P. (2006). Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. In: Lancet 367. S. 1075–1079.
- Thomalla, G. und Nolte, C. (2021). COVID-19 und das Risiko für Schlaganfälle. In: Info Neurologie und Psychiatrie, 23, (4). S. 34–39.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C. et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. In: JAMA. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- WHO (2019): Coronavirus disease (COVID-19). Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational. Online unter <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Zakeri, A., Jadhav, A. P., Sullenger, B. A. und Nimjee, S. M. (2021). Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. In: J Neurointerv Surg, 13, (3). S. 202–206.
- Zerwes, S., Hernandez Cancino, F., Liebetrau, D. et al. (2020). Erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen bei Intensivpatienten mit COVID-19-Infektion? – Erste Daten. In: Der Chirurg, 7/2020, 91. S. 588–594.