

COVID-19-Infektion: Risiko für thrombembolische Komplikationen

Sebastian Zerwes, M. Steinbauer, Y. Gossau, T. Warm, Alexander Hyhlik-Dürr

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Zerwes, Sebastian, M. Steinbauer, Y. Gossau, T. Warm, and Alexander Hyhlik-Dürr. 2020. "COVID-19-Infektion: Risiko für thrombembolische Komplikationen." *Gefäßchirurgie* 25 (6): 397–402. <https://doi.org/10.1007/s00772-020-00687-4>.



COVID-19-Infektion – Risiko für thrombembolische Komplikationen

Hinführung zum Thema

Seit seinem Ausbruch im Dezember 2019 in Wuhan, China, hat sich das SARS-CoV-2-Virus in rasanter Geschwindigkeit ausgebreitet und ist als globale Pandemie zum Thema Nummer eins im Jahr 2020 geworden [7]. Allgegenwärtige Themen sind dabei Ausgangssperren, Reiseverbot, Corona-Tests, wirtschaftliche Folgen und für uns als Mediziner neben all den genannten Fakten die Bereitstellung von Bettenkapazitäten auf Intensiv- und Normalstationen, Sicherheitsvorkehrungen beim Umgang mit Erkrankten und Angehörigen sowie die Gefahr der Ansteckung.

Nachdem COVID-19 initial primär als respiratorische Erkrankung betrachtet worden war, zeigten erste Publikationen auch relevante vaskuläre Ereignisse bei an COVID-19 erkrankten Patienten [1, 7, 12, 17, 39]. Hierbei scheint das SARS-CoV-2-Virus unter anderem das Gefäßsystem durch eine nicht unerhebliche Entzündungsreaktion zu schädigen, was sowohl lokale wie auch systemische thrombembolische Ereignisse zur Folge haben kann [5, 14].

Der folgende Übersichtsartikel soll die für uns als Gefäßmediziner wichtigen vaskulären Beteiligungen bei COVID-19 beleuchten und dabei einen besonderen Fokus auf thrombembolische Ereignisse setzen. Hierfür gehen wir zunächst allgemein auf die bisher bekannten Pathomechanismen der SARS-CoV-2-Infektion und den damit assoziierten Gefäßkomplikationen ein, um anschließend im Speziellen venöse und arteri-

elle Thrombosen bzw. Thrombembolien sowie Gefäßpathologien bei Kindern zu diskutieren. Als Leitfaden für den klinischen Alltag werden zudem Empfehlungen zu diagnostischen, präventiven und therapeutischen Aspekten zur Vermeidung thrombembolischer Ereignisse im Rahmen der SARS-CoV-2-Infektion gegeben.

Pathophysiologische Aspekte

Neben den bekannten Ursachen der Thromboseentstehung, wurden bei der COVID-Erkrankung spezielle Pathomechanismen beobachtet, die zur Bildung von Thrombosen sowohl im venösen als auch im arteriellen System beitragen können. Auch wenn die Mechanismen noch nicht in Ihrer Gesamtheit erfasst sind, so ist bereits jetzt ersichtlich, dass die thrombembolischen Komplikationen im Zusammenhang mit dem SARS-CoV-2-Virus auf eine exzessive Inflamationsreaktion, Veränderung von Blutflusseigenschaften, direkte virusbedingte Thrombozytenaktivierung und Endothelschädigung zurückzuführen sind [3].

Initial erfolgt die Infiltration der Wirtszellen durch das Einzelstrang-RNA-Corona-Virus in besonderem Maße über den ACE2-Rezeptor (angiotensinkonvertierendes Enzym 2), welcher neben den Alveolarzellen der Lunge unter anderem auch in großer Anzahl auf dem Endothel exprimiert wird [27, 32, 34]. Nach der Viruspenetration in die Endothelzellen kommt es zu den folgenden pathophysiologischen Ver-

änderungen: Durch die virusbedingte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wird unter anderem die Apoptose von Endothelzellen induziert. Dabei wird besonders eine erhöhte Konzentration von IL-6 mit einem komplizierten Verlauf assoziiert [23]. Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass die Entwicklung von Thrombosen und thrombembolischen Ereignissen eine direkte Folge der Inflamationsreaktion ist [10]. Im Fokus stehen hier die Zytokine IL-6 und IL-17A [25]. IL-17A spielt auch bei kardiovaskulären Komplikationen anderer Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Der ausgelöste Zytokinsturm bedingt außerdem eine Endotheliitis, die ebenfalls eine Koagulopathie begünstigen kann [33]. In den Endothelzellen kommt es zudem zu einer enzymatischen Hemmung der NO-Synthese. Daraus resultiert unter anderem eine Störung der Fähigkeit zur Vasodilatation. Einen zusätzlichen negativen Einfluss auf die Endothelfunktion übt die durch die Infektion der Atemwege entstehende Hypoxämie aus [3]. Weiterhin kommt es in Thrombozyten durch den Kontakt mit viraler RNA zu deren direkter Aktivierung [13]. Die oben aufgeführten Punkte führen in ihrer Gesamtschau zu einem thrombogenen Zustand.

Durch den Begriff CAC („COVID-19-associated coagulopathy“) sind die Ver-

Tab. 1 Thrombembolische Komplikationen bei COVID-19-Patienten (modifiziert nach [1])

Studie	Häufigkeiten ^a	Kumulative Inzidenz	Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum	Kommentare
Leonard-Lorant et al. [15]	32/106 (30 %) Nur LAE	NA	NA	24/32 (75 %) der Patienten mit LAE waren ICU-Patienten
Grillet et al. [8]	23/100 (23 %) Nur LAE	NA	NA	Normalstation: 6/61 (10 %) ICU: 17/39 (44 %)
Poissy et al. [22]	22/107 (21 %) Nur LAE	21 % Berechnet am 15. ICU-Tag	6 Tage	Nur ICU-Patienten
Klok et al. [11, 12]	68/184 (37 %)	57 %	14 Tage	Nur ICU-Patienten 19 LAE in peripheren Lungenarterien 65/68 (96 %) venöse thrombembolische Ereignisse waren LAE
Middeldorp et al. [20]	33/198 (17 %)	15 % nach 7 Tagen 34 % nach 14 Tagen	5 Tage	Normalstation: 4/123 (3 %) ICU: 35/75 (47 %) 11 (5 %) Thromben wurden mittels Ultraschall detektiert 11/33 (33 %) hatten eine LAE
Helms et al. [9]	27/150 (18 %)	NA	NA	ICU-Patienten mit einem ARDS 25/27 (93 %) hatten eine LAE
Llitjos et al. [17]	TVT: 18/26 (69 %) LAE: 6/26 (23 %)	NA	NA	Nur ICU-Patienten Systematisches Ultraschallscreening
Lodigiani et al. [18]	29/362 (8 %)	11 % (ohne Zeitangabe) (ICU 28 % vs. Normalstation 7 %)	10 Tage	ICU 10/61 (17 %) Normalstation 19/314 (6 %)
Thomas et al. [31]	6/63 (9 %)	27 %	8 Tage	Nur ICU-Patienten
Cui et al. [7]	20/81 (25 %)	NA	NA	Nur ICU-Patienten
Zerwes et al. [39]	TVT: 4/20 (20 %)	NA	NA	Nur ICU-Patienten

NA nicht angegeben, TVT Tiefe Beinvenenthrombose, LAE Lungenarterienembolie, ICU „intensive care unit“

^aHäufigkeiten bezieht sich auf die Anzahl an Patienten, nicht die individuelle Zahl an thrombotischen Ereignissen

änderungen der Gerinnung im Rahmen der COVID-19-Infektion gegen die Entitäten SIC („sepsis-induced coagulopathy“) und DIC („disseminated intravascular coagulation“) abgegrenzt, da deren Definitionen nicht uneingeschränkt übertragbar sind [6].

Venöse Thrombosen bzw. Thrombembolien

In vorangegangenen Publikationen wird die Rate an tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten mit 1–56 % beschrieben [1, 7, 12, 17, 39]. Am Universitätsklinikum Augsburg führten wir diesbezüglich eine prospektive Studie durch: Eruiert wurde die Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen bei 20 an COVID-19 erkrankten Intensivpatienten, verglichen mit 20 Non-

COVID-19-Patienten, die im selben Zeitraum auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Augsburg behandelt wurden [39]. Hierbei kam es zum Auftreten einer TVT bei 4/20 der COVID-19-Patienten, verglichen mit 1/20 bei den Non-COVID-19-Patienten der Kontrollgruppe – ein nicht signifikanter, aber dennoch deutlicher Unterschied [39]. Unser Kollektiv war dabei durch die geringe Anzahl an Patienten limitiert. Valide Rückschlüsse auf die tatsächliche Inzidenz der TVT bei COVID-19-Patienten sind daher nur in Maßen möglich; zudem befanden sich 70 % der Patienten nach Studienende noch in stationärer Behandlung. Das Auftreten weiterer TVT und damit ein Anstieg der Inzidenz wären insofern denkbar [39]. Dem gegenüber steht jedoch der Umstand, dass die Patienten unseres Kollektivs aktiv auf eine

TVT gescreent wurden [39]. So verwundert es nicht, dass sich unsere Ergebnisse bezüglich der gesteigerten Inzidenz von TVT bei SARS-CoV-2-positiven Intensivpatienten kongruent mit der aktuellen Datenlage zeigen [1, 7, 12, 17, 39]. Eine ausführliche Übersicht zu dieser Problematik wurde von Al-Ani et al. publiziert: Bei insgesamt 1765 Patienten aus 11 Studien, zeigte sich eine Inzidenz venöser thrombembolischer Ereignisse von etwa 20 %, mit kumulativen Inzidenzen von bis zu 49 % [1]. ■ **Tab. 1** gibt eine Übersicht zu Studien, die sich mit der Inzidenz venöser thrombembolischer Ereignisse bei an COVID-19 erkrankten Patienten befassen. Leider wurden in einigen Studien thrombembolische Ereignisse nur in toto erfasst, was einen direkten Vergleich in Bezug auf die jeweilige Inzidenz von TVT und Lungenarteri-

COVID-19-Infektion – Risiko für thrombembolische Komplikationen

Zusammenfassung

Während das durch das SARS-CoV-2-Virus ausgelöste COVID-19-Syndrom zunächst hauptsächlich als Lungenerkrankung angesehen wurde, ist die Zahl der Berichte über vaskuläre Komplikationen zuletzt angestiegen. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, die relevantesten vaskulären Beteiligungen bei COVID-19 zusammenzufassen. Hierzu zählen venöse und arterielle thrombembolische Ereignisse sowie lokale Thrombosen, die sich im Rahmen der Zytokinausschüttung direkt am Endothel bilden können. Eine generalisierte Koagulopathie scheint ebenfalls den thrombogenen Zustand zu begünstigen. Mit einer Rate von etwa 20 % zählen tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) bei intensivpflichtigen COVID-19-Patienten zu den häufigsten thrombembolischen Ereignissen. Zudem konnten auch bei

vaskulär vorerkrankten Patienten arterielle Ereignisse wie Schlaganfälle oder akute Koronarsyndrome beobachtet werden. Kinder weisen selten vaskuläre Komplikationen auf. Hier wird von einer Systemreaktion berichtet, die dem Kawasaki-Syndrom und Toxic-shock-Syndrom ähnlich ist. Nach aktueller Datenlage ist das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei stationären COVID-19-Patienten deutlich erhöht, sodass eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem bzw. unfractioniertem Heparin notwendig ist. Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe sollte die intermittierende pneumatische Kompression erfolgen. Zudem empfiehlt sich bei der stationären Aufnahme von Patienten mit SARS-CoV-2-Verdacht oder -Nachweis die Bestimmung der D-Dimere und bei positivem

Befund die großzügige Indikationsstellung zur Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen. So können TVT frühzeitig erkannt und therapiert werden. Die Behandlung der Thrombosen erfolgt leitliniengerecht mittels therapeutischer Antikoagulation. Weitere Studien und Register sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Infektion und dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen besser zu verstehen.

Schlüsselwörter

COVID-19-Erkrankungen · SARS-CoV-2-Virus · Thrombembolische Komplikationen · Gefäßpathologien und COVID-19 · Virusinduzierte thrombembolische Komplikationen

COVID-19 infection—Risk of thromboembolic complications

Abstract

While the COVID-19 syndrome triggered by the SARS CoV-2 was initially seen predominantly as a pulmonary disease, the number of reports of vascular complications has recently increased. The aim of the present review article is to summarize the most relevant vascular complications in COVID-19 patients. These include venous and arterial thromboembolic events as well as local thromboses, which can form directly on the endothelium at the site of cytokine release. A generalized coagulopathy also appears to promote this thrombogenic condition. With a rate of approximately 20%, deep vein thrombosis (DVT) of the leg is one of the most common thromboembolic events in COVID-19 patients requiring intensive care treatment. In addition, arterial events, such

as stroke or acute coronary syndrome were also observed in COVID-19 patients with pre-existing vascular disease. Children rarely have vascular complications, but a systemic immune response similar to the Kawasaki syndrome and toxic shock syndrome has been reported. According to current data, the risk of thromboembolic events in hospitalized COVID-19 patients is significantly increased, making thrombosis prophylaxis with low molecular weight or unfractionated heparin necessary. If pharmaceutical thrombosis prophylaxis is contraindicated, intermittent pneumatic compression should be used. In addition, in patients admitted to the hospital with suspected or proven SARS-CoV-2 infection, the determination of D-dimers and, in the case of positive results, broad indication

for compression sonography of the deep leg veins are recommended. This allows to detect and treat DVT at an early stage. The treatment of thromboses should be carried out according to current guidelines with therapeutic anticoagulation. Further studies and registries are needed to improve the understanding of the relationship between COVID-19 infection and the occurrence of thromboembolic events.

Keywords

COVID-19 disease · SARS-COV-2 virus · Thromboembolic complications · Vascular disease and COVID-19 · Virus induced thromboembolic complications

enembolien erschwert. Dies wäre jedoch für das pathophysiologische Verständnis hilfreich, um den Zusammenhang zwischen TVT und Lungenarterienembolie (LAE) im vorliegenden Patientengut zu erklären.

Wie bereits im Abschnitt „Pathophysiologische Aspekte“ erwähnt, gibt es diesbezüglich unterschiedliche Thesen: Einerseits könnte das SARS-CoV-2-Virus die Gefäßwand, getriggert durch

immunologische Prozesse, direkt angreifen und somit zu einer lokalen Thrombose, ausgelöst durch einen Intimaschaden, führen [4, 14, 39]. Varga et al. [33] beschreiben hierzu, dass post mortem Viruspartikel in Endothelzellen von COVID-19-Patienten nachgewiesen werden konnten. Diese Feststellung passt zu der von Klok et al. [11, 39] publizierten niedrigen Rate von 1 % TVT bei einem Patientenkollektiv von 184 in-

tensivpflichtigen COVID-19-Patienten – unabhängig von der verschwindend geringen Anzahl von TVT hatte sich bei 14 % der Patienten eine Lungenarterienembolie gezeigt. Diese Ergebnisse lassen LAE bei COVID-19-Patienten in einem anderen Licht erscheinen: Pathophysiologisch stünde dann nicht eine konventionelle Thrombembolie im Vordergrund, sondern vielmehr das Konzept einer lokalen Thrombose in der Lungen-

arterie. Insgesamt erscheint ein anderer Aspekt jedoch nicht minder wichtig: Die COVID-19-Infektion führt nicht nur zu einem lokalen, sondern vielmehr auch zu einem systemischen Geschehen im Sinne einer generalisierten Koagulopathie [39]. Diese Hypothese wird von nahezu allen bisher publizierten Arbeiten zu thrombembolischen Ereignissen bei COVID-19-Patienten postuliert und könnte eine Erklärung für die deutlich erhöhte Anzahl von TVT bieten [1, 7, 17, 28, 39].

Arterielle Thrombosen bzw. Thrombembolien

Klok et al. [12] berichteten in einer ersten Arbeit bei 31 % der 184 COVID-19-Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, über thrombembolische Komplikationen. In einem Update über dasselbe Patientenkollektiv wurde bei 75 Patienten (41 %) über thrombembolische Ereignisse berichtet. In den meisten Fällen ($N=68$) war das venöse System betroffen, arterielle Komplikationen traten bei nur bei sieben Patienten auf: fünf Patienten (3 %) erlitten einen Schlaganfall und zwei eine arterielle Embolie (1 %) [11]. Bei 388 Patienten, die mit COVID-19 in Mailand aufgenommen und auf Normalstation ($n=327$, 84 %) oder Intensivstation ($n=61$, 16 %) behandelt worden waren, traten 28 (8 %) thrombotische oder thrombembolische Ereignisse auf. Die Mehrzahl der vaskulären Ereignisse war auch in dieser Studie rein venös. Ein ischämischer Schlaganfall wurde bei 9 Patienten (3 %) und ein akutes Koronarsyndrom bei 4 Patienten (1 %) diagnostiziert. 54 der 388 Patienten (14 %) hatten jedoch bereits eine vaskuläre Anamnese mit koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, PAVK oder venöser Thrombembolie [18]. In beiden Arbeiten wurden die arteriellen thrombembolischen Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt und periphere Durchblutungsstörung) nicht getrennt dargestellt. Nur eine Arbeit, eine Fallserie aus Frankreich [11], berichtete über 7 Patienten mit schweren, zum Teil irreversiblen, peripheren Durchblutungsstörungen. Bei 2 Patienten lagen große arterielle Thromben in der Aorta

vor, bei 6 Patienten Ischämien der Beine durch Embolien oder Verschlüsse von infrainguinalen Gefäßen oder Bypassen [18]. Bei einer Mehrzahl dieser Patienten bestanden vaskuläre Vordiagnosen mit PAVK, Schlaganfall, Diabetes oder Zustand nach venösen Thrombosen.

Bereits früh wurde über das Auftreten von neurologischen Komplikationen bei COVID-19-Infektionen berichtet [19, 38]. Die Inzidenz von Schlaganfällen wurde mit 0,9–2,3 % angegeben. Reddy et al. [26] berichteten über eine Serie von 12 Patienten mit Schlaganfällen und gleichzeitig bestehender COVID-19-Infektion. Bei 5 Patienten konnte keine klare Ursache der Schlaganfälle gefunden werden. Kryptogene Schlaganfälle sind jedoch auch bei Nicht-COVID-19-Patienten festzustellen. Inwieweit durch COVID-19 eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen zu beobachten ist, bleibt jedoch weiterhin unklar. Eine Studie von Wang et al. [35] beschreibt jedoch, dass COVID-19-Patienten mit Schlaganfällen, die interventionell behandelt wurden, jünger waren, eine höhere Thrombuslast und auch komplexere Verschlussmuster aufwiesen als Patienten ohne COVID-19-Infektion. Insofern könnten auch spezifische, durch die COVID-19-Infektion ausgelöste, Schädigungsmechanismen eine Rolle spielen.

COVID-19-assoziierte Gefäßpathologien bei Kindern

Die COVID-Erkrankung tritt bei Kindern deutlich seltener auf. Die Erkrankung verläuft meist milder als bei Erwachsenen oder bleibt sogar symptomfrei. Die Rolle von Kindern als „Überträger“ der Krankheit ist noch nicht eindeutig geklärt. Die Symptome sind häufig unspezifischer, so werden hier vermehrt gastrointestinale Beschwerden, wie beispielsweise Diarrhoe berichtet. Dies kann die Diagnosestellung erschweren und eine Behandlung verzögern. Schwere Verläufe treten meist, aber nicht ausschließ-

lich bei vorerkrankten Kindern auf, z. B. bei kongenitaler Herzanomalie oder Immunsuppression [41].

Bei einigen COVID-positiven Kindern wurde eine Symptomkonstellation beobachtet, die Eigenschaften des Kawasaki-Syndroms und des Toxic-shock-Syndroms (TSS) aufweist [36].

Es waren Antikörpertiter gegen SARS-CoV-2 nachweisbar, die Rachenabstriche jedoch bereits negativ, sodass sich das Syndrom erst in einer späten Krankheitsphase nach der Serokonversion zu entwickeln scheint. Klinisch zeigten sich neben hohem Fieber auch Haut- und Schleimhautveränderungen, wie rissiges Integument und Ausschlag, Petechien und eine beidseitige Konjunktivitis. Laborchemisch waren die Infektparameter erhöht, Thrombozyten, Lymphozyten und Albumin erniedrigt. Sonographisch zeigte sich eine mesenteriale Lymphadenitis. Die kardiale Auswurfleistung nahm ab, Troponin und pro-BNP waren erhöht und es traten EKG-Veränderungen auf, die am ehesten einer Myokarditis entsprachen. Aneurysmatische Erweiterungen der Koronargefäße wurden von Whittaker et al. [36] bei 14 % der betroffenen Kinder beobachtet.

Im Gegensatz zum klassischen Kawasaki-Syndrom litten die Kinder an einem ausgeprägten Kapillarleck mit einem damit verbundenen Flüssigkeitsshift. Es traten verstärkt fuß- und handbetonte Ödeme auf sowie Lungenödeme. Auch waren die erkrankten Kinder mit einem Durchschnitt von 9 Jahren älter als beim Kawasaki-Syndrom [16, 36].

Aufgrund der unterschiedlichen Symptome wird das Krankheitsbild mittlerweile als eigenständig gewertet und nicht als Kawasaki-Syndrom. Eine einheitliche Nomenklatur besteht noch nicht, die Publikation mit der größten Serie benennt es als „Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2“ (PIMS-TS) [36].

Als therapeutische Option steht hier analog zur Behandlung des Kawasaki-Syndroms neben der symptomatischen Therapie nur die Steroidgabe zur Verfügung. Die bisher behandelten Kinder sprachen hierauf gut an. Antivirale Medikamente werden aktuell bei erwachsenen Erkrankten teilweise schon eingesetzt, bei

Kindern ist dies derzeit nicht empfohlen [27]. Langzeitfolgen des Syndroms sind aktuell noch nicht absehbar.

Thrombembolische Ereignisse wurden bei Kindern bisher nicht beobachtet.

Diagnostische, präventive und therapeutische Aspekte

In Anbetracht der aktuellen Studienlage ist das Bewusstsein für thrombembolische Ereignisse bei COVID-19-Patienten sowie deren frühzeitige Erkennung von großer Bedeutung. In Anlehnung an die bereits publizierte Konsensusempfehlung der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) erscheint hierfür die standardmäßige D-Dimer-Bestimmung zum Aufnahmezeitpunkt bei stationären und insbesondere intensivpflichtigen SARS-CoV-2-positiven Patienten sinnvoll [29, 39]. Zudem sollte bei erhöhten D-Dimeren und/oder klinischen Thrombosezeichen die Indikation zu einer Kompressionssonographie des tiefen Venensystems großzügig gestellt werden [28, 39, 40]. Ein weiteres diagnostisches Werkzeug bieten Point-of-care-Methoden, die eine Hyperkoagulabilität feststellen können, bevor es zur Ausbildung einer TVT kommt, und so ggf. eine präventive Antikoagulation ermöglichen [39]. So konnten Panigada et al. [21] mittels Thromboelastographie (TEG®; Haemonetics TEG 5000, Braintree, MA) und Ranucci et al. [24] mittels SEER-Sonorheometrie (Sonic Estimation of Elasticity via Resonance; Quantra®, Hemosonics, Charlottesville, NC 22903 USA) bei COVID-19-Patienten eine erhöhte Koagulabilität mit dem damit assoziierten Risiko für thrombembolische Ereignisse nachweisen.

Unabhängig von diagnostischen Maßnahmen sollten alle stationären Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion eine subkutane Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin einmal täglich, bzw. mit unfractioniertem Heparin zweimal täglich erhalten [2, 30, 39].

Diese Empfehlung deckt sich mit der vorläufigen Leitlinie der WHO [37]. Sollte eine pharmakologische Prophylaxe mit Heparin kontraindiziert sein, wird die Anwendung der intermittierenden,

pneumatischen Kompression empfohlen [37].

Während im Falle der diagnostizierten Thrombembolie bzw. Thrombose im venösen System die leitliniengerechte Behandlung mittels volltherapeutischer Antikoagulation erfolgen sollte, richtet sich die Behandlung der arteriellen Thromboembolie bzw. Thrombose nach dem Ort des Geschehens und schließt dementsprechend sowohl interventionelle als auch operative gefäßchirurgische Verfahren mit ein [30, 37].

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass neben den gehäuften venösen thrombembolischen Ereignissen auch eine relevante Anzahl von Schlaganfällen, Herzinfarkten und peripheren Embolien bei COVID-19-Patienten auftreten. Thrombembolische Ereignisse bei SARS-CoV-2-positiven Kindern scheinen dabei nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, im Vordergrund steht hier eine systemische Entzündungsreaktion.

Ob die Inzidenz der vaskulären Ereignisse durch COVID-19 erhöht wird, oder diese aufgrund des höheren Alters und der vorbestehenden Komorbiditäten der schwer erkrankten Patienten auftreten, ist unklar. Arbeiten zu vaskulären Ereignissen bei COVID-19-Infektion mit einer genauen Risikostratifizierung der Patienten und einem Vergleich mit ähnlichen Patientenkollektiven ohne COVID-19 liegen nicht oder nur mit geringen Fallzahlen vor [39]. Umso wichtiger ist es, hierzu belastbare klinische Daten aus prospektiven Studien, Registern oder Fallbeschreibungen zu generieren. Eine konsequente Thromboseprophylaxe, und eine schnelle vaskuläre Diagnostik und Therapie sind aufgrund der bereits jetzt vorliegenden klinischen Daten zwingend notwendig.

Fazit für die Praxis

- Die COVID-19-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse besonders im venösen, vereinzelt auch im arteriellen System vergesellschaftet.
- Thrombembolische Ereignisse bei SARS-CoV-2-positiven Kindern scheinen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, im Vordergrund steht hier eine systemische Entzündungsreaktion, die dem Kawasaki-Syndrom und Toxic-shock-Syndrom ähnlich ist.
- Alle stationären Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion sollten eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem bzw. unfractioniertem Heparin erhalten. Bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe sollte die intermittierende pneumatische Kompression erfolgen.
- Wir empfehlen zudem bei der stationären Aufnahme von Patienten mit SARS-CoV-2-Verdacht oder -Nachweis die Bestimmung der D-Dimere und bei positivem Befund die Indikationsstellung zur Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen. So können TVT frühzeitig erkannt und eine therapeutische Antikoagulation begonnen werden.
- Weitere Studien und Register sind notwendig, um den Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Infektion und dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen besser zu verstehen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Zerwes: Es besteht keine finanzielle Unterstützung oder Wettbewerbsbeziehungen. M. Steinbauer, Y. Gossiau, T. Warm und A. Hyhlik-Dürren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Al-Ani F, Chahade S, Lazo-Langner A (2020) Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res* 192:152–160
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al (2020) COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *JACC state-of-the-art review*. *J Am Coll Cardiol* 75:2950–2973
3. Casale M, Dattilo G, Imbalzano E et al (2020) The thromboembolism in COVID-19: the unsolved problem. *Panminerva Med*. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.03999-3>
4. Cattaneo M, Bertinato EM, Bionchi S et al (2020) Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>
5. Chen T, Wu D, Chen H et al (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368:m1091
6. Connors JM, Levy JH (2020) COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 135:2033–2040
7. Cui S, Chen S, Li X et al (2020) Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18:1421–1424
8. Grillet F, Behr J, Calame P et al (2020) Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
9. Helms J, Tacquard C, Severac F et al (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 46:1089–1098
10. Iba T, Levy JH, Levi M et al (2020) Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
11. Klok FA, Kruip M, Van Der Meer NJM et al (2020) Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res* 191:148–150
12. Klok FA, Kruip M, Van Der Meer NJM et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191:145–147
13. Langer F, Kluge S, Klamroth R et al (2020) Coagulopathy in COVID-19 and its implication for safe and efficacious thromboprophylaxis. *Hamostaseologie* 40(3):264–269. <https://doi.org/10.1055/a-1178-3551>
14. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M (2020) Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 46:1105–1108
15. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F et al (2020) Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
16. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M et al (2020) SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>
17. Litijes JF, Leclerc M, Chochois C et al (2020) High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 18:1743–1746
18. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L et al (2020) Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 191:9–14
19. Mao L, Jin H, Wang M et al (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77:1–9
20. Middeldorp S, Coppens M, Van Haaps TF et al (2020) Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
21. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al (2020) Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 18:1738–1742
22. Poissy J, Goutay J, Caplan M et al (2020) Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 142:184–186
23. Potus F, Mai V, Lebreton M et al (2020) Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00195.2020>
24. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U et al (2020) The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 18:1747–1751
25. Raucchi F, Mansour AA, Casillo GM et al (2020) Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev* 19:102572
26. Reddy ST, Garg T, Shah C et al (2020) Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: a review of the literature and case series. *Case Rep Neurol* 12:199–209
27. Shen KL, Yang YH, Jiang RM et al (2020) Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr* 16:232–239
28. Tang N, Bai H, Chen X et al (2020) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 18:1094–1099
29. Tang N, Li D, Wang X et al (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18:844–847
30. Thachil J, Tang N, Gando S et al (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 18:1023–1026
31. Thomas W, Varley J, Johnston A et al (2020) Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res* 191:76–77
32. To KF, Lo AW (2004) 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* 203:740–743
33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395:1417–1418
34. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA et al (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 181:281–292.e286
35. Wang A, Mandigo GK, Yim PD et al (2020) Stroke and mechanical thrombectomy in patients with COVID-19: technical observations and patient characteristics. *J Neurointerv Surg* 12:648–653
36. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al (2020) Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
37. World Health Organization (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>. Zugegriffen: 31.08.2020
38. Yaghi S, Ishida K, Torres J et al (2020) SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke* 51:2002–2011
39. Zerwes S, Hernandez Cancino F, Liebetrau D et al (2020) Increased risk of deep vein thrombosis in intensive care unit patients with COVID-19 infections—preliminary data. *Chirurg* 91:588–594
40. Zhai Z, Li C, Chen Y et al (2020) Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost* 120:937–948
41. Zimmermann P, Curtis N (2020) Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 39:355–368