

Therapie der sepsisinduzierten Koagulopathie: Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage auf Intensivstationen

Thomas Schmoch, Thorsten Brenner, Andrea Becker-Pennrich, Ludwig Christian Hinske, Markus A. Weigand, Josef Briegel, Patrick Möhnle

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Schmoch, Thomas, Thorsten Brenner, Andrea Becker-Pennrich, Ludwig Christian Hinske, Markus A. Weigand, Josef Briegel, and Patrick Möhnle. 2021. "Therapie der sepsisinduzierten Koagulopathie: Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage auf Intensivstationen." *Der Anaesthesist* 70 (8): 662–70.

<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00916-9>.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

CC BY 4.0



Anaesthetist 2021 · 70:662–670
<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00916-9>
 Eingegangen: 1. Oktober 2020
 Überarbeitet: 22. Dezember 2020
 Angenommen: 8. Januar 2021
 Online publiziert: 8. Februar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021, korrigierte
 Publikation 2021



Thomas Schmoch^{1,2} für SepNet Study Group · Thorsten Brenner² für SepNet Study Group · Andrea Becker-Pennrich³ für SepNet Study Group · Ludwig Christian Hinske^{3,4} für SepNet Study Group · Markus A. Weigand¹ für SepNet Study Group · Josef Briegel³ für SepNet Study Group · Patrick Möhnle³ für SepNet Study Group

¹ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

³ Klinik für Anästhesiologie und Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie, LMU Klinikum München, München, Deutschland

⁴ Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU München, München, Deutschland

Therapie der sepsisinduzierten Koagulopathie

Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage auf Intensivstationen

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00101-021-00916-9>) enthält eine Zusammenstellung weiterer Aspekte zum Beitrag und den zugrunde liegenden Fragebogen. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



Hintergrund und Fragestellung

Sepsis und septischer Schock sind die schwerstmöglichen Verlaufsformen einer Infektion [22]. Aufgrund der physiologischen Interaktion von Inflammation und Koagulation [6] sind Störungen des Gerinnungssystems als fester Bestandteil der Pathophysiologie der Sepsis zu verstehen. In den letzten Jahren hat sich

der Begriff sepsisinduzierte Koagulopathie (SIC) etabliert [10, 11, 13]. Die SIC definiert die Maximalform einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) auf dem Boden einer Sepsis; abgegrenzt wird diese von einer DIC anderer Genese (z. B. Pankreatitis oder Verbrennung). Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Tab. 1) [10]. Bis heute sind nur wenige Studien durchgeführt worden, die erstens den Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) bei Intensivpatienten und zweitens den Nutzen einer therapeutischen Antikoagulation bei Patienten mit Sepsis untersuchen. Zwar wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder unfractioniertem Heparin (UFH) allgemein für Patienten in intensivmedizinischer Behandlung [4] und damit auch für Patienten mit Sepsis und septischem Schock [1, 20] empfohlen. Ob jedoch Patienten, die eine SIC entwickeln, von einer, über die VTE-Prophylaxe hinausgehenden, therapeutischen Antikoagulation profitieren könnten, ist wissenschaftlich kaum untersucht und in nationalen und internationalen Leitlinien nicht abgebildet [1, 20]. Gleichermaßen gilt für das Vorgehen bei Patienten, die an einer „coronavi-

rus disease 2019“ (COVID-19) erkrankt sind, da insbesondere schwere Verläufe dieser Erkrankung mit einer ausgeprägten Koagulopathie und einem deutlich erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse im Sinne einer „COVID-19-associated coagulopathy“ (CAC) assoziiert sind [9, 16]. Während internationale Leitlinien weitgehend an einer „normalen“ VTE-Prophylaxe festhalten, geht die Ende November 2020 veröffentlichte S2K-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19-Patienten einen Schritt weiter und empfiehlt bei intensivpflichtigen Patienten mit COVID-19 eine „intensivierte“ VTE-Prophylaxe [15, 25].

Die Folge dieser unklaren Studienlage ist, dass intensivmedizinische Bereiche jeweils eigene Konzepte entwickeln, um die VTE-Prophylaxe sowie die therapeutische Antikoagulation für den klinischen Alltag in ihrem Bereich zu standardisieren und dabei gleichzeitig der Heterogenität der Patienten und deren individuellen Bedürfnissen gerecht zu werden. Die vorliegende Umfrage soll Einblicke in die auf deutschen Intensivstationen gelebte Praxis der prophylaktischen und therapeutischen Antikoagulation bei intensivmedizinischen Patienten allgemein, bei Patienten mit Sepsis und

Tab. 1 Kenndaten derteilnehmenden Intensivstationen (ITS)

	Alle Fragebogen		Fragebogen mit Beantwortung des COVID-19 Fragenanteils	
	n	%	n	%
<i>Insgesamt beantwortete Fragebögen</i>	67	–	31	–
<i>Fachdisziplin der ITS-Leitung</i>				
Anästhesiologie	50	74,6	20	64,5
Allgemein- und Viszeralchirurgie	3	4,5	2	6,5
Pneumologie	2	3,0	0	0
Allg. innere Medizin	8	11,9	6	19,4
Pädiatrie	1	1,5	1	3,2
Interdisziplinär	3	4,5	2	6,5
<i>Fachdisziplin der Patienten, die auf der ITS behandelt werden</i>				
Allgemein- und Viszeralchirurgie	59	88,1	28	90,3
Neurochirurgie	31	46,3	10	32,3
Traumatologie und Orthopädie	55	82,1	26	83,9
Herzchirurgie	21	31,3	6	19,4
Gefäßchirurgie	44	65,7	18	58,1
Thoraxchirurgie	37	55,2	13	41,9
Gynäkologie	41	61,2	20	64,5
Urologie	52	77,6	24	77,4
Pulmonologie	38	56,7	21	67,7
Kardiologie	38	56,7	22	71,0
Gastroenterologie und Hepatologie	45	67,2	26	83,9
Neurologie	38	56,7	18	58,1
Sonstige	8	11,9	3	9,7
Multidisziplinär	65	97,0	31	100
Nur eine Fachrichtung	2	3,0	0	0
<i>Bettenzahl des Krankenhauses</i>				
<100	1	1,5	0	0
100–250	5	7,5	4	12,9
251–500	16	23,9	11	35,5
501–1000	16	23,9	7	22,6
>1000	28	41,8	9	29,0
K.A.	1	1,5	0	0
<i>Art des Krankenhauses, zu der die ITS gehört</i>				
Universitätsklinikum	32	47,8	10	32,3
Lehrkrankenhaus	27	40,3	16	51,6
Krankenhaus	6	9,0	4	12,9
K.A.	1	1,5	0	0
	Mittelwert [d]	Median (25.–75. Perz.)	Mittelwert [d]	Median [d] (25.–75. Perz.)
Mittlere Verweildauer	6,3	5,0 (4,0–7,0)	5,4	4,0 (4,0–7,0)
Durchschnittlicher Anteil an invasiv beatmeten Patienten, (%)	51,9	55,0 (33,0–70,0)	50,8	55,0 (40,0–65,3)
Anzahl der Intensivbetten (nur Beatmungsbetten, keine IMC)	22,8	16,0 (12,0–27,0)	18,3	14,5 (12,0–18,0)

IMC intermediate Care, ITS Intensivstation

septischem Schock (mit/ohne SIC) sowie bei Patienten mit COVID-19 geben.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Grundlage unserer Erhebung war eine deutschlandweite Onlineumfrage zwischen dem 01.10.2019 und dem 30.05.2020. Der Fragebogen (Zusatzmaterial online: Fragebogen) richtete sich gezielt an die *ärztlichen Leiter einer Intensivstation (ITS)* oder eines Intensivbereiches mit dem explizit formulierten Ziel, nur einen ausgefüllten Fragebogen pro Intensivbereich zu erhalten, ohne dass eine doppelte Teilnahme technisch blockiert war. Der Link zu dem Fragebogen wurde zunächst über die Kliniken der SepNet Study Group verteilt. In einem zweiten Schritt wurden im April 2020 alle in der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) organisierten intensivmedizinischen Abteilungen sowie die Mitglieder der „Interdisziplinären Arbeitsgemeinschaft für Klinische Hämostherapie“ (IAKH) per E-Mail zur Teilnahme an der Umfrage eingeladen. Die Datenbank wurde am 31.05.2020 geschlossen. Die Teilnahme erfolgte vollständig anonym.

Der Onlinefragebogen wurde nach ausführlicher Literaturrecherche und in enger Rücksprache mit den ausgewiesenen Experten der SepNet Study Group erstellt. Einfach- und Mehrfachauswahlfragen sowie Freitextfelder wurden zur Erhebung genutzt.

Der Fragebogen umfasste 5 Fragenkomplexe zu „Infrastruktur“, „Status quo Antikoagulation“, „Status quo Sepsis“, „Status quo sepsisassoziierte DIC“ und „COVID-19“. Kern des Fragebogens waren 2 Fallvignetten von Patienten mit pneumogener Sepsis (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Fallbeispiel 1) bzw. abdomineller Sepsis bei sekundärer Peritonitis und erfolgter chirurgischer Fokussanierung (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Fallbeispiel 2). Nachfolgend wurde in Variationen der Fälle abgefragt, wie die Teilnehmer entsprechende Patienten in Bezug auf die VTE-Prophylaxe behandeln bzw. therapeutisch antikoagulieren würden.

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2021 · 70:662–670 <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00916-9>
© Der/die Autor(en) 2021

T. Schmoch für SepNet Study Group · T. Brenner für SepNet Study Group · A. Becker-Pennrich für SepNet Study Group · L. C. Hinske für SepNet Study Group · M. A. Weigand für SepNet Study Group · J. Briegel für SepNet Study Group · P. Möhnle für SepNet Study Group

Therapie der sepsisinduzierten Koagulopathie. Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage auf Intensivstationen

Zusammenfassung

Hintergrund. Im Rahmen von Sepsis und septischem Schock kommt es aufgrund der engen Verflechtung von Gerinnung und Entzündung häufig zu einer Koagulopathie. Die sepsisinduzierte Koagulopathie (SIC) stellt hierbei die schwerste, potenziell fatale Form dar. Aufgrund fehlender Evidenz beschränken sich die aktuellen Sepsis-Leitlinien auf Empfehlungen zur medikamentösen Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE), während die Behandlung einer SIC nicht thematisiert wird.

Methoden. Um den Status quo der VTE-Prophylaxe sowie der SIC-Behandlung auf deutschen Intensivstationen zu erheben,

wurde von Oktober 2019 bis Mai 2020 eine deutschlandweite Onlineumfrage unter ärztlichen Leitern von Intensivstationen durchgeführt. Diese wurde ab April 2020 durch einen zusätzlichen Fragenblock ergänzt, der sich mit der VTE-Prophylaxe sowie der SIC-Behandlung bei Coronaviruskrankheit(COVID)-19-Patienten befasste.

Ergebnisse. Die Umfrageergebnisse zeigen eine ausgeprägte Heterogenität in der klinischen Praxis bezüglich Prophylaxe von VTE und Therapie der SIC. Ein systematisches Screening auf SIC findet in den meisten Intensivstationen nicht statt. Bei COVID-19-Patienten fällt v. a. auf, dass bei drei Viertel der

teilnehmenden Intensivstationen die gelebte Praxis der medikamentösen VTE-Prophylaxe nicht von Non-COVID-19-Patienten abweicht.

Schlussfolgerung. Die Heterogenität der in der Umfrage gesammelten Antworten legt nahe, dass es einer systematischen Aufarbeitung dieses Themenfeldes bedarf, um zukünftig über klinische Interventionsstudien die individualisierte Patientenversorgung mit der gebotenen Evidenz zu unterlegen.

Schlüsselwörter

Thromboseprophylaxe · Antikoagulation · Sepsis · Covid-assoziierte Koagulopathie · COVID-19

Treatment of sepsis-induced coagulopathy. Results of a Germany-wide survey in intensive care units

Abstract

Background. In the context of sepsis and septic shock, coagulopathy often occurs due to the close relationship between coagulation and inflammation. Sepsis-induced coagulopathy (SIC) is the most severe and potentially fatal form. Anticoagulants used in prophylactic or therapeutic doses are discussed to potentially exert beneficial effects in patients with sepsis and/or SIC; however, due to the lack of evidence recent guidelines are limited to recommendations for drug prophylaxis of venous thromboembolism (VTE), while treatment of SIC has not been addressed.

Methods. In order to determine the status quo of VTE prophylaxis as well as treatment of SIC in German intensive care units (ICU), we conducted a Germany-wide online survey among heads of ICUs from October 2019 to May 2020. In April 2020, the survey was supplemented by an additional block of questions on VTE prophylaxis and SIC treatment in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients.

Results. A total of 67 senior doctors took part in the survey. The majority ($n=50$; 74.6%) of the responses were from ICU under the direction of an anesthesiologist and/or a department of anesthesiology. Most of the participants worked either at a university hospital ($n=31$; 47.8%) or an academic teaching hospital ($n=27$; 40.3%). The survey results show a pronounced heterogeneity in clinical practice with respect to the prophylaxis of VTE as well as SIC treatment. In an exemplary case of pneumogenic sepsis, low molecular weight heparins (LMWH) were by far the most frequently mentioned group of medications ($n=51$; 76.1% of the responding ITS). In the majority of cases ($n=43$; 64.2%), anti-FXa activity is not monitored with the use of LMWH in prophylaxis doses. Unfractionated heparin (UFH) was listed as a strategy for VTE prophylaxis in 37.3% of the responses ($n=25$). In an exemplary case of abdominal sepsis 54.5% of the participants ($n=36$; multiple answers possible) stated the use of UFH or LMWH and UFH with dosage controlled by PTT

is used on two participating ICUs. The anti-FXa activity under prophylactic anticoagulation with LMWH is monitored in 7 participating clinics (10.6%) in abdominal sepsis. Systematic screening for sepsis-associated coagulation disorders does not take place in most hospitals and patterns in the use of anticoagulants show significant variability between ICUs. In the case of COVID-19 patients, it is particularly noticeable that in three quarters of the participating ICUs the practice of drug-based VTE prophylaxis and SIC treatment does not differ from that of non-COVID-19 patients.

Conclusion. The heterogeneity of answers collected in the survey suggests that a systematic approach to this topic via clinical trials is urgently needed to underline individualized patient care with the necessary evidence.

Keywords

Thromboembolism · Anticoagulation · Sepsis · Covid-associated Coagulopathy · COVID-19

Der letzte Teil des Fragebogens, der sich mit den Besonderheiten bei COVID-19 befasst, wurde im April 2020 online gestellt. Somit konnte nur ein Teil der Teilnehmer die Fragen zu COVID-19 beantworten.

Eine ausführlichere Darstellung der Methodik ist in den Internet-Supplements (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Methodenteil) zu finden.

Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden deskriptive Methoden mittels Microsoft® Office Excel (Excel für Mac Version 16.3; Fa. Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und Prism® 8 for macOS,

Tab. 2 Screening auf disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)

	Alle Fragebogen		Fragebogen mit Beantwortung des COVID-19 Fragenanteils	
	n	%	n	%
Screening auf sepsisassoziierte Koagulopathie (SIC)				
Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Score	4	6,0	2	6,5
International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Score	5	7,5	2	6,5
Anderer Score	3	4,5	3	9,7
Es wird nicht regelmäßig gescreent	53	79,1	23	74,2
K.A.	2	3,0	1	3,2
<i>Wenn Sie Anhaltspunkte für eine beginnende DIC haben, behandeln Sie diese?</i>				
Ja	51	76,1	24	77,4
Nein	9	13,4	3	9,7
K.A.	7	10,4	4	12,9

(GraphPad Prism® für Mac Version 8.3.0; Fa. GraphPad Software LLC, San Diego, CA, USA) verwendet. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Das arithmetische Mittel, Median und Quartile wurden berechnet, wenn immer es sinnvoll erschien.

Ergebnisse

Charakteristika der teilnehmenden Kliniken

Insgesamt nahmen 67 leitende Ärztinnen und Ärzte an der Umfrage teil. Der größte Teil ($n = 50$; 74,6 %) der Antworten kam von anästhesiologisch geleiteten ITS, und die meisten Teilnehmer arbeiteten entweder an einem Universitätsklinikum ($n = 31$; 47,8 %) oder einem akademischen Lehrkrankenhaus ($n = 27$; 40,3 %) (Abb. 1). Die teilnehmenden ITS hatten im Median 16 Beatmungsbetten (12,0–27,0; 25.–75. Perzentil) mit einem medianen Beatmungsanteil von 55 % (33–70 %, 25.–75. Perzentil); die mediane Verweildauer lag bei 5 Tagen (4 bis 7 Tage; 25.–75. Perzentil).

Verwendete SIC-Testverfahren

Auf den meisten ITS ($n = 53$; 79,1 %) wird nicht regelmäßig auf das Vorliegen einer DIC getestet. Lediglich 7,5 % ($n = 5$) berechnen den International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Score [23], 6 % ($n = 4$) den Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Score [8], und 4,5 % ($n = 3$) geben an, ein anderes Testverfahren zu nutzen. Drei Viertel der Teilnehmer geben an, zwar keine strukturierten Suchtests anzuwenden, aber bei klinischen Hinweisen auf eine DIC eine gezielte Behandlung einzuleiten (Abb. 2).

Verfügbare Gerinnungsdiagnostik

In nahezu allen teilnehmenden ITS werden neben der Blutgasanalyse, die Thrombozytenzahl, der Quick-Wert und die partielle Thromboplastinzeit (PTT) täglich bestimmt (Abb. 1a). Antithrombin (AT), D-Dimere und Fibrinogen werden auf 20–30 % der ITS täglich bestimmt. Bei weiteren 20 % werden sie regelmäßig im Laufe eines ITS-Aufenthaltes bestimmt, und fast alle befragten Einrichtungen nutzen sie zumindest in konkreten Verdachtsfällen. Im Gegensatz dazu werden die Aktivitäten von Protein C, Protein S und Faktor XIII in über 60 % der ITS nur in spezifischen Verdachtsfällen bestimmt, sind aber in fast allen Häusern zumindest theoretisch verfügbar. Auch viskoelastische (z. B. ROTEM®, Tem Innovations GmbH, München, Deutschland; TEG®, Haemonetics Cooperation, Boston, MA, USA) und aggregometrische (z. B. Multiplate®, F. Hoffmann-La Ro-

che AG, Basel, Schweiz; ROTEM delta platelet®, Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) Verfahren des Gerinnungsmonitorings sind auf über 60 % der ITS verfügbar und kommen regelhaft im Verdachtsfall zum Einsatz. Hierbei gibt es allerdings ein starkes Gefälle der Verfügbarkeit von universitären Häusern über Lehrkrankenhäusern zu kleineren Krankenhäusern (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Abb. 1).

Medikamentöse VTE-Prophylaxe bei Sepsis

Im Rahmen der Fallvignetten wurde nach der VTE-Prophylaxe bei Patienten mit pneumogener Sepsis und abdomineller Sepsis (auf dem Boden einer sekundären Peritonitis) gefragt. In beiden Fällen wurde die prophylaktische Antikoagulation auf den meisten ITS mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder mit unfractioniertem Heparin (UFH) durchgeführt (Abb. 1b; Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Tab. 2). Im Falle der pneumogenen Sepsis war NMH die mit Abstand am häufigsten genannte Präparatengruppe ($n = 51$; 76,1 % der antwortenden ITS). Dabei wird in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ($n = 43$; 64,2 %) die Anti-FXa-Aktivität im Rahmen einer prophylaktischen Anwendung laborchemisch nicht kontrolliert. Unfraktioniertes Heparin wurde in 37,3 % der Antworten als Strategie zur VTE-Prophylaxe genannt ($n = 25$). Interessanterweise geben 2 der teilnehmenden ITS an (3,0 %), in solchen Fällen eine PTT-wirksame VTE-Prophylaxe (ohne einheitliche Definition des Begriffes „PTT-wirksam“) durchzuführen. Im Falle der abdominellen Sepsis gaben jeweils 54,5 % der Teilnehmer ($n = 36$; Mehrfachantworten möglich) an, UFH oder NMH zu nutzen. Auf 2 ITS wird UFH dabei PTT-wirksam eingesetzt. Die Anti-FXa-Aktivität unter prophylaktischer Antikoagulation mit NMH wird bei abdomineller Sepsis in 7 Kliniken (10,6 %) regelmäßig bestimmt.

Eine mechanische VTE-Prophylaxe mittels medizinischer Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS), intermittierender pneumatischer Kompression (IPK) sowie die Kombination der beiden genannten werden jeweils nur bei

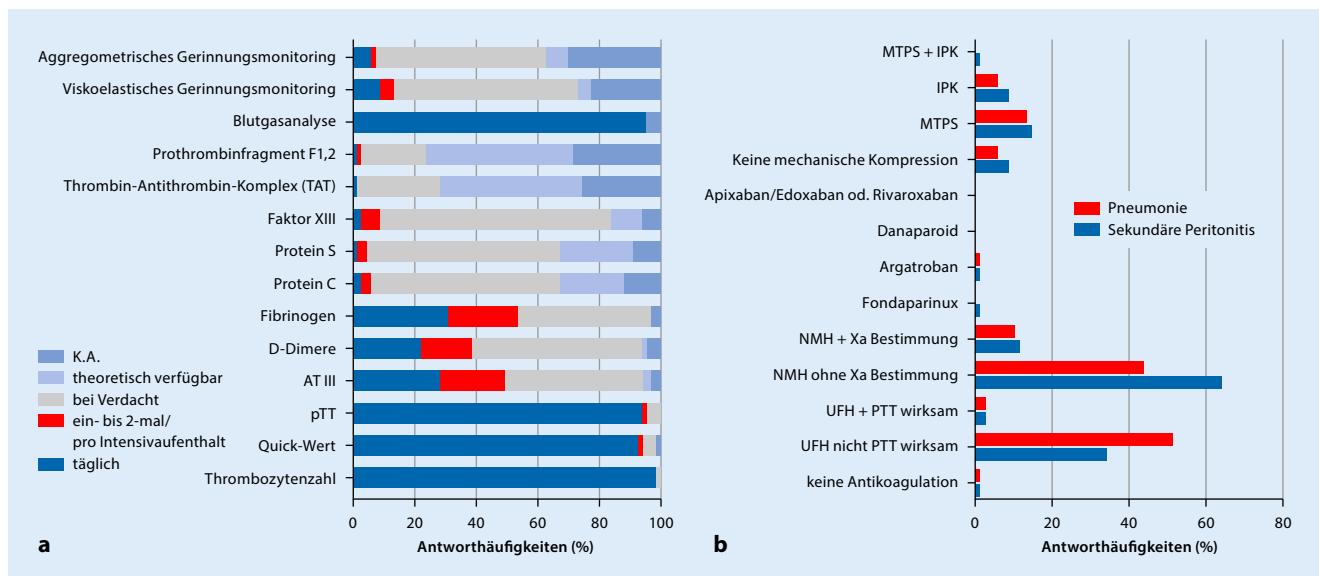


Abb. 1 ▲ a Verfügbarkeit der Gerinnungsdiagnostik an den teilnehmenden Krankenhäusern. b Prophylaktische Antikoagulation bei Sepsis (Teilnehmer $n=67$; Pneumonie $n=104$ Antworten; sekundäre Peritonitis ohne Blutungszeichen $n=92$ Antworten) /PK Intermittierende pneumatische Kompression, MTPS medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe, NMH niedermolekulares Heparin, PTT partielle Thromboplastinzeit, UFH unfraktioniertes Heparin

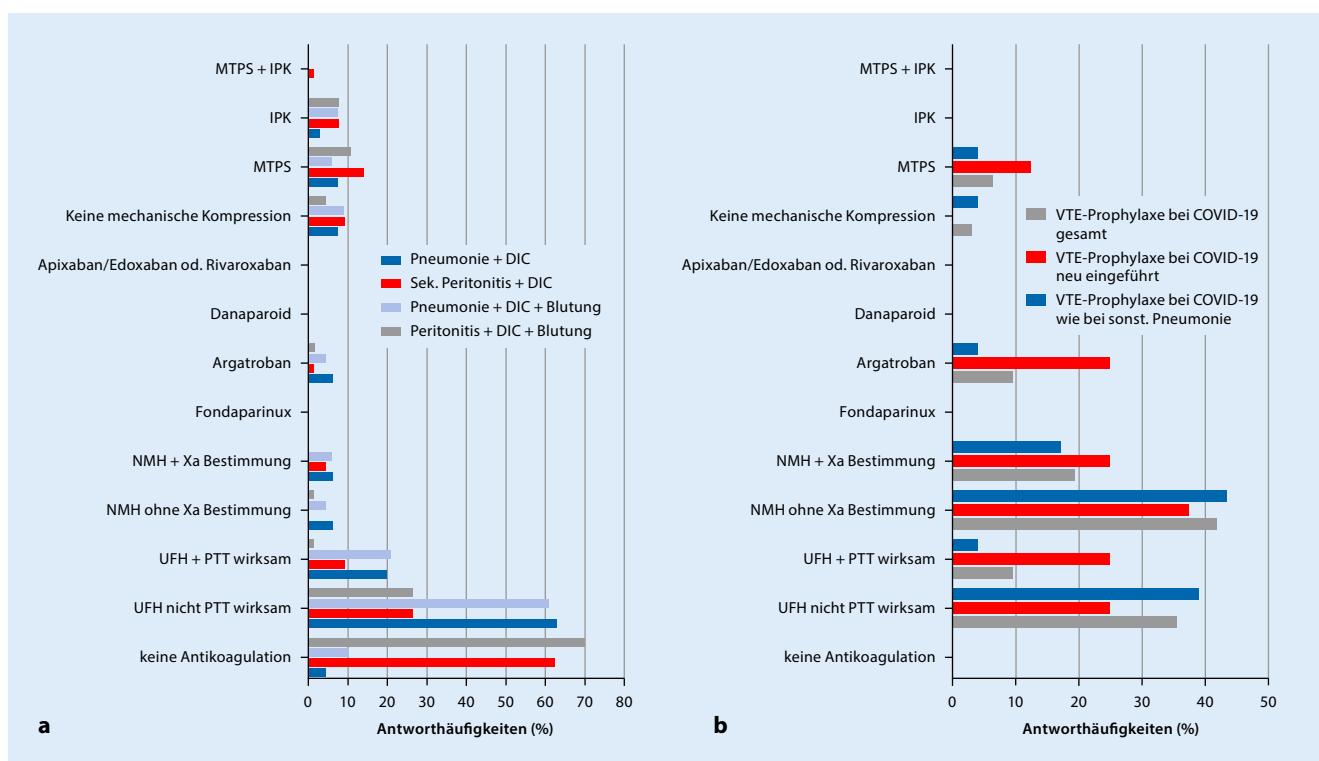


Abb. 2 ▲ a VTE-Prophylaxe und Antikoagulation bei septischer Koagulopathie (SIC). b Antikoagulationskonzepte bei COVID-19. Gegenübergestellt sind die Konzepte zur Antikoagulation bei COVID-19-Patienten in Kliniken, die für Patienten mit dieser Erkrankung ein gesondertes VTE-Prophylaxe- oder Antikoagulationskonzept entwickelt haben (rot), und die, die COVID-19-Patienten wie andere Patienten mit Pneumonie behandeln. /PK Intermittierende pneumatische Kompression, MTPS medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe, NMH niedermolekulares Heparin, PTT partielle Thromboplastinzeit, UFH unfraktioniertes Heparin

weniger als 10 % der teilnehmenden ITS regelhaft durchgeführt.

Mehrere Teilnehmer nutzten die Möglichkeit zur Eingabe freier Kommentare. Diese sind in den Internet-Supplements (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Freitext 1) zum Nachlesen bereitgestellt.

VTE-Prophylaxe und Antikoagulation bei SIC

In Modifikationen der Fallvignetten von pneumogener Sepsis und abdomineller Sepsis wurden die Teilnehmenden gefragt, ob und, wenn ja, wie sie eine SIC behandeln würden, je nachdem, ob zusätzliche Blutungszeichen bestünden oder nicht. Hierbei unterschieden sich die Antworten deutlich: Bei pneumogener Sepsis mit SIC ohne Blutung würden nur 3 der teilnehmenden ITS (4,6 %) keine Antikoagulation durchführen oder die bestehende Antikoagulation absetzen. Die meisten Teilnehmenden ($n=41$; 63,1 %) würden UFH in einer nicht-PTT-wirksamen Dosierung zur VTE-Prophylaxe verwenden (Abb. 2a; Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Tab. 2). 20,0 % der Teilnehmenden gaben an, UFH PTT-wirksam einzusetzen. NMH wird auf 4 ITS ohne und auf 4 ITS mit Anti-FXa-Monitoring eingesetzt (jeweils 6,2 %). Auch Argatroban geben 4 Intensivstationen (6,2 %) als mögliche Option an. Fondaparinux, Danaparoid sowie Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban kommen nicht zur Anwendung. In den Freitextkommentaren zur pneumogenen Sepsis mit SIC ohne Blutung zeigte sich, dass die Definition einer niedrigdosierten Gabe von UFH deutlich zwischen den Kliniken variiert. So wurden 6-mal Dosisangaben zwischen 100 und 500 I.E./h gemacht, 6 I.E./kgKG und h sowie 3-mal PTT-Zielwerte <40 s (ohne Dosisangaben) genannt. In einer Antwort wurden 500–800 I.E./h angegeben, um ein PTT-Ziel von 35 s zu erreichen, 2-mal wurde ein PTT-Ziel von 40–50 s genannt, 2-mal 50–60 s und einmal sogar 60–70 s. Argatroban (Ziel-PTT 40–60 s) kam einmal vor, ebenso Enoxaparin „40–60 mg/Tag i.v.“ und Enoxaparin „2-mal 1 mg/kgKG“

mit einer Ziel Anti-FXa-Aktivität von 0,4–0,8 IU/ml.

Bei einer pneumogenen Sepsis mit SIC und diffuser Blutung wird auf 62,5 % der ITS die vorbestehende Antikoagulation abgesetzt, 26,6 % nutzen UFH nicht PTT-wirksam als VTE-Prophylaxe, und 9,4 % antikoagulieren PTT-wirksam mit UFH. NMH werden von 4,7 % der ITS eingesetzt, allerdings ausschließlich unter Anti-FXa-Aktivitäts-Monitoring. Argatroban nutzt in diesem Fall eine der teilnehmenden ITS. Bei der Behandlung einer DIC als Komplikation einer abdominellen Sepsis nach Fokussanierung würden 10,4 % keine Antikoagulation durchführen. Die Mehrzahl von 61,2 % spricht sich für eine VTE-Prophylaxe mittels UFH aus, und 20,9 % würden UFH PTT-wirksam einsetzen. Eine Aufschlüsselung der Daten bezüglich i.v.- oder s.c.-Gabe erfolgte nicht. Argatroban wird nur in 3 (4,5 %) Antworten als Option bei abdomineller Sepsis genannt. Danaparoid, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wurden von keinem der Antwortenden als Option benannt. Kommt es bei einer abdominellen Sepsis zu einer SIC mit diffuser Blutung, führen 45 (70,3 %) keine medikamentöse Antikoagulation mehr durch. 26,6 % geben an, UFH nicht PTT-wirksam einzusetzen. NMH, Fondaparinux, Danaparoid, Argatroban und DOAK werden bei Blutungen nicht genutzt (Abb. 2a; Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Tab. 2).

Die Freitextantworten zu pneumogener Sepsis und abdomineller Sepsis mit SIC und mit und ohne Blutung sind in den Internet-Supplements nachzulesen (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Freitexte 2 und 3).

Umfrage COVID-19

Nachdem im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie im Frühjahr 2020 deutlich wurde, dass Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind, zu einer Hyperkoagulopathie im Sinne einer „COVID-19-associated coagulopathy“ (CAC) neigen [16], wurde der Fragebogen um einen weiteren Teil zum Umgang mit COVID-19-Patienten in Bezug auf die VTE-Prophylaxe und Antikoagulationstherapie

ergänzt, welcher von 31 der insgesamt 67 Antwortenden bearbeitet wurde. Die Verfügbarkeit der Testmöglichkeiten unterschied sich dabei nicht wesentlich vom Gesamtkollektiv (Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Abb. 2). Auf 25,8 % der teilnehmenden Intensivstationen erhielten COVID-19-Patienten eine andere Art der VTE-Prophylaxe als andere Patienten mit Sepsis (Tab. 3).

Gezielt nach der Strategie zur VTE-Prophylaxe bzw. Antikoagulation bei COVID-19-Patienten gefragt, gaben die meisten teilnehmenden ITS an, eine VTE-Prophylaxe mit NMH ohne Anti-FXa-Aktivitätsbestimmung (41,9 %) durchzuführen. Danach wurden in absteigender Häufigkeit die Gabe von UFH (nicht PTT-wirksam, 35,5 %) und NMH mit Anti-FXa-Aktivitätsbestimmung (19,4 %; Zusatzmaterial online: Zusammenstellung – Tab. 3; Abb. 2b) genannt. In Häusern, in denen für COVID-19-Patienten ein anderes Konzept für die Antikoagulation verfolgt wird als bei anderen Patienten mit Sepsis, wird UFH deutlich häufiger PTT-wirksam eingesetzt, 25,0 % vs. 9,4 %. Auch Argatroban findet häufiger Verwendung.

Diskussion

Die Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG) empfiehlt in Ihrer „S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ [1] in Übereinstimmung mit den Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign [20], der European Society of Anesthesiology and Intensive Care (ESAIC) [3] und der Deutschen Gesellschaft für Angiologie [2] allgemein eine „pharmakologische Prophylaxe einer venösen Thromboembolie (VTE) mittels unfraktioniertem Heparin (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH), sofern keine Kontraindikationen in Bezug auf die Verwendung dieser Wirkstoffe vorliegen“. Aufgrund der heterogenen Datenlage wird explizit keine Empfehlung bezüglich der Bevorzugung von einem beiden Medikamente oder dem Applikationsweg (i.v. vs. s.c.) abgegeben. Auch werden weder eine Dosierung für eine der genannten Substanzen, noch ein (laborchemisches) Zielkriterium für die antikoagulatorische Wirkung ge-

Tab. 3 Screening und VTE-Prophylaxe bei COVID-19

	n	%
<i>Führen Sie bei zuvor gesunden Patienten mit COVID-19 generell eine andere medikamentöse VTE-Prophylaxe bzw. Antikoagulation durch als bei in der Krankheitsschwere vergleichbaren Patienten mit Sepsis?</i>		
Ja	8	25,8
Nein	23	74,2
K.A.	0	0
<i>Wann beginnen Sie mit der Antikoagulation bei COVID-19-Patienten?</i>		
Prophylaktisch auf der Normalstation	22	71,0
Prophylaktisch bei Aufnahme auf der ITS	5	16,1
Auf NST bei erhöhten D-Dimeren oder Nachweis von Thrombose	3	9,7
Auf ITS bei erhöhten D-Dimeren oder Nachweis von Thrombose	1	3,2
<i>Screenen Sie Patienten mit COVID-19 mithilfe eines Scores auf das Vorliegen einer Koagulopathie?</i>		
Ja	5	16,1
Nein	26	83,9
<i>Falls „ja“, mit welchem Score?</i>		
JAAM	2	6,5
ISTH	2	6,5
Anderer Score	1	3,2
<i>Falls „nein“, screenen Sie mittels D-Dimeren?</i>		
Nur mit D-Dimeren	9	29,0
Kein Screening	17	54,8

ITS Intensivstation, ISTH International Society of Thrombosis and Hemostasis, International Society on Thrombosis and Haemostasis, JAAM Japanese Association for Acute Medicine, NST Normalstation, VTE venöse Thrombo-Embolie

nannt. Die vorliegende Umfrage zeigt, dass diese aktuellen Leitlinienempfehlungen auf deutschen Intensivstationen in der klinischen Praxis sehr heterogen interpretiert und umgesetzt werden. Die meisten Kliniken setzen bei Patienten mit Sepsis (ohne Schock) UFH oder NMH in relativ niedrigen Dosierungen ein, ohne dabei ein spezifisches Gerinnungsmonitoring durchzuführen. Dies ist leitliniengerecht, bei Patienten im septischen Schock sollte jedoch das Risiko von Unterdosierungen bei katecholaminpflichtigen Patienten beachtet werden. So schlussfolgern Minet et al. nach einer Auswertung der verfügbaren Literatur [17], dass eine Kontrolle des Anti-FXa-Spiegels bei diesen Patienten insfern ratsam sei, als dass Katecholamine mit der Aufnahme von s.c.-applizierten Substanzen interagieren, jedoch die Veränderung der Anti-FXa-Wirkung nicht

direkt mit der Katecholamindosis korreliert [17, 19]. Obwohl bei Patienten mit einer sekundären Peritonitis nach operativer Sanierung (ohne Schock) UFH etwas häufiger eingesetzt wird, kommen auch hier beide Varianten regelhaft zum Einsatz. Einzelne Kliniken führen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit PTT-Zielwerten >40 s durch. Die Bestimmungen der PTT sowie der ACT zum Therapiemonitoring von Heparin bei Akute-Phase-Reaktionen wie in der Sepsis sind jedoch aus mehreren Gründen mit Unsicherheiten verbunden: So können zum einen die Werte z. B. durch Verlust wie auch durch Hochregulation einzelner Faktoren in der Akute-Phase-Reaktion beeinflusst werden [24], zum anderen unterliegt die Messung von Gerinnungsparametern wie der PTT einer hohen Variabilität zwischen einzelnen Laboren und Institutionen, wodurch die

vergleichende Bewertung erschwert ist [18].

Auch Argatroban kommt zum Einsatz, obwohl die Zulassung des Medikamentes die Indikation zur VTE-Prophylaxe formal nicht beinhaltet. Interessant ist, dass der Einsatz von mechanischen Verfahren zur VTE-Prophylaxe nur in weniger als 10 % der Fälle angegeben wurde. Dies steht im Gegensatz zu den entsprechenden Leitlinienempfehlungen, die „eine Kombination aus einer pharmakologischen VTE-Prophylaxe und einer mechanischen Prophylaxe [vorschlagen], wann immer dies möglich ist“ [1, 20]. Zudem scheint die Datenlage zumindest für die IPK solide [14]. Allerdings wurde auch die entgegengesetzte Angabe „keine mechanische Kompression“ nur in 10–15 % der Antworten gemacht, sodass definitive Aussagen hierzu nicht möglich sind.

Dadie SIC eine schwerwiegende Komplikation einer Sepsis ist [7, 26], liegt es nahe zu überlegen, ob Sepsispatienten oder zumindest solche, die Anzeichen für eine beginnende SIC ohne Blutungszeichen haben, von einer, über die VTE-Prophylaxe hinausgehenden, Antikoagulation profitieren könnten [12]. Jedoch fehlt die Evidenz, wann und mit welchem Medikament eine solche Therapie indiziert ist. In den bisher vorliegenden Studien gelang es mit keinem der getesteten Therapieregime, die Überlebenswahrscheinlichkeit eines unselektierten septischen Patientenkollektivs zu erhöhen. Anders könnte dies in den Subgruppen von Patienten mit SIC oder schwerer Sepsis ohne manifeste Blutungskomplikationen aussehen, wie eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie [30] sowie 2 kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse [27, 29] suggerieren. Yamakawa et al. konnten das Subkollektiv sogar noch weiter eingrenzen und zeigen, dass insbesondere diejenigen Patienten von einer „erweiterten“ Antikoagulation profitieren, die eine nachgewiesene SIC und/oder eine hohe, jedoch keine sehr hohe (initieller Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score 13–17) Erkrankungsschwere aufweisen [28]. Unsere Umfrage zeigt, dass auf immerhin 20 % der deutschen Intensivstationen bereits

bei Anzeichen für eine SIC eine Antikoagulation durchgeführt wird, die über die reine medikamentöse VTE-Prophylaxe hinausgeht. Bemerkenswert ist dabei, dass diese Antikoagulation auf immerhin 10 % der ITS auch dann noch bei Patienten mit PS und SIC fortgeführt wird, wenn es zum Auftreten einer diffusen Blutung kommt. Bei Patienten mit abdomineller Sepsis, SIC und diffuser Blutung ist dies nicht der Fall; nur eine der teilnehmenden Kliniken führt in dieser Situation noch eine PTT-wirksame Antikoagulation durch.

Obwohl sich die Anzeichen und Berichte aus aller Welt mehren, dass insbesondere schwere Verläufe von COVID-19 mit einer Koagulopathie vergesellschaftet sind [9, 16, 21], wurde nur in etwa 25 % der in der vorliegenden Umfrage repräsentierten Intensivbereiche eine Anpassung der VTE-Prophylaxe vorgenommen. In den Kliniken, die im Rahmen der COVID-19-Pandemie neue Schemata einführten, wird UFH häufiger PTT-wirksam eingesetzt, und es kommt deutlich häufiger Argatroban zur Anwendung. Ein gezieltes Screening auf eine SIC mithilfe eines Scores findet auch in dieser Risikogruppe nur in 5 % der Kliniken statt. Auch eine regelmäßige laborchemische Bestimmung von D-Dimeren wird in nur knapp einem Drittel der Kliniken durchgeführt, sodass geschlussfolgert werden kann, dass die koagulatorischen Besonderheiten bei COVID-19-Patienten in den meisten Häusern nur im Falle von manifesten, symptomatischen Komplikationen (z.B. Thrombose, Embolie etc.) behandelt werden. Dies deckt sich nur z.T. mit den Empfehlungen der European Society of Cardiology, die zuletzt im Juni 2020 aktualisiert wurden und die bei COVID-19-Patienten eine „normale“ VTE-Prophylaxe empfehlen, jedoch die Hinweise geben, dass ein erhöhtes Risiko für Lungenarterienembolien besteht, und dass D-Dimere daher regelmäßig kontrolliert werden sollen [25]. Allerdings gehen auch die Empfehlungen der unterschiedlichen Fachgesellschaften zur Antikoagulation bei COVID-19 derzeit noch z.T. weit auseinander [5]. So wird beispielsweise in der Ende November 2020 veröffentlichten

interdisziplinären S2k-Leitlinie zur stationären Behandlung von COVID-19-Patienten für intensivmedizinisch versorgte Patienten, eine „intensivierte“ VTE-Prophylaxe mit „halbtherapeutischem“ NMH oder UFH mit einem Ziel-PTT-Bereich von 1,5–1,8 s empfohlen [15].

Limitierend bei der Bewertung unserer Daten sind die Charakteristika einer anonymen Umfrage sowie der Umstand, dass, vor dem Hintergrund einer Gesamtzahl von über 1000 Intensivstationen in Deutschland, eine Repräsentativität unserer Umfrageergebnisse nicht belegt werden kann; diese sollte jedoch angesichts der breiten Streuung der Umfrage und der hohen relativen Anzahl an teilnehmenden Universitätsklinika zumindest in gewissem Maße angenommen werden können.

Zusammenfassung

Aufgrund der ausgesprochenen Heterogenität der Ergebnisse muss zusammenfassend konstatiert werden, dass weiterhin relevante Unklarheiten in Bezug auf den Stellenwert der VTE-Prophylaxe sowie den möglichen Benefit einer therapeutischen Antikoagulation bei Sepsis bestehen. Um dem Anspruch einer evidenzbasierten Medizin auch in diesem Feld der Intensivtherapie gerecht werden zu können, bedarf es daher einer systematischen Bearbeitung dieses Themenfeldes. Ziel muss es sein, klinische Studien auf den Weg zu bringen, die es zu lassen, sowohl die medikamentöse VTE-Prophylaxe als auch eine therapeutische Antikoagulation evidenzbasiert patientenindividuell oder zumindest subgruppengerecht anzuwenden.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Thomas Schmoch
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55,
45147 Essen, Deutschland
thomas.schmoch@uk-essen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Brenner: Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten, Vortragshonorare: CSL Behring GmbH, Schöchl medical education GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, CSL Behring GmbH, Astellas Pharma GmbH, B. Braun Melsungen AG, MSD Sharp & Dohme GmbH; Advisory Boards & Beraterätigkeit: Baxter Deutschland GmbH. P. Möhne: Erstattung von Kongressgebühren, Reise- und Übernachtungskosten, Vortragshonorare: Bayer, Biostest, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Shire/Takeda, SOBI. Advisory Board: CSL Behring. M.A. Weigand: Vortragshonorare: GE-Healthcare, Gilead, Köhler Chemie, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma; Advisory Boards: B. Braun, Gilead, MSD Sharp & Dohme, Shionogi. T. Schmoch, A. Becker-Pennrich, L.C. Hinske und J. Briegel 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.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V., Brunkhorst F, Weigand MA et al (2018) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge
- Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (2015) AWMF Interdisziplinäre S2k – Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
- Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P et al (2018) European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: intensive care. Eur J Anaesthesiol 35:142–146. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000707>
- Encke A, Haas S, Kopp I (2015) AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001 Klasse S3 S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. Aufl.
- Flaczyk A, Rosovsky RP, Reed CT et al (2020) Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical

Hier steht eine Anzeige.



- practice and future investigations. *Crit Care* 24:559. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y>
6. Foley Jonathan H, Conway EM (2016) Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res* 118:1392–1408. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306853>
7. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J et al (1992) Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 101:816–823
8. Gando S, Iba T, Eguchi Y et al (2006) A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34:625–631. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38>
9. Gerste RD (2020) Endotheldysfunktion bei COVID-19. *Dtsch Arztebl* 117:1165
10. Iba T, Arakawa M, Levy JH et al (2018) Sepsis-induced coagulopathy and Japanese association for acute medicine DIC in coagulopathic patients with decreased antithrombin and treated by Antithrombin. *Clin Appl Thromb Hemost* 24:1020–1026. <https://doi.org/10.1177/1076029618770273>
11. Iba T, Di Nisio M, Thachil J et al (2018) A proposal of the modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria for sepsis-associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost* 24:439–445. <https://doi.org/10.1177/1076029617720069>
12. Iba T, Nagaoka K, Boulat M (2013) The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 131:383–389. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.03.012>
13. Iba T, Nisio MD, Levy JH et al (2017) New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
14. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G et al (2016) Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005258.pub3>
15. Kluge S, Janssens U, Welte T et al (2020) S2k-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF-Register-Nr 113/001:52
16. Miesbach W, Adam EH (2020) Gerinnungsneigung und COVID-19. *Dtsch Arztebl* 117:1158–1162
17. Minet C, Potton L, Bonadona A et al (2015) Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1003-9>
18. Nagler M, Bachmann LM, Alberio L et al (2013) Variability between laboratories performing coagulation tests with identical platforms: a nationwide evaluation study. *Thromb J* 11:6. <https://doi.org/10.1186/1477-9560-11-6>
19. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A et al (2003) Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 31:1405–1409. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000059725.60509.A0>
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
21. Shah A, Donovan K, McHugh A et al (2020) Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care* 24:561. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03260-3>
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
23. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK et al (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86:1327–1330
24. Ten Boekel E, Bartels P (2002) Abnormally short activated partial thromboplastin times are related to elevated plasma levels of TAT, F1+2, D-dimer and FVIII:C. *Pathophysiol Haemost Thromb* 32:137–142. <https://doi.org/10.1159/000065217>
25. The European Society of Cardiology (2020) ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic
26. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S et al (2016) Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? *Crit Care Med* 44:764–772. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001520>
27. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H et al (2016) Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 14:518–530. <https://doi.org/10.1111/jth.13230>
28. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M et al (2016) Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care* 20:229. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1415-1>
29. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S et al (2015) The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 43:511–518. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000763>
30. Zarychanski R, Doucette S, Ferguson D et al (2008) Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock. *Crit Care Med* 36:2973–2979. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b8c6b>