



Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Gerinnungsmanagement bei COVID-19 (Update Juli 2020)

Korrespondierender Autor:

Dr. Johannes Gratz, EDIC
agpg@oegari.at

Co-Autoren:

Mirjam Bachler, PhD; Dr. Sabine Heil, DEAA; Dr. Georg Pfanner;
PD Dr. Christoph Schlimp

Erstellt:

20.07.2020

Gültig bis:

(vorerst) 31.12.2020
(frühere Anpassungen je nach
Datenlage möglich)

Versionierung:

V.1.1

Einleitung

Eine Reihe von rezenten Publikationen geben Hinweise darauf, dass ein relevanter Anteil von PatientInnen mit COVID-19 eine pathologisch erhöhte Gerinnungsaktivierung aufweist. Dies scheint vor allem bei schwer erkrankten PatientInnen - und daher insbesondere jenen, die eine intensivmedizinische Therapie benötigen - im Sinne eines erhöhten Thromboembolierisikos ausgeprägt zu sein und könnte hier von prognostischer Relevanz sein. Wenngleich die enge Interaktion von Gerinnungs- und Immunsystem hinlänglich bekannt ist und daher insbesondere IntensivpatientInnen mit jeglicher Form von inflammatorischem Prozess ein erhöhtes Thromboembolierisiko aufweisen, scheinen diese Interaktionen bei COVID-19 unter Umständen anders charakterisiert zu sein. Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge und vor allem die mögliche Assoziation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sind allerdings noch nicht ausreichend erforscht. Derzeit laufen eine Reihe von prospektiven, verblindeten, randomisierten Studien, welche unterschiedliche Thromboseprophylaxe- und Antikoagulationregime bei COVID-19-PatientInnen untersuchen.

Grundsätzlich ist zu betonen, dass ob der Neuartigkeit der Erkrankung qualitativ hochwertige und belastbare Daten zu COVID-19 - nach wie vor - rar sind und es daher derzeit kaum möglich scheint, *spezifische* Empfehlungen im Sinne einer evidenzbasierten Medizin zu verfassen. Dies gilt natürlich auch für den Bereich des Gerinnungsmanagements dieser Patientengruppe. Gerade in turbulenten Zeiten wie diesen, wo eine Fülle an - zum Teil nur schwer veri- oder falsifizierbaren - Informationen an KlinikerInnen herangetragen werden, darf der Grundsatz "*primum non nocere*" nicht aus den Augen verloren werden. Vor diesem Hintergrund stellt das vorliegende Dokument eine praxisnahe Empfehlung für klinisch tätige AnästhesistInnen und IntensivmedizinerInnen in Österreich dar und entstand in Anlehnung an eine Reihe rezent erschienener internationaler Empfehlungen (siehe Referenzen). Es handelt sich um einen Expertenkonsensus der Mitglieder der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur. Regelmäßige Updates dieses Dokuments entsprechend neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sind geplant.

Labortests und Diagnostik

- Erhöhte D-Dimer-Werte scheinen mit schwereren Krankheitsverläufen assoziiert zu sein. Wir empfehlen daher die Messung von D-Dimer sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf (IntensivpatientInnen zumindest 48-stündlich). Klar definierte Cut-Off-Werte bezüglich Hospitalisation, Intensivaufnahme oder Beginn einer therapeutischen Antikoagulation existieren derzeit nicht.
- Eine regelmäßige Erhebung von weiteren Gerinnungsparametern erscheint sinnvoll. Insbesondere sollten bei IntensivpatientInnen regelmäßig (zumindest 24-stündlich) Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit sowie Fibrinogen erhoben werden um entsprechend den ISTH-Kriterien rechtzeitig das Auftreten einer DIC zu erkennen (siehe auch *Management der DIC*). Weiters erscheint auch eine regelmäßige Messung der Antithrombin-Aktivität sinnvoll.
- Standardgerinnungstests, insbesondere die aPTT, unterliegen bei IntensivpatientInnen einer Reihe von Einflussfaktoren, welche bei der Interpretation der Resultate zu beachten sind.
- Bei verlängerter Prothrombinzeit und aPTT oder Thrombopenie soll bei klinisch nicht-blutenden PatientInnen KEINE Substitution von Blut-/Gerinnungsprodukten zur Laborwertkorrektur erfolgen.

Thromboseprophylaxe und Antikoagulation

- Entsprechend dem eingangs beschriebenen Thromboembolierisiko kommt der konsequenten Umsetzung von Thromboseprophylaxe (bzw. bei entsprechender Indikation therapeutischer Antikoagulation) in dieser Patientengruppe ein hoher Stellenwert zu.
- Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles, kann - bei fehlenden Kontraindikationen - für alle immobilisierten PatientInnen eine mechanische Thromboseprophylaxe (intermittierende pneumatische Kompression) erwogen werden. PatientInnen, bei denen keine medikamentöse Thromboseprophylaxe möglich ist, sollen - bei fehlenden Kontraindikationen - jedenfalls eine mechanische Thromboseprophylaxe erhalten.
- Zusätzlich soll bei allen hospitalisierten PatientInnen - bei fehlenden Kontraindikationen - jedenfalls eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularen Heparinen (LMWH) entsprechend üblicher Guidelines (siehe Referenzen) erfolgen (Hochrisikoprophylaxe-Dosis, z.B. 1x täglich 4000 IE/40 mg Enoxaparin s.c.).
- Ob IntensivpatientInnen mit COVID-19 von einer höheren Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe bzw. einer therapeutischen Antikoagulation mittels LMWH profitieren ist Gegenstand laufender Untersuchungen.
- Im Sinne einer Expertenmeinung kann bei dieser PatientInnengruppe primär eine höhere Dosierung der medikamentösen Thromboseprophylaxe erwogen werden. So beschreiben manche österreichischen Zentren bei PatientInnen mit niedrigem Blutungsrisiko und fehlenden Kontraindikationen für die Verabreichung von LMWH im Sinne der Thromboseprophylaxe primär eine "halbtherapeutische" Antikoagulation (z.B. 2x täglich 0,5 mg/kg KG Enoxaparin s.c.).

- Das Management von medikamentöser Thromboseprophylaxe bei thrombopenen PatientInnen ist nicht einheitlich geregelt. Bei Werten unter 50 G/l sollte das Pausieren der medikamentösen Thromboseprophylaxe mittels LMWH erwogen werden. Eventuell könnte dieser Wert bei COVID-19-PatientInnen ohne Blutungsrisiko aufgrund des potentiell hohen Thromboembolierisikos mit 25 G/l niedriger angesetzt werden.
- Bei niereninsuffizienten PatientInnen mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollten zur Vermeidung einer Akkumulation LMWH-spezifische anti-Xa-Talspiegel erhoben und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
- Bei adipösen PatientInnen mit einem BMI >30 kg/m² sollte jedenfalls eine Dosisanpassung erfolgen und die Hochrisikoprophylaxe-Dosis 2x täglich verabreicht werden (z.B. 2x täglich 4000 IE/40 mg Enoxaparin s.c.).
- Bei PatientInnen mit Indikation für eine therapeutische Antikoagulation (z.B. Pulmonalembolie (PE), nachgewiesene TVT) soll diese - zumindest für die Dauer des Intensivaufenthaltes - mittels LMWH (z.B. 2x täglich 1 mg/kg KG Enoxaparin s.c., anti-Xa-Zielwert 4 h nach Gabe 0,6-1 IU/ml) durchgeführt werden.
- COVID-19-PatientInnen mit einer proximalen TVT oder PE sollen für zumindest 3 Monate therapeutisch antikoaguliert werden. Bei PatientInnen mit wiederkehrenden thromboembolischen Ereignissen unter therapeutischer Antikoagulation mittels LMWH kann eine Dosiserhöhung um 25% erwogen werden.
- Eine systemische Lysetherapie bei PatientInnen mit hämodynamisch wirksamer PE soll entsprechend üblicher Guidelines (siehe Referenzen) erfolgen.
- Internationale Guidelines sehen die Antikoagulation von ECMO-PatientInnen standardmäßig mit unfraktioniertem Heparin (UFH) vor, wobei die Datenlage hierzu beschränkt ist. Einzelne Zentren haben andere Antikoagulationsregimes (z.B. LMWH) beschrieben, die ebensogut zu funktionieren scheinen. Wir empfehlen, dass ECMO-Zentren bei der Behandlung von COVID-19-PatientInnen bereits etablierte Therapiestandards weiterverfolgen.

- Wir raten von der primären Verwendung von UFH zur Antikoagulation bei COVID-19-PatientenInnen ab. Ausnahme sind bereits bisher etablierte spezielle Situationen mit einer klaren Indikation zur Verwendung von UFH (z.B. Bridging-Situationen vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko). Manche Zentren verwenden hier mit guter Erfahrung Argatroban (CAVE Off-Label Use).
- Das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ist unter LMWH sehr unwahrscheinlich. Entsprechend den üblichen Guidelines soll bei einem Abfall der Thrombozyten der 4T-Score erhoben werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer HIT empfehlen wir als alternatives Antikoagulans auf der Intensivstation primär die Verwendung von Argatroban.
- Es existieren derzeit eine Reihe weiterer experimenteller Therapieansätze wie etwa die Substitution von Antithrombin, Protein C, Gabe von rekombinantem Thrombomodulin oder Verabreichung von Thrombozytenaggregationshemmern. Aufgrund der derzeit unklaren Datenlage können wir diesbezüglich keine Empfehlung aussprechen. PatientInnen sollten vor Verabreichung experimenteller Therapien in entsprechende klinische Studien eingeschlossen werden.

Blutungsmanagement

- Derzeit liegen keine Hinweise vor, dass COVID-19-PatientInnen ein grundsätzlich erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, wenngleich erste Publikationen mittlerweile auch für diese Patientengruppe das Blutungsrisiko bei medikamentöser Thromboseprophylaxe oder Antikoagulation darstellen. Der Großteil der IntensivpatientInnen benötigt keine chirurgischen Eingriffe die zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen würden. Im Rahmen der ECMO-Therapie spielen sowohl Blutungs- als auch thromboembolische Komplikationen eine große Rolle.
- Bei Auftreten von klinisch relevanten Blutungen ist ein Pausieren der medikamentösen Thromboseprophylaxe bzw. Antikoagulation - auch bei hohem Thromboembolierisiko - unumgänglich.
- Die Substitution von Blut- und Gerinnungsprodukten im Rahmen von klinisch relevanten Blutungen sollte den üblichen und hierfür etablierten Guidelines (siehe Referenzen) folgen.
- Die Verwendung von Tranexamsäure sollte nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung ausschließlich bei harter Indikation (Vorliegen einer Hyperfibrinolyse) erfolgen.
- In Anbetracht des potentiell erhöhten Thromboembolierisikos kommt bei blutenden PatientInnen einer point-of-care-gesteuerten zielgerichteten Substitution (vs. fixed-ratio Substitution) von Blut- und Gerinnungsprodukten ein besonderer Stellenwert zu.

Management der DIC

- Die Datenlage zur Assoziation von COVID-19 mit dem gehäuftem Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) ist unklar.
- Die Diagnose einer DIC sollte bei entsprechender Klinik anhand der etablierten Diagnosekriterien der ISTH erfolgen (z.B. DIC-Score ≥ 5).
- Bei Vorliegen einer DIC sollte die Therapie entsprechend publizierter Guidelines (z.B. ISTH, siehe Referenzen) erfolgen. Grundsätzlich spielt die Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung die wichtigste Rolle. Nicht-blutende PatientInnen mit einem primär thrombotischen Zustandsbild sollten präferentiell mit LMWH therapeutisch antikoaguliert werden.
- In Anlehnung an die DIC-Empfehlungen haben manche österreichische Zentren gute Erfahrungen mit der Substitution von Antithrombin und therapeutischer Antikoagulation bei isoliert erhöhten D-Dimer-Werten. Im Sinne einer Expertenmeinung kann ab einem 6-fach erhöhten D-Dimer-Wert (oberster Normwert als Referenz, CAVE nicht verwertbar nach rezenterem Trauma/Eingriff) bei niedrigem Blutungsrisiko folgendes Vorgehen erwogen werden:
 - Therapeutische Antikoagulation mittels LMWH (z.B. 2x täglich 1 mg/kg KG Enoxaparin s.c., anti-Xa-Zielwert 0,6-1 IU/ml) für 7 Tage
 - Antithrombinsubstitution (Ziel 60% Aktivität, 1 IE/kg KG entspricht ca. 1,5% Aktivitätserhöhung, langsame Bolusgabe als Kurzinfusion, CAVE keine überschießende Korrektur)
- Weitere österreichische Zentren haben bei isoliert erhöhten D-Dimer-Werten (ab 10-facher Erhöhung des obersten Normwertes, CAVE nicht verwertbar nach rezenterem Trauma/Eingriff) gute Erfahrung mit der primären Verwendung von Argatroban (Startdosis Perfusor i.v. ca. 0,4 mcg/kg/min, anti-IIa-Zielwert 0,3-0,6 IU/ml). CAVE Off-Label Use, nur für Zentren mit bereits vorhandener Routine in der Verwendung von Argatroban.

Derzeitiges Vorgehen unterschiedlicher österreichischer Zentren

- **Landeskrankenhaus Feldkirch**

- Intermittierende pneumatische Kompression
- LMWH "halbtherapeutisch" (2 x 0,5 mg/kg KG Enoxaparin s.c.) mit Kontrolle des anti-Xa-Zielbereichs von 0,2-0,4 IU/ml bei Niereninsuffizienz
- Antithrombinsubstitution mit Zielbereich > 60% AT-Aktivität
- Bei D-Dimer > 6fach oberer Normwert ohne rezentes Trauma primär therapeutische Antikoagulation für 7 Tage mittels LMWH (2 x 1 mg/kg KG Enoxaparin s.c.) mit Kontrolle des anti-Xa-Zielbereichs von 0,5-0,8 IU/ml bei Niereninsuffizienz

- **Medizinische Universität Innsbruck**

- LMWH s.c. entsprechend individuellem Risiko mit anti-Xa-Zielbereich 0,3-0,5 IU/ml
- Alternativ Argatroban kontinuierlich i.v. mit anti-IIa-Zielbereich 0,3-0,6 IU/ml
- ECMO: Initial UFH mit anti-Xa-Zielbereich 0,2-0,4 IU/ml, danach rasche Umstellung auf Argatroban mit anti-IIa-Zielbereich 0,2-0,5 IU/ml

- **Medizinische Universität Wien**

- Standardmäßig Hochrisikoprophylaxedosis LMWH (40 mg Enoxaparin s.c.)
- Gegebenfalls intermittierende pneumatische Kompression
- Bei Indikation zur therapeutischen Antikoagulation: 2 x 1 mg/kg KG Enoxaparin s.c. (UFH kann erwogen werden)
- ECMO: Antikoagulation mittels Enoxaparin oder UFH entsprechend Stationsstandard

Referenzen

1.) Internationale Guidelines zum Gerinnungsmanagement bei COVID-19:

Moore LK, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST. 2020; doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559

Bikdeli B, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. J Am Coll Cardiol. 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031

Casini A, et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. Swiss Med Wkly. 2020; doi: 10.4414/smw.2020.20247

Marietta M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). Blood Transfus. 2020; doi: 10.2450/2020.0083-20

Oudkerk M, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Radiology. 2020; doi: 10.1148/radiol.2020201629

Zhai Z, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. Thromb Haemost. 2020; doi: 10.1055/s-0040-1710019

Barnes G, et al. Thromboembolism and Anticoagulant Therapy During the COVID-19 Pandemic: Interim Clinical Guidance from the Anticoagulation Forum. J Thromb Thrombolysis. 2020; doi: 10.1007/s11239-020-02138-z

Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1111/JTH.14810

Oldenburg J, et al. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19). Abgerufen am 03.04.2020, von <http://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/04/GTH-Empfehlungen-COVID-19.pdf>

Hunt B, et al. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. Abgerufen am 04.04.2020, von <http://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>

2.) Weitere Referenzen:

Zagury-Orly I, et al. COVID-19 - A Reminder to Reason. N Engl J Med. 2020; doi: 10.1056/NEJMp2009405

Helms J, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020; doi: 10.1007/s00134-020-06062-x

Tang N, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020; 18:844-47

Han H, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1515/cclm-2020-0188

Tang N, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1111/JTH.14817

Lippi G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COV-ID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022

Lippi G, et al. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1055/s-0040-1709650

Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1111/JTH.14821

Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.

Guan WJ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

Duranteau J, et al. European Guidelines on Venous Thromboembolism Prophylaxis: Intensive Care. *EJA.* 2018; 35:142-6

S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Abgerufen am 04.04.2020, von <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>

Gratz J, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for anticoagulation during perioperative extracorporeal membrane oxygenation: A single center experience in 102 lung transplant patients. *Artif Organs.* 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1111/aor.13642

Spahn DR, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019; 23:98

Kozek-Langenecker S, et al. Management of severe perioperative bleeding. *EJA.* 2017; 34:332-95

Wada H, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:761-67