

Prevention of Deep Vein Thrombosis in COVID-19 Patients with Intermittent Pneumatic Compression (IPC) (Prävention tiefer Venenthrombosen bei COVID-19-Patienten mit

Dr. Rhys Morris*, Principal Clinical Scientist

University Hospital of Wales, Vereinigtes Königreich

*Arjo stellt dem Arbeitgeber von Dr. Rhys Morris Finanzmittel für wissenschaftliche Unterstützungsleistungen zur Verfügung.

Version 1.0
1. Juni 2020
Großbritannien

www.arjo.com
info@arjo.com

Die Coronavirus-Krankheit „Coronavirus Disease 2019“ (COVID-19) wird durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (Schweres Akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2) verursacht. Leichte Atemwegssymptome können zu akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und Lungenentzündung führen. Bei vielen Patienten mit schwerwiegenderen Symptomen¹ wurde eine Lungenthrombose oder -embolie (LE) festgestellt, und in mehreren Berichten wird auch auf eine tiefe Venenthrombose (TVT) verwiesen.

Erhöhtes TVT-Risiko bei COVID-19-Patienten

Eine Studie mit niederländischen Intensivpatienten mit COVID-19 ergab trotz pharmakologischer Thromboseprophylaxe eine Komplikationsinzidenz von 31 %, mit VTE von 27 % (CPTA oder Ultraschall).^{2,3} Eine weitere hat gezeigt, dass bis zu 42 % der Patienten nach 21 Tagen eine VTE hatten (59 % auf der Intensivstation, 9 % auf anderen Stationen).⁴ In Italien wurden thromboembolische Ereignisse bei 28 % der Intensivpatienten mit COVID-19 und bei 7 % der Patienten auf einer Allgemeinstation festgestellt.⁵ Ein stärker systematisch ausgerichtetes Ultraschall- und CT-Screening einer kleinen Gruppe (26) französischer Intensivpatienten mit COVID-19 ergab eine VTE-Rate von 69 %, mit einer höheren Inzidenz bei Patienten, die therapeutische Antikoagulanzen erhielten.⁶

Diese ersten Berichte deuten darauf hin, dass COVID-19-Patienten einem höheren Risiko für die Entwicklung einer TVT ausgesetzt sind. Allerdings seien auch Patienten – mit oder ohne Atemnotsyndrom –, die über längere Zeiträume auf Intensivstationen sind, einem höheren Risiko ausgesetzt, eine TVT zu entwickeln.⁷ Es scheint jedoch hinreichend Belege dafür zu geben, dass die TVT-Rate bei COVID-19-Patienten höher ist, als bei der Anwendung einer normalen pharmakologischen und mechanischen Prophylaxe in einer ähnlichen klinischen Umgebung zu erwarten wäre.²⁻⁶

Hämatologische Auswirkungen von COVID-19

Die schwere Erkrankung von COVID-19-Patienten in Verbindung mit Hypoxie und der starken Entzündungsreaktion erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten sich in einem hyperkoagulierbaren Zustand befinden und ein höheres TVT-Risiko haben.⁸ Bei

diesen Patienten wurde vom Auftreten einer disseminierten intravaskulären Koagulation (DIC)^{9,10} berichtet und allgemein erhöhten D-Dimere- und Fibrinogen-Werten.¹¹ In schweren Fällen wird auch von einem Zytokinsturm berichtet¹² sowie mikrovaskulären Thrombosen in der Lunge¹³. Die Gerinnsel in der Lunge könnten eher eine direkte Reaktion auf die alveoläre Entzündung sein, als eine von den unteren Gliedmaßen oder von einer anderen Stelle ausgehende Lungenembolie. Obwohl weiterhin Unsicherheit über den Thromboseprozess bei diesen Patienten besteht sowie darüber, ob die Gerinnselbildung in den Beinen direkt mit der gemessenen erhöhten LE-Rate zusammenhängt, ist es wahrscheinlich, dass zwischen den systemischen Veränderungen durch COVID-19 und den beobachteten hohen TVT-Raten ein Zusammenhang besteht.

Empfehlungen zur TVT-Prophylaxe

Die Prophylaxe für TVT und LE bei COVID-19-Patienten erfolgte anfänglich gemäß den Empfehlungen für die Intensivpflege, da erwartet wurde, dass diese Patienten einem höheren Risiko ausgesetzt sind.

- Die pharmakologische Prophylaxe beinhaltet niedermolekulares oder unfractioniertes Heparin⁸, wobei einige Zentren eine mittlere Intensitätsdosis (doppelte Dosis) oder eine therapeutische Dosis für die Prophylaxe¹⁴ verwenden.
- Die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) wird in den meisten aktuellen Richtlinien zur Prophylaxe bei COVID-19-Patienten empfohlen, die Details sind jedoch oft inkonsistent.
- Die American Society of Hematology¹⁴ empfiehlt IPK „bei Patienten, bei denen Antikoagulanzen kontraindiziert oder nicht verfügbar sind“, ermahnt jedoch zur Vorsicht bei der Kombination der pharmakologischen und mechanischen Prophylaxe.
- Die gemeinsame Empfehlung der International Society on Thrombosis and Haemostasis und anderer Vereinigungen⁸ besagt, dass „wenn pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist, sollte die mechanische VTE-Prophylaxe

(intermittierende pneumatische Kompression) bei immobilisierten Patienten in Betracht gezogen werden“.

- In einer Konsenserklärung im *Thrombosis and Haemostasis Journal*¹⁵ heißt es, dass empfohlen werde, die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) zur VTE-Prophylaxe bei kritisch kranken COVID-19-Patienten einzusetzen, und zwar „während der gesamten Verweildauer auf der Intensivstation“, aber auch, dass bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko nur physikalische Methoden nicht ausreichen sollten, um diese klinische Hyperkoagulabilität zu kontrollieren.
- In den Leitlinien der British Society of Haematology/Thrombosis UK heißt es: „Drug Interactions between antiviral treatments and direct oral anticoagulants, and the difficulty to maintain stable INRs in patients taking vitamin K antagonists while unwell, mean that patients on these drugs should be switch/bridged to low molecular weight heparins (LMWHs) or unfractionated heparins (UFH) with or without mechanical prophylaxis while unwell“ (Arzneimittelwechselwirkungen zwischen antiviralen Behandlungen und direkten oralen Antikoagulanzen sowie die Schwierigkeit der Erhaltung stabiler INR-Werte bei Patienten, die während der Erkrankung Vitamin K-Antagonisten erhalten, haben zur Folge, dass Patienten, unter dieser Medikation auf niedermolekulares Heparin (LMWH) oder unfraktioniertes Heparin (UFH) umgestellt werden sollten. Dies während der Erkrankung mit oder ohne mechanische Prophylaxe, und dass die mechanische Thromboseprophylaxe nur bei Blutungen oder dann, wenn die Zahl der Blutplättchen <30.000 beträgt, eingesetzt werden sollte¹⁶.

Es war nicht genügend Zeit vorhanden, um diese Prophylaxestrategien bei COVID-19-Patienten offiziell zu testen und die optimale prophylaktische Behandlung zu ermitteln. Daher basieren die Empfehlungen allesamt auf bestehenden Nicht-COVID-Nachweisen und dem besten aktuellen Verständnis der Auswirkungen der Erkrankung.

Anwendbarkeit der intermittierenden pneumatischen Kompression

Es liegen aktuell keine Belege dafür vor, dass sich der venöse Blutfluss in den Extremitäten von Patienten mit COVID-19 von dem anderer Patientengruppen unterscheidet. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es sich auf die Blutviskosität, den Blutdruck, die Herzfunktion oder andere hämodynamische Parameter auswirkt. Daher gibt es keinen Grund zu der Annahme, dass die IPK mehr oder weniger effektiv sein wird als bei anderen Patienten mit ähnlichem Schweregrad der Erkrankung.

Die Nachweise deuten darauf hin, dass COVID-19-Patienten einem höheren TVT-Risiko ausgesetzt sind. Es gibt gegenwärtig Methoden zur Bewertung des VTE-Risikos von Patienten, und COVID-19 kann als zusätzlicher Risikofaktor betrachtet werden. Bei Patienten, bei denen ein signifikantes Risiko festgestellt wird, gibt es derzeit keinen plausiblen Grund, warum die IPK nicht für die Prophylaxe verwendet werden sollte. Wenn die aktuellen Empfehlungen den Einsatz der IPK nahelegen, gibt es keinen Grund, warum diese aufgrund des Vorhandenseins einer COVID-19-Infektion ausgeschlossen werden sollte. Da es keine signifikanten Bedenken hinsichtlich Schäden oder Nebenwirkungen durch die IPK gibt, ist das Schlimmste, was durch sie zu erwarten ist, keine Veränderung zu erzielen. Eine Strategie, die IPK für alle COVID-19-Patienten in der Intensivpflege, aber auch für andere Patienten mit erhöhtem Risiko bereitzustellen, wäre also vernünftig. Die unteren Gliedmaßen von Intensivpatienten müssen engmaschig überwacht werden, da diese Patienten die Symptome von Extremitätenschmerzen, die durch eine TVT verursacht werden, nicht artikulieren können und sie eventuell über längere Zeiträume bettlägerig sind. Der COVID-19-Status hat jedoch keinen Einfluss auf diese Notwendigkeit.

Zusammenfassung

- COVID-19-Patienten sind wahrscheinlich einem höheren TVT-Risiko ausgesetzt als Nicht-COVID-19-Patienten
- COVID-19-Patienten auf Intensivstationen könnten ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung von TVT und LE haben

- Die intermittierende pneumatische Kompression wird für die TVT-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten, einschließlich Patienten mit COVID-19, empfohlen, insbesondere wenn ein Blutungsrisiko besteht
- Es gibt keinen Grund, die Verwendung der IPK auszuschließen, wenn ein Patient mit dem neuartigen Coronavirus infiziert ist.

Die klinische Verschreibung jeder Art von VTE-Prophylaxe ist letztlich eine medizinische Entscheidung des behandelnden Arztes basierend auf den individuellen Bedürfnissen des Patienten, seinen Risikofaktoren und einer Risiko-/Nutzenabwägung.

Quellen

1. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res.* 2020 Apr 11;190:58-59. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.011.
2. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Apr 10. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
3. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020 Apr 30. pii:S0049-3848(20)30157-2. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
4. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. doi: 10.1111/jth.14888.
5. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Alexia B, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Apr 23;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
6. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869.
7. Boddì M, Peris A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:167-181.
8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up [online veröffentlicht vor dem Druck, 15. April 2020]. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735-1097(20)35008-7. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031

9. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
10. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131-E134. doi:10.1002/ajh.25774
11. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation [online veröffentlicht vor dem Druck, 27. April 2020]. *Blood.* 2020;blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
13. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia, *The Lancet Rheumatology*, 2020. doi:10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
14. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology COVID-19 resources and VTE-anticoagulation. Washington (2020).
15. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C; Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21. doi: 10.1055/s-0040-1710019.
16. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. *Thrombosis UK* (25. März 2020).