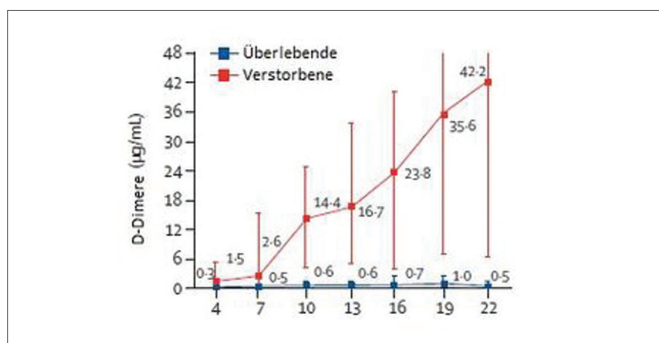


Corona & Co: Begünstigen Viren Thrombosen?

Der Lockdown in der Coronakrise wird sachte gelockert. Lehrer werden, um wieder unterrichten zu können, von der Aufsichtsbehörde gebeten, eine Risikoselbsteinschätzung vorzunehmen. Neulich wurde ich um Auskunft gebeten, in welchem Maße sich eine Faktor-V-Leiden-Mutation auf das Risikogeschehen auswirkt. Dass Viren eine Thromboseneigung hervorrufen können, ist gar nicht neu. Erste Daten und Empfehlungen der Fachgesellschaften (1,2) liegen nun auch für SARS-CoV-2 vor.

SARS-CoV-2

COVID-19-Patienten können eine übermäßige Gerinnungsaktivierung (d.h. erhöhte D-Dimere) entwickeln (3-5), was sich auf die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und Mortalität auswirkt. Ergänzt werden diese ersten Studien durch Berichte über gehäuftes Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) bei ambulanten und stationären COVID-19-Patienten. 184 kritisch erkrankte Patienten einer holländischen Studie zeigten eine kumulative Inzidenz thromboembolischer Komplikationen von 31% (27% venös, 4% arteriell) über einen medianen Beobachtungszeitraum von 7 Tagen, trotz standardmäßiger Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH)(6). In einer chinesischen Studie mit 81 Intensivpatienten wurde in einem Viertel der Fälle eine VTE beobachtet (7). In einer Analyse von 449 Patienten mit schwerer COVID-19 wurde dargelegt, dass Subgruppen von Patienten mit septischer Koagulopathie (definiert durch Thrombozytenzahl, Quick, SOFA-Score) oder mit deutlich erhöhten D-Dimeren (>6-Fache des oberen Referenzwertes) von einer prophylaktischen Antikoagulation von >7 Tagen profitieren (siehe auch Abb. (8), entnommen Trillium Newsletter v. 24.04.20). Die 28-Tages-Mortalität sank bei D-Dimeren >6-Fache des oberen Referenzwertes (>3000 ng/ml) signifikant von 52,4% auf 32,8%, wurden Patienten mit Clexane 40mg oder 60mg bzw. 10-15000 Einheiten unfractionierten Heparins pro Tag behandelt (9).



Die GTH, die Fachgesellschaft für Gerinnungsstörungen im deutschsprachigen Raum, spricht sich für folgende Empfehlungen aus (2):

» Bei allen Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion sollte die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe mit NMH, unabhängig von der Hospitalisierung, fortlaufend geprüft und großzügig gestellt werden.

- » Bei Indikation zur Thromboseprophylaxe sollte NMH in einer für den Hochrisikobereich zugelassenen Dosierung verabreicht werden.
- » Eine Bestimmung der D-Dimere ist bei Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion und akuten Krankheitssymptomen sinnvoll. Bei deutlich erhöhten D-Dimeren (>1500 ng/ml) ist eine medikamentöse Prophylaxe indiziert. Es sollte dann auch, unabhängig von der Krankheits symptomatik, eine stationäre Aufnahme zur Überwachung erwogen werden.
- » Alle hospitalisierten Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion sollten in Abwesenheit von Kontraindikationen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten.
- » Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. BMI >30 kg/m², stattgehabte VTE, aktive Krebserkrankung, bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und/oder bei einem raschen Anstieg der D-Dimere sollte unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und Blutungsrisiko eine intensivierte Thromboseprophylaxe erwogen werden (z.B. NMH in halbtherapeutischer Dosierung).
- » Bei klinischem Verdacht auf eine VTE, z.B. akute Zunahme der Dyspnoe, massiver Anstieg der D-Dimere) sollte die Indikation zur bildgebenden Diagnostik großzügig gestellt werden.
- » Fortlaufende Überwachung hospitalisierter Patienten anhand D-Dimeren, Quick, Thrombozytenzahl, Fibrinogen und Antithrombin.
- » Thrombozytopenie, verlängerte aPTT oder verminderter Quick stellen ohne Vorliegen von Blutungssymptomen keine Kontraindikation zur Durchführung einer medikamentösen VTE-Prophylaxe dar.
- » Bei fortbestehender Immobilität, hoher entzündlicher Aktivität oder anderen Risikofaktoren ist nach Entlassung aus der stationären Behandlung eine prolongierte ambulante Prophylaxe sinnvoll.

Zur ECMO-Behandlung siehe dort (2).

Human immunodeficiency virus (HIV)

Viele epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen venöser Thromboembolie und HIV-Infektion, die Häufigkeit schwankt zwischen 0,19 und 7,63 %/Jahr. Die Inzidenz ist somit 2- bis 10-Fach höher als in der Allgemeinbevölkerung (10). 2010 fanden Rasmussen et al. ein Fünfjahresrisiko von 8% bei drogenabhängigen HIV-Infizierten, 1,55% bei nicht-drogenabhängigen Infizierten, im Vergleich hierzu 0,3% in der Vergleichskohorte (11). Einige charakteristische Risikofaktoren kristallisierten sich mit der Zeit heraus: Neben Drogenmißbrauch (s.o.) scheint Alter im besonderen Maße ein Risiko zu sein. Das mediane Alter ist 40 zum Zeitpunkt der VTE, d.h. 20 Jahre weniger als bei Nicht-Infizierten (z.B.12). Hintergrund ist ein „vorzeitiges Altern“ in Folge der Immundefizienz und Inflammation. Eine HIV-Infektion kann einen Zustand der Übergerinnbarkeit hervorrufen. Am häufigsten wird ein vermindertes Protein S beobachtet, zwischen 27% und 76% d.F. (z.B. 13,14). Dahinter mögen eine verminderte Lebersyntheseleistung, Antikörper gegen Protein S, Antiphospholipidantikörper (die die Messung verfälschen) oder auch präanalytische Unzulänglichkeiten stehen. Funderburg et al. fanden im Blut HIV-infizierter Personen einen hohen Anteil von Monozyten, die tissue factor exprimierten (15). Die Expression von tissue factor korreliert mit dem D-Dimer-Spiegel (16). Die Anzahl an CD4+-Zellen zum Zeitpunkt der Thrombose war von großer Vorhersagekraft. Opportunistische Infektionen wie Cytomegalovirus (s.u.) oder die HIV-assoziierte Malignität spielen eine nicht unwesentliche Rolle (10).

Cytomegalovirus (CMV)

Neben HIV ist CMV das zweite Virus, dessen Thromboserisiko gut bekannt ist. Eine Literaturübersicht fasst 28 immunkompetente Patienten mit VTE während einer akuten CMV-Infektion zusammen (17). Fieber und Bauchschmerzen treten häufig auf, Abgeschlagenheit kaum. Zwischen 1,9% und 9,1% der Patienten, die aufgrund einer VTE hospitalisiert wurden, hatten gleichzeitig eine akute CMV-Infektion. Justo et al. untersuchten auch immunkompromittierte Patienten mit akuter CMV-Infektion (18). Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie waren häufiger in immunkompromittierten Patienten, abdominelle

Thrombosen bei immunkompetenten Patienten zu diagnostizieren. Aber nicht nur die primäre Infektion, sondern auch die wiederkehrende Infektion scheint für das Thrombosegeschehen von Bedeutung zu sein. Schimanski et al. untersuchten CMV-IgG-Titer und auch CMV-IgG-Avidität und -DNA bei 166 Thrombopatienten bzw. Kontrollen (19). Nicht nur fanden sich CMV-IgG häufiger in Thrombopatienten, auch der mediane Titer war signifikant höher (89,4 AU/ml vs. 1,8 AU/ml). Avidität und DNA unterschieden sich nicht.

Die plausibelste Erklärung scheint die Entwicklung von Antiphospholipidantikörpern als Antwort auf die CMV-Infektion zu sein (20). So wird postuliert, daß ein CMV-Peptid eine analoge Struktur wie β 2-Glycoprotein I aufweist. Antikörper gegen dieses Peptid binden auch an endothelständiges β 2-Glycoprotein I, was die Koagulationskaskade auslösen würde (21,22).

.. und andere Viren

Auch eine HCV-Infektion scheint in einem, wenn auch schwachen Zusammenhang mit VTE zu stehen. Eine Metaanalyse zeigte ein relatives Risiko von 1,38 (95% KI 1,08-1,77, 23). Unklar bleibt, inwieweit sich hier die eine beeinträchtigte Leberfunktion auswirkt. Thrombosen werden bei primärer Varizellen-zoster-Virus-Infektion beobachtet (z.B. 24). Dies trifft ebenso für Patienten mit einem schweren ARDS aufgrund des H1N1-Influenzavirus zu (25). 19% der Zika- und 64% der Chikungunya-Virus-Infektionen einer Studie wiesen deutlich erhöhte D-Dimer-Werte auf, wobei eine Assoziation dieser Virusinfektionen mit dem Thromboserisiko noch nicht aufgezeigt werden konnte (26).

Stellt Faktor-V-Leiden ein besonderes Risiko im Zusammenhang mit COVID-19 dar? Faktor-V-Leiden kann zweifelsohne die Gerinnung aktivieren, höhere D-Dimer-Werte werden immer wieder beobachtet, aber nicht in dem Ausmaß wie während eines schweren COVID-19-Verlaufs. Die Genveränderung dürfte bei schwer Erkrankten eine eher untergeordnete Rolle spielen. Gemäß den Empfehlungen der GTH ist bei Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe großzügig zu stellen.

Literatur

1. Thachil et al. ISTH interim guidance on recognition and management in COVID-19. doi:10.1111/JTH.14810.
2. GTH 21.04.20. Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19).
3. Guan et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 (Epub ahead of print)
4. Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
5. Tang et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. JTH 2020 (Epub ahead of print).
6. Klok et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020 (Epub ahead of print)
7. Cui et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. JTH 2020 (Epub ahead of print).
8. Zhou et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054-62.
9. Tang et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus pneumonia disease 2019 patients with coagulopathy. JTH 2020 (Epub ahead of print).
10. Bibas et al. HIV-Associated venous thromboembolism. Mediterr J Hematol Infect Dis 2011;3:e2011030, DOI 10.4084/MJHID.2011.030.
11. Rasmussen et al. HIV and risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide population-based cohort study. HIV Med. 2011;12:202-10.
12. Copur et al. HIV infection is a risk factor for venous thromboembolism. AIDS Patient Care STDS. 2002;16:205-9.
13. Lapeyrolle et al. Protein S deficiency and HIV infection. N Engl J Med 1991;324:1220.
14. Lijfering et al. Absolute risk of venous and arterial thrombosis in HIV-infected patients and effects of combination antiretroviral therapy. JTH 2006;4:1928-30.
15. Funderburg et al. Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. Blood 2010;115:161-7.
16. Garcia et al. Immune modulators and treatment interruption. Curr Opin HIV/AIDS 2008;3:124-130.
17. Kelkar et al. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection. Medicine (Baltimore) 2017;96:e9336.
18. Justo et al. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. Eur J Intern Med 2011;22:195-9.
19. Schimanski et al. Cytomegalovirus infection is associated with venous thromboembolism of immunocompetent adults – a case-control study. Ann Hematol 2012;91:597-604.
20. Uthmann, Gharavi. Viral infections and antiphospholipid antibodies. Semin Arthritis Rheum 2002;31:256-63.
21. Gharavi et al. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. Arthritis Rheum 2002;46:545-52.
22. De Groot, Urbanus. The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I. Blood 2012;120:266-74.
23. Wijampreecha et al. Hepatitis C virus infection and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol 2017;16:514-520.
24. Khan et al. Cerebral venous thrombosis and acute pulmonary embolism following varicella infection. EJCRI 2019;6:doi:10.12890/2019_001171.
25. Obi et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2019;7:317-324.
26. Ramacciotti et al. Zika and Chikungunya virus and risk for venous thromboembolism. Clinical and Applied Thromb/Haemostasis 2019;25:1-5.