

Antikoagulation versus Standardprophylaxe

Therapeutische Heparin-Antikoagulation bei nicht kritisch Kranken mit COVID-19 vorteilhaft

Hintergrund und Fragestellung: Thromboembolische Ereignisse sind bei COVID-19 häufig und tragen zur Mortalität bei [1]. Kann eine therapeutische Antikoagulation im Vergleich mit einer Standard-Thromboseprophylaxe das Outcome nicht kritisch kranker hospitalisierter COVID-19-Patienten verbessern?

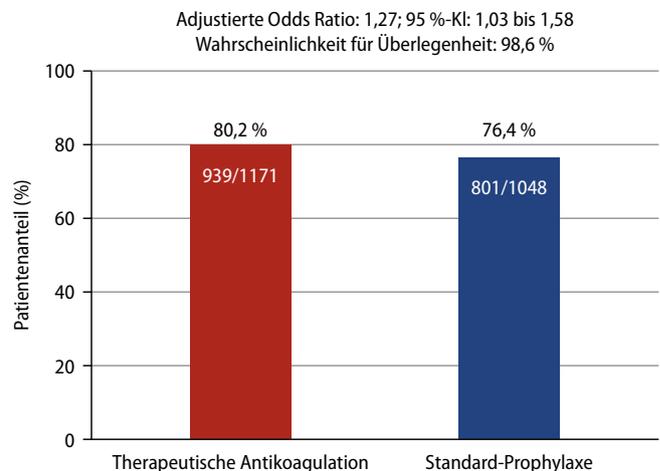
Patienten und Methoden: In eine multizentrische offene Studie wurden 2.219 hospitalisierte, nicht kritisch kranke COVID-19-Patienten aufgenommen. „Nicht kritisch krank“ wurde definiert, wenn bei Aufnahme außer Sauerstoffgabe keine Form der Organunterstützung (Atemhilfe, Katecholamine etc.) benötigt wurde. Diese Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine erhielt eine therapeutische Antikoagulation, die andere eine Standard-Thromboseprophylaxe, jeweils mit Heparin. Es erfolgte eine Untergruppierung anhand hoher, niedriger oder unbekannter D-Dimer-Werte. Der primäre Endpunkt war die Zahl an Tagen ohne Organunterstützung bis Tag 21. Die Ergebnisse wurden mittels Bayesscher Statistik ermittelt.

Ergebnisse: Die Studie wurde nach einer regulären Zwischenanalyse beendet, da prädefinierte Kriterien für die Überlegenheit der Voll-Antikoagulation erfüllt wurden. Bei nicht kritisch kranken COVID-19-Patienten erhöhte eine therapeutische Antikoagulation mit 98,6%iger Wahrscheinlichkeit die Zahl der Tage

ohne Organunterstützung. Zudem überlebten in dieser Gruppe 4% mehr Patienten ganz ohne Organunterstützung (95%-KI, 0,5–0,72). Im genannten Patientenkollektiv war die Voll-Antikoagulation mit hoher Wahrscheinlichkeit der Thromboseprophylaxe überlegen – unabhängig vom D-Dimer-Level. Der Effekt

Originalie

ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802



1 Anteil an nicht kritisch kranken COVID-19-Patienten, die bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ohne Organunterstützung überlebten. Nach [7].

war etwas höher in der Gruppe mit hohen (97,3%) oder unbekanntem D-Dimeren (97,3%) im Vergleich zur Gruppe mit niedrigen D-Dimeren (92,9%).

In beiden Gruppen kam die Mehrheit der Patienten ohne Organunterstützung aus, daher unterschied sich die mediane Zahl an Tagen nicht (beide 22). Zum Auftreten von relevanten Blutungen mit einer therapeutischen Antikoagulation kam es in 1,9% vs. 0,9% mit einer Thromboseprophylaxe.

Schlussfolgerung: Für nicht kritisch kranke COVID-19-Patienten erhöht eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin die Wahrscheinlichkeit, dass keine Form der Organunterstützung benötigt wird.

– **Kommentar** von Dr. Ann-Kathrin Müller und Prof. Dr. Stephan Sorichter

Cave: Bei Intensivpatienten funktioniert das so nicht

Die therapeutische Antikoagulation mit Heparin wird in dieser Studie im Hinblick auf ihren rein präventiven Nutzen in Bezug auf Gesamtl mortalität und Reduktion von organunterstützenden Maßnahmen an einem Patientenkollektiv untersucht, das ansonsten keine andere Indikation zur Voll-Antikoagulation hat. Die Autoren konnten zeigen, dass diese Strategie bei nicht intensivpflichtigen COVID-19-Patienten das absolute Krankenhausüberleben ohne Organunterstützung steigert. Der Effekt war unabhängig vom D-Dimer-Level. In einer Parallelanalyse wurde derselben Fragestellung an einem intensivpflichtigen

Patientenkollektiv mit COVID-19 nachgegangen [2]. Für diese Gruppe war die therapeutische Antikoagulation im Vergleich zur Standard-Thromboseprophylaxe von Nachteil. Als Grund für diesen Unterschied wird hypothetisiert, dass bei Intensivpatienten die systemische Inflammation und Gerinnungsaktivierung durch SARS-CoV-2 zu fortgeschritten ist und zu viele Faktoren involviert sind, sodass die alleinige Hemmung der Antithrombin-Wirkung mit Heparin nicht reicht [3, 4].

Eine potenzielle Limitation dieser Studie ist das offene Design ohne Verblindung. Zudem war das Randomisierungs-

Konzept der drei rekrutierenden Studienplattformen leicht unterschiedlich [5]. Ein Schwachpunkt ist zudem, dass die Dosierung der Antikoagulantien nicht einheitlich, sondern entsprechend der lokalen Klinikstandards erfolgte. Außerdem wurden während der Studie in Großbritannien die Empfehlungen zur Dosierung geändert, sodass 27% der Thromboseprophylaxe-Gruppe intermediäre Heparin-Dosierungen erhielten. Beides stellt ein potenzielles Bias dar.

Dennoch liefern die referierte Studie sowie die Parallel-Studie [6, 7] wertvolle Erkenntnisse, die in der aktualisierten S3-Leitlinie zur Behandlung von stationären COVID-19-Patienten berücksichtigt werden [8]: Bei nicht kritisch Kranken kann eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin nun erwogen werden, nach Abwägung des Risikos für einen schweren Verlauf und des Blutungsrisikos.

Bei Intensivpatienten mit COVID-19 soll die therapeutische Antikoagulation jedoch explizit nur bei gesicherter, spezifischer Indikation erfolgen.

Literatur

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40
2. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with Heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:777-89
3. Buijssers B et al. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine*. 2020;59:102969. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102969>
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8
5. ATTACC, ACTIV-4a und REMAP-CAP
6. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89
7. Research Summary Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill and Noncritically Ill Patients with COVID-19; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417> and <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
8. Kluge S, Janssens U, Welte T et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF-Register 113/001. Oktober 2021



Dr. med. Ann-Kathrin Müller

Klinik für Innere Medizin / Pneumologie
Artemed Klinikum St. Josefskrankenhaus
Sautierstraße 1
79104 Freiburg im Breisgau
pneumologie@rkk-klinikum.de



Prof. Dr. med. Stephan Sorichter

Chefarzt Klinik für Innere Medizin /
Pneumologie
Artemed Klinikum St. Josefskrankenhaus
Sautierstraße 1
79104 Freiburg im Breisgau
pneumologie@rkk-klinikum.de

Pneumonie versus unterer Atemwegsinfekt

Hilft Procalcitonin-Test bei Atemwegsinfekten, eine Antibiotika-Therapie zu vermeiden?

Fragestellung: Kann eine Point-of-care-Testung (POCT) auf Procalcitonin (PCT) und eine Sonografie der Lunge bei Patienten mit Infekten der unteren Atemwege die Antibiotikaverordnungen reduzieren, ohne die Patientensicherheit zu gefährden?

Originalie

Lhopittallier L, Kronenberg A, Meuwly JY et al. Procalcitonin and lung ultrasonography point-of-care testing to determine antibiotic prescription in patients with lower respiratory tract infection in primary care: pragmatic cluster randomised trial. *BMJ*. 2021; <https://doi.org/10.1136/bmj.n2132>

Hintergrund: Procalcitonin (PCT) ist ein Marker für bakterielle Infektionen. Er hilft, bakterielle und virale Infektionen zu differenzieren. Ein Infekt der unteren Atemwege ist einer der häufigsten Gründe für die Vorstellung beim Allgemeinmediziner. Er führt häufig zur Verschreibung von Antibiotika, was nur bei einer Pneumonie in-

diziert ist. Es wird nach Möglichkeiten gesucht, unnötigen Antibiotikaeinsatz zu vermeiden.

Patienten und Methoden: Es handelt sich um eine clusterrandomisierte, kontrollierte Studie in 60 Schweizer Hausarztpraxen. Das Studiendesign hat die Praxen in drei Gruppen randomisiert (usual care versus PCT versus PCT + Lungensonografie). Teilnehmende Patienten hatten akuten Husten sowie ein weiteres klinisches Zeichen einer Pneumonie. Insgesamt wurden in die Studie 469 Patienten (mittleres Alter 53 Jahre; 59% weiblich) aus 60 Praxen einbezogen. Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten mit Antibiotikaverschreibung an Tag 28 aufgrund einer Infektion der unteren Atemwege.

Ergebnisse: Das PCT lag bei 10% der Patienten in der PCT-Gruppe und bei 6% in der PCT+ Sonografie-Gruppe über 0,25 g/L. Der Anteil an Antibiotikaverschreibungen an Tag 28