

Thrombotische Komplikationen bei SARS-CoV-2-Infektion

Ischämischer Schlaganfall nach Thrombolysse einer Lungenembolie im Rahmen von COVID-19

Marilène Franchitti^{a*}, dipl. Ärztin; Dr. med. Anouk Grandjean^{a*}; Jean-Christophe Laurent^b, dipl. Arzt

Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois (eHnv), Yverdon-les-Bains: ^a Service d'anesthésiologie, ^b Service de médecine interne

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 6 in dieser Ausgabe.

Hintergrund

Im Verlauf der derzeitigen Pandemie durch SARS-CoV-2, das für die COVID-19-Erkrankung verantwortlich zeichnet, sind zahlreiche Fragen zur Versorgung der Patientinnen und Patienten aufgetreten. Eine Aktualisierung und ein regelmässiger Austausch der Erkenntnisse auf nationaler und internationaler Ebene bildeten die Grundlage für die Wissenserweiterung und die Verbesserung der Patientenversorgung. Eines der Phänomene, das in den letzten Wochen festgestellt wurde und zu einem Wechsel im Patientenmanagement geführt hat, ist der stark prothrombotische Zustand der mit diesem Virus infizierten Personen. Im folgenden klinischen Fallbeispiel beschreiben wir die thrombotischen Komplikationen eines aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion intubierten Patienten.

Fallbericht

Anamnese

Ein 72-jähriger Patient, der an arterieller Hypertonie und insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes leidet und bei dem 2016 eine posttraumatische Lungenembolie aufgetreten ist, wird aufgrund eines plantaren Malum perforans hospitalisiert. Dieses wird chirurgisch saniert und es erfolgen eine antibiotische Therapie sowie eine antithrombotische Standardprophylaxe mit Enoxaparin 40 mg 1x/Tag subkutan (gewichtsadaptiert für 98 kg). Während des Spitalaufenthalts treten beim Patienten Fieber und Husten auf. Angesichts der Coronavirus-Pandemie wird ein Rachenabstrich durchgeführt, der positiv ausfällt. Der Patient entwickelt eine Hypoxämie, die eine Sauerstofftherapie mit 10 l/min per Maske erfordert, weshalb er auf die Intensivstation verlegt wird.

Status und Befunde

Bei Aufnahme in die Intensivstation weist der Patient eine respiratorische Insuffizienz mit schwerer Hypox-

ämie auf, die einer Intubation bedarf. Das Thorax-Röntgen zeigt beidseitige pulmonale Infiltrate und Transparenzminderungen, die mit einem akuten Lungenversagen («acute respiratory distress syndrome» [ARDS]) im Rahmen von COVID-19 kompatibel sind.

In der Folge weist der Patient eine persistierende hämodynamische Instabilität auf. Im EKG findet sich eine T-Inversion in den rechtspräkordialen Ableitungen, gefolgt von einem Rechtsschenkelblock.

Die Bestimmung der Troponin-Konzentration ergibt eine deutliche Erhöhung mit steigender Tendenz. Die Echokardiographie zeigt ein Cor pulmonale mit Zeichen einer ausgeprägten pulmonalen Hypertonie sowie eine Dilatation und schwere Dysfunktion des rechten Ventrikels. In der Farb-Doppler-Echokardiographie findet sich keinen Hinweis auf ein Foramen ovale; angesichts der hämodynamischen Instabilität wird auf eine Mikrobubbles-Untersuchung (kontrastmittelunterstützte Echokardiographie) verzichtet.

Diagnose und Behandlung

Ungeachtet der Intubation und der optimalen lungenprotektiven Beatmung (bei gleichzeitiger Sedierung und Curarisierung) weist der Patient eine persistierende Hypoxämie sowie eine Verstärkung der hämodynamischen Instabilität auf, die eine aminerge Unterstützung mit Noradrenalin und Dobutamin erfordert. Aufgrund des Cor pulmonale, der erhöhten Troponin-Konzentration und der EKG-Veränderungen vermuten wir eine Lungenembolie. Die CT-Angiographie bestätigt das Vorliegen von Lungenembolien (rechts lobär und links plurisegmental) und zeigt die für eine SARS-CoV-2-Infektion typischen Infiltrate (Abb. 1). Aufgrund dieser Befunde beginnen wir eine Antikoagulation mit intravenösem unfractioniertem Heparin in therapeutischer Dosierung. Ziel ist eine gegenüber dem Normalwert des Patienten auf das 2,5-Fache verlängerte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Die mechanische lungenprotektive Beatmung in Bauchlage verbessert den Gasaustausch nicht (PaO₂/



Marilène Franchitti



Anouk Grandjean

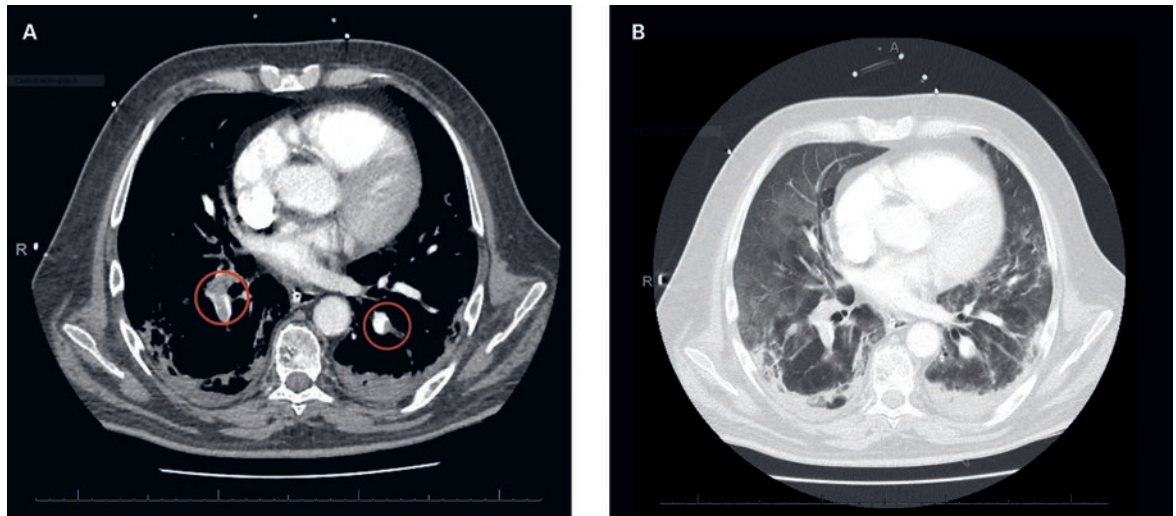


Abbildung 1: CT-Angiographie des Thorax, Axialschnitte: **A)** Lungenembolien (rechts lobär und links plurisegmental; Kreise). **B)** Milchglasartige Lungeninfiltrate mit COVID-19-typischen peripheren Verdichtungen.

FiO₂-Quotienten zwischen 50 und 60 mm Hg). Auch der hämodynamische Zustand des Patienten verschlechtert sich, wobei der Herzindex sinkt und folglich eine Verstärkung der aminergen Unterstützung nötig ist. Im Kontext dieses kardiogenen Schocks und bei Fehlen von Kontraindikation wird eine Thrombolyse mit Tenecteplase 10 000 U eingeleitet und die therapeutische Antikoagulation fortgesetzt.

Verlauf

Infolge der thrombolytischen Therapie verbessern sich die Ventilationsquotienten und die Hämodynamik stabilisiert sich.

Am vierten Tag nach der Thrombolyse treten – bei wirksamer Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (aPTT im Zielbereich) – eine Anisokorie sowie eine Bradykardie mit ventrikulären Extrasystolen auf. Bei Verdacht auf eine hämorrhagische Komplikation infolge der Thrombolyse erfolgt ein Schädel-CT. Unerwartet sind dabei rechtsseitig ein ausgedehnter ischämischer Insult bei vollständiger Okklusion der Arteria cerebri media sowie Anzeichen einer Einklemmung festzustellen (Abb. 2).

Angesichts der Ausdehnung der Ischämie wird entschieden, die Behandlung abzubrechen. Der Patient verstirbt einige Stunden später.

Diskussion

Wir beschreiben den Fall eines Patienten, der im Rahmen eines COVID-19-bedingten ARDS auf der Intensivstation intubiert wird und nacheinander zwei thromboembolische Ereignisse erlitten hat. Das zweite Ereignis, ein massiver ischämischer Insult, tritt unter einer wirksamen therapeutischen Antikoagulation im

Verlauf der intravenösen Thrombolyse einer Lungenembolie auf.

Laut Fachliteratur, die bisher über die durch das neue Coronavirus SARS-CoV-2 ausgelöste Pandemie erschienen ist, scheint COVID-19 mit einem stark prothrombotischen Zustand und somit einem erhöhten Risiko arterieller und venöser Thrombosen einherzugehen [1]. Bei bis zu 30% der Intensivpatientinnen und -patienten tritt eine thromboembolische Komplikation auf, die Mehrheit davon entfällt auf Lungenembolien (16–25%) [2, 3]. In 5–9% der Fälle werden ischämische Schlaganfälle beschrieben [3, 4]. Diese thromboembolischen Komplikationen sind von einer hohen Mortalität gekennzeichnet und treten ungeachtet einer prophylaktischen Antikoagulation auf [2].

Eine im chinesischen Wuhan durchgeführte Beobachtungsstudie weist auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem bei Spitaleintritt erhöhten D-Dimer-Wert (>1000 ng/ml) und einer erhöhten Mortalität während der Hospitalisation hin [5]. Aus den genannten Gründen wäre es naheliegend, die thromboembolische Prophylaxe intensivieren zu wollen, doch bisher liegt keine prospektive Studie zur Stützung dieser Hypothese vor.

Die Ursache dieses prothrombotischen Zustands ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings scheint das Vorliegen einer starken Entzündung, schweren Hypoxämie und Störung des Gerinnungssystems eine wichtige Rolle zu spielen [4]. Beispielsweise wurden Fälle von Patienten beschrieben, bei denen Antiphospholipid-Antikörper nachgewiesen wurden [6]. Jüngste Publikationen verweisen zudem auf eine endotheliale Dysfunktion als Schlüsselfaktor einer mikrovaskulären Dysfunktion und somit einer Vasokonstriktion und Verstärkung des prothrombotischen Zustands [7].

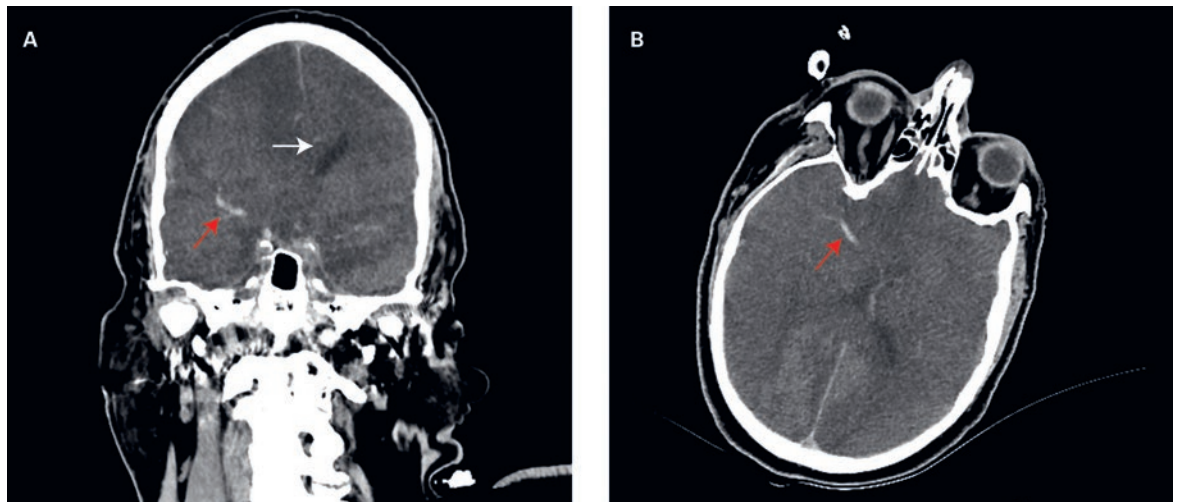


Abbildung 2: Natives Computertomogramm im Frontal- (A) und Axialschnitt (B). Darstellung eines hyperdensen Mediazeichens rechts als Frühzeichen einer Thrombose der Arteria cerebri media (rote Pfeile). Im Frontalschnitt Entdifferenzierung von weisser und grauer Substanz, was auf eine ausgedehnte Nekrose mit Hirnödem hindeutet. Anzeichen einer Einklemmung mit Verlagerung der Medianlinie und Laminierung des rechten Seitenventrikels (weisser Pfeil).

Die bei COVID-19-Patientinnen und -Patienten beobachtete Hyperkoagulabilität führte zur Ausarbeitung von Empfehlungen, die eine prophylaktische Antikoagulation in höherer Dosierung als üblich nahelegen [8], in Abhängigkeit vom Vorliegen bestimmter Risikofaktoren oder einer beträchtlichen Hyperkoagulabilität unter Umständen auch in therapeutischer Dosierung [9]. Interessanterweise wurde während der SARS-CoV-1-Epidemie 2004 ein ähnliches Phänomen beschrieben [10].

Im vorgestellten Fall ist es aufschlussreich, dass sich der Gasaustausch in der Folge der Thrombolyse verbesserte. Es ist offensichtlich, dass die Beseitigung des pulmonalen Thrombus ein wichtiger Faktor ist, doch lässt sich die Frage aufwerfen, ob nicht eine Wirkung auf allfällige Mikrothromben in peripheren Bereichen der Lungengefässe besteht [11].

Auch wenn manche auf eine durch einen Beobachtungsfehler bedingte Verzerrung hinweisen, scheint es in der Tat, dass COVID-19 mit einem stark prothrombotischen Zustand einhergeht, sogar im Vergleich zu Fällen von ARDS anderer Ursache [2]. Dies verdeutlicht die

Folge thromboembolischer Ereignisse bei unserem Patienten, bei dem ungeachtet einer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung ein Ereignis auftrat. Zu erwähnen ist, dass der Patient aufgenommen wurde, bevor die genannten Empfehlungen zur prophylaktischen Antikoagulation erschienen sind, und mit einer standardmässigen Thromboseprophylaxe behandelt wurde. Da die Bestimmung der gerinnungsfördernden Faktoren wie Fibrinogen und der D-Dimere, die uns zur Erhöhung der Dosierung der prophylaktischen Antikoagulation veranlassen hätten können, noch nicht Teil der Leitlinien waren, wurden diese bei der Aufnahme des Patienten nicht gemessen. Beim Auftreten der Lungenembolie beruhte die Diagnose vor allem auf klinischen Hinweisen, während die gerinnungsfördernden Faktoren nicht bestimmt wurden. Allerdings trat der ischämische Insult ungeachtet der sorgfältigen therapeutischen Antikoagulation auf. Zu bedenken gilt, dass eine paradoxe Embolie bei offenem Foramen ovale in Ermangelung einer Mikrobläschen-Untersuchung nicht gänzlich auszuschliessen ist. Dies bekräftigt die Wichtigkeit einer prophylaktischen Antikoagulation mit gemäss den Kriterien erhöhter oder therapeutischer Dosierung [9] sowie der klinischen Überwachung und Früherkennung thromboembolischer Komplikationen.

Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. J. Gaude, Radiologie, Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois, Yverdon-les-Bains, für die Zuverfügungstellung der Bilder.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08652>.

Korrespondenz:

Dr. med. Marilène Franchitti
Service d'anesthésiologie
Etablissements Hospitaliers
du Nord Vaudois (eHnv)
Rue d'Entremonts 11
CH-1400 Yverdon-les-Bains
marilene.franchitti[at]
ehnv.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die aktuell verfügbaren Daten weisen auf die Existenz eines stark prothrombotischen Zustands im Verlauf von COVID-19 hin.
- Eine verstärkte Thromboseprophylaxe oder gar eine Antikoagulation sind möglicherweise angezeigt, allerdings müssen diese Strategien noch in prospektiven Studien untersucht werden. Diesbezüglich haben diverse Fachgesellschaften Empfehlungen herausgegeben.
- Das Auftreten ischämischer Ereignisse darf bei COVID-19-Patientinnen und -Patienten nicht unterschätzt werden, auch wenn eine wirksame Antikoagulation eingeleitet wurde.