

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

**Prof. Dr. Christian Karagiannidis,**

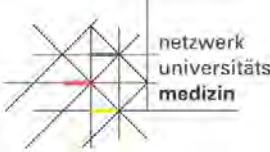
Universität Witten-Herdecke, Department für Humanmedizin

Interessenskonflikte: keine

**Dr. Stephanie Weibel,**

Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie

Interessenskonflikte: keine



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## Thromboembolische Ereignisse sind eine häufige Komplikation bei COVID-19



### Standardisierte Thromboembolieprophylaxe

- ▶ Evidenz: keine spezifischen RCTs zur VTE-Prophylaxe bei COVID-19 Patienten
- ▶ Empfehlung: basiert auf der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie

#### **EMPFEHLUNG 19A (EK, bestätigt 09/2021):**

Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung kommen. ↑↑

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
Universitäts-  
klinikum  
Würzburg

**Prof. Dr. C.**  
Karagiannidis  
Universität  
Witten-  
Herdecke

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation



## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: halbtherapeutische Antikoagulation



► Evidenz: 2 RCTs (bis 01.09.2021)

Studien	Studiendesign	Patienten (n, randomisiert)	Setting / Krankheitsschwere nach WHO-Skala (1-10)	Intervention	Comparator
<b>INSPIRATION</b>	RCT, open-label, multi-centre	600	ICU WHO 5-9, davon 45% WHO 5	<b>Enoxaparin 1 mg/kg OD</b> sc für 30 Tage; gewichts- und CrCl-adaptiert	Standardisierte Thromboprophylaxe mit <b>Enoxaparin 40 mg OD</b> ; gewichts- und CrCl-adaptiert
<b>Perepu 2021</b>	RCT, multi-centre, open-label	173	Hospitalisiert + mod. ISTH Overt DIC score $\geq 3$ + ICU, WHO 5-9, keine Angaben zum respiratorischen Support	<b>Enoxaparin 1 mg/kg OD</b> sc bis zur Entlassung; gewichts- und CrCl-adaptiert	Standardisierte Thromboprophylaxe mit <b>Enoxaparin 40 mg OD</b> ; gewichts- und CrCl-adaptiert

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation



## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: halbtherapeutische Antikoagulation



### ► Evidenzprofil:

Endpunkt (Zeitraumen)	Relative Effektschätzung	Absolute Effektschätzung		Certainty of the Evidence (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
		Standard of Care (Thromboembolie- prophylaxe)	Halbtherapeutische Antikoagulation	
<b>Mortalität</b> (Tag 30)	RR 0.98 (95% CI 0.74 - 1.32) Basierend auf Daten von 763 Patienten (2 Studien)	<b>355</b> per 1000	<b>348</b> per 1000 <b>7 weniger per 1000</b> (95% CI 92 weniger - 114 mehr)	<b>Niedrig</b> 
<b>Thrombotische Ereignisse oder Tod</b> (Tag 30)	RR 1.03 (95% CI 0.86 - 1.24) Basierend auf Daten von 590 Patienten (1 Studie)	<b>429</b> per 1000	<b>442</b> per 1000 <b>13 mehr per 1000</b> (95% CI 60 weniger – 103 mehr)	<b>Niedrig</b> 
<b>Schwere Blutungen</b> (Tag 30)	RR 1.48 (95% CI 0.53 – 4.15) Basierend auf Daten von 763 Patienten (2 Studien)	<b>16</b> per 1000	<b>24</b> per 1000 <b>8 mehr per 1000</b> (95% CI 8 weniger – 50 mehr)	<b>Niedrig</b> 

RR = Relatives Risiko; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: halbtherapeutische Antikoagulation

- ▶ Empfehlung: Evidenzbasiert



<b>Empfehlung 19B</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021</b>
<b>Empfehlungsgrad: B↓</b>	<b>Bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 sollte keine halbtherapeutische Antikoagulation erfolgen.</b>

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

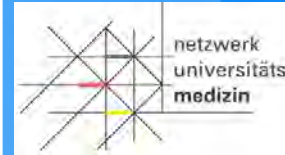
**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

### ► Evidenz: 4 RCTs (bis 01.09.2021)

Studien	Studiendesign	Patienten (n, randomisiert)	Setting / Krankheitsschwere nach WHO-Skala (1-10)	Intervention	Comparator
<b>HESACOVID</b>	RCT, open-label, single centre	20	ICU WHO ≥ 7	<b>Enoxaparin 1 mg/kg BID</b> sc für mind. 96 h und bis zu 14 Tagen	Standardisierte Thromboprophylaxe mit <b>Enoxaparin 40 mg OD</b> ; gewichts- und CrCl-adaptiert
<b>ACTION</b>	RCT, open-label, multi-centre	614	Hospitalisiert/ICU + D-Dimer↑, WHO 4-9 (85% WHO 4-5)	<b>Rivaroxaban 20 mg po OD</b> (90% der Patienten) für 30 Tage	Standardisierte Thromboprophylaxe mit <b>Enoxaparin 40 mg OD</b> ; gewichts- und CrCl-adaptiert
<b>ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP</b>	RCT, open-label, adaptive platform design, Bayesian	2244	Hospitalisiert WHO 4-5 (5% WHO 6-7)	<b>Enoxaparin 1 mg/kg sc minus 10% BID (79.6%</b> der Patienten); gewichts- und CrCl-adaptiert	<b>Standardisierte (71.7%) oder halbtherapeutische (26.5%)</b> Thromboprophylaxe mit <b>Enoxaparin oder Dalteparin</b>
<b>ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP</b>	RCT, open-label, adaptive platform design, Bayesian	1207	ICU WHO 6-9 (1.5% WHO 4-5)	<b>Enoxaparin 1 mg/kg sc minus 10% BID (77.6%</b> der Patienten); gewichts- und CrCl-adaptiert	<b>Standardisierte (40.4%) oder halbtherapeutische (51.7%)</b> Thromboprophylaxe mit <b>Enoxaparin oder Dalteparin</b>



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium für Bildung und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation



## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation



### ► Evidenzprofil: Mortalität

Endpunkt (Zeitrahmen)	Relative Effektschätzung	Absolute Effektschätzung		Certainty of the Evidence (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
		Standard of Care (Thromboembolie- prophylaxe)	Therapeutische Antikoagulation	
<b>Mortalität</b> (Tag 28)  <b>WHO 4-9</b>	RR 1.01 (95% CI 0.28 – 3.67) Basierend auf Daten von 634 Patienten (2 Studien)	<b>83</b> per 1000	<b>84</b> per 1000	<b>Niedrig</b>  ⊕ ⊕ ⊖ ⊖
<b>Mortalität</b> (im Krankenhaus)  <b>WHO 4-9</b>	RR 0.97 (95% CI 0.79 - 1.19) Basierend auf Daten von 3344 Patienten (3 Studien)	<b>154</b> per 1000	<b>149</b> per 1000	<b>Niedrig</b>  ⊕ ⊕ ⊖ ⊖

RR = Relatives Risiko; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

### ► Evidenzprofil: Klinischer Status (Verschlechterung/Verbesserung)

Endpunkt (Zeitraumen)	Relative Effektschätzung	Absolute Effektschätzung		Certainty of the Evidence (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
		Standard of Care (Thromboembolie- prophylaxe)	Therapeutische Antikoagulation	
<b>Intubation oder Tod</b> (Tag 28)  <b>WHO 4-5</b>	RR 0.9 (95% CI 0.72 – 1.14) Basierend auf Daten von 2231 Patienten (1 Studie)	<b>121</b> per 1000	<b>109</b> per 1000  <b>12 weniger per 1000</b> (95% CI 34 weniger - 17 mehr)	<b>Niedrig</b>  ⊕ ⊕ ⊖ ⊖
<b>Lebendentlassung</b> (Tag 28)  <b>WHO 4-9</b>	RR 0.96 (95% CI 0.9 - 1.02) Basierend auf Daten von 614 Patienten (1 Studie)	<b>882</b> per 1000	<b>847</b> per 1000  <b>35 weniger per 1000</b> (95% CI 88 weniger – 18 mehr)	<b>Hoch</b>  ⊕ ⊕ ⊕ ⊕
<b>Überleben bis Entlassung ohne Organunterstützung</b>  <b>WHO 4-5</b>	RR 1.05 (95% CI 1.0 – 1.1) Basierend auf Daten von 2219 Patienten (1 Studie)	<b>764</b> per 1000	<b>802</b> per 1000  <b>38 mehr per 1000</b> (95% CI 0 weniger – 76 mehr)	<b>Niedrig</b>  ⊕ ⊕ ⊖ ⊖

RR = Relatives Risiko; 95% CI = 95% Konfidenzintervall



GEFÖRDERT VOM



**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**



# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation



## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation



### ► Evidenzprofil: Thrombotische Ereignisse (oder Tod)

Endpunkt (Zeitraumen)	Relative Effektschätzung	Absolute Effektschätzung		Certainty of the Evidence (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
		Standard of Care (Thromboembolie- prophylaxe)	Therapeutische Antikoagulation	
<b>Thrombotische Ereignisse</b> (Tag 28)  <b>WHO 4-9</b>	RR 0.65 (95% CI 0.49 – 0.85) Basierend auf Daten von 3949 Patienten (4 Studien)	<b>64</b> per 1000  <b>22 weniger per 1000</b> (95% CI 33 weniger - 10 weniger)	<b>42</b> per 1000	<b>Niedrig</b> (+) (+) (-) (-)
<b>Thrombotische Ereignisse oder Tod</b> (Tag 28)  <b>WHO 4-9</b>	RR 0.94 (95% CI 0.81 – 1.08) Basierend auf Daten von 3931 Patienten (3 Studien)	<b>201</b> per 1000  <b>12 weniger per 1000</b> (95% CI 38 weniger - 16 mehr)	<b>189</b> per 1000	<b>Niedrig</b> (+) (+) (-) (-)

RR = Relatives Risiko; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

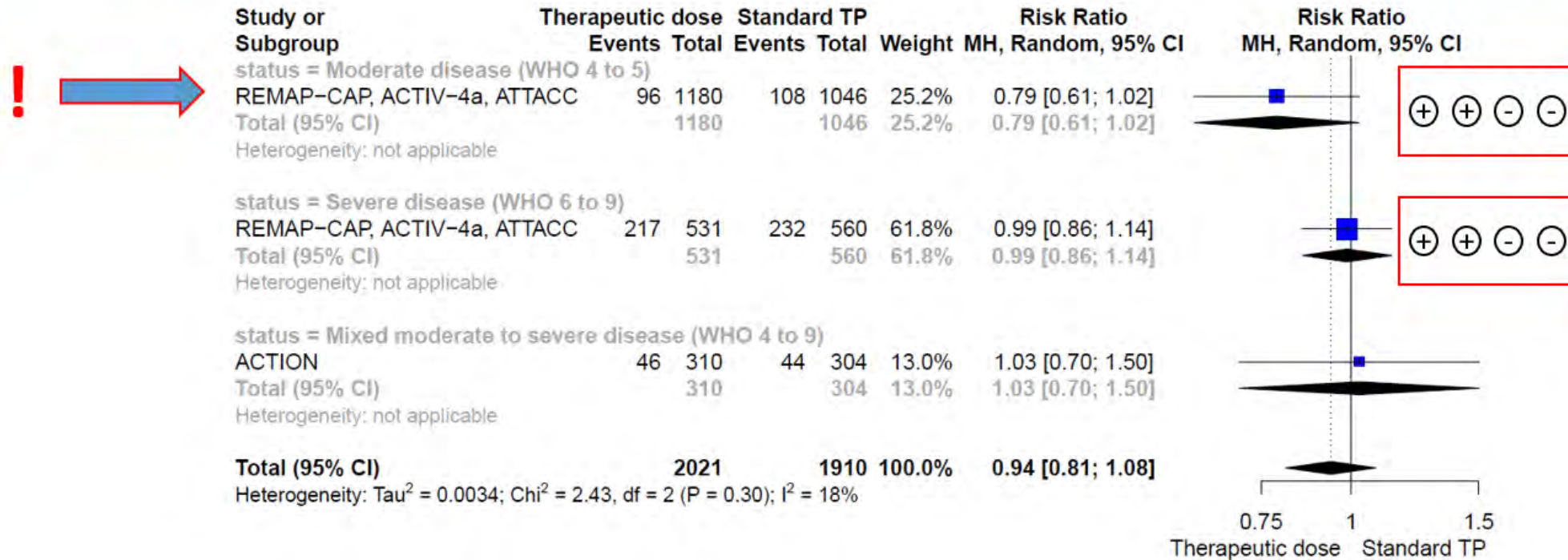
**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

### ► Meta-Analyse: Thrombotische Ereignisse oder Tod



TP = Thromboprophylaxe; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

GEFÖRDERT VOM




**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**








**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

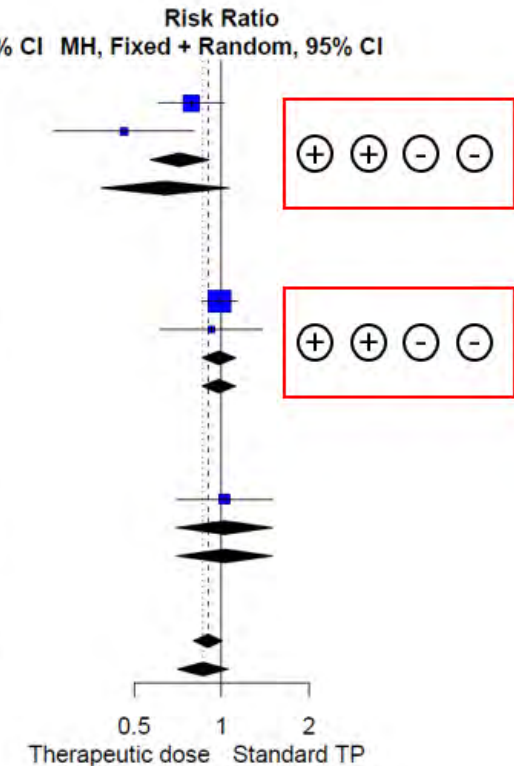
# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

### ► Meta-Analyse: Thrombotische Ereignisse oder Tod

!   
+ HEP-COVID  
(neue Studie)

Study or Subgroup	Therapeutic dose		Standard TP		Weight (fixed)	Weight (random)	Risk Ratio MH, Fixed + Random, 95% CI	Risk Ratio MH, Fixed + Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total				
status = Moderate disease (WHO 4 to 5)								
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC	96	1180	108	1046	26.1%	24.1%	0.79 [0.61; 1.02]	
HEP-COVID	14	84	31	86	7.0%	10.0%	0.46 [0.27; 0.81]	
Total (fixed effect, 95% CI)	1264		1132		33.1%	--	0.72 [0.57; 0.91]	
Total (random effects, 95% CI)					--	34.1%	0.64 [0.38; 1.07]	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.0932; Chi <sup>2</sup> = 2.9, df = 1 (P = 0.09); I <sup>2</sup> = 66%								
status = Severe disease (WHO 6 to 9)								
REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC	217	531	232	560	51.5%	33.9%	0.99 [0.86; 1.14]	
HEP-COVID	23	45	21	38	5.2%	15.5%	0.92 [0.62; 1.39]	
Total (fixed effect, 95% CI)	576		598		56.7%	--	0.98 [0.86; 1.12]	
Total (random effects, 95% CI)					--	49.3%	0.98 [0.86; 1.12]	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0; Chi <sup>2</sup> = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I <sup>2</sup> = 0%								
status = Mixed moderate to severe disease (WHO 4 to 9)								
ACTION	46	310	44	304	10.1%	16.6%	1.03 [0.70; 1.50]	
Total (fixed effect, 95% CI)	310		304		10.1%	--	1.03 [0.70; 1.50]	
Total (random effects, 95% CI)					--	16.6%	1.03 [0.70; 1.50]	
Heterogeneity: not applicable								
Total (fixed effect, 95% CI)	2150		2034		100.0%	--	0.90 [0.80; 1.01]	
Total (random effects, 95% CI)					--	100.0%	0.86 [0.71; 1.06]	
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.0261; Chi <sup>2</sup> = 8.61, df = 4 (P = 0.07); I <sup>2</sup> = 54%								




TP = Thromboprophylaxe; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

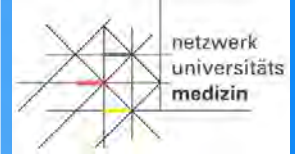
# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation

## Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

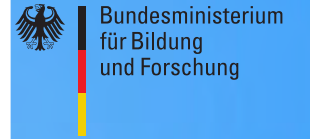
### ► Evidenzprofil: Schwere Blutungen

Endpunkt (Zeitrahmen)	Relative Effektschätzung	Absolute Effektschätzung		Certainty of the Evidence (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
		Standard of Care (Thromboembolie- prophylaxe)	Therapeutische Antikoagulation	
<b>Schwere Blutungen</b> (Tag 28)  <b>WHO 4-9</b>	RR 1.94 (95% CI 1.21 – 3.1) Basierend auf Daten von 3932 Patienten (3 Studien)	<b>14</b> per 1000	<b>27</b> per 1000	<b>Niedrig</b> 
		<b>13 mehr per 1000</b> (95% CI 3 mehr - 29 mehr)		

RR = Relatives Risiko; 95% CI = 95% Konfidenzintervall



GEFÖRDERT VOM



**Dr. S. Weibel**  
**Universitäts-**  
**linikum**  
**Würzburg**

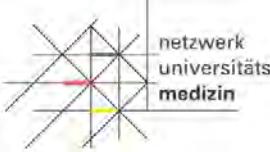
**Prof. Dr. C.**  
**Karagiannidis**  
**Universität**  
**Witten-**  
**Herdecke**

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation



Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

- ▶ Empfehlung für die **nichtintensivpflichtigen Patienten**: Expertenkonsens



## EMPFEHLUNG 19C (EK, geändert 09/2021):

Bei hospitalisierten, nichtintensivpflichtigen Patienten mit COVID-19 und erhöhtem Risiko (z.B. D-Dimere  $\geq 2$  mg/l) kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine therapeutische Antikoagulation, präferenziell mit NMH oder UFH, erwogen werden.  $\longleftrightarrow$

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**Dr. S. Weibel**  
Universitäts-  
klinikum  
Würzburg

**Prof. Dr. C.**  
Karagiannidis  
Universität  
Witten-  
Herdecke

# Thromboembolieprophylaxe / Antikoagulation



Intensivierte Thromboembolieprophylaxe: therapeutische Antikoagulation

- ▶ Empfehlung für die **intensivpflichtigen Patienten**: Evidenzbasiert



Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, neu 09/2021
Empfehlungsgrad:  B ↓	Bei Intensivpatienten ohne spezifische Indikation (z.B. Lungenembolien) sollte eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Dr. S. Weibel  
Universitäts-  
klinikum  
Würzburg

Prof. Dr. C.  
Karagiannidis  
Universität  
Witten-  
Herdecke