Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tom Lüdde

Effekte der unterschiedlich intensiven Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und Assoziation mit klinischen Outcomes

Dissertation

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Carla Maria Sophie Ackermann

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Torsten Feldt
Zweitgutacher: Prof. Dr. med. Timo Brandenburger

Meinen Eltern, Geschwistern und allen, die stets die Geduld hatten, mir zuzuhören.

Zusammenfassung

Sars-CoV-2 erweist sich seit seinem Ausbruch im Dezember 2019 als Auslöser einer Infektion mit einem vielschichtigen Krankheitsbild, das im Verlauf individuell stark variiert. Früh wurde die Häufung von thrombembolischen Ereignissen im Rahmen einer Infektion bekannt. Über die Notwendigkeit einer antikoagulativen Therapie von hospitalisierten Sars-CoV-2 Infizierten herrscht Konsens. Allerdings stellt sich weiterhin die Frage nach der angemessenen Dosierung. Aktuell wird bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten generell eine Antikoagulation mit Heparin in prophylaktischer Dosis empfohlen. Unter bestimmten Voraussetzungen kann im Falle eines gesteigerten Risikoprofils, etwa bei einem Anstieg der D-Dimere, auch der Einsatz einer intensivierten Antikoagulation mit Heparin erwogen werden. Dem Vorteil einer Prävention von thrombembolischen Ereignissen ist dabei das Risiko von Blutungen entgegenzusetzen.
Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen Art und Intensität der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden, mit dem klinischen Outcome (z. B. Überlebensraten, Auftreten von thrombembolischen- und Blutungskomplikationen) zu untersuchen. Auch der Einfluss von Alter und Geschlecht, bestehenden Vorerkrankungen sowie verschiedener Laborparameter (z. B. D-Dimere) auf die genannten Endpunkte wurde überprüft.
Zur Ermittlung dieser Zusammenhänge wurde ein Datensatz von 944 an COVID-19 Erkrankten verwendet, deren Fälle zwischen März 2020 und April 2022 im europäischen Fallregister für Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion (LEOSS) dokumentiert wurden. Als Endpunkte für die jeweiligen Untersuchungen wurden Tod, beginnende Genesung, Auftreten einer thrombembolischen Komplikation oder eines Blutungsereignisses definiert. Die statistische Gegenüberstellung der Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher Art und Intensität der Antikoagulation erfolgte durch Chi-Quadrat- und Z-Tests (z. B. thrombembolische Komplikationen), durch Kaplan-Meier-Verfahren (z. B. Überlebensraten) und durch binäre logistische Regression (z. B Risikofaktoren).
Die Mortalitätsrate lag in der Gesamtkohorte bei 13,6%, die Inzidenz der thrombembolischen Komplikationen bei 7,1% und die der Blutungskomplikationen bei 2,5%.
Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose von Sars-CoV-2 eine therapeutische Antikoagulation erhielten, hatten ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen (OR = 7,286, 95%-KI: 2,179 – 24,536), wobei sich gleichzeitig ein Trend zu häufigerem Auftreten von Blutungskomplikationen zeigte. Als Risikofaktoren für das Eintreten von thrombembolischen Ereignissen wurden erhöhte Werte von D-Dimeren (> 2x *upper limit of normal*, OR = 8,135, 95%-KI: 3,247 – 20,382), INR (> 1,25, OR = 2,324, 95%-KI: 1,210 – 4,463) und CRP (> 29mg/l, OR = 1,868, 95%-KI: 1,033 – 3,378) sowie ein gesteigerter 4C-Mortality-Score (OR = 1,191, 95%-KI: 1,084 – 1,309 pro Punkt) identifiziert. Bezüglich der verwendeten Antikoagulation konnte kein Unterschied im Überleben oder der Dauer bis zur beginnenden Genesung festgestellt werden.
Auffällig an den Ergebnissen ist vor allem das häufigere Auftreten von thrombembolischen Komplikationen bei Patientinnen und Patienten, die Antikoagulation mit Heparin in therapeutischer Dosierung erhielten. Dies deutet darauf hin, dass vor allem bei Erkrankten mit einem hohen Risiko für thrombembolische Komplikationen die Indikation für eine Antikoagulation in therapeutischer Intensität gestellt wurde. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer an die Krankheitsphase und das individuelle Risiko angepasste Strategie der Antikoagulation.

Summary

Since its outbreak in December 2019 the Sars-CoV-2 virus has proven to be an infection with complex clinical picture. Its course varies significantly from person to person. The increase of thromboembolic complications during an infection became known early on. Whilst there is agreement on the necessity of the use of anticoagulant therapy in case of hospitalized patients infected with Sars-CoV-2, the question of the appropriate intensity of the anticoagulation is still discussed. Currently, it is suggested to use prophylactic dosed heparin. In case of higher risk of thromboembolic events, e. g. an increase of D-dimers, the usage of intensified anticoagulation with heparin can be considered. The advantage of preventing thromboembolic events is conflicted with the risk of bleeding complications. The aim of this study is to better understand the connection between the type and intensity of anticoagulant agent and clinical outcomes, such as survival rate, thromboembolic and bleeding events in patients who were admitted to the Universitätsklinikum Düsseldorf. Also, the impact of age, sex and pre-existing medical conditions was evaluated, as was the significance of D-dimers and other laboratory parameters as predictors of thromboembolic events.

To fulfill this aim, a set of data containing 944 patients, documented between March 2020 and April 2022 using the Lean European Open Survey on SARS CoV II Infected Patients ("LEOSS") online-survey was examined. Those patients had been hospitalized at the Universitätsklinikum Düsseldorf. The endpoints were defined as death, begin of recovery, incidence of a thromboembolic event and incidence of a bleeding event. The statistical comparison of the groups was done using chi-square tests and Z-tests (e. g. thromboembolic events). The determination of survival rates was calculated using Kaplan-Meier plots. To identify potential risk factors, binary logistic regression was applied.

In the total cohort, the mortality rate was 13,6%. The incidence was 7,1% and 2,5% for thromboembolic and bleeding events, respectively.

The study found a significant increase in thromboembolic complications in case of therapeutic anticoagulation with heparin at the time of diagnosis of Sars-CoV-2 (OR = 7,286, 95%-KI: 2,179 – 24,536). The occurrence of bleeding complications was also increased in this group, although this was not a significant result. Elevated levels of D-dimers (> 2x upper limit of normal, OR = 8,135, 95%-KI: 3,247 – 20,382), INR (> 1,25, OR = 2,324, 95%-KI: 1,210 – 4,463) and CRP (> 29mg/l, OR = 1,868, 95%-KI: 1,033 – 3,378) as well as an increased ISARIC score (OR = 1,191, 95%-CI: 1,084 – 1,309 per point) were identified as risk factors for thromboembolic complications. Regarding the anticoagulation used there was no significant difference in survival rate or days until recovery

The increased risk for thromboembolic complications in case of use of therapeutic anticoagulation with heparin is of particularly interest. It indicates that anticoagulation in therapeutic intensity was used more frequently in patients with high risk of thromboembolic complications. The results emphasize the importance of an anticoagulation strategy adapted to the phase of the disease as well as the individual risk.

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ALT	Alanin-Aminotransferase
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT III	Antithrombin III
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAC	Covid-19-associated Coagulopathy
COVID-19	coronavirus disease 2019
COVRIIN	Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin des Robert Koch-Institut
CRP	C-reaktives Protein
df	Freiheitsgrade
DIC	Disseminatetd Intravascular Coagulopathy
DOAKs	Direkte Orale Antikoagulantien
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HS	Heparansulfat
ICU	intensive care unit
IL6	Interleukin 6
INR	International Normalized Ratio
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAE	Lungenarterienembolie
LEOSS	Lean European Open Survey on SARS CoV II Infected Patients
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
MI	Myokardinfarkt
OAKs	orale Antikoagulantien
OR	Odds Ratio
PTZ	Prothrombinzeit
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
RKI	Robert Koch-Institut
Sars-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
S-Protein	Spike-Protein
TMPRSS2	transmembrane protease serine subtype 2
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	Unfractionated Heparin
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
ULN	Upper Limit of Normal
VTE	venöse Thrombembolie
WHO	World Health Organisation

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Kurzer Überblick zur Sars-CoV-2 und der Corona-Pandemie 1

1.2 Bedeutung von thromboembolischen Ereignissen für Pathophysiologie und Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion 2

1.3 Physiologischer Zusammenhang bzw. Ursache für Corona als Risikofaktor für thrombembolische Kompilationen 4

1.4 D-Dimere und andere Verlaufsparameter für Koagulopathien bei COVID-19 6

1.5 Standardbehandlung durch Heparin und damit einhergehende Verbesserungen und neue Risiken . 8

1.6 Ziele der Arbeit 12

2 Material und Methoden 14

2.1 Ethikvotum 14

2.2 Patientenkollektiv 14

2.2.1 Erhebung der Daten mittels LEOSS 14

2.2.2 Zeitraum 16

2.2.3 Definition der Kohorten 16

2.2.4 Definition der Endpunkte 21

2.2.5 Definition der Verlaufsparameter 22

2.3 Statistik 22

2.3.1 Deskriptive Häufigkeiten 23

2.3.2 Induktive Statistik 23

3 Ergebnisse 25

3.1 Kohortenbeschreibung: Patientenkollektiv 25

3.1.1 Altersverteilung 25

3.1.2 Verteilung der Krankheitsverläufe 25

3.1.3 Outcome 28

3.1.4 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen 30

3.1.5 Auftreten von Blutungskomplikationen 34

3.1.6 Verteilung der Comorbiditäten 38

3.1.7 Verteilung der erhaltenen Antikoagulationsschemata 40

3.2 Vergleich der Überlebensraten 46

3.2.1 Vergleich der Überlebensraten abhängig vom Alter 46

3.2.2 Vergleich der Überlebensraten abhängig vom Geschlecht 48

3.2.3 Vergleich der Überlebensraten abhängig von der verwendeten Antikoagulation 49

3.3 Vergleich der Krankheitsverläufe 52

3.3.1 Vergleich der Krankheitsverläufe abhängig vom Alter 52
3.3.2 Vergleich der Krankheitsverläufe abhängig vom Geschlecht 55
3.3.3 Vergleich der Krankheitsverläufe abhängig von der verwendeten Antikoagulation 57
3.4 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen 61
3.4.1 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen abhängig vom Alter 61
3.4.2 Auftreten von thrombembolischen Komplikationen abhängig vom Geschlecht 62
3.4.3 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen abhängig von der verwendeten Antikoagulation 64
3.5 Auftreten von Blutungskomplikationen 69
3.5.1 Auftreten von Blutungskomplikationen abhängig vom Alter 69
3.5.2 Auftreten von Blutungskomplikationen abhängig vom Geschlecht 71
3.5.3 Auftreten von Blutungskomplikationen abhängig von der verwendeten Antikoagulation 71
3.6 Spezielles Risiko für thrombembolische Ereignisse abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten 72
3.7 Spezielles Risiko für Blutungskomplikationen abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten 77
3.8 Vergleich der Verlaufsparameter 82
4 Diskussion 88
4.1 Wichtige Ergebnisse 88
4.2 Diskussion der einzelnen Befunde 91
4.2.1 Diskussion der Methodik 91
4.2.2 Studienpopulation 92
4.2.3 Überlebensraten 94
4.2.4 Krankheitsverläufe 97
4.2.5 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen 98
4.2.6 Auftreten von Blutungskomplikationen 101
4.2.7 Spezielles Risiko für thrombembolische Ereignisse abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten 102
4.2.8 Spezielles Risiko für Blutungskomplikationen abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten 104
4.2.9 Vergleich der Verlaufsparameter 104
4.3 Limitationen 106
5 Zusammenfassung 107
6 Literatur- und Quellenverzeichnis 110

1 Einleitung

1.1 Kurzer Überblick zur Sars-CoV-2 und der Corona-Pandemie

Das „Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2“, kurz Sars-CoV-2, wurde im Dezember 2019 erstmals in Wuhan, China festgestellt. Es ist der Auslöser der Erkrankung Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Über die Volksrepublik China breitete sich das neue Virus schon im Januar 2020 zunächst nach Thailand, Japan und Südkorea aus (WHO, 2020a), bevor es Ende des Monats auch Europa erreichte (WHO, Regional office for europe, 2020). Schließlich bezeichnete der Director-General der World Health Organisation (WHO) T. Ghebreyesus die Situation am 11.03.2020 als pandemisch (WHO, 2020b). Im Laufe der folgenden Monate und Jahre verursachte das Virus eine globale Pandemie mit über 775 Mio. Infizierten und etwa 7 Mio. mit der Infektion assoziierten Todesfällen weltweit (Stand 14.08.2024) (WHO, 2024).

Es handelt sich um ein RNA-Virus aus der Familie der Orthocoronaviridae. Die einzelsträngige RNA kodiert neben zahlreichen Proteinen, deren Funktion noch unbekannt ist, für die Proteine S (Spike), N (Nukleocapsid), E (Envelope) und M (Membran) (Perico et al., 2021).

Das Virus wird primär aerogen übertragen. Die Mund- und Rachenschleimhaut stellt dabei häufig die Eintrittspforte dar, da ihre Zellen eine hohe Expression von „Angiotensin Converting Enzyme 2“ (ACE2) -Rezeptor zeigen. Das S-Protein des Virus kann mit demselben interagieren und durch Coaktivierung der transmembranen Serinprotease 2 (TMPRSS2) die Endozytose induzieren. Die RNA wird dann im Inneren der Zelle freigesetzt und in der Folge translatiert, was zur Replikation und Vermehrung des Virus führt (Perico et al., 2021). Die Inkubationszeit beträgt etwa 5 bis 6 Tage (Li et al., 2020), dabei hängt sie jedoch auch von der Menge der aufgenommenen Viren Variante des Virus ab. So beträgt sie etwa bei der Omikron-Variante ungefähr 3 Tage (Feldt et al., 2023).

Symptome in der frühen Phase der Infektion können vielfältig sein und reichen von trockenem Husten, Halsschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Müdigkeit und zunächst leichter Dyspnoe hin zu Diarrhoen oder anderen gastrointestinalen Beschwerden. Des Weiteren kann es zu einer Beeinträchtigung des Geschmacks- und/oder Geruchssinns kommen (Celik & Ozturk, 2021; Guan et al., 2020; Ye et al., 2020).

Während das Virus potentiell jede und jeden, unabhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen anstecken kann (Ye et al., 2020), nimmt die Infektion

klinisch sehr unterschiedliche Verläufe an: Die meisten Menschen bleiben gänzlich symptomfrei oder erleben die oben beschriebenen grippeähnlichen Symptome, ohne dass sich ihr Zustand weiter verschlechtert. Etwa ein Fünftel aber erleben Komplikationen, die eine Hospitalisierung und sogar die Aufnahme auf Intensivstation notwendig machen können. Dabei werden bei einem Teil der Patienten Maßnahmen wie nichtinvasive sowie invasive Beatmung und die Gabe von Medikamenten wie Virostatika, Antibiotika, Antipyretika und Steroiden nötig (Parasher, 2021). Im Falle eines schweren Verlaufes kann die Infektion bis in die unteren Atemwege vordringen, wo durch die Pneumozyten Typ II viel ACE2 exprimiert wird, was das Eindringen des Virus in die Zellen erleichtert. Es kommt zur Apoptose und lokaler immunologischer Antwort durch Freisetzung von Zytokinen und Rekrutierung von Leukozyten. Dies führt zur atypischen Pneumonie, die mit diffusem Alveolarschaden, Lungenödem und alveolärer Einblutung einhergehen kann. Während dieser entzündlichen Phase kann sich ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) sehr rasch entwickeln. Dabei kommt es zu einer entzündlichen Überreaktion und zu Multiorganversagen, das tödlich enden kann. Neben der Lunge kann das Virus auch nahezu jedes andere Organ angreifen, vor allem aber Nieren, Hirn, Herz, Augen und Darm können zusätzlich betroffen sein. Auch hier spielt der Grad der ACE2-Rezeptor- und TMPRSS2-Expression eine entscheidende Rolle (Perico et al., 2021).

1.2 Bedeutung von thromboembolischen Ereignissen für Pathophysiologie und Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion

Eines der Organsysteme, welches neben der Lunge am häufigsten stark durch eine Infektion mit dem Coronavirus kompromittiert wird, ist das Gefäßsystem.
David Jiménez setzt die mit dem Virus einhergehende Koagulopathie in folgende Relation: 17% aller Infizierten entwickeln eine venöse Thrombembolie (VTE), davon 7,1% eine Lungenembolie. (Jimenez et al., 2021). Schwer Erkrankte erleben diese Art von Komplikationen besonders häufig: Thrombembolische Komplikationen treten in bis zu 50% aller Patientinnen und Patienten mit einem schweren Verlauf der Infektion auf (Miesbach & Makris, 2020). Sie können bei schweren Verläufen zur Entwicklung eines Multiorganversagen beitragen: Mikrothromben werden in Lunge, Hirn, Herz, Leber und Nieren sowie in den Extremitäten von an COVID-19 Erkrankten festgestellt (Anka et al., 2021). Dementsprechend können sich diese Komplikationen als TVT, Lungenembolie,

ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt oder systemische Koagulopathie äußern (Becker, 2020).

Dabei hängt die Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen unter anderem von Alter und Comorbiditäten der Patientinnen und Patienten ab: Vor allem Personen mit kardialen Vorerkrankungen scheinen ein höheres Risiko für solche Komplikationen zu haben (Inciardi et al., 2020). Außerdem stellen das männliche Geschlecht und Übergewicht sowie Nikotinabusus Risikofaktoren dar (Ehsan et al., 2021). Weiterhin können Vorerkrankungen, die zu endothelialer Schädigung führen, gleichfalls die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer thrombembolischen Komplikation steigern. Solche Erkrankungen sind Diabetes mellitus, Hypertension und akutes oder chronisches Nierenversagen (Sardu et al., 2020). Neben den Vorerkrankungen, die das thrombembolische Risiko steigern können, trägt auch die Schwere des Krankheitsverlaufes dazu bei. So zeigt sich bei Erkrankten, bei denen eine Aufnahme auf eine Intensive Care Unit (ICU) nötig wurde, mit steigender Verweildauer ebenfalls ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse (Pancaldi et al., 2021).

Das Auftreten von Koagulopathien wirkt sich auch auf die Gesamtmortalität aus (Günster et al., 2021; Hanff et al., 2020). Bei der Beurteilung des Einflusses auf die Mortalität muss allerdings auch in Betracht gezogen werden, dass thrombembolische Komplikationen häufiger in schweren Verläufen von COVID-19 auftreten, sodass nicht immer zwangsläufig eine Kausalität zwischen thrombembolischer Komplikation und eingetretenen Tod besteht. Insbesondere bei Lungenarterienembolien (LAE) lässt sich der Einfluss der Koagulopathie auf den sich schnell verschlechternden Zustand der Patientinnen und Patienten jedoch recht genau nachvollziehen (Pötzsch, 2021).

1.3 Physiologischer Zusammenhang bzw. Ursache für Corona als Risikofaktor für thrombembolische Kompilationen

Folgende Pathomechanismen können das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen im Laufe einer Sars-CoV-2-Infektion erklären:
Zum einen kommt es zu klassischen, makrovaskulären Koagulopathien, die vor allem durch den als Reaktion auf die Infektion stattfindenden Zytokinsturm in Kombination mit anderen, nicht virusspezifischen Risikofaktoren wie etwa der Immobilisation hervorgerufen werden. Diese Thrombosen können im Verlauf zu einer Lungenarterienembolie führen, die eine häufige Ursache für eine akute Verschlechterung des Sauerstoffaustausches in Sars-CoV-2-Infizierten ist (Levi & Iba, 2021; Wichmann et al., 2020).
Zum anderen kommt es zur Entstehung von zahlreichen, sich diffus verteilenden Mikrothromben bei gleichzeitigem Endothelschaden, der durch das Virus direkt hervorgerufen wird (Asakura & Ogawa, 2021; Levi & Iba, 2021).
Diese Endothelschäden und Mikrothromben können entstehen, da auch die Endothelzellen der Gefäße ACE2-Rezeptoren exprimieren. So können auch sie direkt befallen werden, was zu einer Endothelitis führt (Becker, 2020). Dadurch kommt es zu Apoptose und Pyroptose und somit zur Endothelverletzung, die letztendlich in der Entstehung mikrovaskulärer Thromben münden kann (Varga et al., 2020). Diese Mikrothromben kommen in zahlreichen Organen vor und führen dort zur Organdysfunktion (Sarkar et al., 2021).
Das Bild, das sich dadurch bietet, ist dem einer sogenannten *Disseminatetd Intravascular Coagulopathy* (DIC) sehr ähnlich. Die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) definiert die DIC als ein akquiriertes Syndrom, welches durch disseminierte intravaskuläre Gerinnungsaktivierung hervorgerufen wird, deren Ursachen unterschiedlich sein können (Taylor et al., 2001). Durch die Aktivierung des Gerinnungssystems kommt es zur Bildung von Mikrothromben und dadurch zu Durchblutungsstörungen und Nekrosen, während es durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren gleichzeitig zu Blutungen kommt (Boral et al., 2017). Normalerweise tritt DIC in Patientinnen und Patienten auf, die schwer an einer Sepsis erkrankt sind (Iba et al., 2019).
Während die Koagulopathie, die durch COVID-19 ausgelöst wird, der oben genannten, groben Definition von DIC entspricht, werden die genauen Kriterien, die von der ISTH

anhand eines DIC-Scores definiert werden (Iba et al., 2019), in den meisten Fällen nicht erreicht (Levi et al., 2020). Deshalb spricht man in diesem Fall nicht von DIC, sondern von *Covid-19-associated Coagulopathy*, kurz CAC (Becker, 2020; Conway et al., 2022). Tabelle 1 zeigt die Unterschiede in den diagnostischen Parametern bei DIC und CAC. Auffällig ist vor allem, dass es bei CAC zu einem sehr starken Anstieg von D-Dimeren kommt, während die Thrombozytopenie weniger stark ausgeprägt ist (Hadid et al., 2021). Je stärker diese Veränderungen sind, desto schlechter auch die Prognose (Lippi et al., 2020).

	DIC	**CAC**
PTZ	↑↑	↑↑
aPTT	↑↑	↑
Fibrinogen	↓	↑↑
D-Dimere	↑	↑↑
Thrombozytenzahl	↓↓	↑ oder ↔
AT III	↓	↑

Tabelle 1: Vergleich der Verlaufsparameter in DIC und CAC (Becker, 2020)
DIC = Disseminated Intravascular Coagulopathy, CAC = Covid-19-associated Coagulopathy, PTZ = Prothrombin Time, aPTT = activated Partial Thromboplastin Time, AT III = Antithrombin III

Eine sichere diagnostische Möglichkeit, um CAC in lebenden Patientinnen und Patienten festzustellen, gibt es nicht. Sicher können die Mikrothromben nur durch eine Autopsie, nicht aber durch bildgebende Verfahren festgestellt werden (Al-Samkari et al., 2020; Connors & Levy, 2020; Hanff et al., 2020).
Schon 2013 wurden wurde durch Gralinski et al. in Mausexperimenten mit dem Maus-adaptierten Virus Sars-CoV MA15 nachgewiesen, dass es durch die Infektion zu einer Dysregulation des Urokinase-Signalweges kommt. Urokinase ist ein Plasminogenaktivator, der vor allem in der extrazellulären Matrix agiert und dort in erster Linie für Gewebeumbauprozesse zuständig ist. Im Blut zirkuliert eine Pro-Urokinase, die durch Faktor XIIa, Thrombin und Plasmin aktiviert wird. Daraufhin spaltet sie Plasminogen zu Plasmin, welches dann Fibrinolyse betreibt (Heinrich et al., 2022). Während einer Infektion mir Sars-CoV zeigte sich eine verstärkte Urokinase-Aktivität sowie eine verstärkte Exprimierung der Proteine des Signalwegs, die mit der Viruslast anstieg. Mäuse mit verstärkter Urokinase-Aktivität wiesen verstärkt Lungenschäden wie Einblutungen und

Ablagerungen von Exsudaten auf (Gralinski et al., 2013). Auch bei Sars-CoV-2 wird vermutet, dass dieser Weg zu der beobachteten Koagulopathie beiträgt (Hunt & Levi, 2020; Kwaan & Lindholm, 2021).
In Autopsien kann man die Auswirkungen der Koagulopathie in komplizierten Verläufen von COVID-19 erkennen: Zahlreiche Studien berichten von Mikrothromben in den Lungen einer Vielzahl der obduzierten Patientinnen und Patienten, teilweise in 45% aller Obduzierten (Lax et al., 2020; Menter et al., 2020). Die Mikrothromben gehen häufig mit einem diffusem Alveolarschaden einher. Ebenfalls häufig sind Lungenarterienembolien in Kombination mit tiefer Beinvenenthrombose (TVT) (Deshpande, 2020). Weiterhin konnten Mikrothromben in Nieren, Herz und Leber festgestellt werden (Nadkarni et al., 2020). Des Weiteren weisen einige Autopsiebefunde auch Zeichen von ischämischen Schlaganfällen, die ebenfalls auf thrombembolische Komplikationen zurückzuführen sind (Maury et al., 2021; Nadkarni et al., 2020).

1.4 D-Dimere und andere Verlaufsparameter für Koagulopathien bei COVID-19

Schon früh im Verlauf der Pandemie wurde festgestellt, dass auffällig viele Infizierte veränderte Laborwerte der Gerinnungsdiagnostik aufwiesen. Vor allem die D-Dimere, die als laborchemische Risikomarker für Thromboembolien gelten, waren dabei häufig erhöht (Guan et al., 2020). Bei D-Dimeren handelt es sich um Spaltprodukte aus Fibrin, die durch die Aktivität von Plasmin entstehen (Hallbach, 2019).
Weiterhin wurde festgestellt, dass erhöhte D-Dimere bei der Aufnahme der Infizierten mit schweren Verläufen und Komplikationen aus dem thrombembolischen Formenkreis und der Mortalität korrelieren (Al-Samkari et al., 2020). Neben dem Anstieg der D-Dimere kommt es unter anderem häufig auch zu einem leichten Absinken der Thrombozytenzahl und einem Anstieg der activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), des Fibrinogens und der Prothrombinzeit (PTZ) bzw. der International Normalized Ratio (INR) (Levi et al., 2020).
D-Dimere waren laut einer frühen Studie aus dem Januar 2020 in 46% der untersuchten Patientinnen und Patienten auf über 0,5mg/l erhöht (Guan et al., 2020). Dabei zeichnen sich vor allem Personen in schweren Phasen von COVID-19 durch signifikant höhere Werte aus. So stellen D-Dimere einen sensitiven Marker sowohl für VTE als auch für mikrovaskuläre Thrombosen dar (Hadid et al., 2021; Tang, Li, et al., 2020). Auch bezüglich der Mortalität können D-Dimere als prognostische Marker dienen. Laut einer

Studie von Zhang et al. an 343 Patientinnen und Patienten stellt ein Wert von über 2,0 mg/l an D-Dimeren einen Prädiktor für die Mortalität mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 83% dar (Zhang et al., 2020).
Da D-Dimere mögliche thrombembolische Ereignisse anzeigen, ist es nicht verwunderlich, dass sie gemeinsam mit der Inzidenz dieser Komplikationen bei einer Infektion mit Sars-CoV-2 deutlich ansteigen. Dass sie bei CAC, auch im Vergleich zu anderen Koagulopathien wie zum Beispiel DIC, besonders stark ansteigen, ist allerdings auffällig. Ein Erklärungsansatz dafür ist die steigende Anzahl der Abbauprodukte aus Fibrin in den Alveolen und im Lungenparenchym als Resultat der Kompromittierung der Lunge. Demnach lagert sich bei einer akuten Lungenschädigung zunächst (unter anderem durch die oben beschriebene Dysregulation des Urokinase-Signalweges) Fibrin in den Alveolen ab, welches dann zum Teil von Makrophagen zu D-Dimeren gespalten wird. Laut dieser Theorie gelangen die D-Dimere also vor allem von der Lunge ins Blut. Unter dieser Prämisse sind D-Dimere als ein Verlaufsparameter zu betrachten, der im Falle einer Sars-CoV-2-Infektion auch den Grad der Entzündung und der Zerstörung des Lungengewebes anzeigt (Hunt & Levi, 2020). Gleichzeitig ist aber auch zu bedenken, dass D-Dimere weiterhin als akute Phase Proteine fungieren und deshalb gerade bei Entzündungen auch ohne das Vorliegen einer Thrombose erhöht sein können (Hallbach, 2011). Somit ist die Spezifität der D-Dimere als Verlaufsparameter eingeschränkt.
Neben den D-Dimeren spielen auch weitere Laborwerte in der Prädiktion des Verlaufs von COVID-19 eine Rolle. So sind auch eine erniedrigte Thrombozyten- und Lymphozytenzahl sowie eine erhöhte Konzentration der LDH mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Lippi et al., 2020). Weiterhin können Fibrinogen, die PTZ und damit der INR, aPTT und Antithrombin III (AT III) auf einen komplizierten Verlauf der Infektion hinweisen (Levi et al., 2020; Tang, Li, et al., 2020).
Zudem korrelieren inflammatorische Parameter wie C-reaktives Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) mit der Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen (Al-Samkari et al., 2020).
Um das individuelle Risiko von infizierten Personen besser einschätzen zu können, wurde im August 2020 der sogenannte 4C-Mortality-Score entwickelt, der anhand von klinischer Präsentation und einigen Laborwerten bei Aufnahme eine Risikostratifizierung bezüglich der Mortalität gewährleisten soll. Einbezogen werden dabei die Variablen Alter, Geschlecht, Anzahl der Vorerkrankungen, Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Glasgow Coma Scale, sowie Harnstoff und CRP im Blut. Das Maximum der erreichbaren

Punkte des Scores ist 21. Ab einer Punktzahl von 15 wird das Risiko für einen tödlichen Krankheitsverlauf als sehr hoch angesehen (Knight et al., 2020).

1.5 Standardbehandlung durch Heparin und damit einhergehende Verbesserungen und neue Risiken

Nachdem die Neigung zu thrombembolischen Ereignissen etwa im Februar 2020 festgestellt wurde, sahen die ersten Behandlungspläne ein vermehrtes Screening auf thrombembolische Komplikationen mittels Scoring-Systemen und Überwachung der Gerinnungsmarker vor, um Anzeichen einer Thrombose möglichst schnell zu erkennen und gegebenenfalls durch apparative Untersuchungen zu bestätigen. Zusätzlich wurde bei Patientinnen und Patienten mit schweren Krankheitsverläufen und bei Infizierten mit einem erhöhten Thromboserisiko durch bestimmte Prädispositionen eine Thromboseprophylaxe mittels Low Molecular Weight Heparin (LMWH) empfohlen (Mei & Hu, 2020). Für den Einsatz von Heparin in mittelschweren bis schweren Krankheitsverläufen sprechen vor allem seine antikoagulatorische, aber auch die antivirale und antiinflammatorische Wirkung (Asakura & Ogawa, 2021):
Heparin wird vor allen Dingen für die Hemmung der plasmatischen Blutgerinnung eingesetzt, da es sich um ein Glukosaminoglykan handelt, welches mit AT III Komplexe bilden kann und dadurch für dessen Aktivierung sorgt. AT III wiederum kann im aktivierten Zustand den Faktor Xa der Gerinnungskaskarde hemmen. Unfraktioniertes Heparin (UFH) bindet darüber hinaus zusätzlich an andere Gerinnungsfaktoren wie Faktor II (Thrombin) und hemmt diese durch die Komplexbildung mit AT III direkt (Lüllmannn et al., 2016).
Heparansulfat (HS) wird im Körper auf der Oberfläche von Zellen exprimiert und kann so als Eintrittspforte für Viren in die Zelle dienen. So kann auch das S-Protein des Coronavirus an HS binden (Mycroft-West et al., 2020). Heparin kann daher auch dazu führen, dass das Virus nicht an das HS auf den Zelloberflächen, sondern an das von außen zugefügte Heparin bindet. Aus diesem Grund wird vermutet, dass Heparin auch eine leichte antivirale Wirkung hat (Lindahl & Li, 2020; Liu et al., 2020).
Auch die Expression von proinflammatorischen Zytokinen und das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion können durch die Verabreichung von Heparinen gesenkt werden: So konnten beispielsweise bei an COVID-19 Erkrankten, die eine prophylaktische Antikoagulation erhalten hatten, signifikant niedrigere Konzentrationen von Interleukin 6

(IL6) im Blut festgestellt werden, einem proinflammatorischen Zytokin, welches mit einem schlechteren Outcome einer Sars-CoV-2 Infektion vergesellschaftet ist (Shi et al., 2020).

Des Weiteren kann Heparin auch das Ausmaß einer inflammatorischen Reaktion begrenzen: HS, welches sich auf Zelloberflächen befindet, kann durch L-Selectin auf der Oberfläche von Leukozyten gebunden werden. Dies trägt zur Extravasation derselben bei. Wenn man also Heparin appliziert, ist es möglich, dass Leukozyten im Sinne eines kompetitiven Antagonismus statt an körpereigenes HS an dieses binden, wodurch eine Transmigration gemindert wird (Farrugia et al., 2018).

Studien zu Nutzen und Risiko der Behandlung mit Heparin konnten nachweisen, dass eine Behandlung mit Heparin die Mortalität während einer Infektion mit Sars-CoV-2 senken kann. Dies gilt sowohl für prophylaktische als auch für therapeutische Dosierungen (Nadkarni et al., 2020). Allerdings besteht unter einer therapeutischen Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zu der prophylaktischen Therapie (Giossi et al., 2021). Meist erhalten die Patientinnen und Patienten eine therapeutische Dosierung an Heparin aufgrund von stark erhöhten D-Dimeren, andere werden aufgrund eines zuvor festgestellten thrombembolischen Ereignisses therapeutisch antikoaguliert (Dogra et al., 2020).

Während man also recht schnell für eine Thromboseprophylaxe mittels Heparin argumentierte, wird die angemessene Dosierung weiterhin diskutiert. Es gilt dabei, die Balance zwischen der Vermeidung von thrombembolischen Komplikationen und der Provokation von Heparin-induzierten Blutungen zu finden. Zurzeit wird in Deutschland im Falle einer stationären Aufnahme unter Sars-CoV-2 Infektion zur Vermeidung thrombembolischer Ereignisse eine prophylaktische Dosis von LMWH empfohlen. Gerade in Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse, wie Übergewicht oder die Aufnahme auf eine ICU, wurde vielerorts aber auch eine subtherapeutische bzw. therapeutische Dosis verwendet (Connors & Levy, 2020; Helms et al., 2020). Unter einer subtherapeutischen Dosis wird dabei eine Antikoagulation mit höherer Intensität als die prophylaktische und einer geringeren Intensität als die therapeutische Dosis verstanden.

Laut S3-Leitlinie wird Stand 31.01.2024 Folgendes zur antikoagulativen Therapie von stationären COVID-19 Patientinnen und Patienten empfohlen (Kluge, 2024):

- Patientinnen und Patienten, die mit COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden, sollten eine prophylaktische Antikoagulation mittels LMWH erhalten, wenn dafür

keine Kontraindikationen bestehen. Bei Heparinunverträglichkeit soll stattdessen eine prophylaktische Dosis des Faktor Xa-Hemmers Fondaparinux genutzt werden.

- Bei Patientinnen und Patienten, die mit COVID-19-Erkrankung hospitalisiert werden, kann eine intensivierte Antikoagulation mittels LMWH oder UFH in subtherapeutischer oder therapeutischer Dosierung erwogen werden, wenn:
    - Eine moderate Krankheitsaktivität besteht
    - Ein risikobehafteter Krankheitsverlauf durch z. B. erhöhte D-Dimere größer oder gleich 2 mg/l aufgezeigt wird
    - Ein niedriges Blutungsrisiko besteht
- Eine therapeutische Antikoagulation sollte bei COVID-19 Patientinnen und Patienten nicht durchgeführt werden, wenn sie sich auf Intensivstation befinden und keine spezifische Indikation, wie zum Beispiel eine Lungenembolie, vorliegt.
- Es kann bei Intensivpatientinnen und -patienten mit COVID-19 Erkrankung und niedrigem Blutungsrisiko eine subtherapeutische Antikoagulation mit LMWH oder UFH erwogen werden.

Auch die Fachgruppe Intensivmedizin, Infektiologie und Notfallmedizin (COVRIIN) des Robert-Koch-Instituts (RKI) empfahl in ihrer Bewertung vom 07.03.2022 grundsätzlich eine prophylaktische Antikoagulation für den gesamten Krankheitsverlauf. Therapeutische Antikoagulation soll laut ihrer Empfehlung bei nicht-intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE, etwa BMI > 35kg/m², VTE in der Vergangenheit, Thrombophilie oder bei einer Konzentration der D-Dimere ≥ 2mg/l eingesetzt werden, wobei auch hier auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung verwiesen wird. Diese soll zunächst 14 Tage bzw. bis zur Entlassung verabreicht werden. Komme es allerdings unter der therapeutischen Antikoagulation zu einer klinischen Verschlechterung, sollte diese bei fehlender klinischer Indikation abgesetzt werden. Bei intensivpflichtigen Patientinnen und Patienten wird darauf hingewiesen, dass keine generelle Empfehlung zur therapeutischen Antikoagulation besteht (COVRIIN, 2022).

Andere Studien diskutieren über die Vorteile der therapeutischen Antikoagulantien mittels Heparin gegenüber der gängigen Praxis der prophylaktischen Dosierung: So wird argumentiert, dass eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin in nicht-kritisch an COVID-19 Erkrankten im Vergleich zu einer prophylaktischen Dosierung sowohl eine verbesserte Überlebensrate als auch eine Reduktion von notwendiger Organ-Unterstützung

mit sich bringt, also in etwa die Notwendigkeit zur Beatmung (ATTACC Investigators et al., 2021). Auch die Häufigkeit der thrombembolischen Ereignisse könne durch eine erhöhte Intensität der Antikoagulation verringert werden (Goldin et al., 2021). Speziell in kritisch an COVID-19 Erkrankten konnte allerdings kein Vorteil im Überleben bei Anwendung von therapeutischer Antikoagulation festgestellt werden. (REMAP-CAP Investigators et al., 2021). Außerdem müssen potentielle Vorteile einer therapeutischen Antikoagulation gegen das Risiko verstärkt auftretender Blutungen abgewogen werden (Paranjpe et al., 2020).

Tatsächlich treten Blutungskomplikationen in COVID-19 Patientinnen und Patienten unter therapeutischer Antikoagulation verstärkt auf und zeigen häufig eine mehr als leichte Intensität (Alkhamis et al., 2021). Während es sich bei den meisten dieser Blutungskomplikationen um gastrointestinale Blutungen handelt, werden in retrospektiven Studien zu Effekt und Outcome von Antikoagulation ebenfalls intrazerebrale Blutungen festgestellt (Musoke et al., 2020). Diese Komplikation ist besonders gefürchtet, da sie mit einer hohen Mortalität einhergeht – laut einer Studie von Dogra et al. mit einer Rate von 42,4%. Sie trat bei einer Kohorte von 755 Patientinnen und Patienten in 4,4% der Fälle auf (Dogra et al., 2020).

Insgesamt lässt sich sagen, dass, antikoagulative Medikation die wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe von thrombembolischen Komplikationen ist. Allerdings gehen mit diesem therapeutischen Schritt auch Risiken einher, weswegen die Indikation für die Einleitung einer intensivierten Antikoagulation mit Heparin stets gut überprüft werden sollte. Besonders ist auf die individuellen Risikofaktoren zu achten, die für eine Blutung prädispositionieren können. Dazu gehören (Alkhamis et al., 2021; T. Wang et al., 2020):

- Alter höher als 40 Lebensjahre
- Leberversagen (INR >1,5)
- schweres Nierenversagen (GFR < 30ml/min)
- Aufnahme in ICU
- Rheumatische Erkrankung
- Aktive Krebserkrankung
- Magenulzeration
- Blutungsereignis vor unter 3 Monaten
- Thrombozyten < 50.000/µl
- Sepsis (qSOFA=3)

Somit stellt sich zu diesem Zeitpunkt weiterhin die Frage nach der optimalen Dosierung der Antikoagulation mit Heparin bei Patientinnen und Patienten mit komplizierten und schweren Verläufen von COVID-19. Es besteht Bedarf, die individuellen Risiken und Nutzen erforschen, um eine optimale Behandlung erzielen zu können. Dabei müssen sowohl vorbestehende Grunderkrankungen als auch die oben erwähnten Verlaufsparameter mit in Betracht gezogen werden.

1.6 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Art und Intensität der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und den damit einhergehenden positiven Effekten sowie Risiken besser nachvollziehen zu können. Hierfür sollen im Folgenden im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) behandelte Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihrer Krankheitsverläufe miteinander verglichen werden, indem in vergleichbaren Gruppen die Mortalität, die Zeit bis zur beginnenden Genesung, aber auch die Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen wie TVT, LAE, ischämischer Schlaganfall, akutes Nierenversagen und Herzinfarkt sowie die von gastralen, intrazerebralen und endotrachealen Blutungskomplikationen verglichen werden. Schon vor der Infektion bestehende Risikofaktoren und Vorerkrankungen werden in Betracht gezogen. In den Gruppen soll dann festgestellt werden, ob es bestimmte Risikofaktoren für die entsprechenden Verläufe gibt, anhand derer man dann für oder gegen eine bestimmte Art der Antikoagulation in COVID-19 Patientinnen und Patienten argumentieren könnte.

Des Weiteren soll die Aussagekraft von bestimmten Verlaufsparametern für das Eintreten thrombembolischer Komplikationen analysiert werden.
Schließlich soll anhand der Datenauswertung eine Aussage über die Praxis der Antikoagulation in ihrer Effektivität während des Studienzeitraums getroffen, sowie weitere Informationen zur optimalen Dosis und Art der Antikoagulation in Abhängigkeit von der individuellen Krankheitsphase und eventuell bestehenden Risikofaktoren generiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die anonymisierte Sammlung und Analyse der im „Lean European Open Survey on SARS CoV II Infected Patients“, kurz LEOSS dokumentierten Fälle wurde durch die Ethikkommissionen alle partizipierenden Zentren genehmigt, so auch am Uniklinikum Düsseldorf von der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studien-Nr.: 2020-895-Klinische Forschung / nachberatend).

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Erhebung der Daten mittels LEOSS

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz entstand aus den im LEOSS zusammengetragenen Informationen über Sars-CoV-2-Infizierte in stationärer Behandlung. Bei LEOSS handelt es sich um einen Online-Fragebogen, in dem anonymisierte Daten von Sars-CoV-2-Infizierten gesammelt werden. Der Fragebogen ermöglicht es, den Krankheitsverlauf von einzelnen Infizierten strukturiert zu beschreiben.
Die Daten der Patientinnen und Patienten werden nach beendeter Behandlung und bei bekanntem Outcome retrospektiv mithilfe der internen Dokumentation des jeweiligen behandelnden Hauses in das Survey übertragen. Am UKD wurde diese Tätigkeit seit März 2020 durch Frau Filiz Demirtas, Herrn Pascal Massion und die Autorin dieser Arbeit übernommen. Bis zum 15.04.2022 konnten so 960 Fälle in der Datenbank dokumentiert werden.
Der Fragebogen dient der Datenakquirierung zur Kohortenbeschreibung durch zum Beispiel die Angabe von Alter, Geschlecht, Zeitpunkt der Diagnose, Vorerkrankungen und Vormedikation und die Einteilung des individuellen Krankheitsverlaufs in verschiedene Krankheitsstadien (Jakob et al., 2021). Diese werden folgendermaßen charakterisiert (LEOSS, 2024):

- *Uncomplicated Phase*
    - Asymptomatischer Krankheitsverlauf
    - Symptome einer oberen Atemwegsinfektion
    - Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)
    - Fieber

- *Complicated Phase*
    - Neue Sauerstoffpflichtigkeit
    - Gestiegener Sauerstoffbedarf bei bekannter Sauerstoffpflichtigkeit
    - Partieller O2-Druck bei Raumluft <70mmHg
    - Sauerstoffsättigung bei Raumluft <90%
    - AST oder ALT > 5x Upper Limit of Normal (ULN)
    - Neu aufgetretene Arrhythmie
    - Neu aufgetretener Perikarderguss >1cm
    - Neu aufgetretenes Herzversagen mit Lungenödem, peripheren Ödemen oder kongestive Hepatopathie

- *Critical Phase*
    - Katecholaminpflichtigkeit
    - Lebensbedrohliche Arrhythmie
    - Akut aufgetretene Indikation zur mechanischen Beatmung (invasiv oder nicht-invasiv)
    - Verlängerung der einer geplanten mechanischen Beatmung >24h
    - Leberversagen mit Quick > 50% oder INR > 3,5
    - qSOFA > 2
    - Akutes Nierenversagen mit Indikation zur Dialyse

- *Recovery Phase*
    - Klinische Verbesserung um eine Stufe der hier genannten Skala
    - Fieberfreiheit
    - Kein Rückfall, keine Wiederaufnahme notwendig

Erfüllt eine infizierte Person eines oder mehrere Kriterien einer der oben genannten Phase, so ist diese mit ihrem Beginn in Referenz zum Tag der Diagnose und in ihrer Länge

anzugeben. Für jede erreichte Phase werden dann gesondert sowohl die zugehörigen Laborwerte als auch der klinische Verlauf und die in der Phase aufgetretenen Komplikationen angegeben. Zusätzlich werden die erforderlichen Daten auch am Tag der Diagnose bzw. spätestens 48h nach ihr vermerkt. Dabei handelt es sich um die sogenannte „*Baseline*“.
Die Einteilung der individuellen Krankheitsverläufe in definierte Phasen ermöglicht eine bessere Übersicht und eine erleichtert die Vergleichbarkeit der Fälle.

2.2.2 Zeitraum

Diese Arbeit bezieht sich auf die in der LEOSS-Datenbank vom 26.03.2020 - 15.04.2022 am UKD gesammelten Daten.

2.2.3 Definition der Kohorten

Die im LEOSS dokumentierten Fälle erreichen im oben genannten Zeitraum die Zahl von 960. Von diesen wurden insgesamt 15 Fälle aufgrund von unzureichender Dokumentation ausgeschlossen. Des Weiteren wurde ein Fall ausgeschlossen, bei dem es sich um eine unter 18-jährige Person handelte. So resultierte für die Auswertung eine Kohorte von 944 Patientinnen und Patienten, 542 davon männlich, 402 weiblich. Der Median lag in der Altersgruppe zwischen 56 und 65 Jahren.
Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurden diese nach folgenden Merkmalen eingeteilt:

- Nach Altersgruppe

  Das Alter wird im LEOSS-Survey als kategoriales Merkmal in 10-Jahresabständen folgendermaßen zusammengefasst:

  - 18 bis 25 Jahre
  - 26 bis 35 Jahre
  - 36 bis 45 Jahre
  - 46 bis 55 Jahre
  - 56 bis 65 Jahre
  - 66 bis 75 Jahre
  - 76 bis 85 Jahre
  - > 85 Jahre

  Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden diese Gruppen für die Untersuchung der Endpunkte weiter zusammengefasst in eine jüngere, mittlere und ältere Altersgruppe, deren Grenzen folgendermaßen bestimmt wurden:

  - 18 bis 45 Jahre
  - 46 bis 65 Jahre
  - > 65 Jahre

- Nach Geschlecht

  Die Antwortmöglichkeiten bei der Frage nach Geschlecht lauteten in Fragebogen:

  - Männlich
  - Weiblich
  - Divers
  - Unbekannt

  Von diesen Optionen wurden in der Gesamtkohorte lediglich die ersten beiden angegeben. Darum sind die Vergleiche der Krankheitsverläufe abhängig vom Geschlecht binär.

- Nach erhaltener Antikoagulation

  Ziel dieser Arbeit ist es, in den zuvor definierten vergleichbaren Gruppen eine mögliche Korrelation zwischen der unterschiedlichen Art und Intensivität der Antikoagulation in an COVID-19 Erkrankten und dem klinischen Outcome zu untersuchen.

Zu diesem Zweck konnten innerhalb der Gesamtkohorte folgende Gruppen unterschieden werden:

- Keinerlei Antikoagulation
- Antikoagulation mit LMWH
    - Prophylaktisch
    - Subtherapeutisch
    - Therapeutisch
- Antikoagulation mit UFH
    - Prophylaktisch
    - Subtherapeutisch
    - Therapeutisch
- Antikoagulation mit Argatroban
- orale Antikoagulation
    - Als orale Antikoagulation wurde die Angabe des Gebrauchs von Marcumar oder Warfarin, der Gebrauch von direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) und die Angabe des Gebrauchs von anderer, nicht weiter spezifizierter Antikoagulation im LEOSS-Fragebogen gewertet.

Dabei wurde stets die höchste erhaltene Dosis einer antikoagulativen Therapie gewertet. Wenn eine infizierte Person beispielsweise im Laufe des Krankenhausaufenthaltes sowohl eine prophylaktische Dosis LMWH als auch eine therapeutische Dosis UFH erhielt, so wird der Fall in dieser Arbeit unter der Gruppe der therapeutischen Antikoagulation mit UFH gezählt.
Einige Infizierte erhielten während des Krankenhausaufenthaltes zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Arten von Antikoagulation in der gleichen Intensität. Diese Fälle wurden dementsprechend gesondert angegeben, beispielsweise als Erhalt von LMWH und UFH in prophylaktischer Dosis.

Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten, erfolgte eine weitere Zusammenfassung der genannten Gruppen in:

- Keine Antikoagulation
- Prophylaktische Dosis Heparin
    - Prophylaktische Antikoagulation mit LMWH und / oder UFH
- Therapeutische Dosis Heparin
    - Therapeutische Antikoagulation mit LMWH und / oder UFH
- Subtherapeutische Dosis Heparin
    - Subtherapeutische Antikoagulation mit LMWH und / oder UFH
- Andere Antikoagulation
    - Orale Antikoagulation oder Antikoagulation mit Argatroban

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen verwendeter Antikoagulation und aufgetreten thrombembolischen Ereignissen wurde die Einteilung der Gruppen nach Antikoagulation verändert. Hier galt die Art und Intensität der Antikoagulation als definierend, welche in der Krankheitsphase zum Zeitpunkt des ersten positiven Tests auf Sars-CoV-2, also in der *Baseline* verwendet wurde. Dabei wurden Fälle von Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt des positiven Tests bereits in der *critical phase* befanden und Fälle, bei denen die Art der Antikoagulation zu diesem Zeitpunkt nicht nachvollzogen werden konnte, ausgeschlossen. Nach diesen Kriterien enthielt der Datensatz 841 zu bewertende Fälle.

- Nach bestehenden Vorerkrankungen

  In dieser Arbeit wurde das Outcome von Patientinnen und Patienten mit cardiovaskulären, onkologischen und renalen Vorerkrankungen sowie Menschen mit Diabetes, Adipositas oder einer bestehenden Immunsuppression untereinander verglichen. Dabei wurden die erwähnten Comorbiditäten folgendermaßen anhand der im LEOSS-Fragebogen enthaltenden Angaben definiert:

- Cardiovaskuläre Vorerkrankungen:
    - Z. n. Myokardinfarkt (MI)
    - Aortenstenose
    - AV-Block
    - Erkrankungen der Carotiden
    - Chronische Herzinsuffizienz
    - Periphere Gefäßerkrankungen
    - Hypertension
    - Vorhofflimmern
    - Koronare Herzerkrankung (KHK)
    - andere bekannte cardiovaskuläre Erkrankung

- Onkologische Vorerkrankungen:
    - Positive Anamnese auf:
        - Leukämie
        - Lymphom
        - Solider Tumor, nicht metastasiert
        - Solider Tumor, metastasiert

- Renale Vorerkrankungen
    - Chronisches Nierenversagen

- Diabetes
    - Ohne Endorganschaden
    - Mit Endorganschaden

- Übergewicht
    - BMI > 24,9 kg/m2

      Der BMI wurde dabei auf folgende Weise errechnet:

      $$\frac{Körpergewicht\ in\ kg}{(Körperlänge\ in\ m)^2}$$
    - Übergewichtigkeit in der Anamnese

- Bestehende Immunsuppression
    - Organtransplantation
    - HIV-Infektion
    - Aktive Tumorerkrankung
    - Erhalt von immunsuppressiver Medikation

2.2.4 Definition der Endpunkte

Um die Effekte der unterschiedlich intensiven Antikoagulation und anderer unabhängiger Variablen festzustellen, wurden folgende Endpunkte der Krankheitsverläufe definiert:

- Outcome
    - Tod
        - Patientin oder Patient innerhalb der Beobachtungszeit an COVID-19 oder aus anderer Ursache verstorben
    - *Recovery phase* erreicht
    - *Recovery phase* nicht erreicht
        - Patientin oder Patient innerhalb der Beobachtungszeit nicht in *recovery phase* eingetreten, aber keine weitere Verschlechterung des klinischen Zustandes erlebt

- Überlebensraten
    - In 14-Tages-Abschnitten bis hin zu Tag 84

- Krankheitsverlauf
    - Anzahl der Tage bis zum Eintritt in die *recovery phase*

- Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen
    - Ischämischer Schlaganfall
    - MI
    - LAE
    - Periphere venöse Thrombose (z. B. TVT)
    - Abdominelle Thrombose / Thrombembolie (venös oder arteriell)

- Häufigkeit der Blutungskomplikationen
    - Gastrointestinale Blutung
    - Intrazerebrale Blutung
    - Endotracheale Blutung

2.2.5 Definition der Verlaufsparameter

Zusätzlich sollte überprüft werden, ob bestimmte Verlaufsparameter auf ein gesteigertes Risiko für thrombembolische Ereignisse hindeuten. Die *Cut-Offs* für diese Verlaufsparameter wurden folgendermaßen definiert:

- D-Dimere: > 2x ULN
- Fibrinogen: > ULN
- AT III: <90%
- Thrombozyten: < 120.000/µl und Thrombozyten > 449.000/µl
- INR: > 1,25
- aPTT: > 39s
- CRP > 29mg/l

Unter ULN ist dabei die durch das Labor definierte Obergrenze für noch unauffällige Werte zu verstehen.
Für den 4C-Mortality-Score wurde aufgrund seiner Beschaffenheit als verhältnisskalierter Parameter kein Cut-Off definiert.

2.3 Statistik

Der oben beschriebene Datensatz wurde über das Programm *Microsoft Exel 2022* ausgegeben. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der erhobenen Daten erfolgte mittels dem Programm *SPSS Version 27 und* ab Juli 2024 mit der Version *29*. Dieses Programm wurde ebenfalls zur visuellen Darstellung der Daten und Ergebnisse in Form von Balken-, Linien- und Kreisdiagrammen, Boxplots und Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von > 0,05 definiert.

2.3.1 Deskriptive Häufigkeiten

Die Eigenschaften des Datensatzes werden durch Häufigkeitstabellen dargestellt. Es konnte hier zwischen nominal-, ordinal- und verhältnisskalierten Merkmalen unterschieden werden. Unter nominalen Merkmalausprägungen versteht man solche, die qualitativ, also nicht abzählbar sind und unter denen sich keine sinnvolle Reihenfolge aufstellen lässt. Dagegen abzugrenzen sind ordinalskalierte Merkmale, die sich sinnvoll ordnen lassen, wobei sie ihren qualitativen Charakter beibehalten. Verhältnisskalierte Merkmalausprägungen lassen sich quantitativ bestimmen und verfügen über einen natürlichen Nullpunkt, sodass sich die Differenz zwischen ihnen sinnvoll definieren und in ein Verhältnis setzen lässt (Strompen et al., 2020).
Für die verhältnisskalierten Variablen wurden der Mittelwert mit Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI), der Median, die 25. und 75. Perzentile sowie Minimum und Maximum angegeben. Für die nominal- und ordinalskalierten Merkmale erfolgte die Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten. Um die Verteilung in den einzelnen Gruppen deutlich zu machen, wurden Kreuztabellen erstellt. Zur Visualisierung wurden sowohl Balken-, Linien- und Kreisdiagramme sowie Boxplots verwendet. Im Falle einer Darstellung des zeitlichen Verlaufes wurde der Monat Juni 2021 nicht dargestellt, da aus diesem Zeitraum keine Daten vorliegen.

2.3.2 Induktive Statistik

Innerhalb der oben beschriebenen Gruppen wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven die Krankenhaus-Mortalität dargestellt. Hier konnten nur 943 der 944 Fälle eingeschlossen werden, da bei einem Fall der die Variable zur Ermittlung des zeitlichen Ablaufes fehlte. Diese Gruppen wurden dann durch den Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses wurden zusätzlich paarweise Vergleiche mittels Z-Test durchgeführt. Hier wurde der p-Wert nach der Bonferroni-Korrektur angepasst angegeben. Freiheitsgrade wurden als Degrees of Freedom (df) angegeben.
Zum Vergleich der zentralen Tendenzen der Dauer bis zum Eintritt in die *recovery phase* wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet und auch hier bei signifikanten Ergebnissen ein paarweiser Vergleich angefügt. Hier konnten nur die Fälle der 762 Patientinnen und

Patienten eingeschlossen werden, bei denen der Zeitpunkt des Eintritts in die *recovery phase* bekannt war.

Mittels des Chi-Quadrat Tests ließ sich ermitteln, ob bestimmte Häufungen der oben beschriebenen Komplikationen sich abhängig von den untersuchten unabhängigen Variablen signifikant voneinander unterscheiden. Hier wurde die Effektstärke mittels Phi (φ) und Cramers V angegeben. Die Interpretation derselben erfolgt nach Cohen. Ab φ, V = 0,1 spricht man von einem kleinen, ab φ, V = 0,3 von einem mittleren und ab φ, V = 0,5 von einem großen Effekt (Cohen, 1988).

Weiterhin wurde bei signifikanten Ergebnissen zusätzlich ein Z-Test durchgeführt. Auch hier wurde der nach Bonferroni korrigierte p-Wert angegeben.

Es wurde binär logistische Regression genutzt, um die Odds Ratio (OR) für bestimmte Risikogruppen zu ermitteln und um Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen der oben definierten Verlaufsparameter und der abhängigen dichotomen Variable des Auftretens eines thrombotischen Ereignisses zu untersuchen.

Im Falle der Untersuchung von thrombembolischen- und Blutungskomplikationen mussten für die induktive Statistik 23 Fälle ausgeschlossen werden, bei welchen das Auftreten dieser Komplikationen nicht zu ermitteln war.

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenbeschreibung: Patientenkollektiv

3.1.1 Altersverteilung

Es wurden die Verläufe von 944 Patientinnen und Patienten untersucht. Davon waren 57,4% (542 Fälle) männlich und 42,6% (402 Fälle) weiblich. In Abbildung 1 sind die Altershäufigkeiten dargestellt. Der Median liegt in der Altersgruppe zwischen 56 und 65 Jahren.

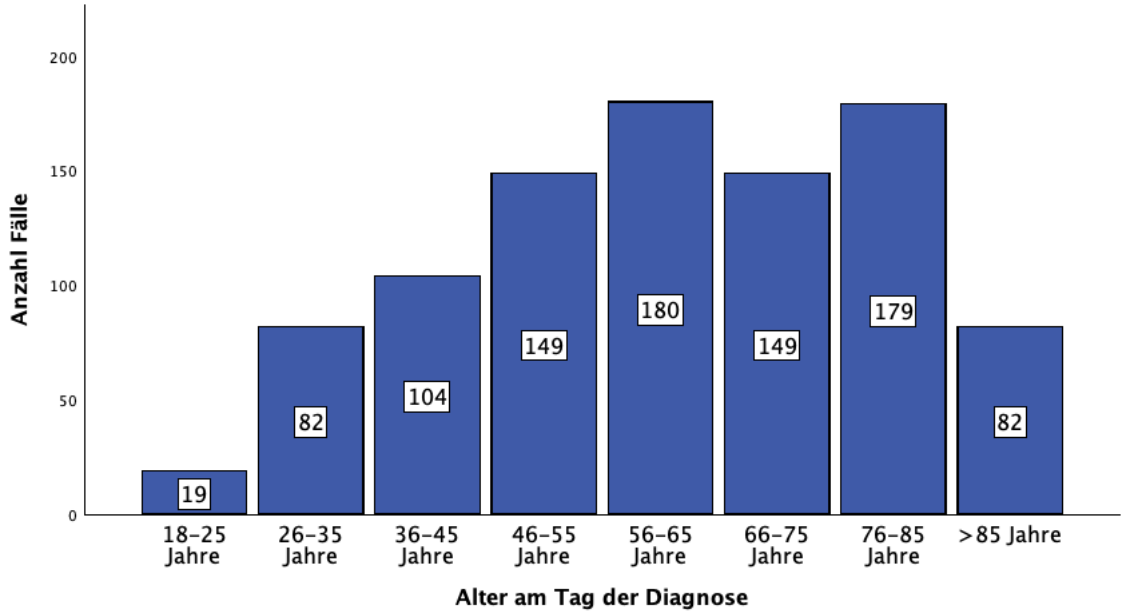

Abb. 1: Verteilung der Gesamtkohorte auf die Altersgruppen

3.1.2 Verteilung der Krankheitsverläufe

Das Kreisdiagramm in Abbildung 2 zeigt die relativen Häufigkeiten der schwersten aufgetretenen Phase während der Krankheitsverläufe. Insgesamt erlebten 61,4% der Patientinnen und Patienten (579 Fälle) einen schwereren Krankheitsverlauf, traten also mindestens in die *complicated phase* (365 Fälle), wenn nicht sogar in die *critical phase* (214 Fälle) ein. 38,7% (365 Fälle) aller dokumentieren Krankheitsverläufe verblieben in der *uncomplicated phase*.

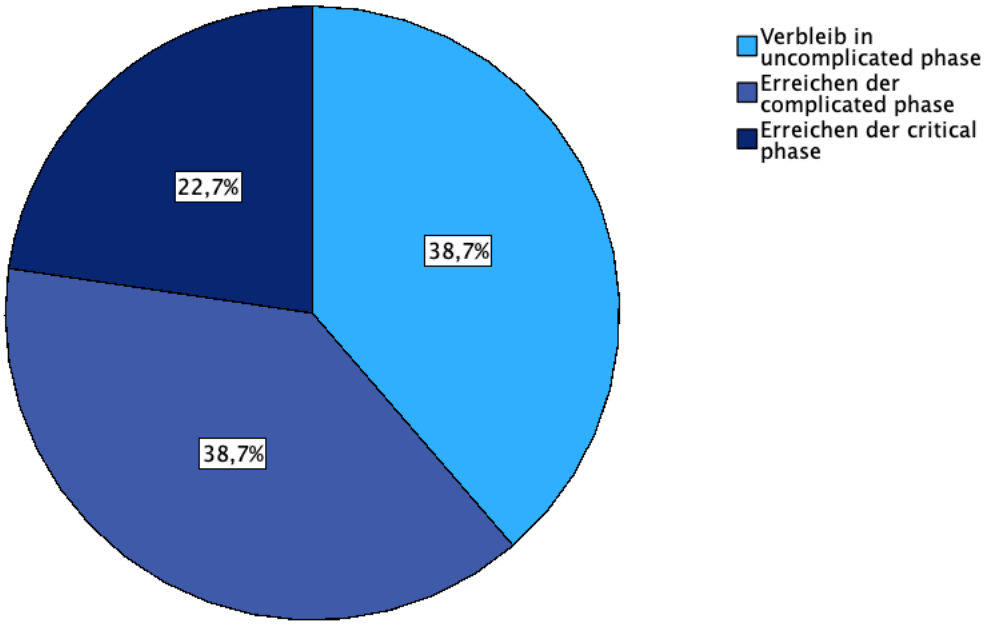

Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der schwersten erreichten Krankheitsphase in der Gesamtkohorte

Wenn man die schwerste erreichte Krankheitsphase abhängig von den verschiedenen Altersgruppen betrachtet, so fällt auf, dass Patientinnen und Patienten mit ansteigendem Alter häufiger in die *complicated* oder gar *critical phase* eintraten (Abb. 3). Diese Unterschiede sind laut Chi-Quadrat Test signifikant ($\chi 2(14) = 75{,}823$, $p < 0{,}001$, $\varphi = 0{,}283$, Cramers V = 0,200).

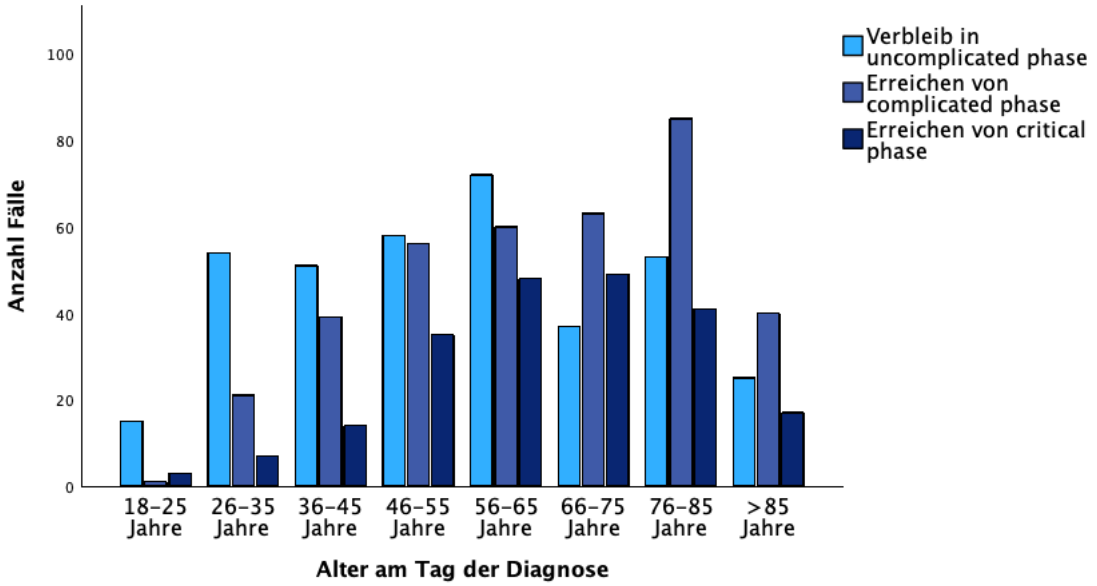

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der schwersten erreichten Krankheitsphase in den Altersgruppen

Abbildung 4 stellt die Häufigkeiten der erreichten Krankheitsphasen über den zeitlichen Verlauf der Pandemie dar. Zu erkennen ist, dass vor allem im ersten Jahr der Pandemie die Anzahl der schwereren Krankheitsverläufe überwiegt (Abb. 4).

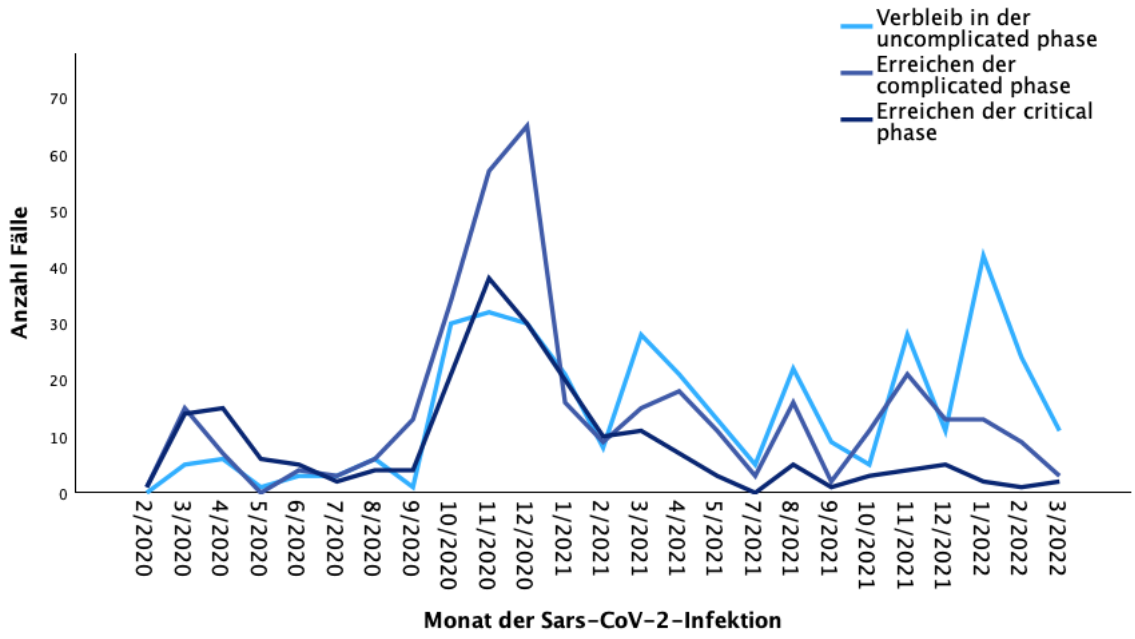

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Krankheitsverläufe über die Zeit

2020 betrug die mittlere relative Häufigkeit des Verbleibs in der *uncomplicated phase* 25,3%. Ab Anfang 2021 wurden im Verhältnis zunehmend mehr unkomplizierte Fälle dokumentiert. So betrug die mittlere relative Häufigkeit des Verbleibs in der *uncomplicated phase* 2021 45,6%. Im Jahr 2022 stieg der Anteil der Infizierten ohne einen schwereren Krankheitsverlauf weiter auf 72,0% (Tabelle 2). Diese vorliegenden Unterschiede im Krankheitsverlauf über die Zeit seit Beginn der Pandemie sind laut Chi-Quadrat Test signifikant ($\chi2(2) = 92{,}299$, $p < 0{,}001$, $\varphi = 0{,}313$, Cramers V = 0,313).

			Complicated oder *critical phase* erreicht		Gesamt
			nein	ja	
Jahr der Sars-CoV-2 Infektion	**2020**	Anzahl	117	345	462
		Relative Häufigkeit	25,3%	74,7%	100,0%
	2021	Anzahl	171	204	375
		Relative Häufigkeit	45,6%	54,4%	100,0%
	2022	Anzahl	77	30	107
		Relative Häufigkeit	72,0%	28,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	365	579	944
		Relative Häufigkeit	38,7%	61,3%	100,0%

Tabelle 2: Eintreten in schwerere Krankheitsverläufe aufgeteilt nach Jahren

3.1.3 Outcome

Von den 944 dokumentierten Patientinnen und Patienten verstarben im Zeitraum der Beobachtung insgesamt 128 (13,6%). Bei 112 (11,9%) von ihnen wurde dabei COVID-19 als Todesursache angegeben, während 16 (1,7%) während der Infektion durch eine andere Ursache verstarben. Von den übrigen 816 Patientinnen und Patienten erreichten 767 (81,3% der Gesamtkohorte) die *recovery phase*. Diese trat im Median 9 Tage nach dem ersten positiven Test ein. 49 Patientinnen und Patienten (5,2%) erreichten innerhalb des beobachteten Zeitraums die *recovery phase* nicht, erlebten aber auch keine weitere Verschlechterung ihres Zustandes (Tabelle 3).

	Absolute Häufigkeit	**Relative Häufigkeit**
***Recovery phase* erreicht**	767	81,3%
***Recovery phase* nicht erreicht**	49	5,2%
An COVID-19 verstorben	112	11,9%
Tod aus anderer Ursache	16	1,7%

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der Outcomes über die Gesamtkohorte

Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Outcomes über die verschiedenen Altersgruppen. Mit zunehmendem Alter häufen sich die Todesfälle sowohl durch COVID-19 als auch durch andere Ursachen. So beträgt der Anteil der an COVID-19 Verstorbenen in der Gruppe der 66- bis 75-Jährigen 15,4% mit 23 von 149 Fällen, in der der 76- bis 85-Jährigen mit 27 von 179 Fällen 15,1% und in der der über 85-Jährigen mit 23 von insgesamt 82 Fällen sogar 28,0%, während der Anteil in den Gruppen der Erkrankten von 18 bis 45 zwischen 1,0% (Gruppe 36-45 Jahre, 1 Fall von 104) und 5,3% (Gruppe 18 bis 25 Jahre, 1 Fall von 19) rangiert. Zudem ist zu bemerken, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche die *recovery phase* nicht erreichen, in den jüngeren Altersgruppen größer ist als in den älteren. Im Falle der 18- bis 25-Jährigen beträgt er 15,8% (3 von 19 Fällen) und ist damit am höchsten (Abb. 5).

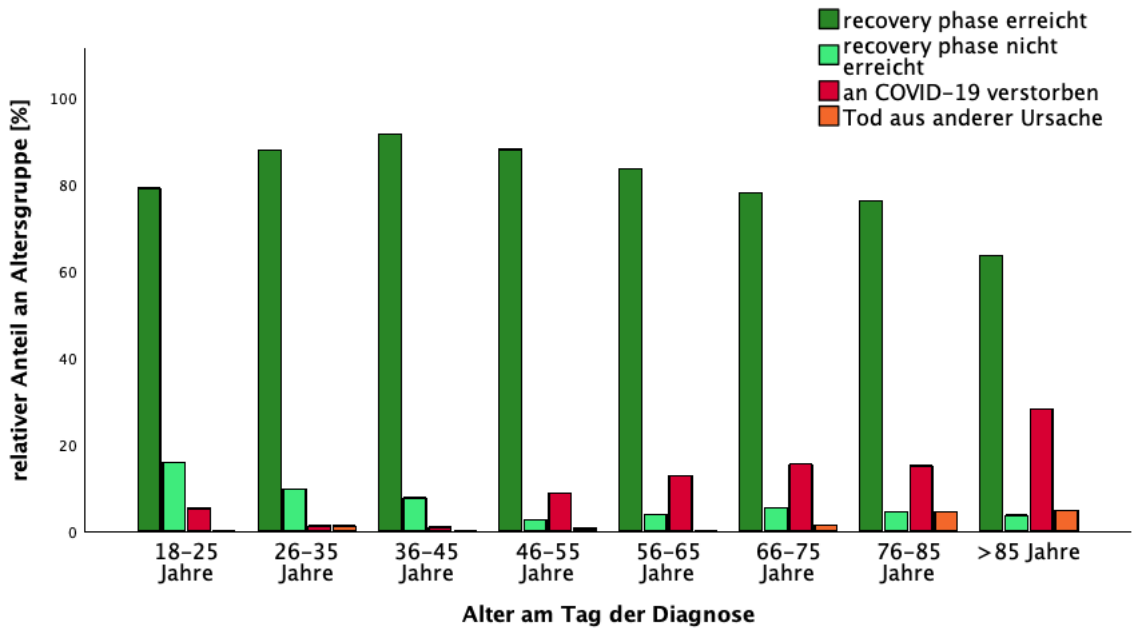

Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Outcomes innerhalb der Altersgruppen

In Abbildung 6 wird der relative Anteil an verstorbenen Patientinnen und Patienten an der Gesamtzahl der im jeweiligen Monat dokumentierten Fälle dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Todesfälle zunächst im Frühjahr 2020 mit Beginn der Pandemie in Deutschland eintreten. Im Mai 2020 liegt der Anteil der Verstorbenen an der Gesamtpopulation mit 71,4% (5 von 7 Fällen) am höchsten. Nach dieser Zeit häufen sich die Todesfälle vor allem in den Herbst- und Wintermonaten. Dabei liegen die Anteile von September 2020 bis März 2021 höher als in diesen Monaten des nächsten Jahres. Der höchste Anteil an Verstorbenen

liegt in der ersten dieser Zeitperioden im September 2020 bei 33,3% (6 von 18 Fällen) und in der zweiten Periode im November 2021 bei 15,1% (8 von 53 Fällen) (Abb. 6).

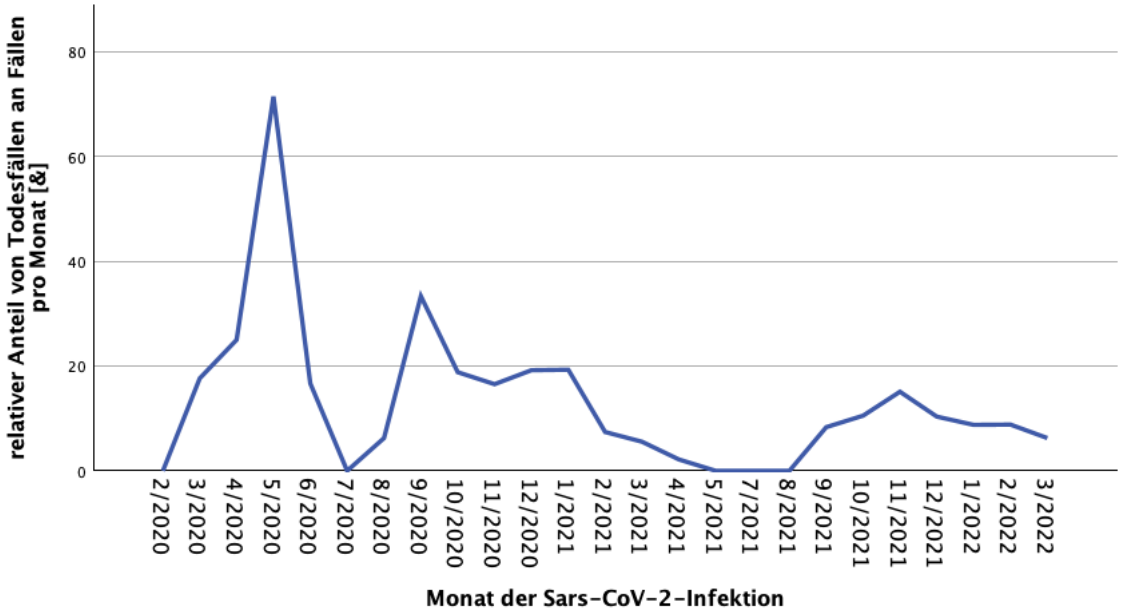

Abb. 6: Relative Häufigkeiten der Todesfälle pro Monat

Insgesamt verstarben 2020 19,0% (88 von 462 Fällen), 2021 8,3% (31 von 375 Fällen) und 2022 8,4% (9 von 107 Fällen).

3.1.4 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen

Bezüglich der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Komplikationen wurde in 7,1% (67 von 944 Fällen) mindestens ein thrombembolisches Ereignis dokumentiert (Tabelle 4). Mit einer Rate von 12,1% (18 von 149 Fällen) waren diese Ereignisse in der Altersgruppe von 66 bis 75 Jahren am häufigsten. Die wenigsten Komplikationen dieser Art wurden in der Altersgruppe von 26 bis 35 Jahren festgestellt, hier lag der relative Anteil bei 1,2% (1 von 82 Fällen) (Tabelle 5).

Aufgetretenes thromboembolisches Ereignis	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
nein	854	90,5%
ja	67	7,1%
unbekannt	23	2,4%
Gesamt	944	100,0%

Tabelle 4: Stattgehabte thrombembolische Komplikationen in der Gesamtkohorte

Alter am Tag der Diagnose	Aufgetretenes thromboembolisches Ereignis	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
18-25 Jahre n=19	nein	17	89,5%
	ja	1	5,3%
	unbekannt	1	5,3%
26-35 Jahre n=82	nein	80	97,6%
	ja	1	1,2%
	unbekannt	1	1,2%
36-45 Jahre n=104	nein	101	97,1%
	ja	2	1,9%
	unbekannt	1	1,0%
46-55 Jahre n=149	nein	133	89,3%
	ja	8	5,4%
	unbekannt	8	5,4%
56-65 Jahre n=180	nein	164	91,1%
	ja	12	6,7%
	unbekannt	4	2,2%
66-75 Jahre n=149	nein	127	85,2%
	ja	18	12,1%
	unbekannt	4	2,7%

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

76-85 Jahre n=179	nein	155	86,6%
	ja	21	11,7%
	unbekannt	3	1,7%
> 85 Jahre n=82	nein	77	93,9%
	ja	4	4,9%
	unbekannt	1	1,2%

Tabelle 5: Stattgehabte thrombembolische Komplikationen innerhalb der Altersgruppen
n=Anzahl der Fälle in den jeweiligen Altersgruppen

Das häufigste registrierte thrombembolische Ereignis war der Myokardinfarkt. Er trat bei 19 der 67 betroffenen Patientinnen und Patienten und damit in 28,4% auf. Ähnlich häufig kam es zu pulmonalen Embolien und ischämischen Schlaganfällen, die beide in 18 Fällen (26,9%) auftraten. Zu einer peripheren venösen Thrombose kam es bei 14 Infizierten und damit in 20,9% aller Fälle, in der eine thrombembolische Komplikation festgestellt wurde. Eine abdominelle Thrombose wurde in 8 Fällen (11,9%) festgestellt (Abb. 7).

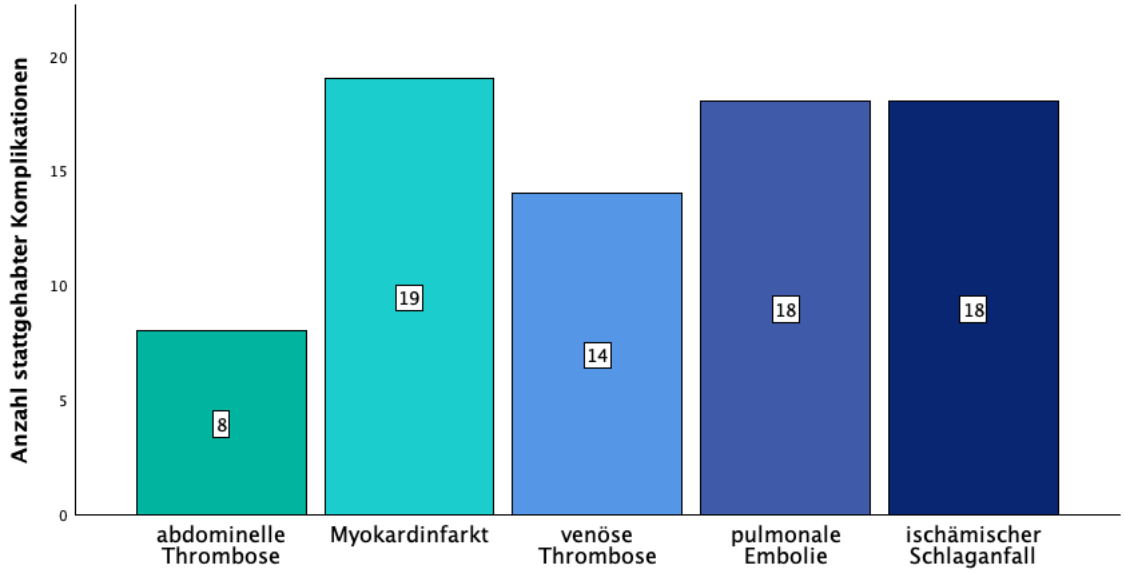

Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der spezifischen stattgehabten thrombembolischen Ereignisse

Betrachtet man die relativen Anteile der Fälle mit dokumentierten thrombembolischen Ereignissen über den Zeitverlauf, so fällt auf, dass die Monate mit den größten relativen Anteilen am gesamten Patientenaufkommen zwischen Februar und Juli 2020 liegen: Im Februar 2020 erlitten 50% der registrierten Infizierten thrombembolische Komplikationen,

im Juli waren es 25,0%, im April und Mai jeweils 14,3%. Ein ähnlich hoher Wert wird erst wieder im März 2021 mit 13,0% erreicht (Abb. 8).

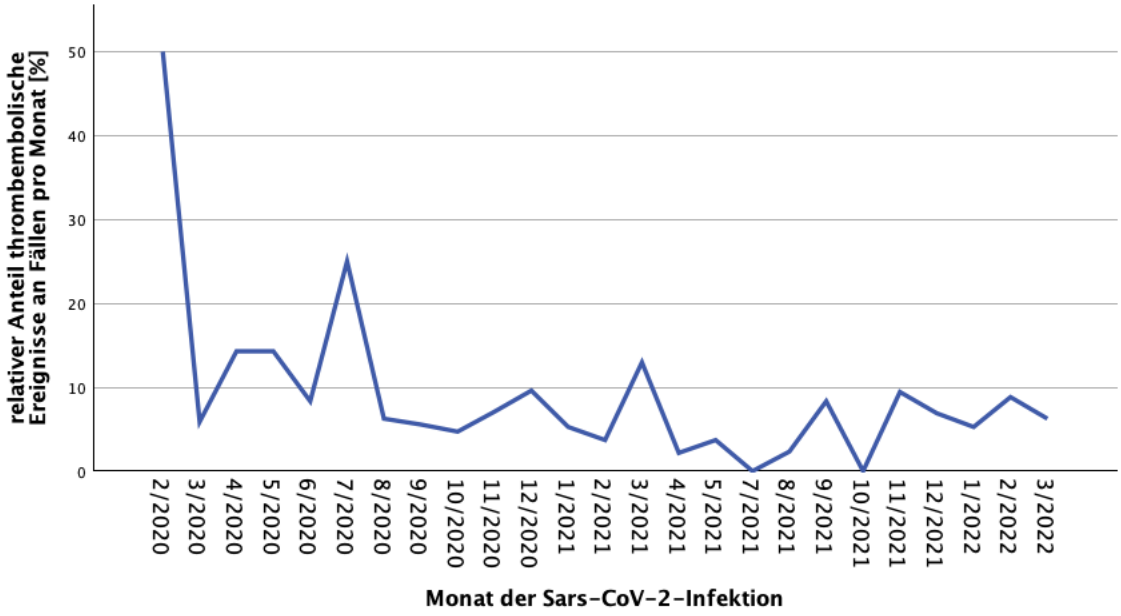

Abb. 8: Relative Häufigkeiten aufgetretener thrombembolischer Ereignisse über die Zeit

Allerdings sind Unterschiede zwischen den relativen und den absoluten Häufigkeiten der thrombembolischen Komplikationen zu beachten: Durch die geringeren Fallzahlen in den ersten Monaten der Dokumentation führen schon wenige Ereignisse zu deutlichen Änderungen der relativen Anteile. In absoluten Zahlen fanden die meisten thrombembolischen Ereignisse im Dezember 2020 statt (12 von 125 Fällen, 9,6%) (Abb. 9).

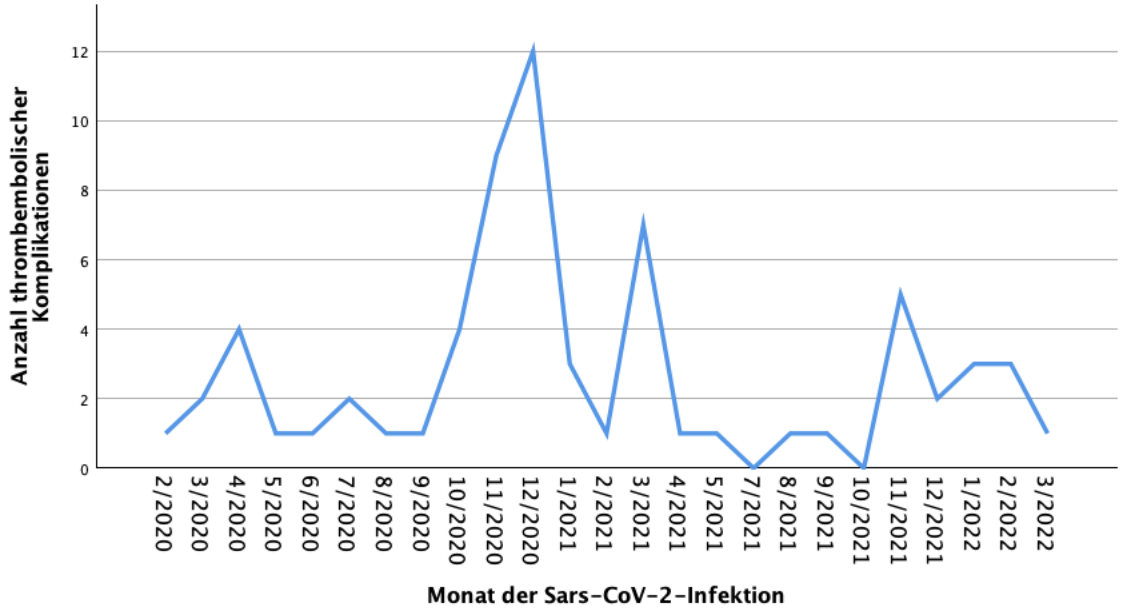

Abb. 9: Absolute Häufigkeiten aufgetretener thrombembolischer Ereignisse über die Zeit

3.1.5 Auftreten von Blutungskomplikationen

In der Gesamtkohorte wurde in 2,5% (24 von 944 Fällen) mindestens eine Blutungskomplikation festgestellt (Tabelle 6). Betrachtet man die Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen, so fällt auf, dass im Alter zwischen 18 und 45 Jahren keine einzige Blutungskomplikation registriert wurde. In der Altersgruppe von 46 bis 55 hingegen traten diese Ereignisse prozentual gesehen mit 4,7% (7 Fälle) am häufigsten auf (Tabelle 7).

Aufgetretene Blutungskomplikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
nein	897	95,0%
ja	24	2,5%
unbekannt	23	2,4%
Gesamt	944	100,0%

Tabelle 6: Stattgehabte Blutungskomplikationen in der Gesamtkohorte

Alter am Tag der Diagnose	Aufgetretene Blutungskomplikation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
18-25 Jahre n=19	nein	18	94,7%
	unbekannt	1	5,3%
26-35 Jahre n=82	nein	81	98,8%
	unbekannt	1	1,2%
36-45 Jahre n=104	nein	103	99,0%
	unbekannt	1	1,0%
46-55 Jahre n=149	nein	134	89,9%
	ja	7	4,7%
	unbekannt	8	5,4%
56-65 Jahre n=180	nein	169	93,9%
	ja	7	3,9%
	unbekannt	4	2,2%
66-75 Jahre n=149	nein	140	94,0%
	ja	5	3,4%
	unbekannt	4	2,7%
76-85 Jahre n=179	nein	174	97,2%
	ja	2	1,1%
	unbekannt	3	1,7%

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

> 85 Jahre n=82	nein	78	95,1%
	ja	3	3,7%
	unbekannt	1	1,2%

Tabelle 7: Stattgehabte Blutungskomplikation innerhalb der Altersgruppen
n=Anzahl der Fälle in den jeweiligen Altersgruppen

Betrachtet man die unterschiedlichen Arten der Blutungskomplikationen, so waren die intrazerebralen Blutungen am häufigsten. Sie machten mit 12 dokumentierten Fällen 50% aller aufgetretenen Ereignisse dieser Art aus. Eine endotracheale Blutung hingegen wurde lediglich zwei Mal (8,3%) registriert. Zu gastrointestinalen Blutungen kam es in 10 Fällen, sie machten damit 41,7% der dokumentierten Blutungskomplikationen aus (Abb. 10).

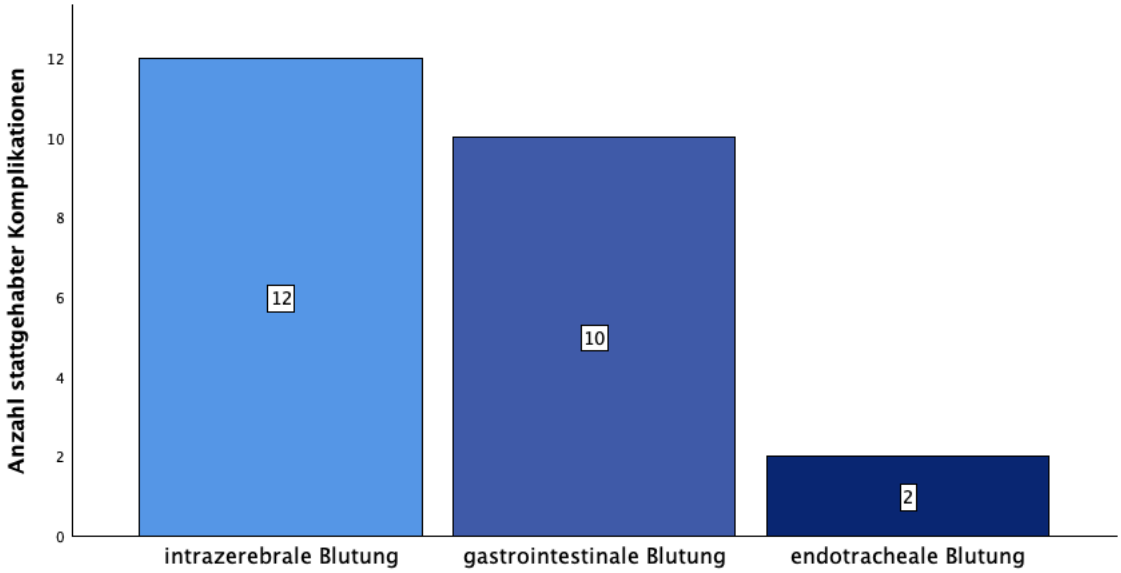

Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der spezifischen stattgehabten Blutungskomplikationen

Im Zeitverlauf über die dokumentierten Monate erkennt man, dass Blutungen insgesamt sporadischer auftraten als thrombembolische Ereignisse. Während bei Letzteren in 23 von 25 dokumentierten Monaten mindestens ein Ereignis auftrat, so sind es im Falle der Blutungen lediglich 11 von 25.
Der relative Anteil am gesamten Patientenaufkommen pro Monat war im April 2020 mit 14,3% am größten. Auch im August 2020 und im September 2021 waren die relativen Anteile mit 6,3% und 8,3% verhältnismäßig hoch (Abb. 11)

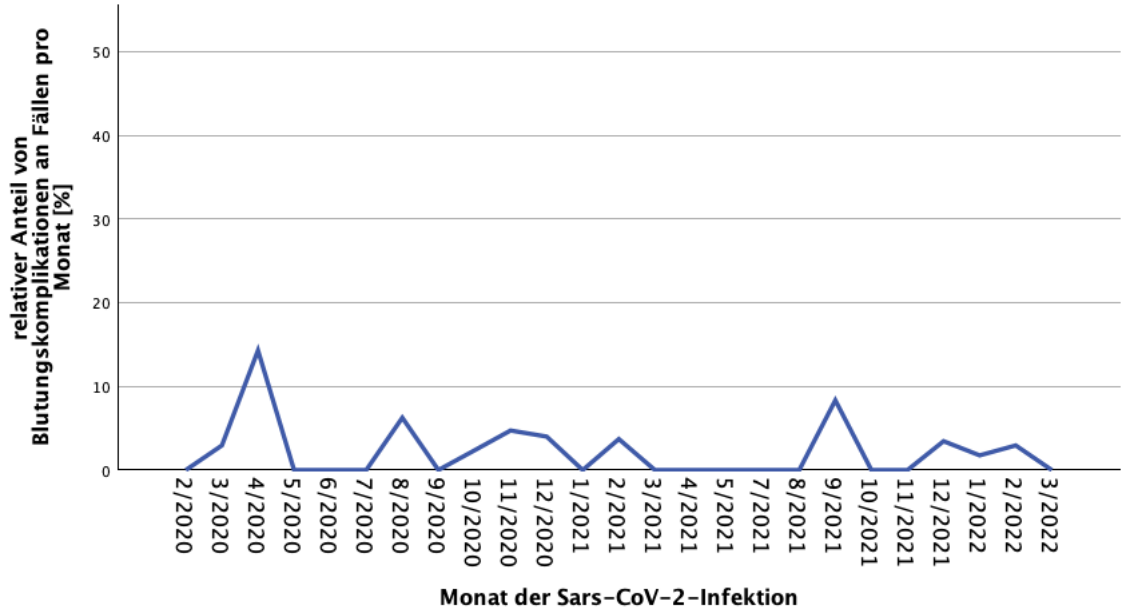

Abb. 11: Relative Häufigkeiten aufgetretener Blutungskomplikationen über die Zeit

Bei der Betrachtung der absoluten Häufigkeiten von Blutungskomplikationen ist ebenfalls eine Häufung der Ereignisse im April 2020 mit 4 dokumentierten Fällen festzustellen. Weiterhin erkennt man eine Häufung der Fälle in den Monaten Oktober bis Dezember 2020, ähnlich wie sich auch die thrombembolischen Ereignisse in diesen Monaten häuften. Die größte Anzahl Erkrankter war im November 2020 betroffen: Hier wurden 6 Blutungen festgestellt (Abb. 12).

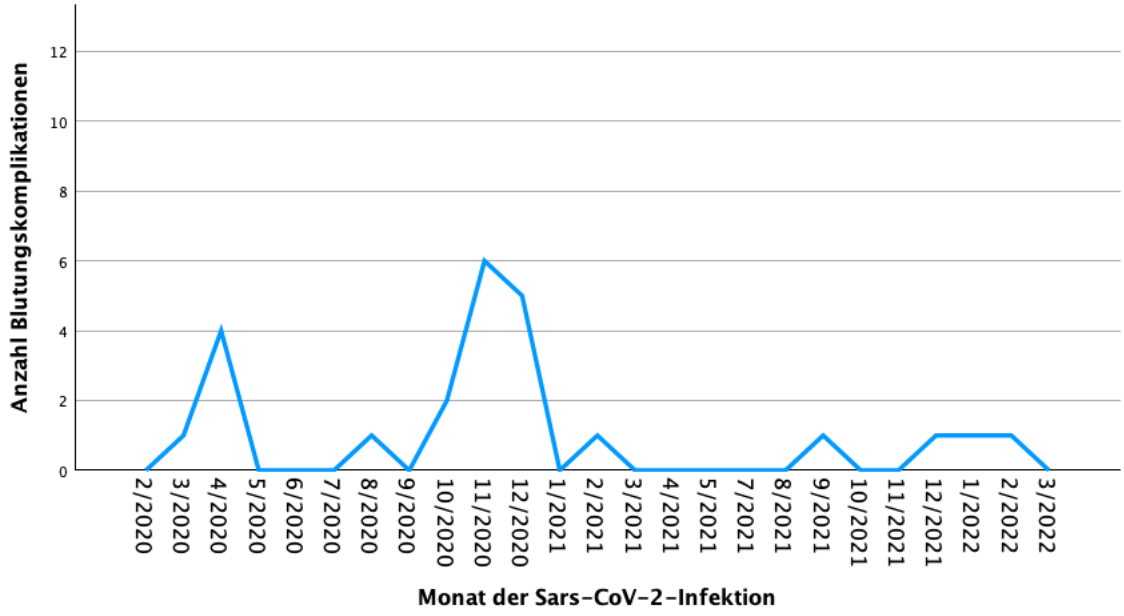

Abb. 12: Absolute Häufigkeiten aufgetretener Blutungskomplikationen über die Zeit

3.1.6 Verteilung der Comorbiditäten

Aus Tabelle 8 und 9 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der für diese Arbeit relevanten Comorbiditäten für die Gesamtkohorte und für die einzelnen Altersgruppen zu entnehmen. Insgesamt litten vor der Diagnose der Sars-CoV-2 Infektion 85,6% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten an mindestens einer der für diese Arbeit relevanten Vorerkrankungen. Auch in den jüngeren Altersgruppen überwog stehts der Anteil der Erkrankten mit Comorbiditäten. Allerdings steigt mit ansteigendem Alter auch der relative Anteil der vorerkrankten Menschen weiter an (Tabelle 8, 9).

Mindestens eine Vorerkrankung bekannt	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
nein	136	14,4%
ja	808	85,6%
Gesamt	944	100,0%

Tabelle 8: Verteilung von vorerkrankten Menschen in der Gesamtkohorte

Alter am Tag der Diagnose	Mindestens eine Vorerkrankung bekannt	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
18-25 Jahre n=19	nein	9	47,4%
	ja	10	52,6%
26-35 Jahre n=82	nein	35	42,7%
	ja	47	57,3%
36-45 Jahre n=104	nein	31	29,8%
	ja	73	70,2%
46-55 Jahre n=149	nein	28	18,8%
	ja	121	81,2%
56-65 Jahre n=180	nein	16	8,9%
	ja	164	91,1%
66-75 Jahre n=149	nein	7	4,7%
	ja	142	95,3%
76-85 Jahre n=179	nein	7	3,9%
	ja	172	96,1%
> 85 Jahre n=82	nein	3	3,7%
	ja	79	96,3%

Tabelle 9: Verteilung von vorerkrankten Menschen innerhalb der Altersgruppen
n=Anzahl der Fälle in den jeweiligen Altersgruppen

Dabei waren cardiovaskuläre Vorerkrankungen mit 57,3% (541 von 944 Fällen) am häufigsten in der Gesamtkohorte vertreten. Alleine die Frage nach einer bekannten arteriellen Hypertonie wurde in 43,1% (407 von 944 Fällen) mit „ja“ beantwortet. An zweiter Stelle stehen die Fälle mit registriertem Übergewicht mit 49,0% (463 von 944 Fällen). Diese beiden Arten von Vorerkrankungen traten häufig auch zusammen auf: 51,2% (277 von 541 Fällen) der cardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen und Patienten waren zusätzlich übergewichtig. Am seltensten waren mit 16,5% (156 von 944 Fällen) unter den untersuchten Comorbiditäten bekannte onkologische Vorerkrankungen zu verzeichnen (Abb. 13).

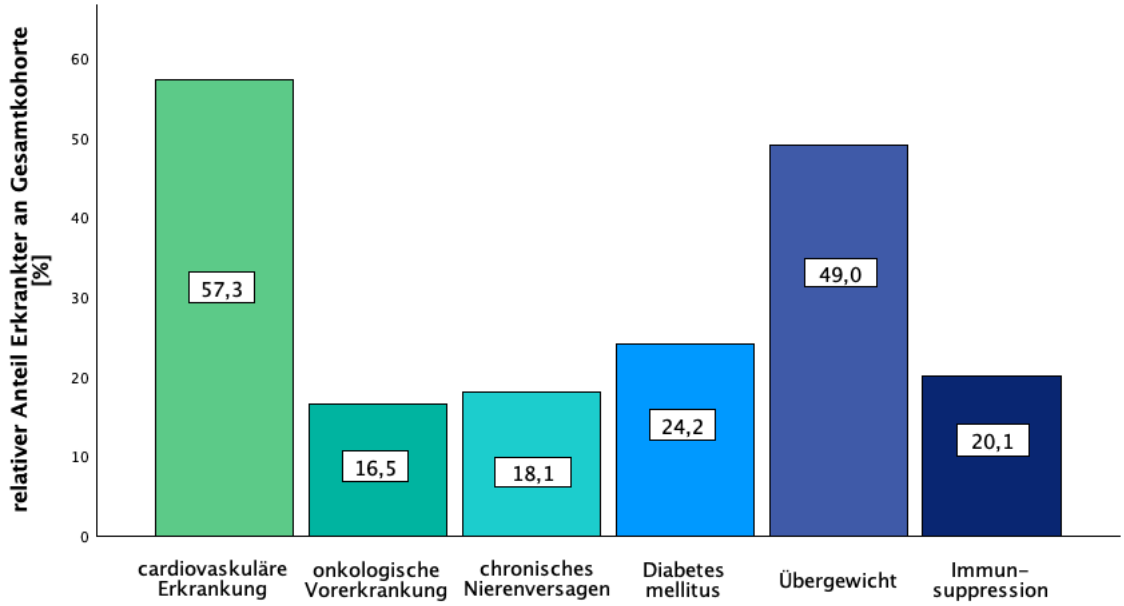

Abb. 13: Relative Anteile von Comorbiditäten an der Gesamtkohorte

3.1.7 Verteilung der erhaltenen Antikoagulationsschemata

Die häufigste antikoagulative Therapie bestand in der Gabe von Heparin in prophylaktischer Dosis. Insgesamt 700 Patientinnen und Patienten erhielten diese Art von Behandlung. Am häufigsten, nämlich in 47,9% (452 von 944 Fällen) wurde die prophylaktische Dosis in Form von LMWH verabreicht. In 22,1% (209 von 944 Fällen) wurde stattdessen mit einer prophylaktischen Dosis UFH behandelt. 39 (4,1%) Infizierte erhielten zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowohl prophylaktische Dosen von LMWH und UFH.

In 45 Fällen wurde eine therapeutische Dosis Heparin verabreicht. Am häufigsten, nämlich in 25 Fällen, kam auch hier LMWH zum Einsatz (2,6%). UFH wurde bei 19 Patientinnen und Patienten (2,0%) verwendet. In einem Fall (0,1%) kam es zu unterschiedlichen Zeitpunkten zur Anwendung von sowohl LMWH als auch UFH.

Subtherapeutische Dosen von Heparin wurden deutlich weniger häufig eingesetzt. Sie machen lediglich 15 (1,6%) aller dokumentierten Fälle aus. 12 (1,3%) davon erhielten die subtherapeutische Dosis mittels UFH, bei 3 Infizierten (0,3%) kam es zur Anwendung von subtherapeutisch dosiertem LMWH.

Argatroban wurde lediglich in 7 Fällen (0,7%) verwendet.

Nicht alle Infizierten erhielten jedoch eine Antikoagulation mittels einer bestimmten Art von Heparin: So wurden 94 Patientinnen und Patienten (10,0%) mit verschiedenen oralen Antikoagulantien behandelt, unter denen die neuen oralen Antikoagulantien mit 75 Fällen den größten Teil ausmachen (79,8%). Des Weiteren sind in dieser Gruppe auch 3 weitere Fälle eingeschlossen, bei denen das spezifische Antikoagulantium nicht bekannt ist, jedoch angegeben wurde, dass eine nicht näher spezifizierte Antikoagulation verwendet wurde. In den übrigen Fällen wurden Cumarine verwendet.
Ferner erhielten 83 Patientinnen und Patienten (8,8%) während ihres Krankenhausaufenthalts keinerlei koagulationshemmende Medikation (Tabelle 10).

Art und Intensität der Antikoagulation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Keine Antikoagulation	83	8,8%
Prophylaktische Dosis LMWH	452	47,9%
Therapeutische Dosis LMWH	25	2,7%
Subtherapeutische Dosis LMWH	3	0,3%
Prophylaktische Dosis UFH	208	22,1%
Therapeutische Dosis UFH	19	2,0%
Subtherapeutische Dosis UFH	12	1,3%
Prophylaktische Dosis LMWH und UFH	39	4,1%
Therapeutische Dosis LMWH und UFH	1	0,1%
Agratroban	7	0,7%
Orale Antikoagulation	94	10,0%

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der genutzten Antikoagulation in der Gesamtkohorte
LMWH = Low Molecular Weight Heparin, UFH = Unfractionated Heparin

Zum Zweck einer besseren Übersichtlichkeit wurden die hier festgestellten Gruppen der genutzten Antikoagulation weiter zusammengefasst. Für die folgenden Tests wurde die Verwendung von Heparin in prophylaktischer, subtherapeutischer oder therapeutischer Dosis sowie das dokumentierte Verzichten auf eine antikoagulative Therapie und der

Einsatz von „anderer Antikoagulation“ verglichen. Dabei ist unter anderer Antikoagulation der Einsatz von oraler sowie der Antikoagulation mittels Agratroban zu verstehen. Die Häufigkeiten dieser zusammengefassten Gruppen sind in Tabelle 11 zu sehen.

Art und Intensität der Antikoagulation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Keine Antikoagulation	83	8,8%
Prophylaktische Dosis Heparin	700	74,2%
Therapeutische Dosis Heparin	45	4,8%
Subtherapeutische Dosis Heparin	15	1,6%
Andere Antikoagulation	101	10,7%

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der zusammengefassten Gruppen der genutzten Art und Intensität von Antikoagulation

Abbildung 14 zeigt die relativen Anteile der angewandten Art und Intensität von Antikoagulation an der Gesamtkohorte von Februar 2020 bis März 2022. An ihr lässt sich erkennen, dass der Anteil der nicht antikoagulierten Personen nach Beginn der Datenerfassung rasch absinkt. Stattdessen wird in den darauffolgenden Monaten bis zum Ende der Dokumentation stets vor allem mit prophylaktischen Dosen Heparin behandelt, im Juli 2021 sogar ausschließlich.
Die Verwendung von therapeutischen Dosen steigt ab März 2020 zunächst an. Im Mai 2020 beträgt sie 14,3%, wobei allerdings abermals die absoluten Häufigkeiten zu beachten sind: Es handelt sich lediglich um einen von 7 Fällen, die in diesem Monat in die Dokumentation aufgenommen wurden. Danach kommt sie einige Monate nicht zur Anwendung, bevor sie zwischen Oktober 2020 und April 2021 wieder verwendet wird. Der größte relative Anteil ist hier im März 2021 mit 9,3% (5 von 54 Fällen) zu finden, wobei die absolute Häufigkeit im Dezember 2020 mit 10 von 125 Fällen (8,0%) höher liegt. In den Monaten Mai bis September 2021 kommt wiederum keine therapeutische Dosis zur Anwendung, während in den Monaten von Oktober bis Dezember 2021 sowie im Februar und März 2022 wieder Fälle registriert wurden.
Auch die Verwendung subtherapeutischer Dosen Heparin lässt sich vor allem in den Wintermonaten 2020/2021 wiederfinden. Hier liegt der größte Anteil mit 11,1% im

Februar 2021 (3 von 27 Fällen). Auch im März 2022 wurden subtherapeutische Dosen verabreicht.

Andere Antikoagulation wurde über den gesamten Zeitraum der Dokumentation verwendet. Den größten Anteil an der Gesamtkohorte machten sie im Februar 2022 mit 29,4% (10 von 34 Fällen) aus. Auch schon im Juli 2020 lag ihr Anteil mit 25% recht hoch (2 von 8 Fällen) (Abb. 14).

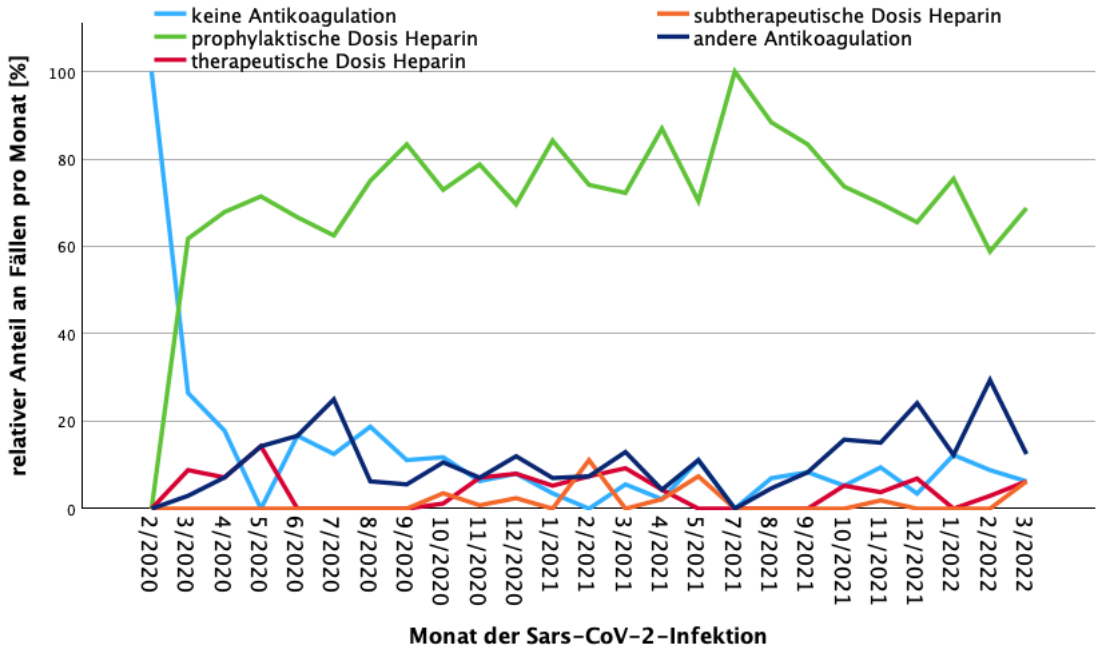

Abb. 14: Relative Häufigkeiten der Intensität der Antikoagulation im Zeitverlauf

Unabhängig von der Art des Krankheitsverlaufes, ob also die *uncomplicated*, *complicated* oder *critical phase* während einer SarsCoV-2-Infektion erreicht wurde, überwog stets die Therapie mit Heparin in prophylaktischer Dosis. Der relative Anteil an allen in die betreffende Phase eingetretenen Patientinnen und Patienten beträgt in allen drei Fällen über 70%.

Allerdings sinkt mit zunehmender Schwere des Krankheitsverlaufes die Häufigkeit einer ausbleibenden Antikoagulation ab: Von allen Menschen, die einen unkomplizierten Krankheitsverlauf erlebten, erhielten 13,2% (48 von 365 Fällen) keinerlei Antikoagulation. In der *complicated* phase betrug dieser Anteil 6,6% (24 von 365 Fällen), während es in der *critical phase* 5,1% (11 von 214 Fällen) waren.

Im Gegensatz dazu steigt der Anteil der Menschen, die eine therapeutische Dosis Heparin erhielten, mit der Schwere des Krankheitsverlaufes an. So erhielten lediglich 2,7% (10 von 365 Fällen) der Patientinnen und Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf der Infektion eine therapeutische Dosis Heparin, während sich dieser Anteil in der *complicated*

phase auf 4,1% (15 von 365 Fällen) und in der *critical phase* 9,3% (20 von 214 Fällen) steigerte.

Die Infizierten, die eine subtherapeutische Antikoagulation mit Heparin erhielten, erreichten in den meisten Fällen die *critical phase*. Hier liegt der für diese Art der Antikoagulation größte Anteil mit 3,7% (8 von 214 Fällen).

Der Anteil der Menschen, die andere Antikoagulation erhielten, beträgt in der *uncomplicated phase* 10,1% (37 von 365 Fällen) und in der *complicated phase* 13,4% (49 von 365 Fällen), während er in der *critical phase* auf 7,0% (15 von 214 Fällen) absinkt (Abb. 15).

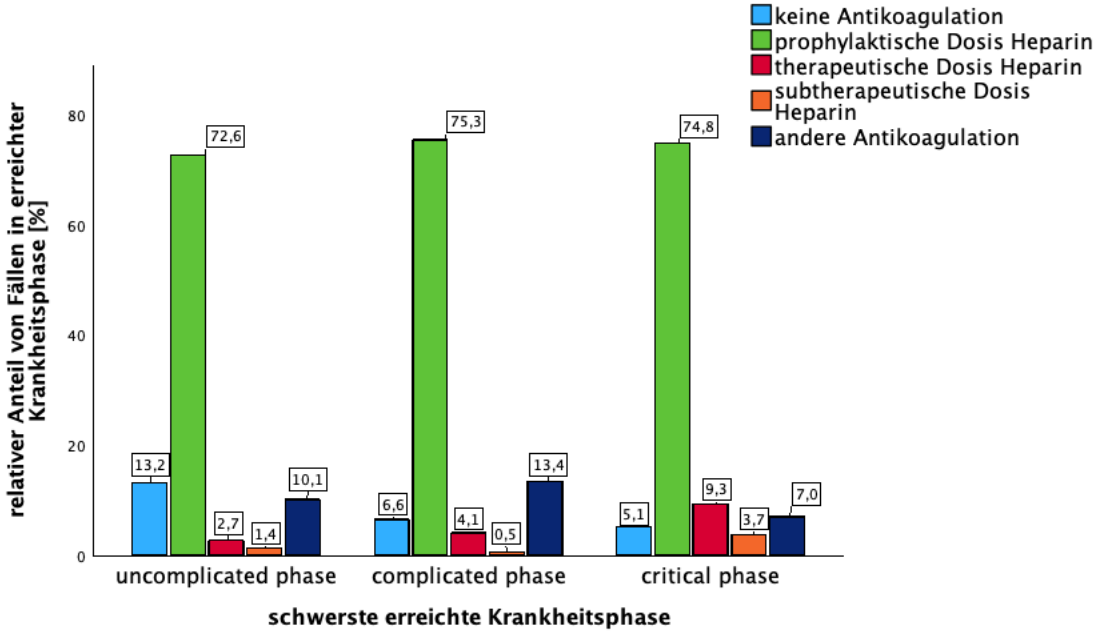

Abb. 15: Relative Häufigkeiten der verwendeten Intensität von Antikoagulation in den verschiedenen Krankheitsphasen

Weiterhin zeigt Tabelle 12 die Häufigkeiten der verwendeten Art und Intensität der Antikoagulation unter den an COVID-19 Erkrankten mit mindestens einer Comorbidität im Vergleich zu solchen ohne eine Vorerkrankung. Insgesamt fällt auf, dass die Gruppe der Vorerkrankten häufiger eine therapeutische Antikoagulation erhielt als die nicht Vorerkrankten (5,2% vs. 2,2%).

Ein deutlicher Unterschied besteht weiterhin in der Verwendung von anderer Antikoagulation als Heparin: So erhielten lediglich zwei von 136 Personen (1,5%) ohne Vorerkrankungen eine solche Behandlung, während unter den Menschen mit mindestens einer bekannten Comorbidität 99 von 808 Fällen (12,3%) gezählt werden konnten. Allein Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern machten in der Gruppe mit anderer Antikoagulation 64,4% (65 von 101 Fällen) aus.

Im Gegensatz dazu erhielten Menschen ohne Vorerkrankungen häufiger keinerlei antikoagulative Medikation: Unter ihnen wurde in 16,9% (23 von 136 Fällen) auf diese Weise verfahren. Bei Vorerkrankten wurde in 7,4% der Fälle (60 von 808 Fällen) auf eine Antikoagulation verzichtet (Tabelle 12).

Art der Antikoagulation		**Mindestens eine bekannte Vorerkrankung**	
		nein	**ja**
Keine Antikoagulation	Anzahl	23	60
	Anteil innerhalb der Spalte	16,9%	7,4%
Prophylaktische Dosis Heparin	Anzahl	107	593
	Anteil innerhalb der Spalte	78,7%	73,4%
Therapeutische Dosis Heparin	Anzahl	3	42
	Anteil innerhalb der Spalte	2,2%	5,2%
Subtherapeutische Dosis Heparin	Anzahl	1	14
	Anteil innerhalb der Spalte	0,7%	1,7%
Andere Antikoagulation	Anzahl	2	99
	Anteil innerhalb der Spalte	1,5%	12,3%

Tabelle 12: Absolute und relative Häufigkeiten der verwendeten Dosis an Antikoagulation in Infizierten ohne und mit mindestens einer Vorerkrankung

3.2 Vergleich der Überlebensraten

3.2.1 Vergleich der Überlebensraten abhängig vom Alter

Für den Vergleich der Mortalität abhängig vom Alter der Sars-CoV-2 Infizierten wurde die Gesamtkohorte in 3 Altersgruppen aufgeteilt: Es wurde zwischen Menschen mit einem Alter zwischen 18 und 45, zwischen 46 und 65 und über 65 Jahren unterschieden. Insgesamt verstarben in der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen 1,5% (3 von 204 Fällen), in der Gruppe der 46- bis 65-Jährigen 11,2% (37 von 329 Fällen) und in der Gruppe der über 65-Jährigen 21,4% (88 von 411 Fällen).
Auch im zeitlichen Verlauf nimmt die Überlebensrate mit steigendem Alter ab: Bis in die 6. Woche nach Feststellung der Infektion beträgt die Überlebensrate im Falle der 18- bis 45-Jährigen, die bis zu diesem Zeitpunkt noch hospitalisiert waren, 98,0%. Erst nach 6 über Wochen Krankenhausaufenthalt sinkt die Überlebensrate hier auf 73,5% ab. Dagegen sinkt sie bei den 46- bis 65-Jährigen schon nach 14 Tagen auf 93,9% und bei den über 65-Jährigen auf 82,9%. Bis Tag 28 sinken die Raten weiter auf 75,0% bzw. 63,3%. Nach 6 Wochen im Krankenhaus überlebten unter den 46- bis 65-Jährigen 59,9% und bei den über 65-Jährigen 45,8% (Tabelle 13, Abb. 16).

Altersgruppe	**kumulierter Anteil der Überlebenden**					
	Tag 14	**Tag 28**	**Tag 42**	**Tag 56**	**Tag 70**	**Tag 84**
18-45 Jahre	98,0%	98,0%	98,0%	73,5%	73,5%	73,5%
46-65 Jahre	93,9%	75,0%	59,9%	40,5%	34,7%	34,7%
> 65 Jahre	82,9%	63,3%	45,8%	45,8%	45,8%	45,8%

Tabelle 13: Schätzer der kumulierten Überlebenden im Beobachtungszeitraum abhängig von der Altersgruppe
Ergebnisse aus Kaplan-Meier-Verfahren

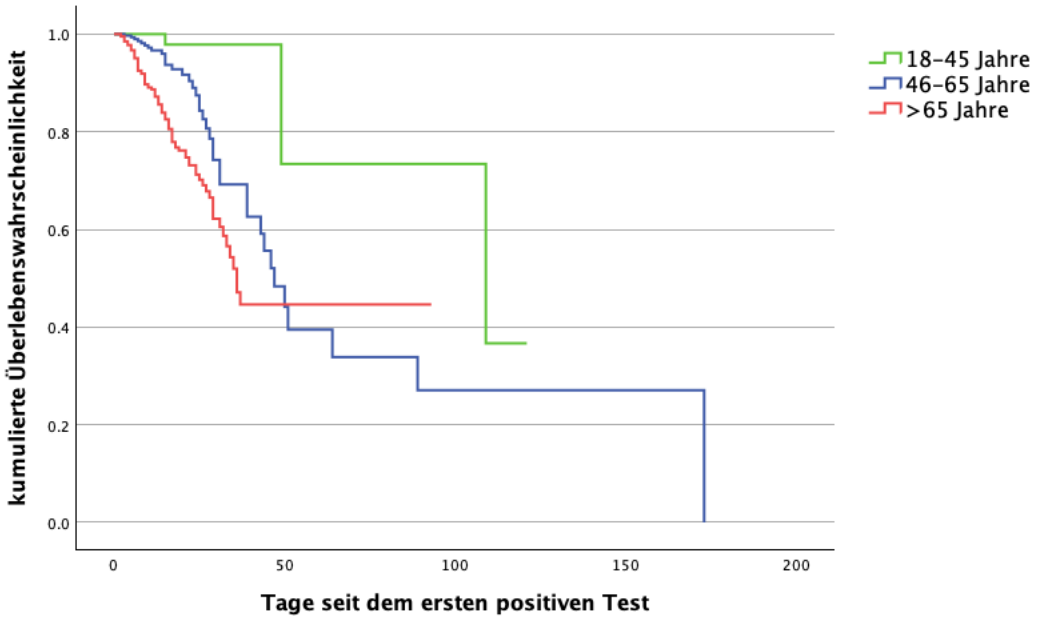

Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens abhängig von Altersgruppe

Mit Blick auf die Mediane der Überlebenszeiten in den verschiedenen Altersgruppen zeigt sich ebenfalls eine Abnahme mit Erhöhung des Alters. So beträgt der Median der Zeit bis zum Eintritt des Todes in der Gruppe der Verstorbenen 18-45-Jährigen 108 Tage, während es im Falle der Gruppe >65 Jahre bei 35 Tagen liegt (Tabelle 14).

Zusammengefasste Altersgruppen	Median in Tagen	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
18-45 Jahre	108,000	45,842	18,149	197,851
46-65 Jahre	46,000	3,672	38,803	53,197
>65 Jahre	35,000	.	.	.

Tabelle 14: Mediane für die Überlebenszeit in Tagen abhängig von der Altersgruppe
Für die Gruppe der >65-Jährigen wird systembedingt kein Standardfehler und kein Konfidenzintervall angegeben

Laut Log-Rank-Test sind die Unterschiede zwischen den Altersgruppen als statistisch signifikant anzusehen ($\chi 2(2) = 32{,}234$, $p < 0{,}001$).
Auch im paarweisen Vergleich der einzelnen Altersgruppen miteinander bestätigt sich die Signifikanz der Unterschiede zwischen sämtlichen Altersgruppen (Tabelle 15).

	18-45 Jahre		46-65 Jahre		>65 Jahre	
	Chi-Quadrat	**p-Wert**	**Chi-Quadrat**	**p-Wert**	**Chi-Quadrat**	**p-Wert**
18-45 Jahre	.	.	7,816	0,005	24,824	<0.001
46-65 Jahre	7,816	0,005	.	.	12,174	<0.001
>65 Jahre	24,824	<0,001	12,174	<0,001	.	.

Tabelle 15: Ergebnisse für den paarweisen Vergleich des Überlebens der Altersgruppen durch Log Rank Test

3.2.2 Vergleich der Überlebensraten abhängig vom Geschlecht

Betrachtet man die Überlebensraten der Infizierten abhängig von ihrem Geschlecht, so fällt auf, dass Frauen eine leicht höhere Überlebensrate gegenüber Männern aufweisen. Insgesamt verstarben 10,7% der Frauen (43 von 402 Fällen) und 15,7% der Männer (85 von 542 Fällen).
An Tag 14 nach festgestellter Infektion beträgt sie im Falle der Frauen 92,0%, im Falle der Männer 87,1%. Nach 4 Wochen liegt die Rate bei den Frauen weiterhin 3 Prozentpunkte höher (73,3% vs. 70,3%). Dieser Trend setzt sich auch in den darauffolgenden Wochen fort (Tabelle 16, Abb. 17).

Geschlecht	**kumulierter Anteil der Überlebenden**					
	Tag 14	**Tag 28**	**Tag 42**	**Tag 56**	**Tag 70**	**Tag 84**
Männlich	87,1%	70,3%	55,2%	45,3%	40,7%	40,7%
Weiblich	92,0%	73,3%	59,5%	42,3%	42,3%	42,3%

Tabelle 16: Schätzer der kumulierten Überlebenden im Beobachtungszeitraum abhängig vom Geschlecht
Ergebnisse aus dem Kaplan-Meier-Verfahren

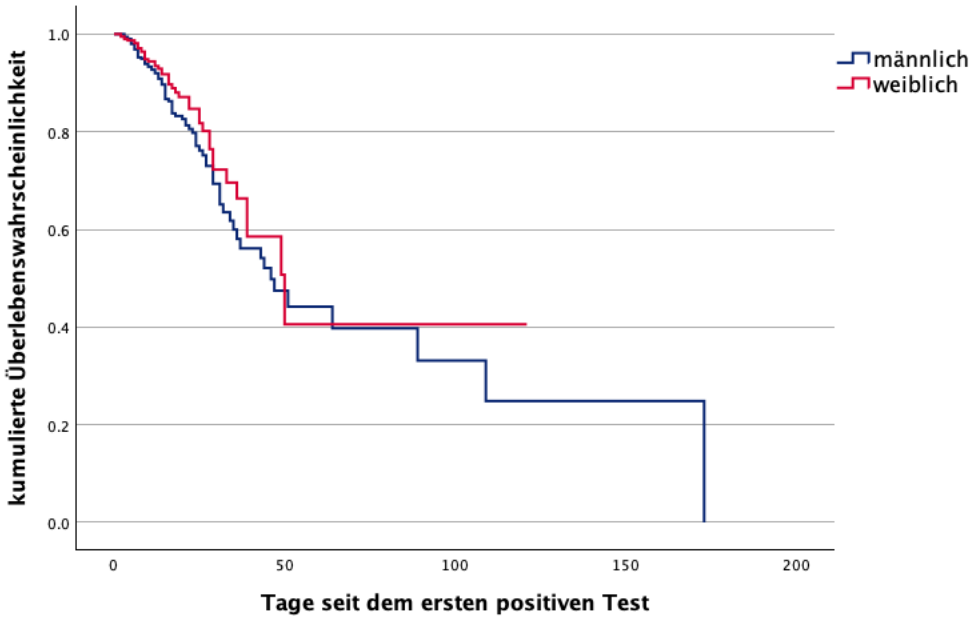

Abb. 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens abhängig vom Geschlecht

Der Median der Überlebenszeit abhängig vom Geschlecht liegt bei Männern bei 46 Tagen (95%-KI: 28,898 – 63,102) und bei Frauen bei 49 Tagen (95%-KI: 34,007 – 63,993) (Tabelle 17).

Geschlecht	Median in Tagen	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
männlich	46,000	8,726	28,898	63,102
weiblich	49,000	7,649	34,007	63,993

Tabelle 17: Mediane für die Überlebenszeit in Tagen abhängig vom Geschlecht

Laut Log-Rank-Test sind diese Ergebnisse allerdings nicht signifikant ($\chi 2(1) = 1{,}932$, $p < 0{,}165$). Es kann demensprechend kein relevanter Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden.

3.2.3 Vergleich der Überlebensraten abhängig von der verwendeten Antikoagulation

Insgesamt verstarben in der Gruppe ohne Antikoagulation 12,0% (10 von 83 Fällen), in der Gruppe mit prophylaktischer Dosis Heparin 13,0% (91 von 700 Fällen), in der Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation mit Heparin 22,2% (10 von 45 Fällen), in der Gruppe mit

subtherapeutischer Antikoagulation Heparin 20,0% (3 von 15 Fällen) und in der Gruppe mit anderer Antikoagulation 13,9% (14 von 101 Fällen).
Abbildung 18 stellt die Krankenhaus-Mortalität an COVID-19 Erkrankten in der Gesamtkohorte abhängig von der verwendeten Art und Intensität der Antikoagulation über die Zeit dar. Im ersten beobachteten Monat ist kein bemerkenswerter Unterschied in den Kurven zu bemerken: Nach 14 Tagen Beobachtungszeit differieren die kumulierten Anteile der Überlebenden nur wenig. Der höchste liegt mit 92,9% in der Gruppe mit subtherapeutischer Antikoagulation mit Heparin, der niedrigste mit 87,3% in der ohne Erhalt von Antikoagulation. Danach ist zu erkennen, dass sich bestimmte Gruppen voneinander absetzen: Nach 28 Tagen Beobachtungszeit liegt der Anteil der Überlebenden in der Gruppe mit prophylaktischer Dosis Heparin mit 68,5% am niedrigsten, gefolgt von der Gruppe mit therapeutischer Dosis Heparin mit 72,2% und der ohne Antikoagulation mit 74,7%. Dagegen liegt der Anteil der Infizierten, die bis zu diesem Zeitpunkt überlebten, in der Gruppe, welche mit anderer Antikoagulation als Heparin behandelt wurde, bei 81,7% und in der Gruppe der subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin weiterhin bei 92,9%.
Der Anteil der Überlebenden differenziert sich weiter, wenn man die Zahlen nach 8 Wochen bzw. 56 Tagen betrachtet: Er ist im Falle der Gruppe der prophylaktischen Heparindosierung auf 41,8% abgesunken. Noch niedriger ist er in der Gruppe der subtherapeutisch mit Heparin antikoagulierten Patientinnen und Patienten, wo er lediglich 31,0% erreicht. Auch der Anteil der Überlebenden in der Gruppe der anderen Antikoagulation liegt mit 53,6% verhältnismäßig niedrig. Die relativ gesehen höchste Überlebensrate zeigt an Tag 56 die Gruppe der therapeutisch mit Heparin antikoagulierten Infizierten mit 60,1%.
Nach 12 Wochen bzw. an Tag 84 veränderten sich die Überlebensraten in den meisten Gruppen nicht weiter. Ausgenommen davon ist die Gruppe der therapeutischen Dosis Heparin, die an diesem Tag eine Überlebensrate von 40,1% aufweist. Die Gruppe der subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin ist zu diesem Zeitpunkt nicht weiter beurteilbar, da der Beobachtungszeitraum lediglich den Bereich bis Tag 60 abdeckt (Tabelle 18, Abb. 18).

Art der Antikoagulation	kumulierter Anteil der Überlebenden					
	Tag 14	Tag 28	Tag 42	Tag 56	Tag 70	Tag 84
Keine Antikoagulation	87,3%	74,7%	59,7%	59,7%	59,7%	59,7%
Prophylaktische Dosis Heparin	89,5%	68,5%	52,0%	41,8%	41,8%	41,8%
Therapeutische Dosis Heparin	88,3%	72,2%	60,1%	60,1%	40,1%	40,1%
Subtherapeutische Dosis Heparin	92,9%	92,9%	92,9%	31,0%	.	.
Andere Antikoagulation	89,1%	81,7%	71,5%	53,6%	53,6%	53,6%

Tabelle 18: Schätzer der kumulierten Überlebenden im Beobachtungszeitraum abhängig von der verwendeten Antikoagulation
Ergebnisse aus dem Kaplan-Meier-Verfahren

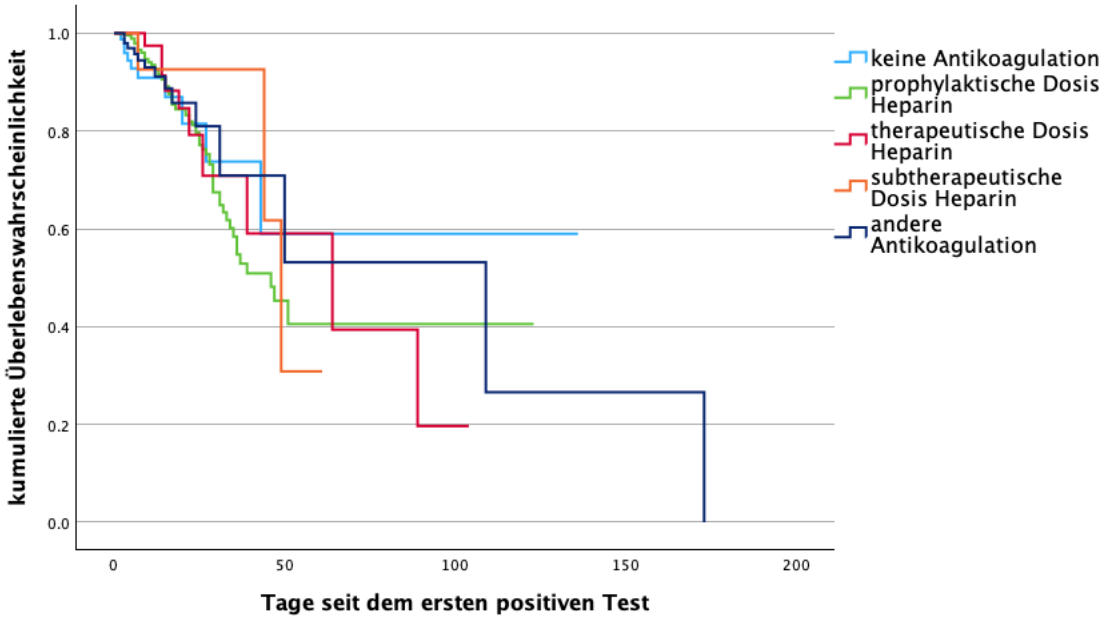

Abb. 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des Überlebens abhängig von verwendeter Antikoagulation

Der Schätzer für die mediane Überlebenszeit ist mit 45 Tagen (95%-KI: 32,855 – 57,145) bei den Patientinnen und Patienten mit prophylaktischer Dosis Heparin am niedrigsten. Der höchste Wert wird von der Gruppe der anderen Antikoagulation erzielt. Hier liegt der Schätzer für den Median bei 108 Tagen (95%-KI: 36, 532 – 179,468). Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen und Patienten mit Heparin in subtherapeutischer Intensität beträgt 48 Tage (95%-KI: 39,965 – 56,035) und die für eine therapeutische Dosis 63 Tage

(95%-KI: 17,052 – 108,948). Für die Gruppe der Infizierten ohne Antikoagulation kann diese allerdings nicht angegeben werden, da hier der kumulierte Anteil der Überlebenden nie unter 50% fällt (Tabelle 19).

Art Antikoagulation	Median in Tagen	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Keine Antikoagulation	.	.	.	.
Prophylaktische Dosis Heparin	45,000	6,197	32,855	57,145
Therapeutische Dosis Heparin	63,000	23,443	17,052	108,948
Subtherapeutische Dosis Heparin	48,000	4,099	39,965	56,035
Andere Antikoagulation	108,000	36,463	36,532	179,468

Tabelle 19: Mediane für die Überlebenszeit abhängig von der verwendeten Antikoagulation

Laut Log Rank Test sind die beschriebenen Unterschiede im Überleben zwischen den einzelnen Gruppen allerdings nicht statistisch signifikant: Der p-Wert des Tests liegt bei 0,966, daher wird die Nullhypothese beibehalten ($\chi 2(4) = 0{,}604$, $p = 0{,}963$).

3.3 Vergleich der Krankheitsverläufe

3.3.1 Vergleich der Krankheitsverläufe abhängig vom Alter

Die Zeit bis zur beginnenden Genesung, also bis zum Eintritt in die *recovery phase* betrug in der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen im Mittel 9,10 Tage (95%-KI: 8,08 – 10,13). In den Gruppen der 46- bis 65-Jährigen und der über 65-Jährigen war die Zeitspanne mit 11,22 (95%-KI: 9,93 – 12,52) und 11,94 (95%-KI: 10,95 – 12,93) etwas länger. In allen drei Altersgruppen lassen sich Ausreißer nach oben identifizieren. Im Falle der Gruppe zwischen 46 und 65 Jahren liegt die längste Krankheitsdauer bei 122 Tagen, was die längste dokumentierte Zeitspanne bis zum Eintritt in die *recovery phase* darstellt. Das Maximum in der Gruppe zwischen 18 und 45 Jahren liegt bei 52, das der Gruppe über 65 Jahre bei 60 Tagen. Nicht alle dieser Ausreißer sind im Boxplot zu sehen, da das Skalenniveau zur besseren Darstellung nur die ersten 60 Tage nach Infektion erfasst (Tabelle 20, Abb. 19).

Altersgruppe			Tage bis Start *recovery phase*
18-45 Jahre	**Mittelwert**		9,10
	Standardabweichung		6,896
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		8,08 – 10,12
	Median		8,00
	Perzentile	**25**	5,00
		75	12,00
	Minimum		0
	Maximum		52
46-65 Jahre	**Mittelwert**		11,22
	Standardabweichung		10,994
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		9,93 – 12,52
	Median		9,00
	Perzentile	**25**	5,00
		75	14,00
	Minimum		0
	Maximum		122
>65 Jahre	**Mittelwert**		11,94
	Standardabweichung		8,734
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		10,95 – 12,93
	Median		10,00
	Perzentile	**25**	6,00
		75	15,00
	Minimum		0
	Maximum		60

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der Tage bis zum Eintreten in die recovery phase abhängig von der Altersgruppe

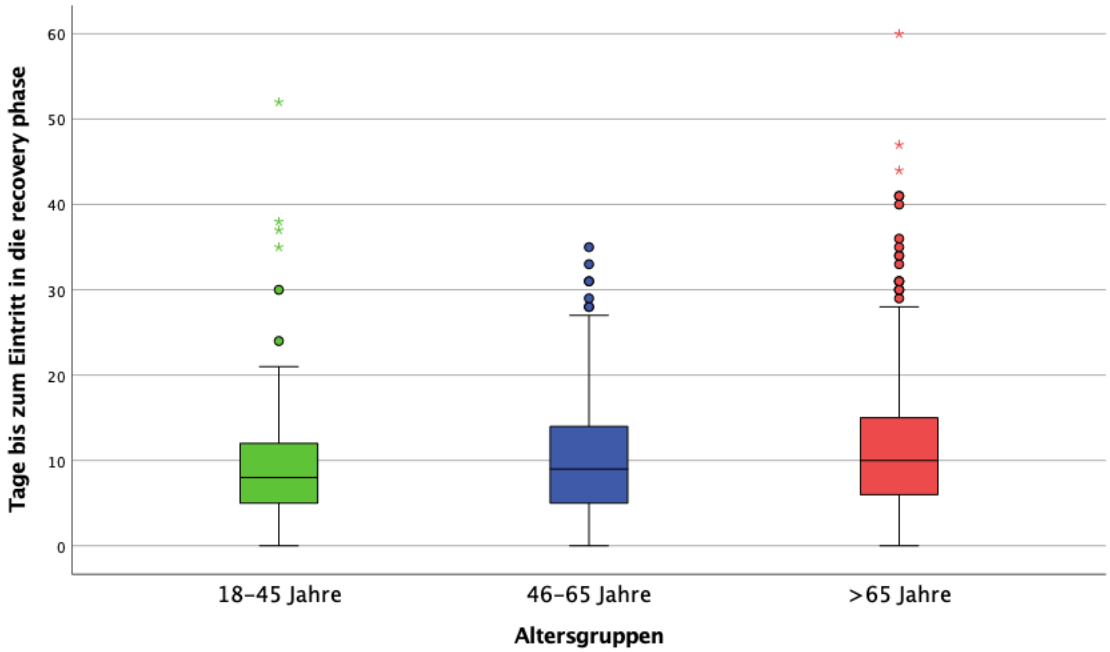

Abb. 19: Boxplots zur Darstellung der Dauer bis zum Eintritt in die recovery phase abhängig von der Altersgruppe
Abgeschnittene Ausreißer: n Tage = 101, 122 in Gruppe der 46- bis 65-Jährigen

Laut Kruskal-Wallis-Test liegt ein signifikanter Unterschied in der Dauer bis zum Eintritt in die *recovery phase* abhängig von der Altersgruppe vor ($p < 0{,}001$) (Tabelle 21).

Gesamtzahl untersuchte Fälle	762
Teststatistik	15,458
Freiheitsgrad	2
p-Wert (zweiseitig)	<0,001

Tabelle 21: Ergebnis Kruskal-Wallis Test bei unabhängigen Stichproben für Start der recovery phase bezogen auf die Altersgruppe

Durch paarweise Vergleiche der 3 Altersgruppen zeigt sich, dass sich lediglich die Verteilung zwischen der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen und den beiden anderen Gruppen signifikant unterscheidet, nicht jedoch die zwischen den 46- bis 65- Jährigen und den Infizierten über 65 Jahre. Der mittels Bonferroni-Korrektur angepasste p-Wert für den Unterschied zwischen der jüngsten und der Gruppe mittleren Alters liegt bei $p = 0{,}036$, der Wert für den Unterschied zwischen der jüngsten und der ältesten Gruppe bei $p = 0{,}000$. Dagegen beträgt die Signifikanz im Falle der mittleren und ältesten Gruppe $p = 0{,}345$, wodurch in diesem Fall nicht von einem relevanten Unterschied in der Zeitspanne bis zur beginnenden Genesung ausgegangen werden kann (Tabelle 22).

	Teststatistik	Standard-fehler	Standardteststatistik	Angepasster p-Wert
18-45 Jahre zu 46-65 Jahre	-52,780	21,017	-2,511	0,036
18-45 Jahre zu >65 Jahre	-81,482	20,731	-3,930	0,000
46-65 Jahre zu >65 Jahre	-28,702	18,216	-1,576	0,345

Tabelle 22: Paarweise Vergleiche der Dauer bis zum Eintritt in die recovery phase zwischen den einzelnen Altersgruppen
p-Wert angepasst mittels Bonferroni-Korrektur

3.3.2 Vergleich der Krankheitsverläufe abhängig vom Geschlecht

Während Infizierte des männlichen Geschlechts im Mittel nach 11,51 Tagen (95%-KI: 10,50 – 12, 51) in die *recovery phase* eintraten, benötigten Infizierte des weiblichen Geschlechts durchschnittlich etwa einen Tag weniger, nämlich im Mittel 10,38 Tage (95%-KI: 9,58 – 11,18). Dabei sind auch hier die Ausreißer zu beachten, die im Boxplot zur übersichtlicheren Darstellung teilweise nicht enthalten sind. Die maximale Dauer bis zur beginnenden Genesung bei Männern lag bei 122 Tagen, bei Frauen bei 60 Tagen (Tabelle 23, Abb. 20).

Geschlecht			Tage bis Start *recovery phase*
männlich	**Mittelwert**		11,51
	Standardabweichung		10,562
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		10,50 – 12,51
	Median		9,00
	Perzentile	**25**	6,00
		75	14,00
	Minimum		0
	Maximum		122
weiblich	**Mittelwert**		10,38
	Standardabweichung		7,453
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		9,58 – 11,18
	Median		9,00
	Perzentile	**25**	5,00
		75	14,00
	Minimum		0
	Maximum		60

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der Tage bis zum Eintreten in die recovery phase abhängig vom Geschlecht

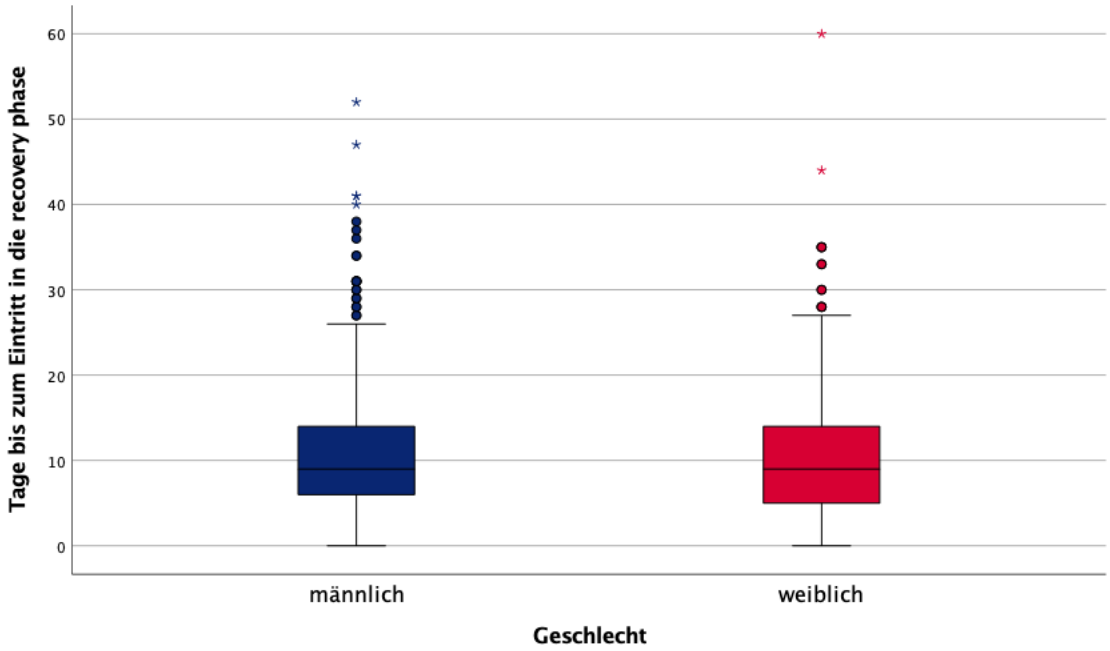

Abb. 20: Boxplots zur Darstellung der Dauer bis zum Eintritt in die recovery phase abhängig vom Geschlecht
Abgeschnittene Ausreißer: n Tage = 101, 122 in Gruppe der männlichen Patienten

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt für den Unterschied in der Verteilung der Tage bis zum Eintritt in die *recovery phase* abhängig vom Geschlecht eine asymptotische Signifikanz von p = 0,293. Damit ist die Annahme, die Dauer bis zur beginnenden Genesung unterscheide sich je nach Geschlecht, abzulehnen (Tabelle 24).

Gesamtzahl untersuchte Fälle	762
Teststatistik	1,107
Freiheitsgrad	1
p-Wert (zweiseitig)	0,293

Tabelle 24: Ergebnis Kruskal-Wallis Test bei unabhängigen Stichproben für Start der recovery phase bezogen das Geschlecht

3.3.3 Vergleich der Krankheitsverläufe abhängig von der verwendeten Antikoagulation

Die Menschen in der Gruppe der therapeutischen Antikoagulation mit Heparin benötigten durchschnittlich 15,77 Tage (95%-KI: 9,86 - 21,69) von Tag 0, also dem Tag der Diagnose der Sars-CoV-2-Infektion, bis zum Eintritt in die *recovery phase*. Die Gruppe mit subtherapeutischer Antikoagulation benötigte 14,20 Tage (95%-KI: 6,45 - 21,95) und die mit prophylaktischer Antikoagulation 10,80 Tage (95-KI: 10,08 – 11,51).

Das arithmetische Mittel betrug im Falle der Gruppe der anderen Antikoagulation 10,67 Tage (95%-KI: 9,09 – 12,25) und in der Gruppe, welche keine Antikoagulation erhielt, 10,26 Tage (95% - KI: 7,72 - 12,80) (Tabelle 25).

Art der Antikoagulation			**Tage bis Start *recovery phase***
keine Antikoagulation	**Mittelwert**		10,26
	Standardabweichung		10,326
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		7,72- 12,80
	Median		8,00
	Perzentile	**25**	3,75
		75	12,00
	Minimum		0
	Maximum		60
prophylaktische Dosis Heparin	**Mittelwert**		10,80
	Standardabweichung		8,698
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		10,08 – 11,51
	Median		9,00
	Perzentile	**25**	5,00
		75	14,00
	Minimum		1
	Maximum		122

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

therapeutische Dosis Heparin	**Mittelwert**		15,77
	Standardabweichung		17,222
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		9,86 – 21,69
	Median		11,00
	Perzentile	**25**	7,00
		75	20,00
	Minimum		2
	Maximum		101
subtherapeutische Dosis Heparin	**Mittelwert**		14,20
	Standardabweichung		10,840
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		6,45 – 21,95
	Median		12,00
	Perzentile	**25**	5,00
		75	24,25
	Minimum		3
	Maximum		33
andere Antikoagulation	**Mittelwert**		10,67
	Standardabweichung		7,185
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts		9,09 – 12,25
	Median		9,00
	Perzentile	**25**	5,00
		75	13,25
	Minimum		0
	Maximum		31

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der Tage bis zum Eintreten in die recovery phase abhängig von genutzter Art der Antikoagulation

Die Boxplots in Abbildung 21 stellen die Dauer bis zum Eintritt in die *recovery phase* in den unterschiedlich antikoagulierten Gruppen graphisch dar. Man erkennt die bereits oben erwähnte verlängerte Krankheitsdauer im Falle einer Therapie mit Heparinen in therapeutischer und subtherapeutischer Dosis. Obwohl die Krankheitsdauer in der Gruppe der prophylaktischen Antikoagulation mit Heparin tendenziell kürzer ist, lassen sich hier auch die meisten Ausreißer nach oben finden, wobei der größte Wert hier bei der Skalierung des Diagramms zu Zwecken der besseren Darstellung abgeschnitten wurde. Er liegt bei 122 Tagen. Auch in der Gruppe der therapeutischen Antikoagulation mit Heparin liegt das Maximum mit 101 Tagen deutlich über dem arithmetischen Mittel (Abb. 21).

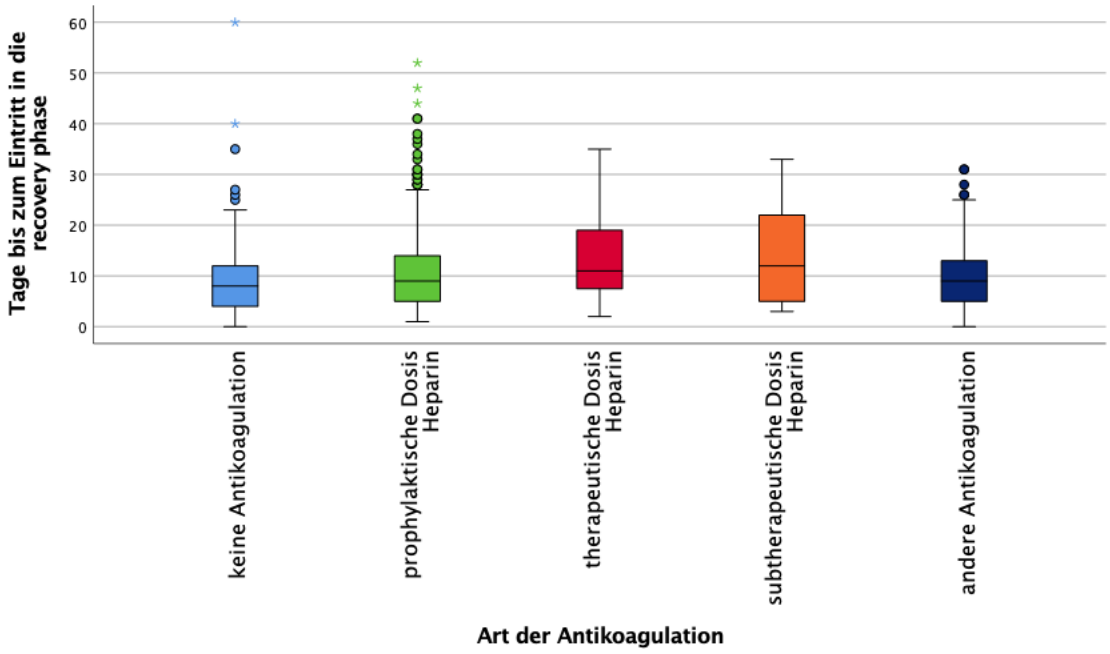

Abb. 21: Dauer bis zum Eintritt in die recovery phase abhängig von verwendeter Antikoagulation
Abgeschnittene Ausreißer: n Tage = 101 in Gruppe der therapeutischen Dosis Heparin, n Tage = 122 in Gruppe der prophylaktischen Dosis Heparin

Der durchgeführte Kruskal-Wallis-Test zeigt, dass die beschriebenen Unterschiede nicht statistisch signifikant sind. Bei einer asymptotischen Signifikanz von 0,114 muss die Nullhypothese beibehalten werden (Tabelle 26).

Gesamtzahl untersuchte Fälle	762
Teststatistik	7,459
Freiheitsgrade	4
p-Wert (zweiseitig)	0,114

Tabelle 26: Ergebnis Kruskal-Wallis Test bei unabhängigen Stichproben für Start der recovery phase bezogen auf verwendete Antikoagulation

3.4 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen

3.4.1 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen abhängig vom Alter

Für die nun folgenden Untersuchungen zum Auftreten von thrombembolischen Komplikationen wurden 23 Fälle ausgeschlossen, bei denen nicht festzustellen war, ob es zu einer solchen kam. Die Anzahl in der Gesamtkohorte beträgt demensprechend 921 Fälle.

Abbildung 22 zeigt, dass der relative Anteil von thrombembolischen Ereignissen mit dem Alter ansteigt. So beträgt er in der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen lediglich 2,0% (4 von 201 Fällen). In der Gruppe der 46- bis 65-Jährigen steigt er auf 6,3% (20 von 317 Fällen) und in der Gruppe der über 65-Jährigen auf 10,7% (43 von 403 Fällen) an (Abb. 22).

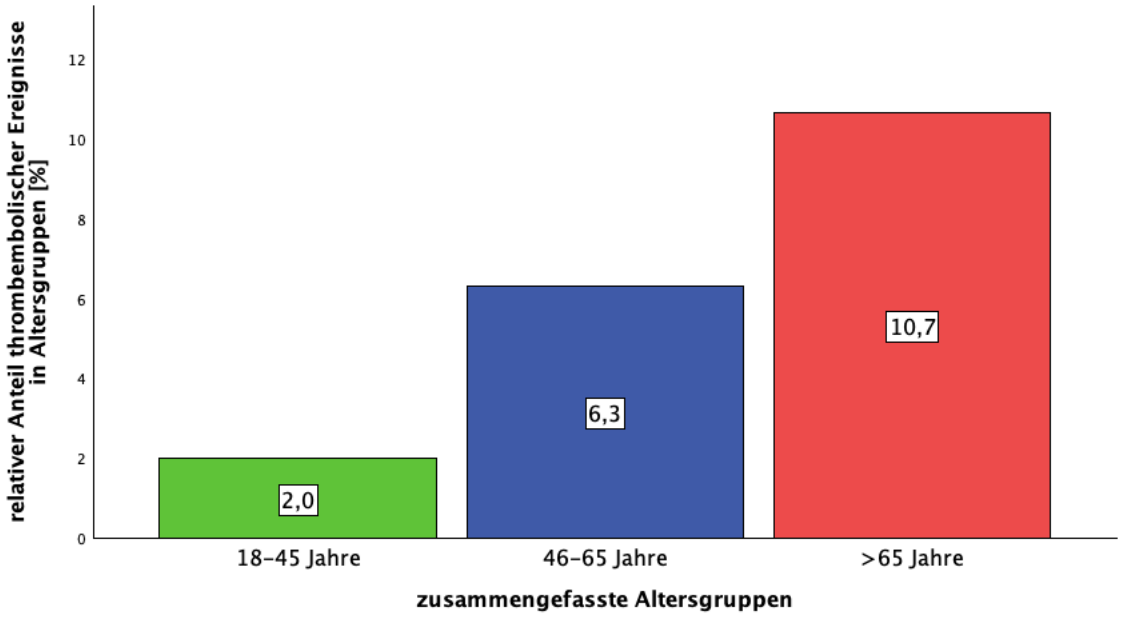

Abb. 22: Relativer Anteil der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen innerhalb der nach Alter aufgeteilten Gruppen

Laut Chi-Quadrat Test sind die beschriebenen Unterschiede in den Häufigkeiten statistisch signifikant ($\chi 2(2) = 15{,}647$, $p < 0{,}001$, $\varphi = 0{,}130$, Cramers V = 0,130).
Der paarweise Vergleich der drei Altersgruppen mittels des Z-Test zeigt, dass der benannte signifikante Unterschied allein zwischen der ältesten und jüngsten Altersgruppe besteht (nach Bonferroni angepasster p-Wert < 0,05).
Zusätzlich wurde zur Ermittlung des Odds-Ratio eine binär logistische Regression durchgeführt. Mit der jüngsten Altersgruppe als Referenz zeigt sich im Regressionsmodell sowohl im Falle der mittleren als auch der ältesten Gruppe ein signifikanter Anstieg des Auftretens von thrombembolischen Ereignissen. So steigert sich das Auftreten in der Gruppe der 46- bis 65-Jährigen um den Faktor 3,32 (OR = 3,316, 95%-KI: 1,117 – 9,850). Bei der Gruppe der über 65-Jährigen steigt der Faktor weiter auf 5,88 (OR = 5,883, 95%-KI: 2,081 – 16,629) an (Tabelle 27).

Altersgruppen	Regressions-koeffizientB	Standardfehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
46-65 Jahre	1,199	0,555	1	0,031	3,316	1,117	9,850
>65 Jahre	1,772	0,530	1	<0,001	5,883	2,081	16,629

Tabelle 27: Mittlere und hohe Altersgruppe in Referenz zur unteren Altersgruppe als Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.4.2 Auftreten von thrombembolischen Komplikationen abhängig vom Geschlecht

Personen des männlichen Geschlechts erlebten während der Infektion mit Sars-CoV-2 häufiger eine thrombembolische Komplikation als Personen des weiblichen Geschlechts: In der Gruppe der Männer kam es in 9,1% zu dem untersuchten Ereignis (48 von 525 Fällen), während es in der Gruppe der Frauen nur in 4,8% (19 von 396 Fällen) verzeichnet wurde (Abb. 23).

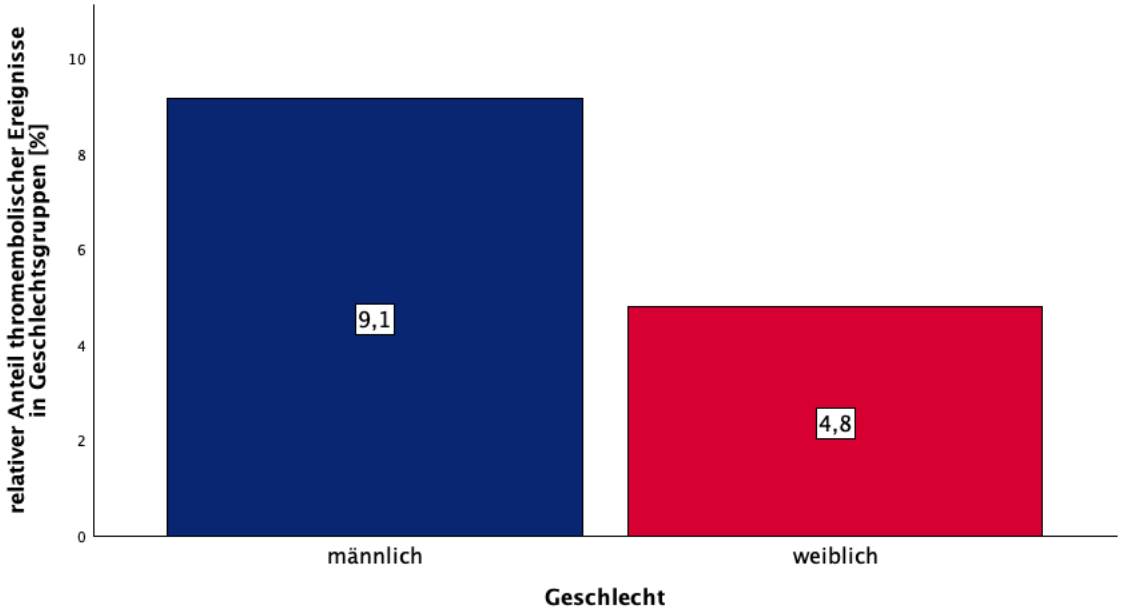

Abb. 23: Relativer Anteil der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen innerhalb der nach Geschlecht aufgeteilten Gruppen

Der Chi-Quadrat Test zeigt die statistische Signifikanz dieses Unterschiedes ($\chi 2(1) = 6{,}317$, $p = 0{,}012$, $\varphi = -0{,}083$, Cramers V = 0,083).

Im Regressionsmodell wird deutlich, dass das männliche in Referenz zum weiblichen Geschlecht einem Anstieg der Häufigkeit an thrombembolischen Komplikationen um den Faktor 2,00 aufweist (OR = 1,997, 95%-KI: 1,154 – 3,454) (Tabelle 28).

	Regressions-koeffizientB	Standardfehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
männlich	0,691	0,280	1	0,013	1,997	1,154	3,454

Tabelle 28: Männliches Geschlecht in Referenz zum weiblichen Geschlecht als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.4.3 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen abhängig von der verwendeten Antikoagulation

Das Balkendiagramm in Abbildung 24 zeigt die Häufigkeit der aufgetretenen thrombembolischen Ereignisse abhängig von der verwendeten Antikoagulation. Es ist zu erkennen, dass der relative Anteil an stattgehabten Komplikationen dieser Art innerhalb der Gruppe der therapeutischen Antikoagulation mit Heparin besonders hoch ist: Er beträgt 38,6% (17 von 44 Fällen). An zweiter Stelle steht die Gruppe mit anderweitiger antikoagulativer Therapie, die einen Anteil von 10,9% (11 von 101 Fällen) aufweist. In den 15 Fällen, bei der es zu einer Anwendung von subtherapeutischer Dosis von Heparinen kam, konnte keine thrombembolische Komplikation nachgewiesen werden. Auch in der Gruppe mit prophylaktischer Dosis Heparin ist der Anteil an solchen Ereignissen verhältnismäßig gering: Er liegt bei 4,8% (33 von 685 Fällen). Bei Verzicht auf eine antikoagulative Therapie lag der Anteil bei 7,9% (6 von 76 Fällen) (Abb. 23).

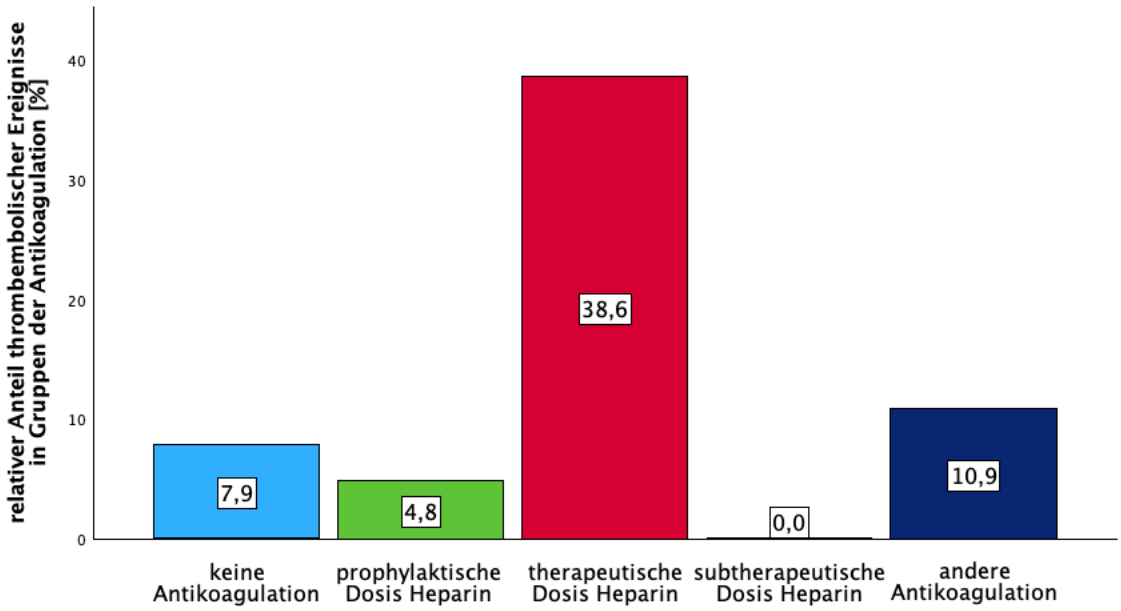

Abb. 24: Relativer Anteil der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen innerhalb der nach Antikoagulation aufgeteilten Gruppen

Zur Feststellung, ob die Häufung von thrombembolischen Komplikationen sich aufgrund der unterschiedlichen Antikoagulation signifikant unterscheidet, wurde ein Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest durchgeführt. Dieser deutet auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der verwendeten Antikoagulation hin ($\chi 2(4) = 73{,}466$, $p < 0{,}001$, $\varphi = 0{,}282$, Cramers V = 0,282).

Der Z-Test zum paarweisen Vergleich der Unterschiede im Auftreten der thrombembolischen Komplikationen zeigt eine Signifikanz für das vermehrte Auftreten derselben in der Gruppe der therapeutisch mit Heparin antikoagulierten Personen im Vergleich zu den Gruppen mit prophylaktischer Dosis Heparin, ohne Antikoagulation und mit anderer Antikoagulation als Heparin (nach Bonferroni angepasster p-Wert < 0,05). Um zu ermitteln, welche der Antikoagulationsarten als Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse anzusehen sind, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Dabei wurde die aktuelle Standardmethode der Antikoagulation mit Heparin in prophylaktischer Dosis als Referenzkategorie bestimmt. In diesem Test zeigte sich, dass die dokumentierte Gabe von therapeutischer Antikoagulation mit Heparin im Vergleich zur Gabe der prophylaktischen Antikoagulation mit einem Anstieg der Komplikation um den Faktor 12,44 einherging (OR = 12,440, 95%-KI: 6,175 – 25,061). Gleichermaßen signifikant ist der Anstieg der thrombembolischen Komplikationen bei Verwendung von anderer antikoagulativen Medikation um den Faktor 2,42 (OR = 2,415, 95%-KI: 1,179 – 4,947). Bei Verzicht auf Antikoagulation während der Sars-CoV-2-Infektion konnte ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg in der Häufung der Ereignisse festgestellt werden. Im Falle der subtherapeutischen Antikoagulation konnte im Test aufgrund der geringen Fallzahl kein aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden (Tabelle 29).

	Regressions-koeffizientB	Standard-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
keine Antikoagulation	0,527	0,461	1	0,253	1,694	0,686	4,183
therapeutische Antikoagulation	2,521	0,357	1	<0,001	12,440	6,175	25,061
subtherapeutische Antikoagulation	-18,219	10377,780	1	0,999	0,000	0,000	.
andere Antikoagulation	0,882	0,366	1	0,016	2,415	1,179	4,947

Tabelle 29: Verwendete Antikoagulation als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse in Referenz zur Verwendung von prophylaktischer Dosis Heparin
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Die oben genannten Ergebnisse sind unter Vorbehalt zu interpretieren: Aufgrund der Kriterien der Einteilung in die Gruppen der verwendeten Antikoagulation als die höchste verwendete Dosis im gesamten Krankheitsverlauf lässt sich nicht nachvollziehen, ob die effektive Antikoagulation mit therapeutischer Dosis Heparin zur Thromboseprophylaxe verwendet oder ob sie aufgrund eines bereits stattgehabten thrombembolischen Ereignisses eingesetzt wurde. Der Datensatz erlaubt keine sichere chronologische Einordnung von Einsatz einer bestimmten antikoagulativen Medikation und dem Auftreten der thrombembolischen Komplikation.
Um dennoch eine genauere Aussage über den Zusammenhang zwischen verwendeter Antikoagulation und dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen zu ermöglichen, wurden in einer weiteren Untersuchung die Antikoagulation in der Phase betrachtet, in der die Infektion diagnostiziert wurde. Ferner wurden für diese Betrachtung Fälle ausgeschlossen, bei der die Art der Antikoagulation in der Phase zur Zeit der Diagnose nicht eindeutig festgestellt werden konnte (insg. 11 Fälle) und solche, bei denen die Patienten schon zum Zeitpunkt der Feststellung der Infektion in der *critical phase* angelangt waren (insg. 92 Fälle). Somit bestand die Gruppe der für die Testung geeigneten Fälle aus 841 Patientinnen und Patienten (Tabelle 30). Unter Ausschluss der Fälle, die keine Aussage zu einer stattgehabten thrombembolischen Komplikation enthielten, betrug die Fallzahl für die nun folgenden Rechnungen 819.

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
keine Antikoagulation	223	26,5%
prophylaktische Dosis Heparin	488	58,0%
therapeutische Dosis Heparin	18	2,1%
subtherapeutische Dosis Heparin	6	0,7%
andere Antikoagulation	106	12,6%
Gesamt	841	100,0%

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung auf die Gruppen der Antikoagulation während der Krankheitsphase zum Zeitpunkt der Sars-CoV-2 Diagnose

Auch unter der Veränderung der Einteilung in die verschiedenen Gruppen der Antikoagulation ist festzustellen, dass der Anteil an thrombembolischen Komplikationen in der Gruppe der Infizierten, die bereits in der Phase der Diagnose eine therapeutische Antikoagulation durch Heparin erhielten, weiterhin erhöht ist. Er beträgt 22,2% (4 von 18 Fällen). Auch in der weiteren Abstufung der Häufigkeiten verändert sich die Reihenfolge durch die veränderte Definition der Gruppen der Antikoagulation nicht. An zweiter Stelle folgt auch hier die Verwendung von anderer Antikoagulation mit 9,4% (10 von 106 Fällen), an dritter der Verzicht auf jegliche Antikoagulation mit 8,0% (17 von 212 Fällen). In der Gruppe der mit einer prophylaktischen Dosis Heparin behandelten Patientinnen und Patienten beträgt der relative Anteil an thrombembolischen Ereignissen 3,8% (18 von 477 Fällen). Niedriger liegt dieser nur noch in der Gruppe der subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin, da in dieser Gruppe weiterhin kein Fall dieser Komplikation dokumentiert wurde (Abb. 25)

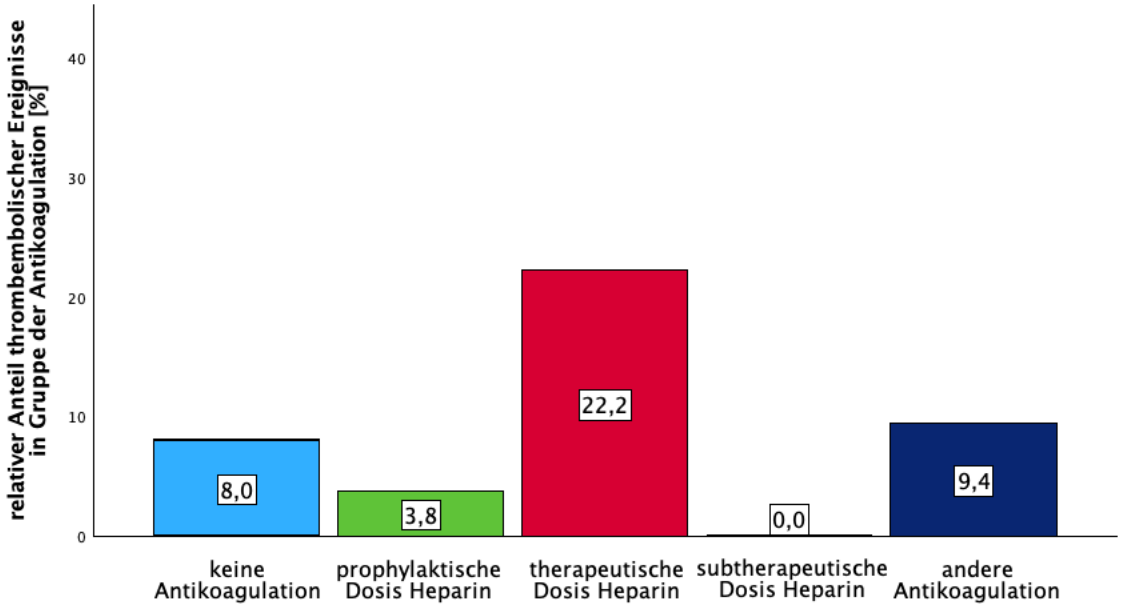

Abb. 25: Relativer Anteil der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen innerhalb der nach Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose aufgeteilten Gruppen

Der Chi-Quadrat Test bestätigt, dass ein signifikanter Unterschied im Auftreten der thrombembolischen Komplikationen abhängig von den derartig definierten Gruppen der Antikoagulation besteht ($\chi2(4) = 16{,}767$, $p = 0{,}002$, $\varphi = 0{,}143$, Cramers V = 0,143).
Der Z-Test zum paarweisen Vergleich der Unterschiede im Auftreten der thrombembolischen Komplikationen zeigt für den Vergleich der therapeutisch und prophylaktisch mit Heparin antikoagulierten Gruppen ein signifikantes Ergebnis (p-Wert nach Bonferroni < 0,05). Bei den Vergleichen aller anderen Gruppen untereinander konnte keine Signifikanz festgestellt werden.
Zur Ermittlung des Odds Ratio der Art der Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose wurde erneut eine binär logistische Regression durchgeführt. Auch hier diente die Gruppe der Infizierten mit prophylaktischer Dosis Heparin als Referenzkategorie.
Für sämtliche Gruppen mit Ausnahme der subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin zeigten sich im Test signifikante Ergebnisse. Die Odds Ratios weisen auf eine Steigerung des Risikos für das Eintreten thrombembolischer Ereignisse bei Abweichen von einer prophylaktischen Antikoagulation mit Heparin hin: An erster Stelle steht auch hier wieder die therapeutische Antikoagulation mit Heparin. Hier wird die Häufigkeit der untersuchten Komplikation um den Faktor 7,29 (OR = 7,286, 95%-KI: 2,179 – 24,356) gesteigert. Im Falle einer Antikoagulation mit anderen Antikoagulantien als Heparin beträgt der Faktor der Steigerung im Vergleich zur Verwendung von prophylaktischer Antikoagulation mit

Heparin 2,66 (OR = 2,656, 95%-KI: 1,189 – 5,934). Ähnlich stark steigert sich das Risiko auch bei Verzicht auf antikoagulative Medikation: Hier liegt der die Odds Ratio bei 2,22 (OR = 2,223, 95%-KI: 1,122 – 4,404) (Tabelle 31).

	Regressions-koeffizientB	Standard-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
keine Antikoagulation	0,799	0,349	1	0,022	2,223	1,122	4,404
therapeutische Dosis Heparin	1,986	0,616	1	0,001	7,286	2,179	24,356
subtherapeutische Dosis Heparin	-17,964	16408,711	1	0,999	0,000	0,000	.
andere Antikoagulation	0,977	0,410	1	0,017	2,656	1,189	5,934

Tabelle 31: Verwendete Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse in Referenz zur Verwendung von prophylaktischer Dosis Heparin
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.5 Auftreten von Blutungskomplikationen

3.5.1 Auftreten von Blutungskomplikationen abhängig vom Alter

Für die folgenden Untersuchungen zum Auftreten von Blutungskomplikationen wurden, wie schon zur Untersuchung der thrombembolischen Ereignisse, 23 Fälle ausgeschlossen, bei denen nicht festzustellen war, ob es zu einer solchen kam. Die Gesamtkohorte enthält so wiederum 921 Fälle.
Im gesamten Dokumentationszeitraum wurde keine Blutungskomplikation in der Gruppe der Infizierten bis 45 Jahre festgestellt (0 von 201 Fällen). In der Gruppe der 46- bis 65-Jährigen hingegen fanden sich mit 4,4% (14 von 317 Fällen) die meisten Betroffenen von Blutungskomplikationen. In der Gruppe der über 65-Jährigen lag der Anteil der von der Komplikation betroffenen bei 2,5% (10 von 403 Fällen) (Abb. 26).

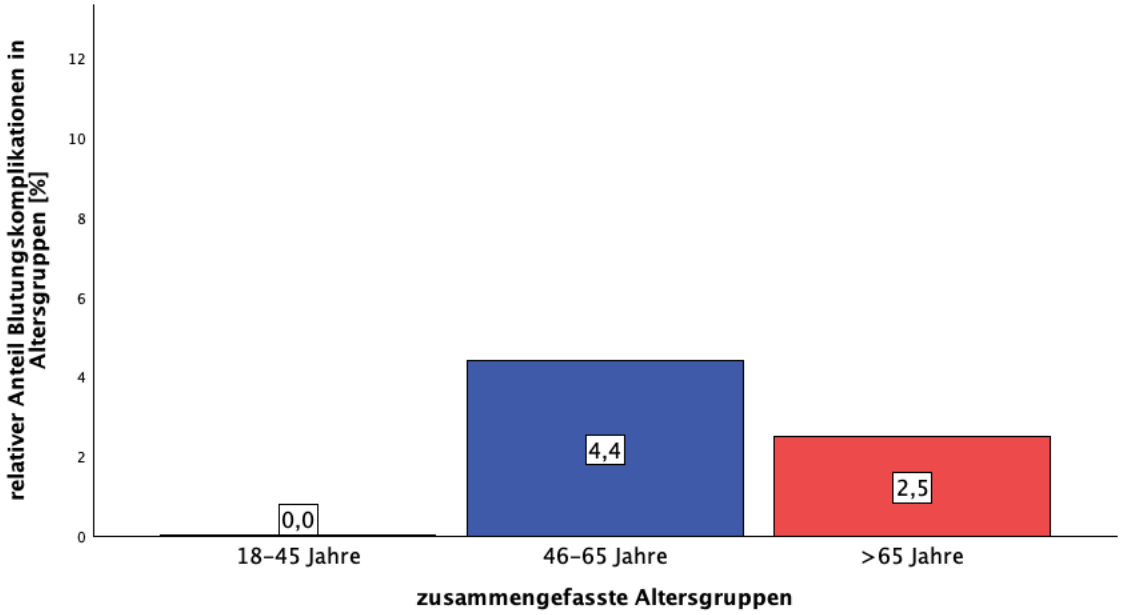

Abb. 26: Relativer Anteil der stattgehabten Blutungskomplikationen innerhalb der nach Alter aufgeteilten Gruppen

Der Chi-Quadrat Test zeigt für die beschriebenen Unterschiede ein signifikantes Ergebnis an ($\chi 2(2) = 9{,}497$, $p = 0{,}009$, $\varphi = 0{,}102$, Cramers V = 0,102).
Sowohl der Z-Test als auch die Untersuchung der Odds Ratio lieferte dagegen keine aussagekräftigen Ergebnisse. Für die beiden älteren Altersgruppen ließen sich in der binär logistischen Regression mit der Gruppe der 18 bis 45-Jährigen als Referenzkategorie keine signifikanten Werte feststellen (Tabelle 32).

	Regressions-koeffizientB	Standard-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
46-65 Jahre	18,128	2834,996	1	0,995	74642412,413	0,000	.
>65 Jahre	17,532	2834,996	1	0,995	41106235,844	0,000	.

Tabelle 32: Mittlere und hohe Altersgruppe in Referenz zur unteren Altersgruppe als Risikofaktoren für Blutungskomplikationen
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.5.2 Auftreten von Blutungskomplikationen abhängig vom Geschlecht

Unter den Frauen erlebten 2,0% (8 von 396 Fällen) diese Art der Komplikation während der Infektion, unter den Männern waren es 3,0% (16 von 525 Fällen) (Abb. 27).

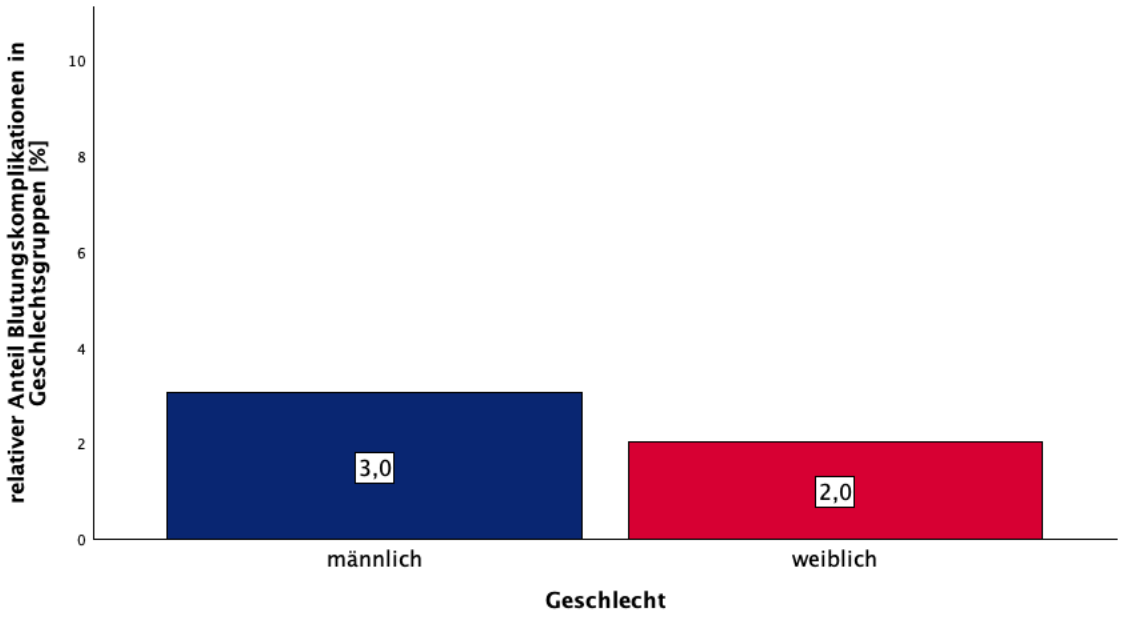

Abb. 27: Relativer Anteil der stattgehabten Blutungskomplikationen innerhalb der nach Geschlecht aufgeteilten Gruppen

Der Chi-Quadrat Test erwies sich für die Unterschiede zwischen den Geschlechtern als nicht signifikant ($\chi 2(1) = 0{,}939$, $p = 0{,}333$). Somit wurde hier auf einen Z-Test und der binär logistischen Regression zur Identifikation eines Geschlechts als eventuellen Risikofaktor verzichtet.

3.5.3 Auftreten von Blutungskomplikationen abhängig von der verwendeten Antikoagulation

In Abbildung 28 ist zu sehen, dass der größte relative Anteil an dokumentierten Blutungen in der Gruppe der Infizierten mit anderer Antikoagulation auftrat. Hier lag er mit 6 von 101 Fällen bei 5,9%. Der Anteil beträgt im Falle der Gruppe mit therapeutischer Antikoagulation 4,5% (2 von 44 Fällen) und in der Gruppe mit prophylaktischer Antikoagulation Heparin 2,2% (15 von 685 Fällen). Ohne Antikoagulation erlitt lediglich ein Patient von 76 (1,3%) diese Art von Komplikation. In der Gruppe der

subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin konnte keine derartige Komplikation festgestellt werden (0 von 15 Fällen) (Abb. 28).

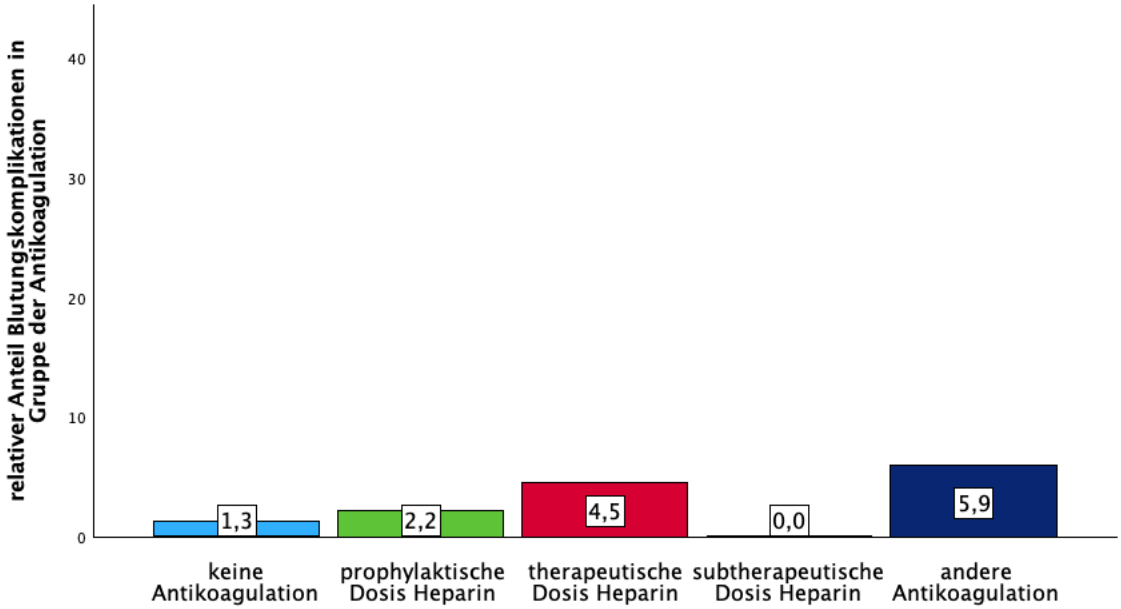

Abb. 28: Relativer Anteil der stattgehabten Blutungskomplikationen innerhalb der nach Antikoagulation aufgeteilten Gruppen

Im Gegensatz zu der Häufigkeit der thrombembolischen Ereignisse konnte in diesem Fall durch den Chi-Quadrat-Test keine statistische Signifikanz festgestellt werden. Der p-Wert liegt bei 0,168. Somit ist aufgrund der vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen der verwendeten Antikoagulation und den aufgetretenen Blutungskomplikationen anzunehmen ($\chi 2(4) = 6{,}445$, $p = 0{,}168$). Auf eine weitere Untersuchung zur Identifikation der einzelnen Risikofaktoren in Form von bestimmter Antikoagulation wurde deshalb verzichtet.

3.6 Spezielles Risiko für thrombembolische Ereignisse abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten

Für die folgenden Berechnungen wurden zusätzlich zu den 23 Fällen, die keine Aussage über das Eintreten thrombembolischer Komplikationen machen, jene ausgeschlossen, welche keine Informationen zu den jeweiligen Vorerkrankungen enthielten.
Bezüglich der in der Methodik beschriebenen Vorerkrankungen der Patientinnen und Patienten zeigt sich eine insgesamt leicht erhöhte Rate an stattgehabten thrombembolischen Ereignissen (7,4% bzw. 60 von 792 Fällen) bei den Infizierten mit

mindestens einer Comorbidität im Vergleich zu nicht Vorerkrankten (5,4% bzw. 7 von 129 Fällen). Laut Chi-Quadrat Test birgt dieses Ergebnis allerdings keine Signifikanz ($\chi 2(1) = 0{,}760$, $p = 0{,}383$).

Betrachtet man die einzelnen dokumentierten Vorerkrankungen gesondert, so ist zu erkennen, dass sich die Häufigkeiten in den einzelnen Gruppen der Vorerkrankungen unterscheiden: Besonders Menschen mit chronischem Nierenversagen zeigten sich anfällig für thrombembolische Komplikationen. Innerhalb ihrer Population erlitten 10,1% (17 von 168 Fällen) ein solches Ereignis. Ähnlich gefährdet zeigten sich die Patientinnen und Patienten mit bekannten cardiovaskulären Erkrankungen. Hier wurde die Komplikation in 9,8% (52 von 529 Fällen) festgestellt. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus lag der Anteil an thrombembolischen Ereignissen bei 8,9% (20 von 224 Fällen), in der Gruppe mit Übergewicht bei 8,4% (38 von 451 Fällen) und in der mit onkologischen Vorerkrankungen bei 7,9% (12 von 151 Fällen). Geringer erwies sich das Risiko in der Gruppe der immunsupprimierten Patientinnen und Patienten: Hier wurde das betreffende Ereignis lediglich in 4,7% der Fälle (9 von 190 Fällen) dokumentiert (Abb. 29).

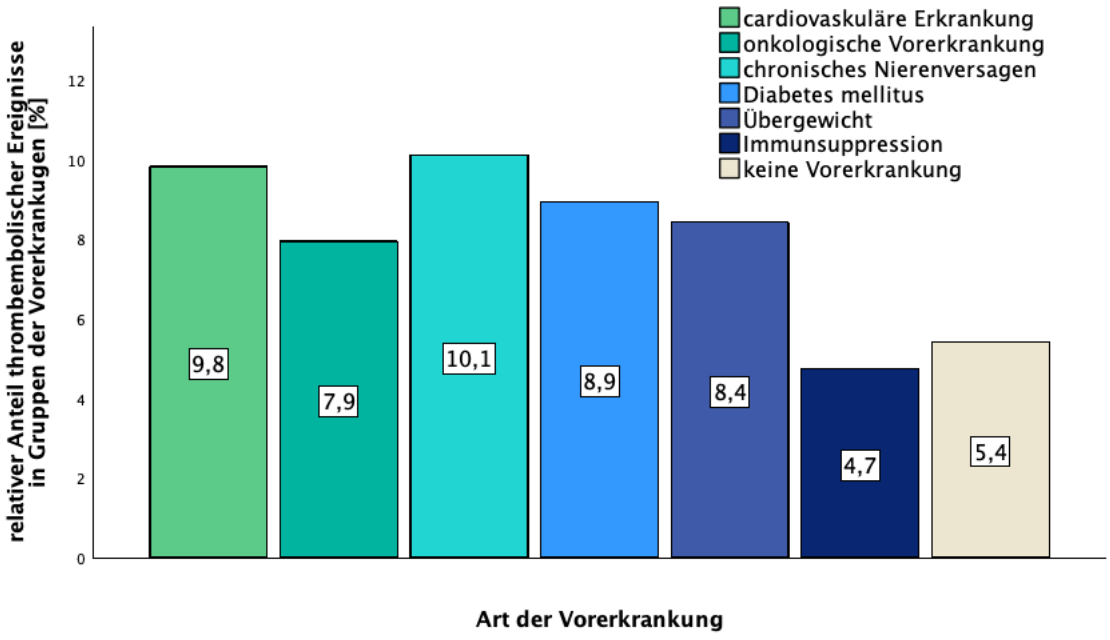

Abb. 29: Relativer Anteil der stattgehabten thrombembolischen Ereignisse innerhalb der nach Vorerkrankungen aufgeteilten Gruppen

Führt man einen Chi-Quadrat Test zur Überprüfung der Unterschiede im Auftreten von thrombembolischen Komplikationen zwischen den Gruppen der einzelnen Vorerkrankungen durch, so erweist sich dieser als signifikant ($\chi 2(7) = 20{,}597$, $p = 0{,}004$).

Untersucht man allerdings mittels Z-Test die Signifikanz der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen mittels paarweiser Vergleiche, zeigt sich für keines dieser Paare eine Signifikanz.
Mittels logistischer Regression wurde die Signifikanz des Einflusses der bekannten Vorerkrankungen auf die Häufigkeit von stattgehabten thrombembolischen Komplikationen überprüft. Als Referenzgruppe diente dabei jeweils die Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen die entsprechende Comorbidität nicht festzustellen war. Dabei erwies sich lediglich der Einfluss von cardiovaskulären Erkrankungen als signifikant: Die Odds Ratio lag hier bei 2,75 (OR = 2,751, 95%-KI: 1,525 – 4,961) (Tabelle 33).

	Regressions-koeffizientB	Standard-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Cardiovaskuläre Vorerkrankung	1,012	0,301	1	<0,001	2,751	1,525	4,961
Onkologische Vorerkrankung	0,105	0,331	1	0,752	1,111	0,580	2,126
Chronisches Nierenversagen	0,448	0,294	1	0,112	1,596	0,896	2,843
Diabetes mellitus	0,335	0,279	1	0,230	1,398	0,809	2,418
Übergewicht	0,358	0,282	1	0,203	1,431	0,824	2,484
Immunsuppression	-0,516	0,368	1	0,160	0,597	0,290	1,227
Keine Vorerkrankung bekannt	-0,391	0,411	1	0,341	0,676	0,303	1,513

Tabelle 33: Bestehende Vorerkrankungen als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse in Referenz zu Patientinnen und Patienten ohne die jeweilige Vorerkrankung
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

Bezogen auf den Nutzen der unterschiedlich intensiven Antikoagulation je nach bekannten Vorerkrankungen wurden zunächst die Häufigkeiten der thrombembolischen Komplikationen abhängig von den Comorbiditäten untersucht. Dabei wurde wiederum die Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose, nicht die intensivste Dosis über den gesamten Krankheitsverlauf betrachtet.

Für die Gruppen der Infizierten mit cardiovaskulärer Vorerkrankung, Übergewicht, Immunsuppression oder keiner bekannten Comorbidität ging eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin mit den jeweils meisten dokumentierten thrombembolischen Komplikationen einher. Im Falle der Gruppe ohne Vorerkrankungen erhielt allerdings lediglich eine infizierte Person diese Art der antikoagulativen Therapie. Hierunter entwickelte sie die untersuchte Komplikation. Bei den Menschen mit einer cardiovaskulären Vorerkrankung handelt es sich um 3 von 12 Fällen (25%), bei denen mit Übergewicht um 2 von 9 (22,2%), die unter der genannten Antikoagulation thrombembolische Komplikationen entwickelten. Für die Gruppe der immunsupprimierten Patientinnen und Patienten lag die Quote mit einem von 5 Fällen bei 20,0%.
In den übrigen Gruppen traten unter dieser Art von Antikoagulation keine thrombembolischen Komplikationen auf.
Patientinnen und Patienten mit einer prophylaktischen Antikoagulation mit Heparin erlebten unabhängig von bestehenden Vorerkrankungen verhältnismäßig selten ein derartiges Ereignis. Im Falle der Menschen ohne dokumentierte Comorbidität kam es mit dieser Art von Medikation nicht ein einziges Mal dazu (0 von 79 Fällen). Am höchsten liegt der Anteil in der Gruppe der Infizierten mit cardiovaskulären Vorerkrankungen, wo die Komplikation in 18 von 238 Fällen (7,6%) dokumentiert wurde.
Betrachtet man die Fälle, in denen eine andere Antikoagulation als Heparin verwendet wurde, so findet sich diesbezüglich in der Gruppe der übergewichtigen Infizierten der größte Anteil an thrombembolischen Komplikationen: Diese wurden in 7 von 48 Fällen festgestellt (14,6%). Vergleichbar ist diese Quote mit der in der Gruppe der Menschen mit chronischem Nierenversagen, wo sie bei 13,9% (5 von 36 Fällen) liegt. Dagegen ist sie in der Gruppe der Immunsupprimierten mit 4,5% (1 von 22 Fällen) geringer, während bei den Menschen ohne Vorerkrankungen lediglich in einem Fall diese Art von Antikoagulation verwendet wurde, bei dem keine derartige Komplikation festgestellt wurde.
In der Gruppe der Menschen, bei denen keinerlei Antikoagulation verwendet wurde, kam es unter denen mit chronischem Nierenversagen zu den meisten festgestellten Ereignissen. Ihr Anteil lag hier bei 15,2% (5 von 33 Fällen). Geringer ist die Häufigkeit wiederum in der Gruppe ohne bekannte Vorerkrankungen (2,6% bzw. 1 von 39 Fällen).
Innerhalb der Gruppe der subtherapeutischen Antikoagulation wurde unabhängig von den bestehenden Vorerkrankungen kein thromboembolisches Ereignis festgestellt, weswegen sie in der untenstehenden Abbildung nicht aufgeführt ist (Abb. 30).

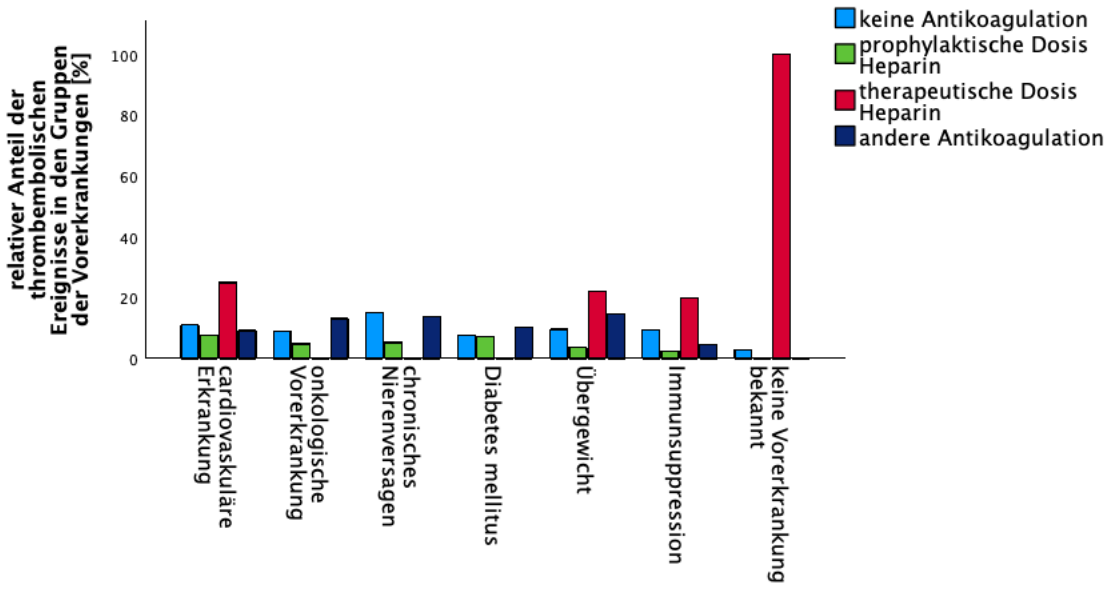

Abb. 30: Relative Anteile der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen abhängig von bestehenden Vorerkrankungen innerhalb der nach Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose aufgeteilten Gruppen

Der Chi-Quadrat Test zeigte für die Gruppe der mit prophylaktischer Dosis Heparin Behandelten einen signifikanten Unterschied abhängig von den Vorerkrankungen ($\chi 2(7) = 27{,}828$, $p < 0{,}001$) (Tabelle 34).

Art der Antikoagulation	χ2	df	p-Wert
Keine Antikoagulation	7,910	7	0,341
Prophylaktische Dosis Heparin	27,828	7	<0,001
Therapeutische Dosis Heparin	7,150	7	0,413
Andere Antikoagulation	5,462	7	0,604

Tabelle 34: Chi-Quadrat Test für Häufigkeiten von thrombembolischen Ereignissen abhängig von unterschiedlichen Comorbiditäten in den Gruppen der verwendeter Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose
df = Freiheitsgrade

Untersucht man den für die prophylaktische Antikoagulation mit Heparin im Chi-Quadrat Test benannten Unterschied zwischen den Gruppen der Vorerkrankungen weiter im Z-Test, wird für keinen der paarweisen Vergleiche ein signifikantes Ergebnis angegeben. Des Weiteren wurde eine binär logistische Regression durchgeführt, um festzustellen, welche der Vorerkrankungen unter einer Antikoagulation mit prophylaktischer Dosis

Heparin mit einem erhöhten oder verringerten Risiko für die untersuchte Komplikation einhergeht. Als Referenzkategorie diente hierbei die Gruppe der Menschen ohne die jeweils untersuchte Comorbidität. Hierbei konnte keine der untersuchten Vorerkrankungen als signifikanter Einfluss auf das Eintreten der untersuchten Komplikation unter Behandlung mit Heparin in prophylaktischer Dosis identifiziert werden. (Tabelle 35).

	Regres-sions-koeffi-zientB	Standart-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Cardiovaskuläre Erkrankung	18,700	2599,867	1	0,994	132175213,405	0,000	.
Onkologische Vorerkrankung	0,303	0,580	1	0,602	1,354	0,434	4,220
Chronisches Nierenversagen	0,429	0,581	1	0,461	1,536	0,491	4,799
Diabetes mellitus	0,932	0,497	1	0,061	2,539	0,958	6,729
Übergewicht	-0,388	0,485	1	0,424	0,679	0,262	1,756
Immun-suppression	-0,548	0,641	1	0,393	0,578	0,164	2,032
Keine Vorerkrankung bekannt	-18,153	4522,062	1	0,997	0,000	0,000	.

Tabelle 35: Comorbiditäten als Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse unter prophylaktischer Antikoagulation mit Heparin in der Phase der Diagnose in Referenz zu Infizierten ohne die jeweils untersuchte Comorbidität
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.7 Spezielles Risiko für Blutungskomplikationen abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten

Für die folgenden Berechnungen wurden zusätzlich zu den 23 Fällen, die keine Aussage über das Eintreten einer Blutungskomplikation machen, jene ausgeschlossen, welche keine Informationen zu den jeweiligen Vorerkrankungen enthielten.

Die dokumentierten Blutungskomplikationen traten bei Infizierten mit mindestens einer bekannten Vorerkrankung in 2,8% der Fälle (22 von 792) auf, während sie bei den Infizierten ohne eine bekannte Vorerkrankung in 1,6% der Fälle (2 von 129) festgestellt wurden. Wie bei der Untersuchung des Auftretens von thrombembolischen Komplikationen lässt sich auch für dieses Ergebnis keine Signifikanz feststellen ($\chi2(1) = 0{,}658$, $p = 0{,}417$).

Mit Blick auf die unterschiedlichen Arten der Vorerkrankungen unterscheiden sich die Häufigkeiten der Blutungskomplikationen nur wenig: Sie rangieren zwischen 4,0% (18 von 451 Fällen) bei Patientinnen und Patienten mit Übergewicht und 2,0% (3 von 151 Fällen) in der Gruppe mit bekannter onkologischer Vorerkrankung. In der Gruppe der Menschen mit cardiovaskulären Vorerkrankungen betrug der relative Anteil 2,5% (13 von 529 Fällen), in der Gruppe mit chronischem Nierenversagen 2,4% (4 von 168 Fällen), in der Gruppe mit Diabetes mellitus 3,1% (7 von 224 Fällen) und in der Gruppe mit Immunsupprimierten 2,6% (5 von 190 Fällen) (Abb. 31).

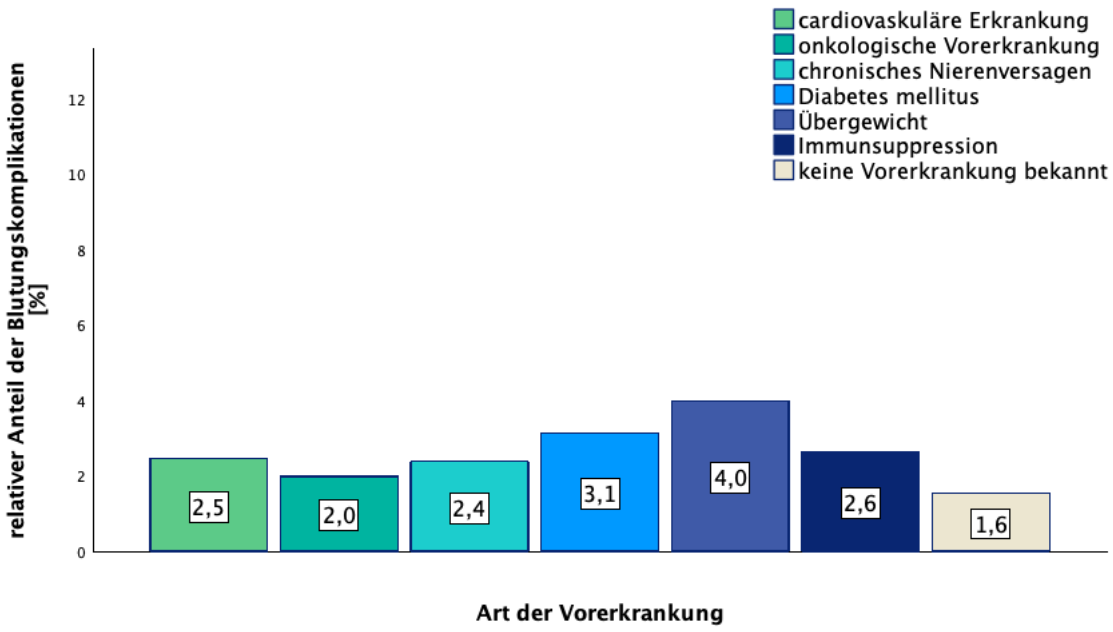

Abb. 31: Relativer Anteil der stattgehabten Blutungskomplikationen innerhalb der nach Vorerkrankungen aufgeteilten Gruppen

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zeigt für die Gruppen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen keinen signifikanten Unterschied im Auftreten der Blutungskomplikationen ($\chi2(7) = 8{,}077$, $p = 0{,}326$).

Abbildung 32 zeigt die relativen Anteile der Gruppen der Antikoagulation an den festgestellten Blutungskomplikationen aufgeteilt nach Comorbiditäten.

Bei Verwendung von prophylaktisch dosierten Heparinen kam es im Verhältnis nur selten zu Blutungskomplikationen: Am häufigsten waren diese bei Infizierten mit Diabetes mellitus, wo 5 von 147 Behandelten (3,4%) betroffen waren. Unter den Menschen ohne bekannte Vorerkrankung kam es zur geringsten Häufung der Komplikation unter prophylaktischer Antikoagulation, hier wurde lediglich ein Fall von 104 (1,0%) registriert. Im Falle der Behandlung mit einer therapeutischen Dosis Heparin ist die geringe absolute Anzahl von Fällen mit dieser Art von Behandlung (45 Fälle) zu beachten, die die relativen Anteile dadurch unverhältnismäßig groß erscheinen lassen. So beträgt der relative Anteil der Menschen, die ohne Vorerkrankung mit einer therapeutischen Dosis Heparin eine Blutungskomplikation erlitten, 33,3%. In absoluten Zahlen handelt es sich allerdings lediglich um einen von insgesamt 3 Fällen.
Da unter subtherapeutischer Dosierung keine Blutungskomplikation registriert wurde, sind diese Fällen in der Abbildung nicht aufgeführt.
Menschen, die während ihrer Infektion keinerlei Antikoagulation erhielten, erlitten in den meisten Fällen unabhängig von der Vorerkrankung auch keine Blutung. Lediglich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Übergewicht wurde bei einem von 27 Infizierten die Komplikation festgestellt (3,7%).
Mit Ausnahme der Gruppen mit cardiovaskulären und ohne Vorerkrankungen überwiegt der relative Anteil an Blutungskomplikationen stets bei den Patientinnen und Patienten, die eine andere Art Antikoagulation erhielten. Besonders häufig trat die Komplikation unter dieser Behandlung bei Menschen mit Übergewicht (10,6% bzw. 5 von 47 Fällen) oder Immunsuppression (10,5% bzw. 2 von 19 Fällen) auf (Abb. 32).

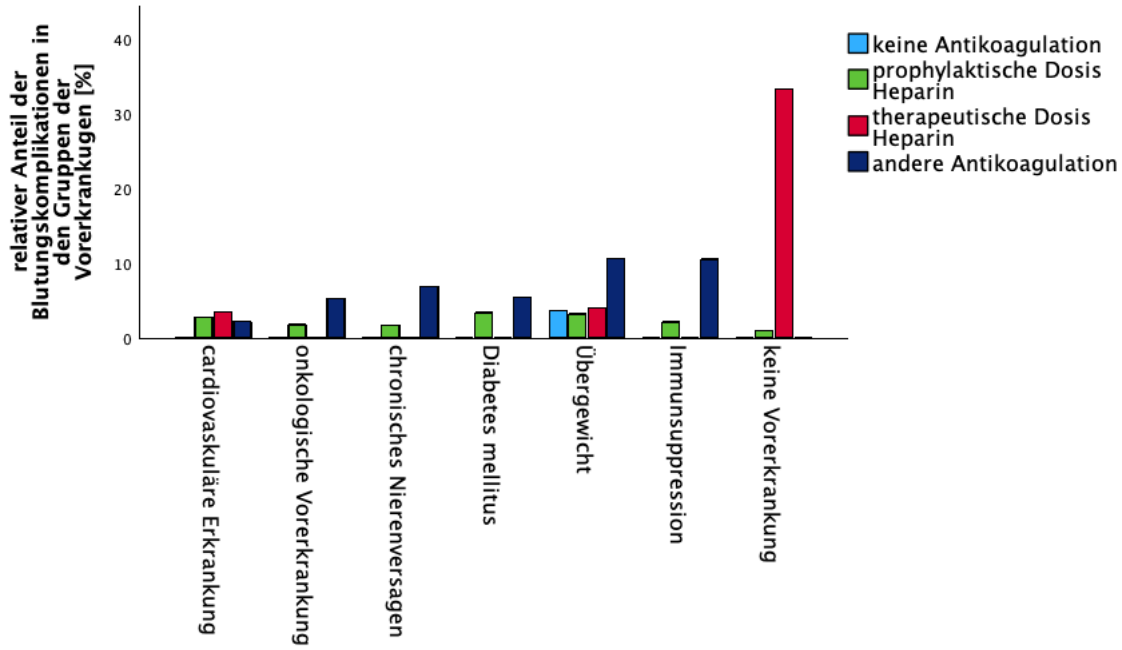

Abb. 32: Relative Anteile der Blutungskomplikationen abhängig von bestehenden Vorerkrankungen

Die beschriebenen Unterschiede in der Häufigkeit von Blutungskomplikationen zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen abhängig von der verabreichten Antikoagulation sind laut Chi-Quadrat Test ausschließlich für die Gruppe mit anderer Antikoagulation als Heparin signifikant ($\chi2(7) = 27{,}639$, $p < 0{,}001$) (Tabelle 36).

Art der Antikoagulation	χ2	df	p-Wert
Keine Antikoagulation	4,268	7	0,748
Prophylaktische Dosis Heparin	6,794	7	0,451
Therapeutische Dosis Heparin	8,459	7	0,294
Andere Antikoagulation	27,639	7	<0,001

Tabelle 36: Chi-Quadrat Test für Häufigkeiten von Blutungskomplikationen abhängig von verwendeter Antikoagulation und Comorbiditäten
df = Freiheitsgrade

Um zu ermitteln, welche Art der Vorerkrankungen welchen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Blutungskomplikationen in der Gruppe der Infizierten mit anderer Antikoagulation nimmt, wurde auch in diesem Fall zunächst der Z-Test zum Vergleich der paarweisen Gruppen durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im

Auftreten der Blutungskomplikationen zwischen der Gruppe der Infizierten mit einer cardiovaskulären Vorerkrankungen und der Gruppe derer mit Übergewicht. Dabei kam es in letzterer zu einem signifikant höheren Aufkommen der untersuchten Komplikation (10,6% vs. 2,2%, p-Wert nach Bonferroni < 0,05).
Im zweiten Schritt wurde auch hier eine binäre logistische Regression durchgeführt. Als Referenzkategorie diente wiederum die Gruppe der Menschen ohne die jeweils untersuchte Vorerkrankung.
Hierbei zeigten lediglich die kardiovaskulären Comorbiditäten einen signifikanten Einfluss auf das Blutungsrisiko. In der Gruppe, die mit anderen Wirkstoffen als Heparin antikoaguliert wurde, zeigten Patientinnen und Patienten, die an einer cardiovaskulären Erkrankung litten, ein niedrigeres Risiko eine Blutungskomplikation zu erleiden als Menschen ohne cardiovaskuläre Vorerkrankung. Die Odds Ratio liegt bei 0,03, was bedeutet, dass das Risiko um den Faktor 29,41 abgesenkt wird (OR = 0,034, 95%-KI: 0,005 – 0,223). Aufgrund der geringen Fallzahl von Menschen ohne Vorerkrankungen in der Gruppe der anderen Antikoagulation (2 Fälle) konnte für dieses Merkmal kein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich des Odds Ratio berechnet werden (Tabelle 37).

	Regressions-koeffizientB	Standard-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Cardiovaskuläre Erkrankung	-3,390	0,963	1	<0,001	0,034	0,005	0,223
Onkologische Vorerkrankung	-0,156	1,126	1	0,890	0,856	0,094	7,780
Chronisches Nierenversagen	0,231	0,895	1	0,797	1,259	0,218	7,283
Diabetes mellitus	-0,154	0,892	1	0,863	0,857	0,149	4,922
Übergewicht	1,633	1,117	1	0,144	5,119	0,574	45,682
Immun-suppression	0,830	0,906	1	0,360	2,294	0,388	13,558
Keine Vorerkrankung bekannt	-18,462	28420,722	1	0,999	0,000	0,000	.

Tabelle 37: Comorbiditäten als Risikofaktoren für Blutungskomplikationen unter Antikoagulation mit anderer Medikation als Heparin in Referenz zu Infizierten ohne die jeweils untersuchte Comorbidität
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

3.8 Vergleich der Verlaufsparameter

Nachdem in den oben stehenden Kapiteln die Relevanz der verwendeten Art und Intensität der antikoagulativen Therapie bei COVID-19 Patientinnen und Patienten für das klinische Outcome erörtert wurde, bezieht sich die abschließende Untersuchung des Datensatzes auf die Aussagekraft bestimmter klinischer Verlaufsparameter, die sich, wie in der Einleitung beschrieben, laut vorausgegangenen Studien zur Prognostik der individuellen Krankheitsverläufe und des Auftretens speziell von thrombembolischen Komplikationen eignen.

Die hier dargestellten Laborparameter wurden aus der *Baseline* gewählt. Es handelt sich also um die ersten dokumentierten Werte, die nach dem ersten positiven Test erhoben wurden. Wurde kein entsprechender Wert innerhalb von 48h nach dem Test dokumentiert, so wurde der Fall aus der Analyse ausgeschlossen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der eingeschlossenen Fälle und der registrierten für diese Arbeit relevanten Laborveränderungen finden sich in Tabelle 38.

		eingeschlossene Fälle	*Cut-off* überschritten
D-Dimere *Cut-off*: > 2x ULN	Anzahl	337	132
	Relativer Anteil	100%	39,2%
Fibrinogen *Cut-off*: > ULN	Anzahl	132	12
	Relativer Anteil	100%	9,1%
AT III *Cut-off*: < 90 %	Anzahl	77	45
	Relativer Anteil	100%	58,4%
Thrombozyten *Cut-off:* < 120.000/µl	Anzahl	645	72
	Relativer Anteil	100%	11,2%
Thrombozyten *Cut-off:* > 449.000/µl	Anzahl	645	16
	Relativer Anteil	100%	2,5%
INR *Cut-off*: > 1,25	Anzahl	632	116
	Relativer Anteil	100%	18,4%
aPTT *Cut-off*: > 39s	Anzahl	632	37
	Relativer Anteil	100%	5,9%
CRP *Cut-off*: > 29mg/l	Anzahl	644	289
	Relativer Anteil	100%	44,9%

Tabelle 38: absolute und relative Häufigkeiten der eingeschlossenen Fälle und der Fälle mit Überschreitung des für diese Arbeit definierten Cut-offs in den Gruppen der untersuchten Laborparameter
AT III = Antithrombin III, INR = International Normalized Ratio, aPTT = activated Partial Thromboplastin Time, CRP = C-reaktives Protein

Abbildung 33 zeigt das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen innerhalb der Gruppen mit erhöhten Werten von D-Dimeren, Fibrinogen, Thrombozyten, INR, aPTT und CRP sowie mit erniedrigen Werten von AT III und Thrombozyten. Am größten ist der Anteil der Komplikationen in der Gruppe der Infizierten, bei denen eine Erhöhung der D-Dimere um mindestens das Zweifache des ULN gemessen wurde. Hier liegt er bei 19,4% (26 von 132 Fällen). Ähnlich groß ist das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen im Falle einer Thrombozytenzahl über 449.000/µl. Es liegt bei 18,8% (3 von 16 Fällen). Geringer ist der Anteil mit 8,1% (3 von 37 Fällen) in der Gruppe der

Infizierten mit einer gemessenen aPTT von über 39 s innerhalb der ersten 48h nach Infektion. Auch bei einem erhöhten Fibrinogen-Wert bleibt das Auftreten der Komplikation mit 8,3% (1 von 12 Fällen) verhältnismäßig gering (Abb. 33, Tabelle 39).

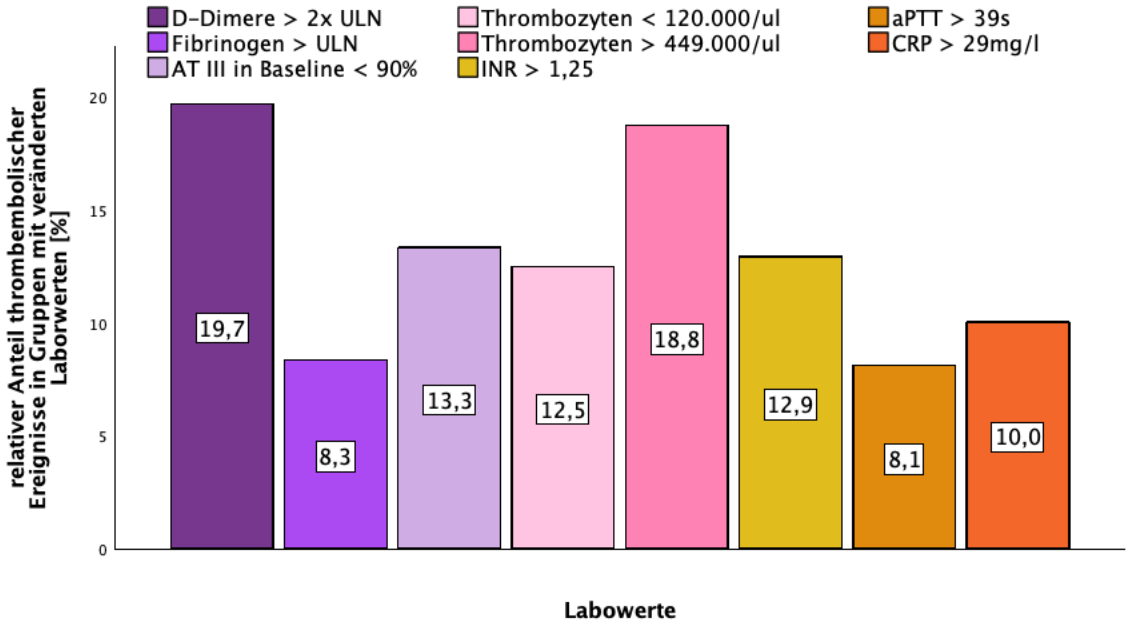

Abb. 6: relative Anteile der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen in den Gruppen mit auffälligen Laborparametern

	Stattgehabte thrombembolische Komplikation	
	Absolute Häufigkeit	**Relative Häufigkeit**
D-Dimere > 2x ULN n=132	26	19,7%
Fibrinogen > ULN n=12	1	8,3%
AT III < 90 % n=45	6	13,3%
Thrombozyten < 120.000/µl n=72	9	12,5%
Thrombozyten > 449.000/µl n=16	3	18,8%
INR > 1,25 n=116	15	12,9%
aPTT > 39s n=37	3	8,1%
CRP > 29mg/l n=289	29	10,0%

Tabelle 39: Absolute und relative Häufigkeiten von thrombembolischen Komplikationen innerhalb der Gruppen mit auffälligen Laborparametern
n = Anzahl der Fälle mit auffälligem Laborparameter; AT III = Antithrombin III, INR = International Normalized Ratio, aPTT = activated Partial Thromboplastin Time, CRP = C-reaktives Protein

Zum Zweck der Untersuchung der Aussagekraft der einzelnen Laborparameter für das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen wurde binäre logistische Regression genutzt, wobei das Eintreten eines thrombembolischen Ereignisses als abhängige Variable definiert wurde. Als Referenz dienten die Fälle ohne Erhöhung des jeweiligen Laborwertes.

Bezüglich der einzelnen Laborparameter erwiesen sich D-Dimere, INR und CRP als signifikante Faktoren für einen Anstieg in der Häufigkeit der thrombembolischen Komplikationen. Dabei zeigten sich erstere als der stärkste Einfluss: Patientinnen und Patienten, bei denen in der *Baseline* ein D-Dimer-Wert von über 2x ULN gemessen wurde, hatten – verglichen mit Infizierten ohne dieses Merkmal - ein um den Faktor 8,14 erhöhtes Risiko, eine thrombembolische Komplikation zu entwickeln (OR = 8,135, 95%-KI: 3,247 – 20,382).

Im Falle eines erhöhten INR über 1,25 stieg das Risiko um den Faktor 2,32 an (OR = 2,324, 95%-KI: 1,210 – 4,463. Den geringsten noch messbaren Einfluss zeigte ein erhöhter CRP-Wert über 29mg/l, der das Risiko um das 1,87-fache steigerte (OR = 1,868, 95%-KI: 1,033 – 3,378).
Für die anderen untersuchten Laborwerte konnte kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen festgestellt werden (Tabelle 40).

	Regressions-koeffizientB	Standart-fehler	df	p-Wert	OR	95%-KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
D-Dimere > 2x ULN	2,096	0,469	1	<0,001	8,135	3,247	20,382
Fibrinogen > ULN	-0,374	1,082	1	0,730	0,688	0,082	5,744
AT III < 90%	0,836	0,852	1	0,326	2,308	0,435	12,254
Thrombozyten <120.000/µl	0,671	0,393	1	0,088	1,956	0,905	4,226
Thrombozyten >449.000/µl	1,097	0,659	1	0,096	2,995	0,823	10,896
INR > 1,25	0,843	0,333	1	0,011	2,324	1,210	4,463
aPTT > 39s	0,125	0,623	1	0,841	1,133	0,334	3,839
CRP > 29mg/l	0,625	0,302	1	0,039	1,868	1,033	3,378

Tabelle 40: auffällige Laborparameter als Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse
Ergebnisse aus binärer logistischer Regression. Als Referenz dienten die Fälle mit den jeweiligen Laborparametern im Normalbereich. df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall, AT III = Antithrombin III, INR = International Normalized Ratio, aPTT = activated Partial Thromboplastin Time, CRP = C-reaktives Protein

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen 4C-Mortality-Score und aufgetretenen thrombembolischen Ereignissen untersucht. Die Gesamtkohorte bestand hier aus 525 Patientinnen und Patienten, bei denen dieser Score erhoben wurde. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Scores und des Eintretens von thrombembolischen Komplikationen. Pro Anstieg des Scores um 1 erhöht sich die relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Komplikation um den Faktor 1,19 (OR = 1,192, 95%-KI: 1,084 – 1,309) (Tabelle 41).

	Regressions-koeffizientB	Standart-fehler	df	Sig.	OR	95% KI für OR	
						Unterer Wert	Oberer Wert
4C-Mortality-Score	0,175	0,048	1	< 0,001	1,191	1,084	1,309

Tabelle 41: 4C-Mortality-Score als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse
Ergebnisse aus binär logistischer Regression; df = Freiheitsgrade, OR = Odds Ratio, KI = Konfidenzintervall

4 Diskussion

4.1 Wichtige Ergebnisse

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie, in der Daten von insgesamt 944 mit dem Sars-CoV-2 Virus infizierten, hospitalisierten Personen analysiert wurden. Das Ziel der Arbeit war es, die Auswirkungen der Verwendung von antikoagulativer Medikation unterschiedlicher Art und Intensität während der Zeit der Infektion auf Mortalität und Krankheitsverlauf, sowie auf das Risiko von thrombembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen zu untersuchen. Die Bedeutung wichtiger soziodemographischer und weiterer Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, BMI und Vorerkrankungen, wurde in die Untersuchung einbezogen.
Von der Gesamtheit aller 944 in die Studie eingeschlossener Patientinnen und Patienten kam es bei 61,4% zu einem schweren Krankheitsverlauf, die Mortalitätsrate lag bei 13,6%. Im Verlauf des ersten Jahres nach Eintritt der Pandemie war der Anteil der an COVID-19 Erkrankten mit schwerem Verlauf besonders hoch. Hier kam es auch zu den meisten Todesfällen. Zu einer thrombembolischen Komplikation kam es in 7,1%, zu einer Blutungskomplikation in 2,5% der Fälle.
74,2% aller Infizierten wurden mit einer prophylaktischen Dosis Heparin behandelt, was der aktuell in den deutschen Leitlinien empfohlenen antikoagulativen Therapie bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 entspricht. Mit zunehmender Schwere des Krankheitsverlaufs stieg der Anteil von Erkrankten an, die eine Antikoagulation in therapeutischer Dosierung erhielten, während der Anteil derjenigen sank, die keine antikoagulative Therapie erhielten.
Menschen, die an mindestens einer Vorerkrankung litten, wurden während der Infektion häufiger mit anderen antikoagulativen Medikamenten als Heparinen behandelt (12,3% vs. 1,5%). Dagegen wurde bei ihnen deutlich seltener auf Antikoagulation verzichtet (7,4% vs. 16,9%).
Bezüglich der Überlebensrate konnte lediglich zwischen den verschiedenen Altersgruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die 28-Tage-Überlebensrate war in der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen mit 98,0% am höchsten und fiel in der Gruppe der 46- bis 65-Jährigen auf 75,0% und in der Gruppe der über 65-Jährigen auf 63,3% ab. Die Überlebensrate war bei Patientinnen mit weiblichem Geschlecht war numerisch etwas höher, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Auch bezüglich der unterschiedlichen Arten an verwendeter Antikoagulation konnte kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate festgestellt werden.
Für die Untersuchung der Dauer bis zur Erholung von der Covid-19-Erkrankung abhängig von den Altersgruppen zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 45 Jahren diese durchschnittlich schnelle erreichten als ältere Personen (9,1 Tage vs. 11,2 bzw. 11,9 Tage). Im Hinblick auf das Geschlecht diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Gleiche gilt auch im Falle der verschiedenen Arten der Antikoagulation: Auch wenn die Gruppen mit therapeutischer und subtherapeutischer Antikoagulation mit Heparin mit 15,8 bzw. 14,2 Tagen im Mittel eine längere Zeit bis zur Erholung brauchten als die Gruppen der prophylaktischen Dosis Heparin (10,8 Tage) und diejenigen ohne oder mit einer anderen Art der Antikoagulation (10,3 bzw. 10,7 Tage), zeigte sich für diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.
Hinsichtlich des Auftretens von thrombembolischen Komplikationen zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der Häufigkeit mit zunehmendem Alter von 2,0% in der Gruppe der 18- bis 45-Jährigen auf 10,7% in der Gruppe der über 65-Jährigen. Auch bei männlichem Geschlecht zeigte sich ein verstärktes Auftreten von thrombembolischen Komplikation im Vergleich zum weiblichen Geschlecht (9,1% vs. 4,8%). Bei der Untersuchung des Einflusses der Art und Intensität der Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose von Sars-CoV-2 auf aufgetretene thrombembolische Ereignisse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit thrombembolischer Komplikationen zwischen Erkrankten mit therapeutischer und prophylaktischer Dosierung Heparin (22,2% vs. 3,8%). Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit prophylaktischer Antikoagulation Heparin war das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei Patientinnen und Patienten, die eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin, eine Antikoagulation mit einer anderen Substanz oder keine Antikoagulation erhielten, erhöht (OR 7,29, 2,66 und 2,22).
Mit Blick auf aufgetretene Blutungskomplikationen konnte für die verschiedenen Altersgruppen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Bezüglich des Geschlechts war dieses allerdings nicht möglich. Bezüglich der verwendeten Art und Intensität der Antikoagulation konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Blutungskomplikationen nachgewiesen werden, auch wenn die Häufigkeit in den Gruppen mit therapeutischer Dosis Heparin und anderer Antikoagulation als Heparin mit 4,5% bzw. 5,9% höher als in den anderen Gruppen war.

Bei den Comorbiditäten konnten lediglich bestehende cardiovaskuläre Erkrankungen als Risikofaktor für das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen identifiziert werden (OR = 2,75).
Bei der Untersuchung des Auftretens von thrombembolischen Komplikationen in den Gruppen der verschiedenen Vorerkrankungen abhängig von der verwendeten Antikoagulation zeigte sich für Patientinnen und Patienten, welche mit prophylaktischer Dosis Heparin behandelt wurden, abhängig von den bestehenden Vorerkrankungen ein signifikanter Unterschied. In der logistischen Regression konnte dieser allerdings keiner spezifischen Comorbidität zugeordnet werden.
Die gleiche Untersuchung wurde abermals in Bezug auf aufgetretene Blutungskomplikationen durchgeführt. Hier zeigte sich für die Gruppe der Erkrankten, die mit anderer Antikoagulation als Heparin behandelt wurden, dass eine bekannte kardiovaskulären Erkrankung ein signifikanter Abfall der Häufigkeit von Blutungskomplikationen einherging (OR = 0,03).
Die abschließende Untersuchung des Zusammenhangs zwischen bestimmten erhöhten Laborwerten und dem Auftreten von thrombembolischen Komplikationen ergab eine gesteigerte Häufigkeit dieser Ereignisse im Falle eines Anstiegs der D-Dimere auf mindestens das Zweifache des ULN um den Faktor 8,1. Außerdem zeigte sich das Risiko auch im Falle einer Erhöhung des INRs auf über 1,25 gesteigert – hier um den Faktor 2,3. Weiterhin steigerte ein bei Aufnahme gemessener CRP-Wert über 29mg/l das Auftreten der genannten Komplikation um den Faktor 1,9. Für die anderen untersuchten Laborwerte konnte keine solche Korrelation festgestellt werden.
Als klinischer Parameter konnte ein erhöhter Wert im 4C-Mortality-Score als Risikofaktor für thrombembolische Komplikationen bestimmt werden. Dieser setzt sich aus den Faktoren Alter, Geschlecht, Anzahl der Vorerkrankungen, Atemfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung, Glasgow Coma Scale, sowie Harnstoff und CRP im Blut zusammen. Es zeigte sich ein Anstieg um den Faktor 1,2 für jeden Punkt des Scores.

4.2 Diskussion der einzelnen Befunde

4.2.1 Diskussion der Methodik

Andere Studien, die sich auf die im LEOSS gesammelten Daten bezogen, untersuchten häufig die Daten aller bis zum entsprechenden Zeitpunkt verfügbaren Fälle in der Datenbank. Es handelte sich dabei dementsprechend um Multi-Centre Studien, die gleichzeitig über eine höhere Fallzahl verfügten als diese Single-Centre Studie es tut (Cremer et al., 2021; Kleineberg et al., 2021; Rüthrich et al., 2021). Während der Ansatz einer Multi-Centre Studie mehr Möglichkeiten bietet, die Heterogenität der behandelten Infizierten sowie die Variabilität von therapeutischen Methoden darzustellen, liegt der Vorteil dieser Single-Centre Studie in der einheitlicheren Art der Dokumentation der Daten: Diese wurde durchgängig von den gleichen Personen und nach den gleichen Schemata durchgeführt, wodurch die Ergebnisse mehr Konsistenz aufweisen, als man sie sonst aus den Ergebnissen eines Online-Surveys annehmen kann.
Weiterhin ist anzumerken, dass die Daten, auf denen diese Arbeit basiert, zwar in chronologischer Reihenfolge eingegeben wurden, der Datensatz aber nicht alle im untersuchten Zeitraum am UKD hospitalisierten Patientinnen und Patienten umfasst.
Hinsichtlich der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden in anderen LEOSS-bezogenen Studien ebenso wie in dieser Arbeit vor allem nicht-parametrische Tests genutzt, was dem Überwiegen von kategorialen Variablen im Datensatz zuzuschreiben ist. Auch die Methodik zur Beschreibung des Überlebens durch Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank Tests, sowie die Einteilung in vergleichbare Gruppen nach Alter, Geschlecht und Comorbiditäten ähnelt einander, ebenso wie der Einsatz von sowohl univariater als auch multivariate logistische Regression zur Ermittlung von Odds Ratios (Kleineberg et al., 2021; Rüthrich et al., 2021; Schons et al., 2022).
Betrachtet man andere retrospektive Studien, die sich unabhängig von der LEOSS-Datenbank mit dem Krankheitsverlauf im Falle einer Sars-CoV-2 Infektion abhängig von der verwendeten Antikoagulation beschäftigten, so vergleichen diese ebenfalls Mortalität und das Auftreten von Komplikationen innerhalb der einzelnen Gruppen mit verschiedener antikoagulativer Medikation miteinander. Des Weiteren wird auch hier die Frage nach der Aussagekraft bestimmter Verlaufsparameter, wie D-Dimere, aPTT und Thrombozytenanzahl, behandelt (Tang, Bai, et al., 2020).
Die Definitionen der genutzten Art der Antikoagulation differierten teilweise von der in dieser Arbeit genutzten. Beispielsweise untersuchten Lachant et al. die Effekte der

therapeutischen Antikoagulation, wobei diese neben therapeutischen Dosen von LMWH auch therapeutischen Dosen von DOAKS und Warfarin einschließen (Lachant et al., 2020).

4.2.2 Studienpopulation

Die Prävalenzen der untersuchten Vorerkrankungen innerhalb der Studienpopulation liegen deutlich höher als innerhalb der Allgemeinbevölkerung. Besonders in Hinsicht auf die cardiovaskulären Erkrankungen ist dies auffällig: Alleine für die Diagnose der arteriellen Hypertonie bestand in der untersuchten Gesamtkohorte eine Prävalenz von 43,1%, während diese in der Gesamtbevölkerung in Deutschland laut einer Studie des RKI von 2015 bei 31,8% liegt (Neuhauser et al., 2017). Insgesamt war bei 85,6% der dokumentierten Infizierten mindestens eine Vorerkrankung bekannt.
Da es sich bei dem Datensatz um Fälle hospitalisierter Patientinnen und Patienten handelt, ist davon auszugehen, dass für vorerkrankte Menschen im Falle einer Infektion mit Sars-CoV-2 ein erhöhtes Risiko für eine notwenige stationäre Aufnahme besteht.
Vergleicht man das Erreichen der verschiedenen durch LEOSS definierten Krankheitsphasen entsprechend des Schweregrades mit anderen aus LEOSS resultierenden Studien, so zeigt sich durchaus eine vergleichbare Verteilung. In einer Studie, die auf den dokumentierten Fällen mit dem Datum der Diagnose von Sars-CoV-2 zwischen Januar 2020 und Februar 2021 basiert, wurde die Rate der in derjenigen, deren klinischer Zustand sich nicht über die unkomplizierte Phase hinaus verschlechterte, mit 47,1% angegeben, während die Prozentsätze des Erreichens der *complicated* bzw. *critical phase* 33,5% bzw. 19,4% betrugen (Kleineberg et al., 2021). Es besteht demensprechend im Vergleich zum Düsseldorfer Datensatz ein leichtes Übergewicht zugunsten des Verbleibs in der *uncomplicated phase*, der am Uniklinikum Düsseldorf lediglich in 38,7% der Fälle zutraf. Ein Erklärungsansatz für diesen Unterschied könnte der Status des UKD als Maximalversorger mit der Möglichkeit zur Behandlung von schwerstkranken Patientinnen und Patienten sein. Dieser könnte zu einer erhöhten Anzahl von Verlegungen aus peripheren Häusern zum Zweck einer intensivmedizinischen Behandlung führen.
Betrachtet man die Mortalitätsrate über den Beobachtungszeitraum, so liegt diese mit 13,6% unter der angegebenen Rate von 26% der in Deutschland hospitalisierten an COVID-19 Erkrankten im Beobachtungszeitraum von Januar 2020 bis Februar 2021 (Schilling et al., 2021). Dies ist teilweise durch die längere Beobachtungsspanne bis März

2022 in dieser Arbeit zu erklären. Tatsächlich liegt die Mortalitätsrate der im Datensatz dokumentierten Infizierten mit Zeitpunkt der Sars-CoV-2 Diagnose zwischen Januar 2020 und Februar 2021 mit 18,5% höher als im Falle der Gesamtpopulation der Studie, wenn auch weiterhin deutlich niedriger als in Gesamtdeutschland.
Trotzdem steht die niedrigere Mortalität im Widerspruch zu der erhöhten Anzahl an komplizierten und kritischen Fällen in der Studienpopulation. Dies könnte zum einen den bereits oben beschriebenen besseren Behandlungsmöglichkeiten geschuldet sein, zum anderen auch der zunehmenden Erfahrung in der Behandlung von COVID-19 Patientinnen und Patienten, die mit einer erhöhten Fallzahl einhergeht. Dafür spricht auch die Abnahme der relativen Anteile der Todesfälle an der Gesamtpopulation über den dokumentierten Zeitraum.
Betrachtete man die erreichten Krankheitsphasen abhängig vom Alter, so fällt der erhöhte Anteil von Patientinnen und Patienten, die die recovery phase nicht erreichten, in den jüngeren Altersgruppen auf. Ein Erklärungsansatz dafür ist die häufiger auftretende Entlassung jüngerer Menschen auf so kurzfristige Weise, dass sich durch die vorhandenen Daten keine recovery phase mehr definieren lies. Höheres Alter korrelierte in dieser, wie auch konsistent in anderen Studien, mit einer erhöhten Mortalitätsrate (Cremer et al., 2021; Schilling et al., 2021).
Die Rate der thrombembolischen Ereignisse in der untersuchten Population ähnelt mit 7,1% denen aus anderen klinischen Studien. So betrug sie laut Al-Samkari in einer Untersuchung an 429 Patientinnen und Patienten zwischen März und April 2020 6,0%. Auch die festgestellten Blutungskomplikationen lagen mit 4,8% in einem ähnlichen Maßstab wie in dieser Arbeit mit 2,5%. (Al-Samkari et al., 2020).
Die Verteilung der verwendeten Antikoagulation entspricht insgesamt den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19. Diese empfiehlt prinzipiell eine prophylaktische Antikoagulation mit LMWH (Kluge, 2024), die in 47,9% der Fälle auch erfolgte. In weiteren 22,1% wurde eine prophylaktische Dosis UFH genutzt.
Der nur seltene Einsatz von subtherapeutischen Dosen Heparin spiegelt die zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten aktuellen Empfehlungen der Leitlinie wider: Bis zur Version der S3-Leitlinie vom März 2023 wurde von dieser Art der Antikoagulation aufgrund ausbleibender Verbesserung des Krankheitsverlaufes und eventuell erhöhtem Blutungsrisiko abgeraten (Kluge, 2023). Hier ist allerdings anzumerken, dass sich die Leitlinie diesbezüglich inzwischen geändert hat. In der Version vom Januar 2024 wird

subtherapeutische Antikoagulation mit Heparin gemeinsam mit der therapeutischen als Behandlungsoption bei moderatem Krankheitsverlauf und erhöhtem Thromboserisiko bei hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und Patienten genannt (Kluge, 2024). Grund dafür ist eine neue Studie, die im Falle einer subtherapeutischen Antikoagulation einen Vorteil bezüglich des Überlebens und des Auftretens thrombembolischer Ereignisse zeigt (Labbe et al., 2023).

Der Einsatz von therapeutischen Dosen Heparin zeigt sich über den Dokumentationszeitraum schwankend. Generell lässt sich eine Häufung des relativen Anteils der Patientinnen und Patienten, die auf diese Art behandelt wurden, zu Beginn der Dokumentation und jeweils in den Wintermonaten feststellen. Gründe hierfür könnten zum einen die vermehrten Aufnahmen und zum anderen der erhöhte Anteil an komplizierten und kritischen Krankheitsverläufen in den hospitalisierten an COVID-19 Erkrankten in den Wintermonaten sein. Patientinnen und Patienten, die in die *complicated* oder gar *critical phase* eintraten, erhielten häufiger eine therapeutische Antikoagulation als Infizierte, die in der *uncomplicated phase* verblieben (4,1% bzw. 9,3% vs. 2,7%). Die Leitlinie empfiehlt diese Art der Antikoagulation weder allgemein für hospitalisierte COVID-19 Patientinnen und Patienten noch für solche mit einem schweren Krankheitsverlauf. Jedoch ist diese Art der Therapie im Fall eines erhöhten Risikos für thrombembolische Ereignisse und geringem Blutungsrisiko nach individueller Abwägung in Betracht zu ziehen (Kluge, 2024). Eine Erklärung für den häufigeren Einsatz von Heparin in therapeutischer Dosierung zu Beginn der Pandemie ist das frühzeitige Bekanntwerden von thrombembolischen Ereignissen als Komplikation von COVID-19 und die zu diesem Zeitpunkt unzureichende Studienlage zu Nutzen und Risiken von therapeutischer Antikoagulation im Falle einer Sars-CoV-2 Infektion, speziell zu bestehenden Blutungsrisiken.

Der Anteil der Infizierten ohne Antikoagulation nahm am Anfang der Beobachtungszeit rapide ab. Dies lässt sich durch das Erkennen der Gefahr durch das erhöhte thrombembolische Risiko in der ersten Hälfte von 2020 erklären (Zerwes et al., 2020).

4.2.3 Überlebensraten

Dass höheres Alter im Hinblick auf die Mortalität im Falle einer Sars-CoV-2 Infektion einen Risikofaktor darstellt, deckt sich mit den Erkenntnissen aus zahlreichen Studien (Sohrabi et al., 2020; Wolff et al., 2021; Zhou et al., 2020). Dies entspricht den

Erkenntnissen in dieser Arbeit. Desweiteren ist zu bemerken, dass ein verlängerter Krankenhausaufenthalt in allen Altersgruppen mit einer sinkenden Chance auf Erholung einhergeht. Dieser Effekt tritt mit zunehmendem Alter allerdings früher ein: In der Studienpopulation kam es bei den älteren Gruppen schon früher zu mehr Todesfällen als bei jüngeren Erkrankten.

Bezüglich der Unterschiede im Überleben abhängig vom Geschlecht beschreiben viele Studien einen Überlebensvorteil bei Frauen (Ding et al., 2020; Jin et al., 2020). Dagegen wurde im hier vorliegenden Datensatz zwar ein messbarer, aber kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben abhängig vom Geschlecht festgestellt. Dieser zeigt ebenfalls in Richtung eines Überlebensvorteils im Falle des weiblichen Geschlechts. Hier ist in Betracht zu ziehen, dass der Datensatz lediglich die Fälle hospitalisierter Patientinnen und Patienten dokumentiert. Somit hat bereits eine Vorselektion schwererer Fälle unabhängig vom Geschlecht stattgefunden.

Laut einer Multiplattform-Studie, welche die drei größten randomisierten, kontrollierten Studien (REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC) zum Thema antikoagulative Therapie bei Sars-CoV-2 Infektion einschließt und die die Daten von Infizierten unter therapeutischer Antikoagulation mit solchen unter prophylaktischer Antikoagulation vergleicht, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (REMAP-CAP Investigators et al., 2021). Auch, wenn hier lediglich die Intensität der Antikoagulation unabhängig vom verwendeten Pharmakon verglichen wurde, zeigt sich ein vergleichbares Ergebnis zu dem dieser Arbeit: Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben abhängig von der verwendeten Antikoagulation festgestellt werden.

Betrachtet man die Mortalität bis zur Entlassung, so zeigt sich im Falle der Gruppe mit prophylaktischer Dosis Heparin eine Überlebensrate von 87% (609 von 700 Fällen) und in dem der Gruppe mit therapeutischer Dosis Heparin eine solche von 77,8% (35 von 45 Fällen). Die Raten liegen damit höher als die in der genannten Multiplattform-Studie mit 62,7% für therapeutisch antikoagulierte bzw. 64,5% für prophylaktisch antikoagulierte Patientinnen und Patienten(REMAP-CAP Investigators et al., 2021).

Allerdings beziehen sich diese Ergebnisse auf Daten von schwer Erkrankten. Betrachtet man die Arbeit, welche die oben beschriebenen Vergleiche für Infizierte mit mildem Krankheitsverlauf anstellt, so wird dort ein Vorteil im Überleben der Infizierten mit therapeutischer Antikoagulation beschrieben. Die Überlebensrate ohne Notwendigkeit zur Organunterstützung liegt bei dieser Gruppe bei 80,2% und bei der Gruppe der prophylaktisch antikoagulierten Patientinnen und Patienten bei 76,4% (ATTACC

Investigators et al., 2021). Damit liegen die Zahlen der Überlebensraten zwar näher bei den in dieser Arbeit ermittelten, allerdings konnte der in der Multiplattform-Studie festgestellte Vorteil im Überleben durch den Einsatz von therapeutischer Antikoagulation in dieser Studie nicht festgestellt werden. Im Gegenteil liegt die Mortalität bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus für die Gruppe der Infizierten mit therapeutischer Antikoagulation mit Heparin höher.

Ein Erklärungsansatz für diese Unterschiede besteht in der mangelnden Vergleichbarkeit der Studien:

Zum einen bestehen erhebliche Unterschiede im Studiendesign, da es sich bei den oben erwähnten Arbeiten um randomisierte, kontrollierte Studien handelt. Die vorliegende Arbeit stellt im Gegensatz dazu eine retrospektive Analyse dar. Daher sind die Ergebnisse der Vergleichsarbeiten grundsätzlich valider. Diese Untersuchung spiegelt eher die *Real-Life-Situation* am UKD im definierten Zeitraum wider. Zum anderen wurde in dieser Analyse auf eine Trennung der Infizierten nach mildem und schwerem Krankheitsverlauf verzichtet, dafür aber eine genauere Einteilung der Art der Antikoagulation mit dem Fokus auf Heparin vorgenommen. Somit sind die Studienpopulationen und entsprechend auch die Ergebnisse nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar. Da es sich bei den hier untersuchten Daten außerdem um Fälle aus lediglich einer Klinik handelt, sind weitere ortsbedingte Faktoren ebenfalls nicht auszuschließen.

Auch bezüglich des Verzichts auf Antikoagulation während der Hospitalisierung von SARS-CoV-2 Infizierten wurde in dieser Studie keine signifikante Veränderung der Überlebensrate festgestellt. Im Gegensatz dazu berichten andere Studien von einer Steigerung der Mortalität (Nadkarni et al., 2020). Hier muss bedacht werden, dass die Patientinnen und Patienten, die keine Antikoagulation erhielten, häufiger vor der Infektion klinisch unauffällig waren und keine bekannten Vorerkrankungen hatten. Damit war ihr Risiko für einen komplizierten Verlauf und das Versterben an oder mit der Infektion niedriger.

Hinsichtlich der Antikoagulation mit anderen Medikamenten als mit Heparin wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt. In der Literatur werden Vorteile der Antikoagulation mittels Heparin gegenüber der Gerinnungshemmung mit oralen Antikoagulantien (OAKs) diskutiert, da für erstes zusätzlich zu seiner antikoagulativen Wirkung auch eine antiinflammatorische vermutet wird (Asakura & Ogawa, 2021; Clausen et al., 2020). Eine Multi-Centre Studie aus Italien berichtet von erhöhter Mortalität im Falle einer Antikoagulation mit OAKs im Vergleich zu einer

solchen mit Heparin (Schiavone et al., 2021). Für die Interpretation der Ergebnisse aus dem hiesigen Datensatz ist die Verteilung dieser Art der Antikoagulation auf die Gruppen der vorerkrankten bzw. nicht vorerkrankten Infizierten relevant: Lediglich eine Patientin und ein Patient ohne bekannte Comorbiditäten erhielten ein anderes Pharmakon als Heparin. Dementsprechend ist für die Gruppe, die eine solche Antikoagulation erhielt, von vornherein aufgrund des bekannten Risikos für schwerere Verläufe der Infektion und erhöhte Mortalität im Falle von bekannten Vorerkrankungen eine Verminderung der Überlebensrate anzunehmen (Cremer et al., 2021).

4.2.4 Krankheitsverläufe

Auch bezüglich der Dauer bis zum Eintritt in die *recovery phase* und damit bis zur beginnenden Genesung konnte anhand der vorliegenden Daten eine Zunahme abhängig vom Alter festgestellt werden. Die Infizierten bis 45 Jahre zeigten eine signifikant kürzere Genesungszeit als diejenigen mit einem Alter ab 46 Jahren. Der genaue Vergleich mit bestehenden Studien fällt an dieser Stelle schwer, da viele Arbeiten eher die Dauer des Krankenhausaufenthalts, nicht aber die der beginnenden Genesung gemäß LEOSS-Definition untersuchen. So gab das RKI in seinem epidemiologischen Bulletin vom Oktober 2020 den Median der Hospitalisierungsdauer mit 10 Tagen an (Tolksdorf K, 2020). Diese Zahl ist vergleichbar mit dem Median von 9 Tagen bis zum Start der *recovery phase* aus den hier vorliegenden Daten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass gerade im bei Infizierten, die nicht in die *critical phase* eintreten, der Start der Genesung nahe mit dem Entlassungsdatum zusammenfällt. Da die jüngeren Infizierten, deren Fälle hier dokumentiert wurden, weniger häufig einen schwereren Krankheitsverlauf erlitten, erscheint die verkürzte Dauer bis zur Genesung in ihrem Fall stimmig. Zusätzlich ist dabei zu bedenken, dass einige jüngere Patientinnen und Patienten schon vor dem definierten Start der *recovery phase* entlassen wurden. Dieser Umstand war ebenfalls dem kurzen Krankenhausaufenthalt dieser Personen geschuldet.
Für die beiden Geschlechter konnte kein signifikanter Unterschied in der Dauer bis zur *recovery phase* festgestellt werden. Obwohl Männer laut anderen Studien zu einem schwereren Krankheitsverlauf tendieren (Jin et al., 2020), kann keine genaue Aussage bezüglich der Dauer bis zur Genesung abhängig vom Geschlecht getroffen werden. Hinsichtlich der Anzahl der Tage bis zum Eintritt in die *recovery phase* abhängig von der verwendeten Art der Antikoagulation zeigte sich für die Gruppen der therapeutischen und

der subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin mit 11 bzw. 12 Tagen im Median ein leicht erhöhter Wert verglichen mit der Standardbehandlung durch prophylaktische Dosen Heparin, bei der die Dauer im Median 9 Tage betrug. Da für die Einteilung der Gruppen die höchste verwendete Dosis über den gesamten Krankheitsverlauf angegeben wurde, kann als ein Faktor für diese Verlängerung betrachtet werden, dass aufgetretene thrombembolische Komplikationen, die mit einer höheren Dosis Heparin behandelt wurden, zu einem komplizierteren und längerem Krankheitsverlauf geführt haben könnten. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Falle des Verzichts auf eine antikoagulative Therapie die niedrigste Anzahl an Tagen bis zur beginnenden Genesung mit einem Median von 8 Tagen. Dabei ist, wie bei der Betrachtung der Überlebensraten, die geringere Anzahl von vorerkrankten Patientinnen und Patienten in dieser Gruppe zu beachten. Auch ist bei einem Verzicht auf Antikoagulation von einem verhältnismäßig milden Krankheitsverlauf auszugehen: Die meisten Patientinnen und Patienten mit diesem Merkmal verblieben in der *uncomplicated phase*. Diese Faktoren wirken sich verkürzend auf die Zeit bis zur Genesung aus. Bei einer Antikoagulation mit anderen Medikamenten als Heparin zeigte sich die gleiche Dauer wie bei der Standardbehandlung.
In sämtlichen Gruppen liegt das arithmetische Mittel stets mindestens einen Tag über dem Median. Dies zeigt das Bestehen von zahlreichen Ausreißern in der Krankheitsdauer nach oben.

4.2.5 Auftreten von thrombembolischen Ereignissen

Das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen stieg mit zunehmendem Alter signifikant an. Die Odds Ratio lag für die Gruppe der über 65-Jährigen bei 5,9. Auch andere Studien berichten bezogen auf den Faktor Alter von einem gesteigerten Auftreten der Komplikation (Di Minno et al., 2020; Dobesh & Trujillo, 2020). Allerdings besteht auch für jüngere Infizierte ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu nicht infizierten Personen (Mitchell et al., 2021).
In diesem Kontext ist relevant, dass an COVID-19 erkrankte Personen höheren Alters in dieser Studie häufiger schwere Krankheitsverläufe erlitten. Somit sind thrombembolische Komplikationen und schwere Krankheitsverläufe miteinander assoziiert. Aufgrund der Daten ist aber nicht ausmachbar, ob es sich um eine Kausalität oder eine Korrelation handelt. Es kann argumentiert werden, dass das Eintreten bestimmter thrombembolischer Komplikationen, wie etwa einer LAE, den Gesamtzustand einer erkrankten Person so

verschlechtern kann, dass die Kriterien für einen komplizierten oder kritischen Krankheitsverlauf erfüllt werden.
Auch für die Unterschiede im Auftreten je nach Geschlecht zeigte sich eine signifikante Steigerung im Falle der männlichen Infizierten um den Faktor 2,0.
Dies ist nicht bei allen vergleichbaren Studien der Fall: So konnten beispielsweise Di Minno et al. keine Korrelation zwischen Geschlecht und aufgetreten thrombembolischen Komplikationen feststellen (Di Minno et al., 2020). Im Gegensatz dazu kamen Bilaloglu et al. zu anderen Ergebnissen und stellten die Korrelation fest (Bilaloglu et al., 2020). Es kann argumentiert werden, dass der Zusammenhang zwischen Geschlecht und auftretender Komplikation weniger eindeutig ist als der des Alters, wofür auch die geringere Odds Ratio spricht.
In Hinsicht auf den Einfluss der verwendeten Art der Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose auf das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen zeigt sich das Risiko für keine, andere oder therapeutische Antikoagulation mit Heparin im Vergleich zu der Standardbehandlung mit prophylaktischer Dosis Heparin erhöht. Besonders die therapeutische Antikoagulation sticht hierbei mit einem Odds Ratio von 7,3 heraus.
Dies widerspricht den Ergebnissen aus der oben erwähnten Multiplattform-Studie, die sowohl für kritisch als auch für nicht-kritisch erkrankte Infizierte eine geringere Rate an thrombotischen Komplikationen in der Gruppe der therapeutischen verglichen mit der der prophylaktischen Antikoagulation zeigt (ATTACC Investigators et al., 2021; REMAP-CAP Investigators et al., 2021). Auch hier sind wiederum die schon oben beschriebenen Einschränkungen aufgrund von Studiendesign und Definition der Gruppen zu beachten. Dennoch wirft der große Unterschied durchaus Fragen auf.
Um zu vermeiden, dass eine therapeutische Antikoagulation, die möglicherweise als Antwort auf eine bereits zuvor stattgehabte thrombembolische Komplikation eingesetzt wurde, die Untersuchungen zum Einfluss der Art der Antikoagulation auf die Anzahl der Komplikationen verfälscht, wurde für diese Berechnung die Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose und nicht diejenige mit der höchsten Intensität über den gesamten Krankheitsverlauf gewertet. Dennoch ist eine derartige Überlappung nicht auszuschließen, falls die Komplikation ebenfalls in die Phase der Diagnose fällt.
Des Weiteren ist die Theorie, eine therapeutische Antikoagulation berge vor allem bei einem frühzeitigen Einsatz einen Vorteil, hier in Betracht zu ziehen (Feldt et al., 2023). Schon früh wurde festgestellt, dass der frühe Einsatz von prophylaktischer Antikoagulation mit Heparin mit einer geringeren Zeit bis zum ersten negativen Test nach Sars-CoV-2

Infektion assoziiert war (Trunfio et al., 2020). Weitere Studien fokussierten sich daraufhin allerdings auf den Vergleich von unterschiedlichen Dosierungen von Heparin und anderen Antikoagulanzien, weswegen der Einfluss der Zeitspanne bis zu deren Einsatz aufgrund der aktuellen Datenlage nicht eindeutig zu bewerten ist.
Da die Berechnungen den Tag der stationären Aufnahme nach positivem Test nicht einbeziehen, ist nicht nachvollziehbar, ob im Falle der Patientinnen und Patienten mit festgestellter thrombembolischer Komplikation ein früher Einsatz der therapeutischen Antikoagulation stattgefunden hat.
In den Berechnungen wurden die Fälle ausgeschlossen, bei denen schon zum Zeitpunkt der Diagnose die *critical phase* festgestellt wurde. Dies sollte die stark risikobehafteten Infizierten mit später Diagnose und schwerem Krankheitsverlauf ausschließen.
Unter der 15 dokumentieren Fällen mit subtherapeutischer Antikoagulation mit Heparin kam es zu keiner thrombembolischen Komplikation. Wie bereits oben erwähnt, war zum Zeitpunkt der Erhebung der in der Arbeit analysierten Daten eine Behandlung mit subtherapeutischen Dosen Heparin nicht empfohlen. Es wurde aufgrund von ersten Studien angenommen, dass sie im Vergleich zur Behandlung mit prophylaktischer Antikoagulation keinen Vorteil im Krankheitsverlauf oder für die Vermeidung von Komplikationen bot (Kluge, 2023). So konnte eine randomisierte, kontrollierte Studie, die den Nutzen von subtherapeutischer mit der von prophylaktischer Antikoagulation verglich, keinen Vorteil in der Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen für diese Art der Antikoagulation feststellen (INSPIRATION Investigators, 2021). Neuere Arbeiten wie die ebenfalls oben erwähnte ANTICOVID Studie geben nun aber Anlass zu der Annahme, dass eine subtherapeutische Antikoagulation mit Heparin zu einem besseren klinischen Outcome und einer Verminderung von thrombembolischen Komplikationen führen kann (Labbe et al., 2023).
Bezüglich der Effektivität einer subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin kann in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallanzahl keine valide Aussage getroffen werden. Trotzdem ist zu erwähnen, dass die neuen Erkenntnisse den Mangel an sowohl thrombembolischen als auch Blutungskomplikationen in dieser Gruppe erklären könnten. Ferner zeigen die Ergebnisse aus dem Datensatz auch einen - allerdings nicht signifikanten - Anstieg des Risikos für thrombembolische Komplikationen bei Verwendung von anderer Antikoagulation als Heparin und beim Verzicht auf Antikoagulation. Dies spricht für die Effektivität des Einsatzes von prophylaktischer Antikoagulation, die momentan als

Standardtherapie empfohlen wird, da sämtliche andere Optionen das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen im Vergleich dazu nicht verringern.

4.2.6 Auftreten von Blutungskomplikationen

Auch für das Auftreten von Blutungskomplikationen erwies sich das Alter als ein beeinflussender Faktor. Auffällig ist das komplette Fehlen einer solchen Komplikation in der Altersgruppe bis 45 Jahre.
Für das Geschlecht konnte bei keiner Gruppe eine signifikante Steigerung im Auftreten von Blutungskomplikationen nachgewiesen werden.
Dies gilt auch für die verschiedenen Arten der Antikoagulation. Hier zeigte sich der höchste Anteil an stattgehabten Blutungskomplikationen in der Gruppe der Antikoagulation mit anderen Wirkstoffen als Heparin (5,9%).
Der LEOSS-Fragebogen erlaubt keine genauere Spezifizierung der Dosis von verabreichter oraler Antikoagulation. In Anbetracht dessen, dass es sich bei den Infizierten, die diese Art von Antikoagulation erhielten, vielfach um vorerkrankte Patientinnen und Patienten handelte und allein 64,4% unter Vorhofflimmern litten, ist anzunehmen, dass in zahlreichen Fällen eine therapeutische Dosis der jeweiligen Antikoagulation verwendet wurde. Weiterhin ist anzunehmen, dass bei der Indikationsstellung für orale Antikoagulation eine Einschätzung des Blutungsrisikos vorgenommen wurde, wie es etwa bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern mittels HAS-BLED-Score üblich ist (Pisters et al., 2010). Trotz dieser vorab getroffenen Maßnahme kam es, selbst verglichen mit der Gruppe der therapeutischen Dosierung mit Heparin, in dieser Gruppe zu den meisten Blutungskomplikationen. Dieser Befund spricht für die auch durch die Leitlinie vorgeschlagene Antikoagulation mit Heparin. Gleichzeitig ist auch hier die bereits oben erwähnte mögliche Überlegenheit von Heparin aufgrund seiner antiinflammatorischen Eigenschaften zu bedenken.
Im Vergleich zur Standardbehandlung mit Heparin in prophylaktischer Intensität zeigt auch die Gruppe mit therapeutischer Dosis Heparin eine gesteigerte Anzahl an Blutungen (4,5% vs. 2,1%). Diese Beobachtung deckt sich mit den Maßstäben der Beobachtungen aus der Multiplattform-Studie, welche das Auftreten von Blutungen im Falle von kritisch kranken Patientinnen und Patienten mit 3,8% bei therapeutischer vs. 2,3% bei prophylaktischer Antikoagulation und im Fall von nicht kritisch erkrankten Infizierten mit

1,9% vs. 0,9% angibt (ATTACC Investigators et al., 2021; REMAP-CAP Investigators et al., 2021).
Aufgrund der oben bereits beschriebenen geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten mit subtherapeutischer Antikoagulation kann unser Datensatz bezüglich des Blutungsrisikos in dieser Gruppe kaum aussagekräftigen Antworten liefern. Unter den 15 dokumentierten Fällen wurde keine Blutungskomplikation verzeichnet. Aktuell wird in der Leitlinie bei einem niedrigen Blutungsrisiko auch die Option zur subtherapeutischen Antikoagulation aufgezeigt (Kluge, 2024), da in der ANTICOVID Studie kein erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt werden konnte (Labbe et al., 2023).
In der Gruppe der Infizierten ohne antikoagulative Therapie trat ein dokumentiertes Blutungsereignis nur bei einem von 83 Fällen (1,3%) auf, bei dem es sich um einen hämorrhagischen Schlaganfall handelte. Das Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen ist als eine seltene Komplikation in Sars-CoV-2 Infizierten bekannt. Auch wenn die meisten Fälle bei antikoagulierten Patientinnen und Patienten registriert werden, so treten sie laut einer Metaanalyse von Margos et al. in 25% auch bei Infizierten ohne Antikoagulation auf (Margos et al., 2021). Eine Theorie zur Ätiologie des Auftretens von intrazerebralen Blutungen in Sars-CoV-2 Infizierten ist, dass es durch die Bindung des Spike-Protein des Virus an ACE2-Rezeptoren zu einer Downregulation derselben kommt. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Angiotensin-II Verfügbarkeit, was wiederum vor allem in Patientinnen und Patienten mit bereits existierender Hypertonie zu großen Blutdruckschwankungen führen kann. Dadurch steigt das Risiko der Hirnblutungen (H. Wang et al., 2020).

4.2.7 Spezielles Risiko für thrombembolische Ereignisse abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten

Unsere Studie zeigt, dass es unabhängig von der verwendeten Antikoagulation einzig bei cardiovaskuläre Erkrankungen zu einer signifikanten Erhöhung des Auftretens von thromboembolischen Ereignissen kam. Andere Studien berichten ebenfalls von diesem Risikofaktor. Erklärt wird der Zusammenhang durch die bereits im Vorfeld bestehende endotheliale Dysfunktion, die das Entstehen von Thromben begünstigt. Zusätzlich wird dort aber auch von einem gesteigerten Risiko im Falle von Diabetes berichtet (Dobesh & Trujillo, 2020; Miesbach & Makris, 2020). Ein solches konnte aufgrund von uns untersuchten Daten nicht nachgewiesen werden.

Immunsupprimierte Patientinnen und Patienten weisen, noch vor den nicht Vorerkrankten, die niedrigste Quote an thrombembolischen Ereignissen auf. Dies ist möglicherwiese dadurch zu erklären, dass immunsupprimierte Personen verstärkt auch bei mildem Verlauf zum Zweck der Überwachung hospitalisiert wurden.
Bezüglich der verwendeten Antikoagulation zeigte sich lediglich für die Gruppe der prophylaktischen Antikoagulation ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der stattgehabten thrombembolischen Komplikationen abhängig von den bekannten Vorerkrankungen. Allerdings konnte in der binär logistischen Regression keine der Vorerkrankungen als Risikofaktor identifiziert werden.
Für Menschen mit cardiovaskulären Vorerkrankungen zeigte sich bei Behandlung mit therapeutischer Antikoagulation ein nummerisch höherer Anteil an Thrombosen im Vergleich zu der Verwendung von anderen Arten der Antikoagulation. Ein Erklärungsansatz ist, dass therapeutische Antikoagulation zum Zeitpunkt der Diagnose in erster Linie in Fällen eingesetzt wurde, bei denen bereits Hinweise auf einen erschwerten Krankheitserlauf oder auf ein hohes Risiko für thromboembolische Komplikationen vorlagen. Da therapeutische Antikoagulation aber vor allem bei frühzeitigem Einsatz schützt, konnten die drohenden Komplikationen nicht mehr verhindert werden. Nach dieser Theorie würde auch die Häufung bei cardiovaskulär Erkrankten dadurch erklärbar sein, dass diese Menschen schon von Vornherein ein erhöhtes Thromboserisiko besaßen, das sich durch eine zu spät eingesetzte therapeutische Antikoagulation nicht mehr abwenden ließ.
Da zumindest die Hälfte (51,8%) der Patientinnen und Patienten mit cardiovaskulären Vorerkrankungen übergewichtig waren, wäre eine Überlegung, dass dieser Umstand zum hohen Anteil thromboembolischer Komplikationen in der Gruppe der übergewichtigen Infizierten beiträgt.
Hinsichtlich der Gruppen mit onkologischen und renalen Vorerkrankungen bzw. Diabetes traten thrombembolische Komplikationen vor allem unter keiner oder anderer Antikoagulation als Heparin auf, was wiederum für die Überlegenheit der Therapie mit Heparin spricht.

4.2.8 Spezielles Risiko für Blutungskomplikationen abhängig von der Art der Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Comorbiditäten

In unserem Datensatz ist eine Tendenz zur Häufung von Blutungskomplikationen bei Patientinnen und Patienten mit mindestens einer bekannten Vorerkrankung im Vergleich zu nicht Vorerkrankten zu erkennen (2,8% vs. 1,6%). Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant. Die Tendenz entspricht den Untersuchungen von Ion et al., die diese Korrelation speziell für gastrointestinale Blutungen feststellten (Ion et al., 2021).
Untersucht man das Auftreten der Blutungskomplikationen abhängig von der verwendeten Art der Antikoagulation unter Berücksichtigung der bestehenden Vorerkrankungen, so erweist sich im Falle der Gruppe mit anderer Antikoagulation als Heparin eine kardiovaskuläre Vorerkrankung als Schutzfaktor (OR = 0,034).
Wie schon oben angesprochen handelt es sich bei den in dieser Gruppe verwendeten OAKs häufig um therapeutische Dosierungen, was das generell gesteigerte Auftreten von Blutungskomplikationen unabhängig von bestehenden Vorerkrankungen erklärt.
Eine Erklärung für die Senkung des Risikos im Falle von cardiovaskulären Vorerkrankungen wäre besseres Monitoring in der Gruppe aufgrund der bereits bekannten Vergrößerung der Risiken und die bereits im Vorfeld bei Indikationsstellung für die Antikoagulation erfolgte Risikoabwägung.

4.2.9 Vergleich der Verlaufsparameter

Besonders häufig zeigten sich bei Infizierten mit thrombembolischen Komplikationen im Krankheitsverlauf die D-Dimere und die Thrombozytenanzahl erhöht. Dies entspricht den Beobachtungen durch Becker et al., die im Falle von CAC im Vergleich zur herkömmlichen DIC von einem verstärkten Anstieg beider Parameter berichtet. Weniger häufig fällt das Auftreten der Komplikation mit einer Erhöhung der aPTT zusammen, was ebenfalls Beckers Ausführungen entspricht (Becker, 2020).
Als stärkster Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse unter den untersuchten Laborparametern erwies sich eine Erhöhung der D-Dimere über das Doppelte des ULN. Dieser Befund entspricht somit den Ergebnissen aus zahlreichen anderen Studien, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen D-Dimeren und dem Auftreten von Thrombosen feststellen (Levi et al., 2020; Rostami & Mansouritorghabeh, 2020). Als Ursache für diesen Zusammenhang wird die zunehmende Gerinnungsaktivierung gesehen, welche

durch immunologische Dysregulation ausgelöst wird (Lorini et al., 2021). Der in dieser Arbeit gewählte Cut-off von > 2x ULN entspricht dabei in etwa der durch die Leitlinie definierten Grenze von 2,0 mg/l (Kluge, 2024). Al-Samkari et al. berichteten 2020 über ein 6,79-fach erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen bei erhöhten D-Dimeren. Im Vergleich dazu lag die ermittelte OR in unserer Arbeit für diesen Fall mit 8,1 etwas höher. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Definition für erhöhte D-Dimere in dieser Arbeit etwas weiter gefasst ist als in der Studie von Al Samkari, in der eine Erhöhung erst ab 2,5 mg/l als solche definiert ist (Al-Samkari et al., 2020). Insgesamt sind die Ergebnisse durchaus vergleichbar.

Des Weiteren zeigte sich für INR-Werte zum Zeitpunkt der Diagnose über 1,25 ebenfalls ein gesteigertes Risiko mit einer OR von 2,3 für thrombembolische Komplikationen. Eine Erhöhung des INR-Wertes wurde ebenfalls schon früh zu Beginn der Pandemie mit einem schwereren Krankheitsverlauf und erhöhter Mortalität assoziiert (Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Als ähnlich aussagekräftig für das Eintreten einer thrombembolischen Komplikation wie ein gesteigerter INR-Wert erwies sich auch ein CRP-Wert über 29mg/ml. Die OR lag hier bei 1,9. Wie bei ersterem konnten früh schon eine gesteigerte Krankheitsschwere und vermehrtes Versterben bei Infizierten mit erhöhten Werten nachgewiesen werden (Terpos et al., 2020).

Als klinischer Parameter für den Krankheitsverlauf untersuchten wir den 4C-Mortility-Score auf einen möglichen Einfluss auf das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen. Ein solcher konnte in der Tat nachgewiesen werden. Die Steigerung des Risikos pro zusätzlichem Punkt im Score beträgt 1,2. Die Aussagekraft des 4C-Mortility-Scores bezüglich des Mortalitätsrisikos bei Sars-CoV-2 Infizierten ist umfassend belegt (Ali et al., 2021; Jones et al., 2021; Kuroda et al., 2021). Hinsichtlich der Korrelation mit thrombembolischen Ereignissen konnten allerdings keine bereits existierenden Aussagen gefunden werden. Betrachtet man die Faktoren, die das Punktesystem ausmachen, erscheint der in dieser Arbeit festgestellte Zusammenhang durchaus erklärbar:

Zum einem werden Faktoren wie Alter, Geschlecht und bestehende Vorerkrankungen, die sich auch im hier vorliegenden Datensatz als relevant für das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen erwiesen, in den Score mitaufgenommen. Zum anderen werden Vitalparameter wie Glasgow Coma Scale, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung berücksichtigt, die den klinischen Verlauf der Infektion widerspiegeln.

Weiterhin werden auch erhöhte Harnstoff- und CRP-Werte miteinbezogen. Zumindest CRP wurde ebenfalls als Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse identifiziert.

4.3 Limitationen

Die Generalisierbarkeit der Studie ist aus mehreren Gründen eingeschränkt: So bestehen bezüglich der verwendeten Arten und Intensitäten der Antikoagulation große Unterschiede in der Größe der Kohorten, so dass Subgruppenanalysen zum Teil nicht sinnvoll waren. Gerade die Gruppe der subtherapeutisch antikoagulierten Personen enthielt mit 15 Patientinnen und Patienten zu wenige Fälle, um valide Aussagen zu Auswirkungen dieser Intensität der Antikoagulation treffen zu können. Gerade mit Blick auf die aktuelle Änderung der Leitlinie vom Januar 2024 ergibt sich daraus die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen der Vorteile und Risiken der subtherapeutischen Antikoagulation mit Heparin.
Außerdem handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine *Single-Centre*-Studie, was einerseits den Vorteil hat, dass die Daten homogener sind, auf der anderen Seite aber auch, dass klinik-spezifische Besonderheiten nicht auszuschließen sind.
Weitere Limitationen ergeben sich aus der Beschaffenheit des durch LEOSS definierten Datensatzes. Im Fragebogen werden auch inhärent verhältnisskalierte Variablen wie beispielsweise das Alter oder die Ergebnisse von Laboruntersuchungen, aber auch der Zeitpunkt eines bestimmten Ereignisses im Krankheitsverlauf häufig in kategoriale Variablen umgewandelt. Während dies einerseits die Eingabe der Daten erleichtert und die Wahrscheinlichkeit für Übertragungsfehler verringert, werden andererseits die Detailtiefe der Analysen und die Möglichkeiten der anwendbaren statistischen Tests und damit auch die Genauigkeit der Ergebnisse beschränkt.
Als relevant erwies sich diese Limitation z. B. bei der Untersuchung des Zusammenhangs der aufgetretenen Komplikationen und der verwendeten Art der Antikoagulation. Aufgrund der Einteilung des klinischen Verlaufes während der Hospitalisierung in die verschiedenen Krankheitsphasen und der Dokumentation der Komplikationen nur innerhalb dieser Phasen (und nicht spezifischeren Zeitpunkten zugeordnet) konnte beispielsweise die chronologische Abfolge von verwendeter Antikoagulation und thrombembolischen Ereignissen teils nicht genau nachvollzogen werden, wodurch Rückschlüsse auf die Kausalität der Zusammenhänge nur eingeschränkt möglich sind.

5 Zusammenfassung

Der Ausbruch des Virus Sars-CoV-2 seit Dezember 2019 führte zu einer großen Herausforderung der weltweiten Gesundheitssysteme, die zum Teil bis heute anhält. Eine früh im Verlauf der Pandemie erkannte Komplikation der Infektion stellen Koagulopathien, insbesondere die Neigung zu thrombembolischen Ereignissen, dar. Vor allem durch systemisch vorkommende Mikrothromben, die durch eine Infekt getriggerte Überaktivierung des Gerinnungssystems entstehen, können verschiedene Organsysteme versagen. Dies kann wiederum zu einem schweren Krankheitsverlauf mit Komplikationen wie Lungenarterienembolien, Niereninfarkten, oder Schlaganfällen führen. Die Indikation zu einer Antikoagulation sowie deren Art und Intensität waren daher zentrale Punkte, die im Rahmen von Studien untersucht wurden, um eine optimale klinische Versorgung gewährleisten zu können. Während über die Notwendigkeit des Einsatzes von antikoagulativer Therapie, vorzüglich mit Heparin, heute Konsens herrscht, ist die Frage nach der individuell angepassten optimalen Intensität der Antikoagulation, z. B. nach COVID-19 Krankheitsschwere- und phase sowie Vorerkrankungen, weiterhin nicht abschließend geklärt. Diese sollte letztlich zu einem möglichst unkomplizierten Krankheitsverlauf mit einer Verringerung der Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen beitragen, ohne dabei das Blutungsrisiko zu steigern.
Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Art und Intensität der Antikoagulation in Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und den damit einhergehenden Vorteilen und Risiken bezüglich Überlebensrate, Zeit bis zur beginnenden Genesung und dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen und Blutungskomplikationen besser nachzuvollziehen. Zusätzlich wurden auch die beiden wichtigen biologischen Marker Alter und Geschlecht im Hinblick auf die genannten Ereignisse untersucht. Speziell zum Auftreten von thrombembolischen Komplikationen wurden die Auswirkungen von bestehenden Vorerkrankungen bei Verwendung verschiedener Arten von Antikoagulation geprüft. Schließlich wurde die Aussagekraft von bestimmten Verlaufsparametern für das Eintreten einer solchen Komplikation analysiert. So sollte zum einen eine Aussage über die sich im Verlauf der Pandemie geänderte und die aktuell angewendete Praxis getroffen und zum anderen eventuelle Empfehlungen zur Verbesserung derselben erwogen werden können.
In der untersuchten Kohorte von 944 Patientinnen und Patienten lag die Mortalitätsrate bei 13,6%, die Inzidenz von thrombembolischen Komplikationen bei 7,1% und die der

Blutungskomplikationen bei 2,5%. Ein höheres Alter stellte für Versterben, eine verlängerte Krankheitsdauer, thrombembolische und Blutungskomplikationen einen Risikofaktor dar. Männliches Geschlecht erwies sich als Risikofaktor für thrombembolische Komplikationen. Bezüglich der verwendeten Art und Intensität der Antikoagulation konnten wir in unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede im Überleben oder in der Dauer bis zur Genesung in den Gruppen mit prophylaktischer, subtherapeutischer und therapeutischer Antikoagulation mit Heparin sowie Antikoagulation mit anderen Wirkstoffen als Heparin, also orale Antikoagulation und Argatroban, und ohne erhaltene Antikoagulation feststellen. Abweichend von anderen Studienergebnissen war bei Patientinnen und Patienten, die Heparin in therapeutischer Dosierung zum Zeitpunkt der Diagnose von Sars-CoV-2 erhielten, die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die eine prophylaktische Dosierung Heparin erhielten, mehr als 7-fach erhöht (OR = 7,286, 95%-KI: 2,179 – 24,356). Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse könnte in der unscharfen chronologischen Erfassung von Antikoagulation und Auftreten der Komplikation in unserem Datensatz sein. Ein weiterer Ansatz ist die Möglichkeit, dass das Risiko für thrombembolische Komplikationen in dieser Gruppe von vornherein erhöht war und daher Indikation für die Antikoagulation in therapeutischer Dosierung gestellt wurde. Blutungskomplikationen traten in den Gruppen, die eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin oder andere Antikoagulanzien als Heparin erhielten, numerisch häufiger auf, wobei allerdings keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Die unterschiedliche Art und Intensität der Antikoagulation innerhalb der Gruppen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von thrombembolischen Ereignissen.

Bei Patientinnen und Patienten mit cardiovaskulären Vorerkrankungen, die eine Antikoagulation mit anderen Wirkstoffen als Heparin erhielten, war das Risiko von Blutungskomplikationen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne diese Vorerkrankung, die eine solche Antikoagulation erhielten, vermindert (OR = 0,034, 95%-KI: 0,005 – 0,223). Hier handelt es sich zum Teil um dauerhafte Antikoagulation z. B. bei bekanntem Vorhofflimmern, mit sorgfältiger Risikoabwägung vor Einleitung sowie besserer und langfristigerer Einstellung der Antikoagulation und besseres Monitoring.

Als Risikofaktoren für das Eintreten eines thrombembolischen Ereignissen wurden zusätzlich gesteigerte Werte von D-Dimeren (> 2x ULN, OR = 8,135, 95%-KI: 3,247 – 20,382), INR (> 1,25, OR = 2,324, 95%-KI: 1,210 – 4,463) und CRP (> 29mg/l, OR =

1,868, 95%-KI: 1,033 – 3,378) sowie ein gesteigerter 4C-Mortality-Score (OR = 1,191, 95%-KI: 1,084 – 1,309 pro Punkt) als Marker für die Krankheitsschwere identifiziert. Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen damit die aktuell eingesetzte Standardmethode der Antikoagulation mit prophylaktischer Dosis Heparin in hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und Patienten und die Vorsicht beim Einsatz von Heparin in therapeutischer Dosis. Der Einsatz von anderer antikoagulativer Medikation erwies sich im Vergleich mit der Standardbehandlung als unterlegen. Als Marker für ein gesteigertes Thromboserisiko können vor allem D-Dimere, aber auch INR und CRP sowie der 4C-Mortality-Score ein Argument für eine intensivierte Antikoagulation darstellen. Weiterführende Studien sollten sich auf eine größere Kohorte mit gleichmäßigerer Verteilung auf die Gruppen mit unterschiedlicher Art und Intensität der Antikoagulation beziehen und könnten das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einsatzes des therapeutischer Antikoagulation mit Heparin und anderer Arten der Antikoagulation beleuchten.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

Al-Samkari, H., Karp Leaf, R. S., Dzik, W. H., Carlson, J. C. T., Fogerty, A. E., Waheed, A., Goodarzi, K., Bendapudi, P. K., Bornikova, L., Gupta, S., Leaf, D. E., Kuter, D. J., & Rosovsky, R. P. (2020). COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, *136*(4), 489-500. https://doi.org/10.1182/blood.2020006520

Ali, R., Qayyum, F., Ahmed, N., Haroon, M. Z., Irshad, R., Sajjad, S., Malik, S. Q., Saleem, S., Hussain, R., Zahid, A., & Farooq, U. (2021). Isaric 4c Mortality Score As A Predictor Of In-Hospital Mortality In Covid-19 Patients Admitted In Ayub Teaching Hospital During First Wave Of The Pandemic. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, *33*(1), 20-25.

Alkhamis, A., Alshamali, Y., Alyaqout, K., Lari, E., Alkhamis, M. A., Althuwaini, S., Lari, A., Alfili, M., Alkhayat, A., Jamal, M. H., & Alsabah, S. (2021). Prevalence, predictors and outcomes of bleeding events in patients with COVID-19 infection on anticoagulation: Retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, *68*, 102567. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102567

Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*, *93*(4). https://doi.org/10.1111/sji.12998

Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*, *113*(1), 45-57. https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y

ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler, P. R., Goligher, E. C., Berger, J. S., Neal, M. D., McVerry, B. J., Nicolau, J. C., Gong, M. N., Carrier, M., Rosenson, R. S., Reynolds, H. R., Turgeon, A. F., Escobedo, J., Huang, D. T., Bradbury, C. A., Houston, B. L., Kornblith, L. Z., . . . Zarychanski, R. (2021). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, *385*(9), 790-802. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911

Becker, R. C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *50*(1), 54-67. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3

Bilaloglu, S., Aphinyanaphongs, Y., Jones, S., Iturrate, E., Hochman, J., & Berger, J. S. (2020). Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*, *324*(8), 799-801. https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372

Boral, B. M., Williams, D. J., & Boral, L. I. (2017). Disseminated Intravascular Coagulation. *American Journal of Clinical Pathology*, *146*(6), 670-680. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw195

Celik, I., & Ozturk, R. (2021). From Asymptomatic to Critical Illness: Decoding Various Clinical Stages of COVID-19. *Turk J Med Sci*. https://doi.org/10.3906/sag-2107-137

Clausen, T. M., Sandoval, D. R., Spliid, C. B., Pihl, J., Perrett, H. R., Painter, C. D., Narayanan, A., Majowicz, S. A., Kwong, E. M., McVicar, R. N., Thacker, B. E., Glass, C. A., Yang, Z., Torres, J. L., Golden, G. J., Bartels, P. L., Porell, R. N., Garretson, A. F., Laubach, L., . . . Esko, J. D. (2020). SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*, *183*(4), 1043-1057.e1015. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2 ed.). Lawrence Erlbaum Associates. https://doi.org/https://doi.org/10.4324/9780203771587

Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*, *135*(23), 2033-2040. https://doi.org/10.1182/blood.2020006000

Conway, E. M., Mackman, N., Warren, R. Q., Wolberg, A. S., Mosnier, L. O., Campbell, R. A., Gralinski, L. E., Rondina, M. T., van de Veerdonk, F. L., Hoffmeister, K. M., Griffin, J. H., Nugent, D., Moon, K., & Morrissey, J. H. (2022). Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*, *22*(10), 639-649. https://doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9

COVRIIN. (2022, 07.03.2022). *Medikamentöse Therapie bei COVID-19 mit Bewertung durch die Fachgruppe COVRIIN beim Robert Koch-Institut*. Retrieved 16.08.2024 from https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/7582.19/Covid19_Therapieübersicht_COVRIIN_Update17_20220307.pdf?sequence=11&isAllowed=y

Cremer, S., Jakob, C., Berkowitsch, A., Borgmann, S., Pilgram, L., Tometten, L., Classen, A., Wille, K., Weidlich, S., Gruener, B., Dimmeler, S., Massberg, S., Rieg, S., Zeiher, A. M., & the, L. s. g. (2021). Elevated markers of thrombo-inflammatory activation predict outcome in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease: insights from the LEOSS registry. *Clinical Research in Cardiology*, *110*(7), 1029-1040. https://doi.org/10.1007/s00392-020-01769-9

Deshpande, C. (2020). Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Ann Intern Med*, *173*(5), 394-395. https://doi.org/10.7326/M20-3255

Di Minno, A., Ambrosino, P., Calcaterra, I., & Di Minno, M. N. D. (2020). COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*, *46*(7), 763-771. https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456

Ding, T., Zhang, J., Wang, T., Cui, P., Chen, Z., Jiang, J., Zhou, S., Dai, J., Wang, B., Yuan, S., Ma, W., Ma, L., Rong, Y., Chang, J., Miao, X., Ma, X., & Wang, S. (2020). A Multi-hospital Study in Wuhan, China: Protective Effects of Non-menopause and Female Hormones on SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*, 2020.2003.2026.20043943. https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20043943

Dobesh, P. P., & Trujillo, T. C. (2020). Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, *40*(11), 1130-1151. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/phar.2465

Dogra, S., Jain, R., Cao, M., Bilaloglu, S., Zagzag, D., Hochman, S., Lewis, A., Melmed, K., Hochman, K., Horwitz, L., Galetta, S., & Berger, J. (2020). Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *29*(8), 104984. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984

Ehsan, G., Fateme, Y., Alireza, R., & Isa, K. (2021). COVID-19 and peripheral artery thrombosis: A mini review. *Curr Probl Cardiol*, 100992. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100992

Farrugia, B. L., Lord, M. S., Melrose, J., & Whitelock, J. M. (2018). The Role of Heparan Sulfate in Inflammation, and the Development of Biomimetics as Anti-Inflammatory Strategies. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *66*(4), 321-336. https://doi.org/10.1369/0022155417740881

Feldt, T., Jensen, B., Guggemos, W., Kellner, N., Kobbe, R., Koch, T., Lübbert, C., Mikolajewska, A., Niebank, M., Pfäfflin, F., Rothfuss, K., Schmiedel, S., Seilmaier, M., Stegemann, M. S., Uhrig, A., & Wolf, T. (2023). Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. *Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut*, . www.rki.de/covid-19-therapie-stakob

Giossi, R., Menichelli, D., Pani, A., Tratta, E., Romandini, A., Roncato, R., Nani, A., Schenardi, P., Diani, E., Fittipaldo, V. A., Farcomeni, A., Scaglione, F., & Pastori, D. (2021). A Systematic Review and a Meta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients. *Front Pharmacol*, *12*, 698008. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698008

Goldin, M., Giannis, D., Diab, W., Wang, J., Khanijo, S., Sharifova, G., Cohen, M., Lund, J. M., Mignatti, A., Gianos, E., Tafur, A., Lewis, P. A., Cohoon, K., Kittelson, J. M., Lesser, M. L., Sison, C. P., Rahman, H., Ochani, K., Hiatt, W. R., . . . Spyropoulos, A. C. (2021). Treatment-Dose LMWH versus Prophylactic/Intermediate Dose Heparins in High-Risk COVID-19 Inpatients: Rationale and Design of the HEP-COVID Trial. *Thromb Haemost*, *121*(12), 1684-1695. https://doi.org/10.1055/a-1475-2351

Gralinski, L. E., Bankhead, A., Jeng, S., Menachery, V. D., Proll, S., Belisle, S. E., Matzke, M., Webb-Robertson, B.-J. M., Luna, M. L., Shukla, A. K., Ferris, M. T., Bolles, M., Chang, J., Aicher, L., Waters, K. M., Smith, R. D., Metz, T. O., Law, G. L., Katze, M. G., . . . Dermody, T. S. (2013). Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Induced Acute Lung Injury. *mBio*, *4*(4), e00271-00213. https://doi.org/doi:10.1128/mBio.00271-13

Guan, W.-J., Ni, Z.-Y., Hu, Y., Liang, W.-H., Ou, C.-Q., He, J.-X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.-L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L.-J., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R.-C., Tang, C.-L., Wang, T., Chen, P.-Y., Xiang, J., . . . Zhong, N.-S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, *382*(18), 1708-1720. https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032

Günster, C., Busse, R., Spoden, M., Rombey, T., Schillinger, G., Hoffmann, W., Weber-Carstens, S., Schuppert, A., & Karagiannidis, C. (2021). 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLOS ONE*, *16*(8), e0255427. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427

Hadid, T., Kafri, Z., & Al-Katib, A. (2021). Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*, *47*, 100761. https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761

Hallbach, J. (2011). *Klinische Chemie und Hämatologie; Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium*. Thieme.

Hallbach, J. (2019). *Klinische Chemie und Hämatologie* (4. ed.). Thieme

Hanff, T. C., Mohareb, A. M., Giri, J., Cohen, J. B., & Chirinos, J. A. (2020). Thrombosis in COVID-19. *American Journal of Hematology*, *95*(12), 1578-1589. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajh.25982

Heinrich, P. C., Müller, M., & Graeve, L. (2022). Fibrinolyse. In *Löffler/Petrides; Biochemie und Pathobiochemie* (10 ed., pp. 1170). Springer Medizin. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-662-60266-9

Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P.-M., & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, *46*(6), 1089-1098. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, *395*(10223), 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Hunt, B. J., & Levi, M. (2020). Re The source of elevated plasma D-dimer levels in COVID-19 infection. *British Journal of Haematology*, *190*(3), e133-e134. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.16907

Iba, T., Umemura, Y., Watanabe, E., Wada, T., Hayashida, K., & Kushimoto, S. (2019). Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Medicine & Surgery*. https://doi.org/10.1002/ams2.411

Inciardi, R. M., Adamo, M., Lupi, L., Cani, D. S., Di Pasquale, M., Tomasoni, D., Italia, L., Zaccone, G., Tedino, C., Fabbricatore, D., Curnis, A., Faggiano, P., Gorga, E., Lombardi, C. M., Milesi, G., Vizzardi, E., Volpini, M., Nodari, S., Specchia, C., . . . Metra, M. (2020). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal*, *41*(19), 1821-1829. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388

INSPIRATION Investigators, S. P., Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, Sezavar SH, Payandemehr P, Dabbagh A, Moghadam KG, Jamalkhani S, Khalili H, Yadollahzadeh M, Riahi T, Rezaeifar P, Tahamtan O, Matin S, Abedini A, Lookzadeh S, Rahmani H, Zoghi E, Mohammadi K, Sadeghipour P, Abri H, Tabrizi S, Mousavian SM, Shahmirzaei S, Bakhshandeh H, Amin A, Rafiee F, Baghizadeh E, Mohebbi B, Parhizgar SE, Aliannejad R, Eslami V, Kashefizadeh A, Kakavand H, Hosseini SH, Shafaghi S, Ghazi SF, Najafi A, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Sethi SS, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Piazza G, Kirtane AJ, Van Tassell BW, Dobesh PP, Stone GW, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Bikdeli B. (2021). Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *325*(16), 1620-1630. https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152

Ion, D., Paduraru, D., Bolocan, A., Musat, F., Andronic, O., & Palcau, C. A. (2021). Gastro-Intestinal Bleeding in COVID-19 Patients - Is There Any Causal Relation? *Chirurgia (Bucur)*, *116*(6 Suppl), S69-S76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35274613

Jakob, C. E. M., Borgmann, S., Duygu, F., Behrends, U., Hower, M., Merle, U., Friedrichs, A., Tometten, L., Hanses, F., Jung, N., Rieg, S., Wille, K., Grüner, B., Klinker, H., Gersbacher-Runge, N., Hellwig, K., Eberwein, L., Dolff, S., Rauschning, D., . . . Vehreschild, J. J. (2021). First results of the "Lean European Open Survey on SARS-CoV-2-Infected Patients (LEOSS)". *Infection*, *49*(1), 63-73. https://doi.org/10.1007/s15010-020-01499-0

Jimenez, D., Garcia-Sanchez, A., Rali, P., Muriel, A., Bikdeli, B., Ruiz-Artacho, P., Le Mao, R., Rodriguez, C., Hunt, B. J., & Monreal, M. (2021). Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, *159*(3), 1182-1196. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005

Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*, *8*, 152. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152

Jones, A., Pitre, T., Junek, M., Kapralik, J., Patel, R., Feng, E., Dawson, L., Tsang, J. L. Y., Duong, M., Ho, T., Beauchamp, M. K., Costa, A. P., & Kruisselbrink, R. (2021). External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study. *Sci Rep*, *11*(1), 18638. https://doi.org/10.1038/s41598-021-97332-1

Kleineberg, N. N., Knauss, S., Gülke, E., Pinnschmidt, H. O., Jakob, C. E. M., Lingor, P., Hellwig, K., Berthele, A., Höglinger, G., Fink, G. R., Endres, M., Gerloff, C., Klein,

C., Stecher, M., Classen, A. Y., Rieg, S., Borgmann, S., Hanses, F., Rüthrich, M. M., . . . Warnke, C. (2021). Neurological symptoms and complications in predominantly hospitalized COVID-19 patients: Results of the European multinational Lean European Open Survey on SARS-Infected Patients (LEOSS). *Eur J Neurol*, *28*(12), 3925-3937. https://doi.org/10.1111/ene.15072

Kluge, S., Janssens, U., Welte; T., Schälte, G., Spinner, C. D., Malin, J. J., Langer, F., Westhoff, M., Pfeifer, M., Rabe K. F., Bracht, H., Hoffmann, F., Böttiger, B. W., Weinmann-Menke, J., Kersten, A., Berlit, P., Krawczyk, M., Nehls, W., Haase, R., Müller, O. J., Stegemann, M., Schorrlepp, M., Brandt, C., Specker, C., Kreuzberger, N., Nothacker, M., Skoetz, N., Marx G., Karagiannidis, C. (2024, 31.01.2024). *S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, Version Januar 2024*. Retrieved 25.06.2024 from https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-0011_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2024-01.pdf

Kluge, S., Janssens, U., Welte; T., Weber-Carstens, S., Schälte, G., Spinner, C. D., Malin, J. J., Gastmeier, P., Langer, F., Bracht, H., Westhoff, M., Pfeifer, M., Rabe K. F., Hoffmann, F., Böttiger, B. W., Weinmann-Menke, J., Kersten, A., Berlit, P., Krawczyk, M., Nehls, W., Haase, R., Müller, O. J., Specker, C., Nothacker, M., Skoetz, N., Marx G., Karagiannidis, C. (2023). *S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, Version März 2023*. Retrieved 23.04.2023 from https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LGl_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2023-03.pdf

Knight, S. R., Ho, A., Pius, R., Buchan, I., Carson, G., Drake, T. M., Dunning, J., Fairfield, C. J., Gamble, C., Green, C. A., Gupta, R., Halpin, S., Hardwick, H. E., Holden, K. A., Horby, P. W., Jackson, C., Mclean, K. A., Merson, L., Nguyen-Van-Tam, J. S., . . . Harrison, E. M. (2020). Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*, *370*, m3339. https://doi.org/10.1136/bmj.m3339

Kuroda, S., Matsumoto, S., Sano, T., Kitai, T., Yonetsu, T., Kohsaka, S., Torii, S., Kishi, T., Komuro, I., Hirata, K. I., Node, K., & Matsue, Y. (2021). External validation of the 4C Mortality Score for patients with COVID-19 and pre-existing cardiovascular diseases/risk factors. *BMJ Open*, *11*(9), e052708. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052708

Kwaan, H. C., & Lindholm, P. F. (2021). The Central Role of Fibrinolytic Response in COVID-19—A Hematologist's Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(3), 1283. https://doi.org/10.3390/ijms22031283

Labbe, V., Contou, D., Heming, N., Megarbane, B., Razazi, K., Boissier, F., Ait-Oufella, H., Turpin, M., Carreira, S., Robert, A., Monchi, M., Souweine, B., Preau, S., Doyen, D., Vivier, E., Zucman, N., Dres, M., Fejjal, M., Noel-Savina, E., . . . Investigators, A. (2023). Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, *183*(6), 520-531. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0456

Lachant, D. J., Lachant, N. A., Kouides, P., Rappaport, S., Prasad, P., & White, R. J. (2020). Chronic therapeutic anticoagulation is associated with decreased thrombotic complications in SARS-CoV-2 infection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(10), 2640-2645. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jth.15032

Lax, S. F., Skok, K., Zechner, P., Kessler, H. H., Kaufmann, N., Koelblinger, C., Vander, K., Bargfrieder, U., & Trauner, M. (2020). Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome. *Annals of Internal Medicine*, *173*(5), 350-361. https://doi.org/10.7326/m20-2566

LEOSS. (2024). *Statistics*. Retrieved 17.08.2024 from https://leoss.net/statistics/
Levi, M., & Iba, T. (2021). COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Internal and Emergency Medicine*, *16*(2), 309-312. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02601-y
Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*, *7*(6), e438-e440. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9
Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., . . . Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, *382*(13), 1199-1207. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316
Lindahl, U., & Li, J.-P. (2020). Heparin – An old drug with multiple potential targets in Covid-19 therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(9), 2422-2424. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jth.14898
Lippi, G., Plebani, M., & Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, *506*, 145-148. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022
Liu, J., Li, J., Arnold, K., Pawlinski, R., & Key, N. S. (2020). Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *4*(4), 518-523. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/rth2.12353
Lorini, F. L., Di Matteo, M., Gritti, P., Grazioli, L., Benigni, A., Zacchetti, L., Bianchi, I., Fabretti, F., & Longhi, L. (2021). Coagulopathy and COVID-19. *Eur Heart J Suppl*, *23*(Suppl E), E95-E98. https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100
Lüllmannn, H., Mohr, K., Wehling, M., & Hein, L. (2016). *Pharmakologie und Toxikologie* Thieme.
Margos, N. P., Meintanopoulos, A. S., Filioglou, D., & Ellul, J. (2021). Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *J Clin Neurosci*, *89*, 271-278. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.019
Maury, A., Lyoubi, A., Peiffer-Smadja, N., de Broucker, T., & Meppiel, E. (2021). Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*, *177*(1-2), 51-64. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001
Mei, H., & Hu, Y. (2020). [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, *41*(3), 185-191. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002
Menter, T., Haslbauer, J. D., Nienhold, R., Savic, S., Hopfer, H., Deigendesch, N., Frank, S., Turek, D., Willi, N., Pargger, H., Bassetti, S., Leuppi, J. D., Cathomas, G., Tolnay, M., Mertz, K. D., & Tzankov, A. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, *77*(2), 198-209. https://doi.org/10.1111/his.14134
Miesbach, W., & Makris, M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *26*, 107602962093814. https://doi.org/10.1177/1076029620938149
Mitchell, W. B., Davila, J., Keenan, J., Jackson, J., Tal, A., Morrone, K. A., Silver, E. J., O'Brien, S., & Manwani, D. (2021). Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatric Blood & Cancer*, *68*(7), e28975. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.28975
Musoke, N., Lo, K. B., Albano, J., Peterson, E., Bhargav, R., Gul, F., DeJoy, R., 3rd, Salacup, G., Pelayo, J., Tipparaju, P., Azmaiparashvili, Z., Patarroyo-Aponte, G., &

Rangaswami, J. (2020). Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res*, *196*, 227-230. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.035

Mycroft-West, C., Su, D., Elli, S., Li, Y., Guimond, S., Miller, G., Turnbull, J., Yates, E., Guerrini, M., Fernig, D., Lima, M., & Skidmore, M. (2020). The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv*, 2020.2002.2029.971093. https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093

Nadkarni, G. N., Lala, A., Bagiella, E., Chang, H. L., Moreno, P. R., Pujadas, E., Arvind, V., Bose, S., Charney, A. W., Chen, M. D., Cordon-Cardo, C., Dunn, A. S., Farkouh, M. E., Glicksberg, B. S., Kia, A., Kohli-Seth, R., Levin, M. A., Timsina, P., Zhao, S., . . . Fuster, V. (2020). Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, *76*(16), 1815-1826. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041

Neuhauser, H., Kuhnert, R., & Born, S. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, *2*(1). https://doi.org/10.17886/rki-gbe-2017-007

Pancaldi, E., Pascariello, G., Cimino, G., Cersosimo, A., Amore, L., Alghisi, F., Bernardi, N., Calvi, E., Lombardi, C. M., Vizzardi, E., & Metra, M. (2021). Thrombotic risk in patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*, *22*(2), 277-286. https://doi.org/10.31083/j.rcm2202035

Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A. J., Glicksberg, B. S., Levin, M. A., Charney, A. W., Narula, J., Fayad, Z. A., Bagiella, E., Zhao, S., & Nadkarni, G. N. (2020). Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, *76*(1), 122-124. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001

Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, *97*(1147), 312-320. https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577

Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Ng, L. F. P., Renia, L., & Remuzzi, G. (2021). Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*, *17*(1), 46-64. https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4

Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J., & Lip, G. Y. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, *138*(5), 1093-1100. https://doi.org/10.1378/chest.10-0134

Pötzsch, B. (2021). Gerinnung - COVID-19-Koagulopathie *Handbuch UPDATE INTENSIVMEDIZIN 2021*.

REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher, E. C., Bradbury, C. A., McVerry, B. J., Lawler, P. R., Berger, J. S., Gong, M. N., Carrier, M., Reynolds, H. R., Kumar, A., Turgeon, A. F., Kornblith, L. Z., Kahn, S. R., Marshall, J. C., Kim, K. S., Houston, B. L., Derde, L. P. G., . . . Zarychanski, R. (2021). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, *385*(9), 777-789. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417

Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*, *13*(11), 1265-1275. https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383

Rüthrich, M. M., Giessen-Jung, C., Borgmann, S., Classen, A. Y., Dolff, S., Grüner, B., Hanses, F., Isberner, N., Köhler, P., Lanznaster, J., Merle, U., Nadalin, S., Piepel, C., Schneider, J., Schons, M., Strauss, R., Tometten, L., Vehreschild, J. J., von Lilienfeld-Toal, M., . . . on behalf of the, L. S. G. (2021). COVID-19 in cancer patients: clinical

characteristics and outcome—an analysis of the LEOSS registry. *Annals of Hematology*, *100*(2), 383-393. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04328-4
Sardu, C., Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., Marfella, R., & Santulli, G. (2020). Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(5), 1417. https://doi.org/10.3390/jcm9051417
Sarkar, M., Madabhavi, I. V., Quy, P. N., & Govindagoudar, M. B. (2021). COVID-19 and coagulopathy. *Clin Respir J*, *15*(12), 1259-1274. https://doi.org/10.1111/crj.13438
Schiavone, M., Gasperetti, A., Mancone, M., Curnis, A., Mascioli, G., Mitacchione, G., Busana, M., Sabato, F., Gobbi, C., Antinori, S., Galli, M., & Forleo, G. B. (2021). Oral anticoagulation and clinical outcomes in COVID-19: An Italian multicenter experience. *Int J Cardiol*, *323*, 276-280. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.001
Schilling, J., Tolksdorf, K., Marquis, A., Faber, M., Pfoch, T., Buda, S., Haas, W., Schuler, E., Altmann, D., Grote, U., & Diercke, M. (2021). [The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, *64*(9), 1093-1106. https://doi.org/10.1007/s00103-021-03394-x (Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021.)
Schons, M. J., Caliebe, A., Spinner, C. D., Classen, A. Y., Pilgram, L., Ruethrich, M. M., Rupp, J., Nunes de Miranda, S. M., Römmele, C., Vehreschild, J., Jensen, B.-E., Vehreschild, M., Degenhardt, C., Borgmann, S., Hower, M., Hanses, F., Haselberger, M., Friedrichs, A. K., Lanznaster, J., . . . the, L.-s. g. (2022). All-cause mortality and disease progression in SARS-CoV-2-infected patients with or without antibiotic therapy: an analysis of the LEOSS cohort. *Infection*, *50*(2), 423-436. https://doi.org/10.1007/s15010-021-01699-2
Shi, C., Wang, C., Wang, H., Yang, C., Cai, F., Zeng, F., Cheng, F., Liu, Y., Zhou, T., Deng, B., Vlodavsky, I., Li, J. P., & Zhang, Y. (2020). The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Translational Science*, *13*(6), 1087-1095. https://doi.org/10.1111/cts.12880
Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*, *76*, 71-76. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034
Strompen, Caglayan, & Vogt. (2020). *Statistik für Medizinerinnen und Mediziner* Lehmanns Media GmbH.
Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(5), 1094-1099. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jth.14817
Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(4), 844-847. https://doi.org/10.1111/jth.14768
Taylor, F. B., Jr., Toh, C. H., Hoots, W. K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*, *86*(5), 1327-1330.
Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziafas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*, *95*(7), 834-847. https://doi.org/10.1002/ajh.25829

Tolksdorf K, B. S., Schuler E, Wieler LH, Haas W. (2020). Eine höhere Letalität und lange Beatmungsdauer unterscheiden COVID-19 von schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen in Grippewellen. *Epid Bull 2020;41:3–10*. https://doi.org/DOI 10.25646/7111

Trunfio, M., Salvador, E., Gaviraghi, A., Audagnotto, S., Marinaro, L., Motta, I., Casciaro, R., Ghisetti, V., Fava, C., & Bonora, S. (2020). Early low-molecular-weight heparin administration is associated with shorter time to SARS-CoV-2 swab negativity. In: SAGE Publications Sage UK: London, England.

Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, *395*(10234), 1417-1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Wang, H., Tang, X., Fan, H., Luo, Y., Song, Y., Xu, Y., & Chen, Y. (2020). Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging (Albany NY)*, *12*(11), 10022-10034. https://doi.org/10.18632/aging.103335

Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., Tang, C., Zhang, N., Zhong, N., & Li, S. (2020). Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*, *7*(5), e362-e363. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5

WHO. (2020a, 21.01.2020). *Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report -1* Retrieved 20.09.2021 from https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf

WHO. (2020b, 11.03.2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. Retrieved 20.09.2021 from https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

WHO. (2024). *WHO COVID-19 dashboard*. Retrieved 14.08.2024 from https://data.who.int/dashboards/covid19/cases

WHO, Regional office for europe. (2020, 25.01.2020). *2019-nCoV outbreak: first cases confirmed in Europe*. Retrieved 14.08.2024 from https://www.who.int/europe/news/item/25-01-2019-2019-ncov-outbreak-first-cases-confirmed-in-europe

Wichmann, D., Sperhake, J.-P., & Lütgehetmann, M. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, *173*(4), 268-277. https://doi.org/10.7326/m20-2003 %m 32374815

Wolff, D., Nee, S., Hickey, N. S., & Marschollek, M. (2021). Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*, *49*(1), 15-28. https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1

Ye, Q., Wang, B., Mao, J., Fu, J., Shang, S., Shu, Q., & Zhang, T. (2020). Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. *Journal of Medical Virology*, *92*(7), 755-769. https://doi.org/10.1002/jmv.25813

Zerwes, S., Steinbauer, M., Gosslau, Y., Warm, T., & Hyhlik-Dürr, A. (2020). [COVID-19 infection-Risk of thromboembolic complications]. *Gefasschirurgie*, *25*(6), 397-402. https://doi.org/10.1007/s00772-020-00687-4 (COVID-19-Infektion – Risiko für thrombembolische Komplikationen.)

Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(6), 1324-1329. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jth.14859

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B.

(2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, *395*(10229), 1054-1062. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3