

## Thromboembolisches Ereignis bei einem Patienten in kritischem Zustand

## SARS-CoV-2-Pneumonie

Dr. med. Rémy Pantet<sup>a\*</sup>, Dr. med. Cinthy Yanga<sup>a\*</sup>, Dr. med. Alban Longchamp<sup>a,b</sup>,  
Dr. med. Julie Delaloye<sup>a</sup>, Dr. med. Bienvenido Sanchez<sup>a</sup>

Centre Hospitalier du Valais Romand, Sion: <sup>a</sup> Service de médecine intensive; <sup>b</sup> Service de chirurgie vasculaire

\* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

## Hintergrund

Im Dezember 2019 wurden die ersten Fälle von SARS-CoV-2-Infektionen in der Region von Wuhan in China gemeldet. Bereits am 11. März 2020 wurde COVID-19 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur Pandemie erklärt. Schweizer Spitäler waren dann sehr bald mit der Betreuung von Patienten mit mehr oder weniger schwerem Krankheitsbild der SARS-CoV-2-Pneumonie konfrontiert. Wir berichten hier über den Fall eines Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS; «acute respiratory distress syndrome») im Zusammenhang mit der neuen Virusinfektion. Dabei gestaltete sich die Betreuung durch das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses komplizierter.

## Fallbericht

## Anamnese

Ein 73-jähriger Mann, der bereits wegen arterieller Hypertonie behandelt wird, sucht wegen grippeähnlicher Symptome mit Husten und Fieber die Notaufnahme auf. Ein Nasen-Rachen-Abstrich liefert ein positives Ergebnis für eine SARS-CoV-2-Infektion. Der Patient wird mit einer Quarantäneanweisung aus der Notaufnahme nach Hause entlassen. Drei Tage später entwickelt er eine Dyspnoe im Stadium NYHA IV in Verbindung mit Brustschmerzen, weswegen er erneut die Notaufnahme aufsucht.

## Status und Befunde

Bei der Aufnahme ist der Patient fieberfrei, weist jedoch Atemnot mit einer Sauerstoffsättigung von 74% unter Raumluft, Tachypnoe von 40/min, supraklavikulärer Retraktion und thorakoabdominaler Schaukelatmung auf.

Der Laborbefund zeigt ein Entzündungssyndrom mit C-reaktivem Protein (CRP) von 398 mg/l und einer Leukozytenzahl von 11 G/l. Die Blutgasanalyse ergibt eine Hypoxämie von 48 mmHg bei einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) von 30% (PaO<sub>2</sub> [arterieller Sauerstoff-Partialdruck]/FiO<sub>2</sub> bei 160 mmHg). Im Thoraxröntgenbild ist ein beidseitiges interstitielles Infiltrat nachweisbar.

## Therapie und Verlauf

Unser Patient zeigt eine moderate Hypoxämie mit ungünstigem Verlauf unter Standard-Sauerstofftherapie in der Notaufnahme, wobei sich die Zeichen der Atemnot verschlimmern. Er wird auf die Intensivstation verlegt, wo er sofort invasiv mechanisch beatmet wird (Abb. 1). Bei der initialen Behandlung durch mechanische Beatmung handelt es sich um sogenannte protektive Beatmung bei ARDS.

Auf Vorschlag der Infektiologen wird eine Behandlung mit Hydroxychloroquin und Lopinavir/Ritonavir eingeleitet und mit einer Antibiotikumtherapie mit Ceftriaxon kombiniert. Eine antithrombotische Prophylaxe mit unfractioniertem Heparin (UFH) mit 10 000 IE/24 h wird kontinuierlich intravenös verabreicht.

**Tag 1:** Die Hypoxämie verschlimmert sich rasch mit einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten von 94 mmHg. Die protektive Beatmung wird fortgesetzt mit einer FiO<sub>2</sub> von 60%, einem Tidalvolumen (VT) von 480 ml (Körpergewicht des Patienten: 80 kg), einer Atemfrequenz von 18/min und einem positiven Expirationsdruck (PEP) von 14 cm H<sub>2</sub>O. Es werden ein Plateaudruck von 29 cm H<sub>2</sub>O, Antriebsdruck von 15 cm H<sub>2</sub>O und eine statische Compliance von 32 ml/cm H<sub>2</sub>O gemessen. Angesichts der ungünstigen Entwicklung wird das Antibiotikasspektrum um Piperacillin/Tazobactam erweitert. Anstelle von Hydroxychloroquin und Lopinavir/Ritonavir wird mit einer Remdesivirbehandlung als «compassionate use» begonnen.

**Tag 2 bis 8:** Die Situation verschlechtert sich mit einer Zunahme des Sauerstoffbedarfs. Aufgrund der Schwere der Hypoxämie wird der Patient mehrfach in Bauchlage (BL) gelagert, um die Oxygenierung zu verbessern (Abb. 1).

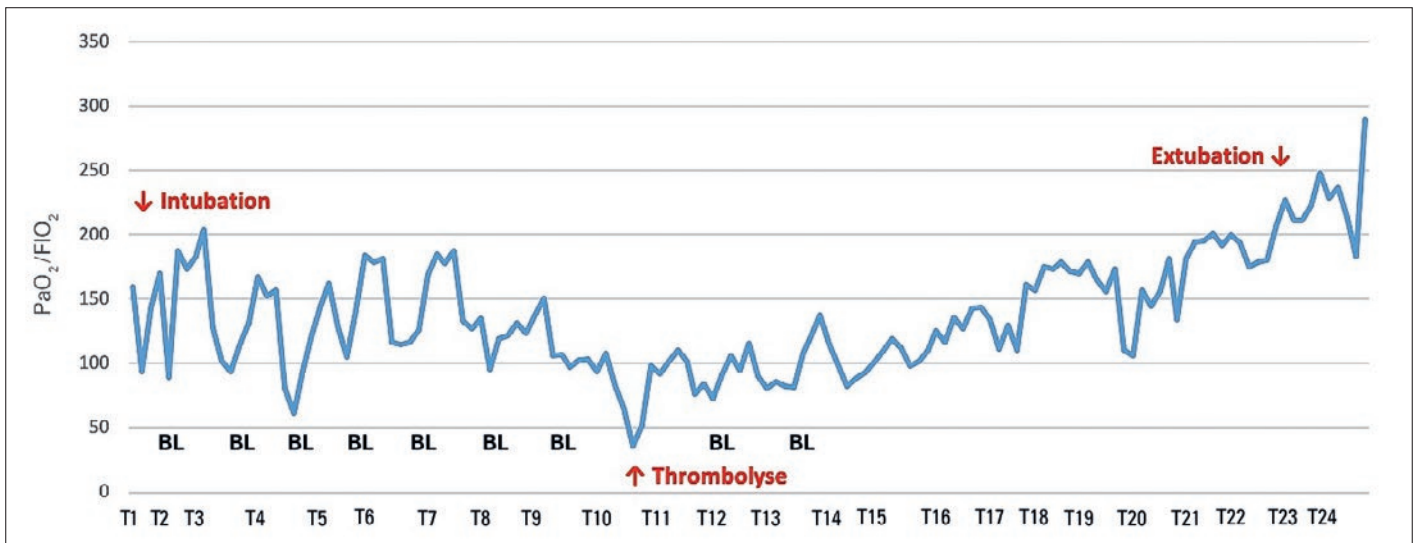
**Tag 9:** Ab dem 9. Tag verschlechtert sich der Zustand des Patienten, sodass eine Erhöhung der FiO<sub>2</sub> auf 100% erforderlich wird. Eine Lagerung in BL verbessert die Oxygenierung nicht. Der laborchemische Befund ergibt einen D-Dimer-Wert von 35 000 µg/l. Eine CT-Angiographie des Thorax lässt Lungenembolien in den Lobär- und Segmentarterien des Mittellappens sowie im rechten und linken Unterlappen erkennen. Es wird



Cinthy Yanga



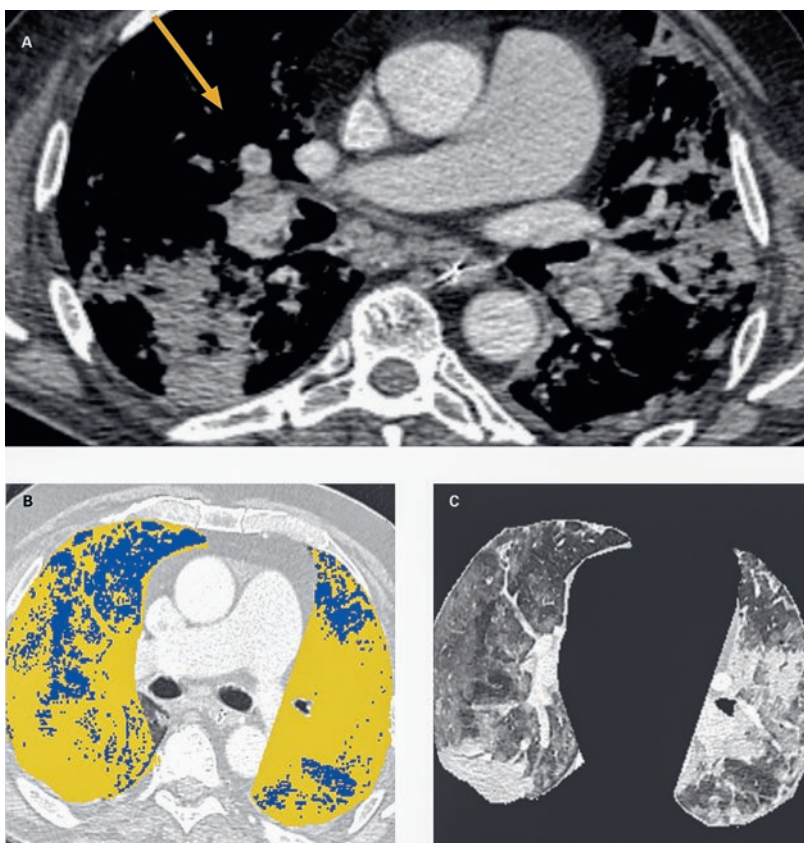
Rémy Pantet



**Abbildung 1:** Klinische Entwicklung des Patienten. BL: Bauchlage; FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoff-Partialdruck.

eine ausgedehnte Beteiligung des Lungenparenchyms beschrieben mit Milchglastrüben mit überwiegend peripherer Verteilung, die typisch für SARS-CoV-2 ist, sowie mit posterobasalen Konsolidationen (Abb. 2).

Echokardiographisch zeigt sich eine moderate Dilatation und eine vermutlich neue rechtsventrikuläre Dysfunktion. Der Patient weist Lungenembolien auf,



**Abbildung 2:** A) Thorax-CT-Angiographie des Patienten. Lungenembolie in der Arteria lobaris (Pfeil), entspricht dem belüfteten Bereich in Blau (B). B) Kolorimetrische Darstellung des belüfteten (blau) und nicht belüfteten (gelb) Lungenvolumens. C) Entsprechende Lungenparenchymparstellung.

die gemäss der Stratifikation in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ein hohes intermediäres Risiko darstellen. Die Antikoagulation mit UFH wird auf eine therapeutische Dosis für ein Gewicht von 84 kg erhöht.

**Tag 10:** Die Hypoxämie ist refraktär gegenüber der Beatmung in BL. Es erfolgt eine systemische Thrombolyse mit Alteplase in einer Gesamtdosis von 100 mg. Nach der Thrombolyse zeigt sich beim Patienten eine schnelle, moderate Verbesserung der Oxygenierung (Abb. 1) ohne grössere Blutungskomplikationen gemäss der «International Society on Thrombosis and Haemostasis» (ISTH).

**Tag 11 bis 24:** Insgesamt stabilisiert sich der Zustand des Patienten. Die Oxygenierung verbessert sich allmählich.

## Diskussion

Die ARDS-Diagnose basiert auf einer Kombination klinischer, blutgasanalytischer, radiologischer und ventilatorischer Elemente gemäss den Berliner Kriterien. Sie ist gekennzeichnet durch ein Ödem der Alveolar-Kapillar-Membran, eine Atelektase des Lungenparenchyms in Verbindung mit verstärkter Bronchialsekretion, die das belüftete Lungenvolumen verringert und zum Shunt-Effekt beiträgt, der für die Entwicklung von Hypoxämie verantwortlich ist.

Bei ARDS wird die protektive Beatmung eingesetzt, um den Gasaustausch zu verbessern, ohne bestehende Lungenschäden zu verschlimmern. Durch Reduzierung des VT auf 6–8 ml pro Kilogramm Körpergewicht kann der Plateaudruck bei <30 cm H<sub>2</sub>O gehalten werden, um eine Überdehnung der normalerweise belüfteten Bereiche zu vermeiden. Die Reduzierung des VT ist möglicherweise Ursache der alveolären De-Rekrui-

tierung, die am Shunt-Effekt beteiligt ist. Die BL kann dies lindern, indem die Belüftung auf die dorsalen Bereiche umverteilt, die Kompression der Lunge durch das Herz reduziert, die Thorax-Compliance erhöht werden und Bronchialsekrete abfließen, deren Ansammlung Atelektasen fördert [1]. Die PROSEVA-Studie zeigt eine Abnahme der Mortalität nach 28 Tagen von 32,8 auf 16% bei Patienten mit schwerem ARDS, die frühzeitig in BL gelagert wurden [2].

Nach jeder Lagerung in BL beobachten wir einen Anstieg des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses. Die ausgebliebene Verbesserung an Tag 9 bei der Diagnose der Lungenembolien erklärt sich aus der heterogenen Lungenbeteiligung. Das Thorax-CT (Abb. 2C) zeigt Milchglasinfiltrate und Konsolidationen, die etwa 75% des Volumens betreffen und sich hauptsächlich auf den Unter- und Mittellappen des rechten Lungenflügels verteilen. Die antero-superioren und diffuseren Bereiche des linken Lungenflügels dagegen sind nicht betroffen. Die in BL «rekrutierbaren» Bereiche, die dazu beitragen können, den Shunt-Effekt zu reduzieren, befinden sich hauptsächlich in den posterior-inferioren und mittleren Bereichen des rechten Lungenflügels. Der plötzliche Abfall des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses an Tag 10 trotz BL erklärt sich durch die Lungenembolien, die nicht perfundierte Bereiche in einem potenziell ventilierbaren Parenchym bewirken (Abb. 2A und B). Die Entscheidung, daher mit einer systemischen Thrombolyse fortzufahren, ergibt sich aus der refraktären Hypoxämie, zumal keine absoluten oder relativen Kontraindikationen vorliegen. So kann die Perfusion in den belüfteten Bereichen zwecks Verbesserung der Oxygenierung wiederhergestellt werden (Abb. 1). Es gibt derzeit Grund zu der Annahme, dass bei schweren Fällen von COVID-19-induziertem ARDS eine fibrinolytische Behandlung von Vorteil sein kann, selbst wenn kein thromboembolisches Ereignis vorliegt [3].

Bei unserem Patienten sind ausser der Immobilisation und dem COVID-19-bedingten Entzündungszustand keine klassischen Risikofaktoren für eine thromboem-

bolische Erkrankung bekannt. Ein Screening auf Venenthrombosen der unteren Extremitäten, das sowohl an Tag 5 (bei allen unseren Patienten) als auch an Tag 13 (nach der Thrombolyse) durchgeführt wurde, war negativ. Trotz Thromboseprophylaxe wurde bei 31% der COVID-19-Patienten auf der Intensivstation eine erhöhte Inzidenz arterieller und venöser thrombotischer Ereignisse festgestellt [4]. Eine SARS-CoV-2-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse durch Gerinnungsinitiation über lokale Expression von Gewebefaktor bei ARDS und Hemmung der durch einen Zytokinsturm (Tumornekrosefaktor-alpha [TNF $\alpha$ ], Interleukin-(IL)-1, IL-6) bedingten Fibrinolyse verbunden [5]. Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos empfehlen Experten eine Thromboseprophylaxe in mittlerer oder therapeutischer Dosis je nach thromboembolischen Risikofaktoren, Body-Mass-Index (BMI), COVID-19-Schweregrad und Entzündung [6]. Es werden derzeit Studien durchgeführt (darunter eine in der Schweiz), in denen Thromboseprophylaxe- und Antikoagulationsstrategien bei Patienten mit schweren Formen von COVID-19 untersucht werden.

### Schlussfolgerung

Das klinische Bild von COVID-19-Patienten in kritischem Zustand ähnelt nicht immer dem des gewöhnlichen ARDS. Einige Patienten haben eine nahezu normale respiratorische Compliance ohne potenzielle Rekrutierbarkeit und profitieren daher nicht von einer Lagerung in BL.

Angesichts der erhöhten Inzidenz thromboembolischer Komplikationen, die bei diesen Patienten auftreten, ist es dringend erforderlich, eine Thromboseprophylaxe-Strategie zu definieren, die sich am Schweregrad orientiert. Ferner stellt sich die Frage nach einem systematischen Screening auf Venenthrombosen mittels Dopplersonographie der unteren Extremitäten bei allen COVID-19-Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen werden. In einer klinischen Studie zu untersuchen ist zudem die Frage nach Nutzen und Sicherheit einer intermediären prophylaktischen oder therapeutischen Antikoagulation von Anfang an bei der Aufnahme, wenn zuvor keine thromboembolischen Komplikationen dokumentiert wurden.

### Verdankung

Wir danken Dres. med. Jasmin Hirsch und Chérine Rahhali, Abteilung für Radiologie, Centre Hospitalier du Valais Romand, für ihre Unterstützung bei der Erstellung der Röntgenaufnahmen.

### Disclosure statement

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

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08655>.

Korrespondenz:  
Dr. med. Rémy Pantet  
Service de médecine interne  
Hôpital d'Yverdon-les-Bains  
Rue d'Entremonts 11  
CH-1400 Yverdon-les-Bains  
[remy.pantet\[at\]ehnv.ch](mailto:remy.pantet[at]ehnv.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) ist es wichtiger denn je, auf andere mögliche Ursachen für eine respiratorische Verschlechterung zu achten.
- Thromboembolische Ereignisse sind eine Ursache für eine potenziell tödliche respiratorische Verschlechterung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit bei auf der Intensivstation hospitalisierten COVID-19-Patienten auftritt.
- Von Beginn der Spitalaufnahme an sollten Massnahmen zur Thromboseprophylaxe ergriffen werden, wobei die Dosierung je nach prokoagulatorischem Status des Patienten möglicherweise zu erhöhen ist.