



Foto: philliamphoto/stock.adobe.com

Thema Thrombotische Komplikationen

Gerinnungsneigung und COVID-19

Inzwischen belegen zahlreiche Studien, dass eine COVID-19-Erkrankung mit einem erhöhten Thrombose- und Embolierisiko einhergeht. Je schwerer erkrankt die Patienten sind, desto höher ist die Gerinnungsneigung. Die Prophylaxe und Therapie erfolgt noch weitgehend empirisch und beruht daher auf Einzelfallentscheidungen.

Das klinische Spektrum einer Infektion mit SARS-CoV-2 reicht von symptomlosen Verlauf bis zu schweren respiratorischen Symptomen, Beatmungspflicht und erhöhter Sterblichkeit (1). Patienten in höherem Alter und mit kardiovaskulären Vorerkrankungen tragen ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf (2). Bei kritisch erkrankten Patienten auf Intensivstation wurde die Mortalität einer COVID-19-Erkrankung kürzlich in der Lombardei/Italien mit bis zu 26 % als sehr hoch beschrieben (3).

Eine vermehrte Koagulopathie-neigung wird immer häufiger als ein Risikofaktor für die erhöhte Morbidität und Mortalität einer COVID-19-Erkrankung verantwortlich gemacht. Neben direkten Viruseffekten können hierzu der Anstieg des Vasokonstriktors Angiotensin II, die Abnahme des Vasodilatators Angiotensin und die durch die systemische Infektion induzierte Freisetzung von Zytokinen beitragen (4).

COVID-19 aktiviert die Gerinnung: Kennzeichnend ist ein Überwiegen prothrombotischer Faktoren wie D-Dimer und Fibrinogen.

Ein Großteil der Patienten mit schwerem Verlauf weist im Vergleich zu leichteren Verläufen eine übermäßig stark ablaufende Blutgerinnung sowie disseminiert intravaskuläre Gerinnung (DIC) auf (71,4 % vs. 0,6 %) (5). Die Gerinnungsaktivierung geht eher mit einem Überwiegen der prothrombotischen Faktoren (D-Dimer und Fibrinogen) einher und weniger mit einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und/oder einer Blutungsneigung.

Koagulopathie nachweisen

Mehrere Studien bestätigen die Relevanz der erhöhten D-Dimer-Konzentration bei COVID-19. Eine erhöhte D-Dimer-Konzentration war die signifikanteste Veränderung der Gerinnungsparameter bei COVID-19-Patienten und trat häufiger auf als Veränderungen anderer Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit (PT) oder die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (5). Eine große Studie an 1 099 COVID-

19-Patienten aus 552 Krankenhäusern in China ergab bei 46,4 % der Patienten D-Dimer-Konzentrationen über dem Schwellenwert von 50 µg/ml; 60 % von ihnen entwickelten schwere Manifestationen.

Bei diesen Patienten waren die D-Dimer-Konzentrationen mit 2,12 µg/ml (IQR 0,77–5,27) 4 Mal so hoch wie bei nicht schwerwiegenden Verläufen (0,61 µg/ml, IQR 0,35–1,29) (6). Ein D-Dimer Wert von 150 µg/ml hatte in einer weiteren Studie für die Vorhersage eines thromboembolischen Ereignisses bei COVID-19-Patienten eine Sensitivität von 85 %, eine Spezifität von 89 % und einen negativen prädiktiven Wert von 95 % (7).

In einer multivariaten Analyse, in der klinische und Laborparameter von 137 Überlebenden mit denen von 54 Nichtüberlebenden verglichen wurden, betrug die Odds Ratio (OR) für die Mortalität von D-Dimer-Spiegeln > 0,5 µg/ml 2,14 und die OR von D-Dimer-Spiegeln > 1 µg/ml 18,42 (8). Die verstorbe-

nen Patienten waren signifikant älter ($64 \pm 20,7$ vs. $52,4 \pm 15,6$ Jahre), signifikant häufiger männlichen Geschlechts und wiesen öfter chronische Erkrankungen auf ($57,1$ % vs. $38,9$ %). Steigende D-Dimer-Werte können auch Hinweis auf eine Lungenembolie sein. Bei 25 (aus 1008) hospitalisierten Pneumoniepatienten zeigten 40 % in der Computertomografie-Pulmonalangiografie (CTPA) eine Lungenembolie, hauptsächlich in den kleinen Arterienästen (9). Diese hatten interessanterweise im Mittel signifikant höhere D-Dimer-Spiegel ($11,07 \mu\text{g/ml}$; IQR $7,12\text{--}21,66$) im Vergleich zu Patienten ohne Lungenembolie ($2,44 \mu\text{g/ml}$; IQR $1,68\text{--}8,34$).

Thromboseinzidenz

Erste Daten deuten auf eine hohe Thrombembolie-Inzidenz bei COVID-19 hin, selbst unter prophylaktischer Antikoagulation. Darüber hinaus wurden pulmonale mikrovaskuläre Thrombosen identifiziert, die beim progressiven Lungenversagen eine Rolle spielen können.

Eine Zusammenfassung von über 72 314 COVID-19-Fällen des chinesischen Zentrums für Krankheitskontrolle und Prävention beschreibt einen kritischen Verlauf bei 5 % der infizierten Patienten mit einer Sterblichkeitsrate von 49 % (10). Ob Thrombosen oder Lungenembolien vorlagen, wurde nicht untersucht, es gab keine Autopsien.

Einige, meist retrospektive Untersuchungen aus China und Europa beschreiben ein hohes Thromboserisiko von bis zu 43 % bei stationären Patienten mit COVID-19 (11–18). Auffällig ist, dass eine hohe Anzahl an Thrombosen auch unter prophylaktischer oder höher dosierter therapeutischer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) auftritt. Eine Studie mit 184 intensivpflichtigen Patienten aus 3 niederländischen Krankenhäusern untersuchte die Inzidenz des kombinierten Outcome von symptomatischer akuter Lungenembolie, tiefer Beinvenenthrombose, Hirn- und Myokardinfarkt oder systemischer arterieller Embolie (13, 14). Alle Patienten erhielten mindestens Standarddosen mit nie-

dermolekularem Heparin (die Standards in den Häusern waren jedoch nicht einheitlich). 35 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 47–67 %) von Patienten hatten pulmonale thrombotische Ereignisse, 5 einen Schlaganfall. 3 der 17 Patienten, die schon vor Aufnahme therapeutisch antikoaguliert waren, hatten eine Lungenembolie. Patienten mit thrombotischen Komplikationen hatten ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio: 5,4; 95 %-KI: 2,4–12). Es ist bemerkenswert, dass keiner der Patienten eine DIC entwickelte und die Rate weiterer Venenthrombosen vergleichsweise sehr gering war (eine Beinvenen- und 2 Katheter-Thrombosen). Die Autoren schlugen als Konsequenz vor, die Dosis von NMH zu erhöhen. Die Indikation zum Thorax-CT, mit dem die pulmonale Thrombose diagnostiziert wurde, war meist die Beatmungssituation.

Arterielle Thrombosen stellen offenbar ebenfalls eine Komplikation dar. Von 241 Patienten litten 5,7 % an einer akuten zerebrovaskulären Erkrankung, ein Patient zusätzlich an einer Ischämie in den unteren Extremitäten bilateral sowie an zwei Fingern der linken Hand (15). Bei diesen Patienten wurde zwar eine ungewöhnliche Kombination mit IgA Antikardiolipin und Anti- β_2 -Glykoprotein-IgA/IgM-Antikörpern festgestellt. Ob die Antiphospholipid-Antikörper aber tatsächlich eine Rolle spielen, ist fraglich, da sie ohne Titerangabe nur bei einer einzigen Gelegenheit nachgewiesen wurden. Das erfüllt nicht die Kriterien für das Antiphospholipid-Syndrom. Meist handelt es sich um retrospektive Erhebungen, teils war die stationäre Behandlung noch nicht abgeschlossen und die Befunde wurden nur kurzfristig erhoben.

Darüber hinaus geht aus den Publikationen nicht klar hervor, ob es sich bei den pulmonal thrombotischen Komplikationen um Lungenembolien oder um neue lokale Thrombosen handelte, die etwa aufgrund einer Gefäßverletzung, direkter viraler Effekte oder des Einflusses der Entzündungsmediatoren aufgetreten sind. Ein systemati-

sches Screening und Duplexsonografien zur Detektion asymptomatischer Thrombosen der Beinvenen wurden nicht vorgenommen.

In einer Fallserie von 4 Autopsien von COVID-19-infizierten Patienten mit plötzlicher respiratorischer Dekompensation zeigten sich außerdem keine Thromboembolien der großen Lungenarterien. Jedoch wurden Mikrothromben in kleinen Gefäßen zusammen mit einer diffusen Alveolarschädigung gefunden, die mit pulmonalen Fibrinablagerungen einhergehen können (19).

Hinweise zur Antikoagulation

In einer multivariable Regressionsanalyse bei über 3 746 Patienten aus 6 Ländern zeigte sich bei 7,7 % eine tiefe Beinvenenthrombose trotz der Verabreichung von Standarddosen von NMH oder unfraktioniertem Heparin (20). Als Risikofaktoren für das Versagen der medikamentösen Thromboseprophylaxe wurden Adipositas, persönliche oder familiäre Thrombosevorgeschichte und die Anwendung von vasoaktiven Substanzen beschrieben. Weitere Studien berichten bei immobilisierten Patienten, die keine prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin erhalten, eine Thrombose rate von 11 % (21), die bei kritisch Kranken auf bis zu 30 % ansteigen kann (22).

Laut Empfehlungen der Fachgesellschaften soll das individuelle Thromboserisiko evaluiert und die Indikation zur Prophylaxe großzügig gestellt werden (Tabelle) (3–25). Bei Vorliegen einer absoluten Kontraindikation gegen Antikoagulation (z. B. schwere Thrombozytopenie oder schwere Blutung) wird eine Kompressionstherapie empfohlen.

Die Leitlinie der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) dient der Risikostratifizierung bei Aufnahme von COVID-19-Patienten, der Therapie möglicher Koagulopathien (25). Danach sollen Patienten mit einem erhöhten D-Dimer-Wert stationär aufgenommen werden und alle hospitalisierten Patienten zumindest eine prophylaktische Antikoagulation

TABELLE

Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Antikoagulation bei COVID-19

Fachgesellschaft	Indikation zu Antikoagulation	Dosierung Antikoagulation	Weiteres
Deutsche Gesellschaft für Angiologie	Individuelle Evaluation des Thromboserisikos und großzügige Stellung der Indikation	Prophylaxe bei Hochrisiko: Bei D-Dimer > 1,5 mg/l oder zusätzlichen Risikofaktoren: intensivierte Thromboseprophylaxe erwägen **	Frühzeitig Diagnose auf Lungenembolie bei respiratorischer Verschlechterung und massivem Anstieg des D-Dimer (> 5 mg/l) einleiten
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	Großzügige Prüfung bei allen Patienten mit COVID-19 unabhängig von Hospitalisierung	Prophylaxe bei Hochrisiko: Bei zusätzlichen Risikofaktoren* sollte eine intensivierte Thromboseprophylaxe erwogen werden **	Eine Bestimmung der D-Dimere ist sinnvoll. Bei signifikant erhöhten D-Dimeren (≥ 1,5–2,0 mg/l) ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert
International Society on Thrombosis and Haemostasis	Alle hospitalisierten Patienten sollen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erhalten.	Standard prophylaktische Dosierung	Ambulant regelmäßig Gerinnungsparameter bestimmen; bei Verschlechterung stationäre Einweisung

* (z.B. BMI > 30 kg/m², stattgehabte VTE, aktive Krebserkrankung), bei intensivmedizinisch behandelten Patienten und/oder bei einem raschen Anstieg der D-Dimere; ** (z.B. NMH in halbtherapeutischer Dosierung 1 x täglich oder NMH in prophylaktischer Dosierung 2 x täglich). Quellen: 23-25

mit niedermolekularem Heparin erhalten. Darüber hinaus wird die regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter (D-Dimere, Prothrombinzeit (Quick/INR), Thrombozytenzahl, Fibrinogen und Anti-thrombin) und Bildgebung bei geringstem Verdacht auf eine Thrombose empfohlen.

Dem Monitoring der Antikoagulation mit NMH kommt eine besondere Bedeutung zu – etwa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, um eine Akkumulation zu vermeiden. Darüber hinaus kann auch das Monitoring der Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin mittels aXa-Wert sinnvoll sein, da die Einstellung der aPTT erschwert sein kann, wenn infolge der Entzündungsreaktion Gerinnungsfaktor VIII hochexprimiert ist.

Angepasst an das individuelle Thromboserisiko und den D-Dimer-Wert sind auch höhere Dosen an Antikoagulanzen möglich, zumal schwere Blutungen bei COVID-19 bisher nicht beschrieben wurden. NMH haben neben Gerinnungshemmung auch nichtgerinnungshemmende Eigenschaften, etwa eine verringerte IL-6-Freisetzung (26). Dies könnte für COVID-19-Patienten sogar von Vorteil sein. In einer Studie mit 449 Patienten mit schweren COVID-19-Manifesta-

tationen erhielten 99 von ihnen Heparin (hauptsächlich NMH) für 7 Tage oder länger (27). Die 28-Tage-Mortalität war bei den mit NMH behandelten Patienten mit erhöhtem thromboembolischem Risiko-profil niedriger. Dies galt sowohl bei SIC-Score ≥ 4 (40,0% vs. 64,2%) als auch für einen D-Dimer jenseits des 6-Fachen der Obergrenze des Normalwertes (32,8 % vs. 52,4 %). Schließlich zeigte die intravenöse Verabreichung von rekombinantem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA) in 3 schweren Fällen von ARDS auch ohne manifeste Lungenembolie eine vorübergehende Verbesserung des Atemversagens (28). Nach Entlassung ist insbesondere bei fortbestehender Immobilität, hoher entzündlicher Aktivität und weiteren Risikofaktoren eine prolongierte NMH-Prophylaxe sinnvoll.

Zur Thromboseinzidenz bei ambulanten Patienten existieren kaum Daten. Auch hier ist von einem erhöhten Thromboserisiko auszugehen und darüber aufzuklären. Es gelten die allgemeinen Thromboseprophylaxe-Empfehlungen (29).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der prophylaktische Einsatz von NMH von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen wird (Tabelle),

aber die am besten wirksame Dosis wird weiter kontrovers diskutiert. Mit der üblichen prophylaktischen Dosierung treten anhand einer systematischen prospektiven Erhebung, jedoch auch bei 10 % Nicht-COVID-19-Erkrankter auf Intensivstationen Lungenembolien auf, sowie in höherer Anzahl bei COVID-19-Patienten (30).

Noch fehlt ausreichend Evidenz

Aktuell werden mehrere klinische Studien zu verschiedenen Dosierungen der Antikoagulation durchgeführt, teilweise auch in Verbindung mit Plättchenhemmung (31). Es bleibt abzuwarten, ob therapeutische Dosen von NMH in randomisiert kontrollierten Studien zu einem besseren Outcome insbesondere bei den mikrothrombotischen pulmonalen Veränderungen von COVID-19 führen, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen. Die therapeutische Antikoagulation ist jedoch bei thrombotischen Mikroangiopathien, wie TTP oder HUS mit Ausnahme des catastrophic Antiphospholipid Syndroms nicht indiziert (32). Daher kommen auch andere Substanzen mit Effekten auf die Kontaktphasenproteine der Gerinnung, Komplement, Endothelfaktoren oder andere Entzündungsfaktoren infrage.

Idealerweise wären zunächst die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studien abzuwarten. Aufgrund der hohen Thrombosegefährdung und des schweren Krankheitsbildes bleibt aktuell die Wahl der antithrombotischen Therapie eine auf das individuelle Thromboserisiko bezogene Einzelfallentscheidung.

Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach
Schwerpunkt Hämostaseologie/Hämophiliezentrum, Med 2/Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinik Frankfurt a. M.

Dr. med. Elisabeth H. Adam
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinik Frankfurt a. M.

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit2220
oder über QR-Code.



Gerinnungsneigung unter COVID-19

Inzwischen belegen zahlreiche Studien, dass eine COVID-19-Erkrankung mit einem erhöhten Thrombose- und Embolierisiko einhergeht. Je schwerer erkrankt die Patienten sind, desto höher ist die Gerinnungsneigung. Die Prophylaxe und Therapie erfolgt noch weitgehend empirisch und beruht daher auf Einzelfallentscheidungen.

Literatur:

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507–13.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al.: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; e201585: E1–E9.
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.: Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323 (16):1574–81.
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al.: The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* (2020).
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 [Epub ahead of print]
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, et al.: China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Crossref. Accessed March 22, 2020 [Epub ahead of print].
7. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 [Epub ahead of print].
8. 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: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395 (10229):1054–62.
9. Chen J, et al. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Lancet* 2020.
10. Wu Z, McGoogan JM: Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72,314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–42.
11. Xu, Jin-fu & Wang, Lan & Zhao, Lan & Li, Feng & Liu, Ji & Zhang, Li & Li, Qihong & Gu, Jin & Liang, Suo & Zhao, Qinhu & Liu, Jinmin. . Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research square*. (2020) <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-18340/v1>.
12. Chen J. et al.: Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *Lancet* 2020.
13. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al.: Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 [Epub ahead of print].
14. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al.: Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020.
15. Zhang Y, et al.: Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *NEJM* 2020.
16. Thomas W, Varley J, Johnston A, et al.: Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. 2020. *Thromb Res*.
17. Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection. 2020. *Intensive care medicine*.
18. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al.: Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. 2020. *Radiology*.
19. Fox SE: Akmatbekov A: Harbert JL: Li G: Quincy Brown J: Vander Heide RS: Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. 2020. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
20. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P: A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov; 8 (11): 2450–7.
21. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2001 May 28; 161(10): 1268–79.
22. Lim W, Meade M, Lauzier F, et al.: PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial Investigators. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2015 Feb;43 (2): 401–10.
23. https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/Stellungnahmen/DGA-Stellungnahme_zu_COVID-19-Infektion_und_VTE-Risiko.pdf am 2. Mai 2020
24. <http://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/04/Aktualisierte-GTH-Empfehlungen-COVID-19-1.pdf> vom 2. Mai 2020
25. Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
26. Yina Liu, Shengtian Mu, Xu Li, Yingjian Liang, Liang Wang, Xiaochun Ma: Unfractionated Heparin Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Protecting Tight Junctions. *J Surg Res*. 2019; 6(238): 175–85.
27. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27.
28. Janice Wang, Negin Hajizadeh, Ernest E Moore, Robert C McIntyre, Peter K Moore, Livia A Veress, et al.: Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. 2020. *JTH*.
29. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001i_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf.
30. Bahloul M, Regaieg K, Dlela M, et al.: Pulmonary embolism in intensive care units: More frequent or more Known? Prospective study of 75 cases *Clin Respir J*. 2019; 13: 513–20.
31. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=anti+coagulation&term=COVID-19&cntry=&state=&city=&dist= vom 2. Mai 2020>.
32. Gavrilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC: Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne’s Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol*. 2019 Feb 27; 10: 337.