

Mit ASS und Heparin gegen Corona

COVID-19: Könnten einfache Medikamente Leben retten?

Der rasante Fortschritt bei der Entwicklung geeigneter Impfstoffe hat die Hoffnung auf ein baldiges Ende der seit über einem Jahr andauernden Corona-Pandemie genährt. Dennoch muss jedem klar sein, dass selbst wenn die Impfungen zeitnah erfolgen sollten, es noch viele Monate dauern, bis sich die sogenannte Herdenimmunität einstellt – wenn nicht gar noch länger. Schon wegen dieser Ungewissheit ist es umso wichtiger, die Debatte über die wirksamste „Anti-Corona-Maßnahme“ nicht allein nur aus dem Blickfeld der Infektionsprävention zu führen. Ebenso wichtig ist auch die Thematisierung der Frage nach der bestmöglichen Therapie von bereits (oder zukünftig) an COVID-19 Erkrankten. Dabei könnten zwei altbekannte Medikamente sich als durchaus nützlich erweisen.

ERIKA MENDOZA

Trotz erneutem (Teil-)Lockdown: Die täglich vom Robert Koch-Institut (RKI) verkündeten Infektionszahlen bewegen sich weiterhin auf einem erschreckend hohen Niveau: Nicht nur die absolute Anzahl der Infizierten hat deutlich zugenommen, auch die Ansteckungs-, Erkrankungs- und Todesrate sind signifikant angestiegen. Doch selbst nach Monaten intensivster Forschung – die bereits sehr früh, das heißt unmittelbar während des erstmaligen Ausbruchs in Wuhan (China), begonnen wurde – wissen wir heute noch immer zu wenig über das neuartige Virus, das vielen Menschen nur wenig etwas anzuhaben scheint und bei anderen wiederum sehr verwirrende Symptome hervorruft, sodass gegenwärtig noch immer keine spezifische, wirksame Behandlungsoption vorliegt. Bekannt ist nur, dass das Virus am Ende unser Immunsystem zu Reaktionen triggern kann, die uns schaden und in einem

scheinbar unaufhaltsamen Prozess tödlich enden (siehe Tabelle 1).

COVID-19 und Thrombosen

Im März konnten unter anderem an den in Italien an COVID-19 verstorbenen Patienten durchgeführten Autopsien aufzeigen, dass bei besagtem Prozess der Bildung von Thrombosen eine bedeutende Rolle zukommt. Und zwar nicht nur den bekannten Thrombosen in den Beinvenen, wie sie beispielsweise nach großen operativen Eingriffen oder nach längeren Flugreisen gehäuft auftreten und die das lebensbedrohliche Risiko einer Lungenembolie bergen. Nein, auch die Lungenarterien selbst schienen bei den Patienten mit tödlichem Verlauf eine hohe Gerinnungsbereitschaft aufzuweisen.

Bis zum Mai 2020 setzte sich dann die Erkenntnis durch, dass die Schwierigkeit, kritische Patienten korrekt zu beatmen – sie also mit dem lebensnotwendigen Sauerstoff zu versorgen – eben

Phase	Beschreibung
A	Es sind keine oder nur geringe Symptome vorhanden; keine Einschränkungen für das tägliche Leben.
B	Es sind Symptome vorhanden, die zu Einschränkungen für das tägliche Leben führen.
C	Es sind Symptome in einer Ausprägung vorhanden, dass eine Aufnahme im Krankenhaus erforderlich ist. Eine Sauerstoffgabe ist nicht notwendig.
D	Krankenhausbehandlung: Eine ergänzende Sauerstoffgabe ist notwendig (einfache Nasensonde).
E	Krankenhausbehandlung: Eine nichtinvasive Beatmung oder eine High-Flow-Sauerstofftherapie ist notwendig (keine Intubation).
F	Krankenhausbehandlung: Der Patient wird in ein künstliches Koma versetzt und invasiv-maschinell beatmet (Intubation) oder das Blut wird mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) außerhalb der Lunge mit Sauerstoff angereichert.
G	Tod

Erläuterung

In den Phasen C bis F erfolgt die Zuordnung entlang des Kriteriums „Atmung“, das heißt, über die Notwendigkeit, aber auch die Schwierigkeit, die Arbeit der Lunge zu ersetzen. Denn die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung (COVID-19) verursacht im Wesentlichen ein Unvermögen der Lunge, Sauerstoff anzureichern. Daher muss alles getan werden, um diese Eskalation zu vermeiden.

Tabelle 1: Klinische Stadien der Erkrankung mit dem Corona-Virus.

genau darin begründet lag, dass die Arterien in der Lunge durch Blutgerinnsel „verstopfen“. Und nicht nur dort sollten sich Gerinnsel finden: Denn COVID-19 verursacht auch in allen anderen Gefäßen Thromben – mit nicht weniger dramatischen Folgen.¹

Thrombosen vorbeugen – auch im ambulanten Bereich

Thrombosen in den Schlagadern führen beispielsweise zum Herzinfarkt, wenn sie in den Koronargefäßen auftreten oder zum Schlaganfall, wenn sie in den Schlagadern des Kopfes auftreten. Die Vorbeugung gegen diese Form der Thrombose erfolgt mit sogenannten Aggregationshemmern, zu deren wohl bekanntester Vertreter die Acetylsalicylsäure (ASS), wie zum Beispiel Aspirin®, zählt.

Zur Vermeidung von venösen Thromboembolien (VTE) werden in Krankenhäusern regelmäßig Heparin-Injektionen verabreicht. Einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Heparin und COVID-19 zeigte sich bereits zum Zeitpunkt des Ausbruchs im chinesischen Wuhan. Dort wurde auf den Intensivstationen festgestellt, dass sich die Sterblichkeitsrate bei schwerstkranken Patienten unter der Gabe von Heparin (in Prophylaxedosierung)

verringern ließ – von 60 % (ohne Heparin) runter auf 42 % (mit niedrig dosiertem Heparin).

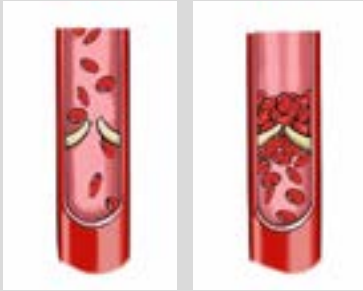
Bereits im April hat in Deutschland die Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) die Empfehlung ausgesprochen, bei Corona-Infizierten auch im ambulanten Bereich großzügig Heparin einzusetzen:

„Bei allen Patienten mit gesicherter SARS-CoV-2-Infektion sollte die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe mit NMH unabhängig von der Notwendigkeit einer Hospitalisierung fortlaufend geprüft und großzügig gestellt werden.“ (NMH = niedermolekulares Heparin).²

In diesem Zusammenhang nimmt die Empfehlung der wichtigsten deutschen Gesellschaft für Gerin- nungserkrankungen beinahe schon den Charakter einer Leitlinie ein. Demgegenüber bezieht sich als einzige Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Leitlinie „Neues Coronavirus – Informationen für die hausärztliche Praxis“, verfasst von der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) auf ambulante Patienten (sprich, solche vor einem stationären Aufenthalt). Darin wird als einziges Medikament Heparin empfohlen, und zwar bei Patienten mit Risi-

¹ Klok et al. (2020).

² GTH (2020).

Klassische Beinvenenthrombose mit Lungenembolie (Teil 1):

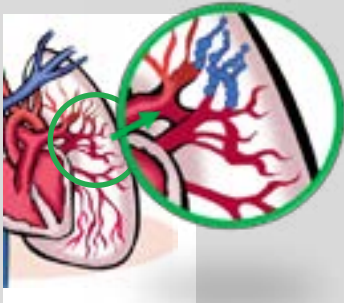
Bei einer Thrombose fließen die roten Blutkörperchen nicht wie links im Bild frei in der Vene, sondern verklumpen, meist an einer Klappe, wie rechts im Bild gezeigt.

Das bedeutet, dass die Vene verschlossen ist und das Blut nicht mehr fließen kann.

Klassische Beinvenenthrombose mit Lungenembolie (Teil 2):

Löst sich das Gerinnsel aus dem Bein, fließt es über die Venen zum „rechten“ Herzen und wird in die Lunge gepumpt. Dort verstopft es die Lungenadern, so dass in einem ganzen Bereich (hellblau schraffiert) keine Sauerstoffaufnahme mehr erfolgen kann.

Dies geschieht bei Corona-Patienten sehr häufig.

Lungenarterienthrombosen bei Corona:

Bei Patienten, die an Corona verstorben sind, fand man in den Lungen noch weitere überraschende Befunde: Die Arterienverästelungen selbst waren geronnen (blaue Punkte).

Somit konnte hier kein Sauerstoff aus den Lungenbläschen in das Blut aufgenommen werden.

Übersicht: Corona und Atmung.

kofaktoren, wie Adipositas, Alter und vielen Krankheiten.³ Allerdings sollte dieser Zusammenhang in Studien belegt werden, so fordert es auch die UIA (Union internationale de Angiologie, Internationale Vereinigung der Angiologen), als höchstes Gremium der Internisten, die sich mit Gefäßen und ihren Erkrankungen befassen, im September:

³ DEGAM (2020, S. 28).

„The use of low molecular weight heparin in early stage of the disease could prevent vascular complications and reduce the progression to severe stage of the disease.“⁴

Studien zur Wirksamkeit von ASS⁵ und Heparin⁶ zur Senkung der Todesrate gibt es bereits, allerdings nur bei Patienten im Krankenhaus, die bereits schwer krank sind. Wenn Heparin nach der stationären Aufnahme mit bereits vorliegender Luftnot verabreicht wurde, wird die Sterberate circa um ein Drittel gesenkt. Heparin gehört deshalb international zum Standard der Behandlung von Patienten mit Corona in kritischen Phasen.

Könnte es so einfach sein?

Was wäre aber, wenn Heparin und/oder ASS (oder beide in Kombination) vermeiden würde, dass Patienten überhaupt erst so schwer krank werden?

Fassen wir zusammen: Einigen Menschen scheint das Corona-Virus überhaupt nichts anhaben zu können. Bei anderen, besonders mit steigendem Alter, scheint es aber Autoimmunprozesse in Gang zu setzen, die unter anderem das Gerinnungssystem aktivieren. Wenn diese Vorgänge sich verschlimmern, kommt es in der Lunge zur Verlegung der Schlagadern durch Gerinnsel, was eine Beatmung erforderlich macht. Menschen, die in dieser Phase Heparin oder ASS erhalten, überleben besser als Menschen, die die Medikamente nicht erhalten.

Was wäre, wenn wir aber das Entstehen dieser Gerinnsel bereits dadurch vermeiden könnten, indem die Menschen, die mit Corona infiziert sind, schlicht ASS schlucken? Oder die, welche bereits Krankheitssymptome wie Husten, Fieber oder Geschmacksverlust erleiden, Heparin erhalten? Beide Medikamente sind in Deutschland zur Vorbeugung von Thrombosen zugelassen, es handelt sich also bei der Anwendung bei Corona-Patienten unter folgenden Bedingungen nicht um einen sogenannten „off label use“ (sprich: eine Anwendung außerhalb der eigentlichen Zulassung):

⁴ Constanzo et al. (2020).

⁵ Belcaro et al. (2020); Casini et al. (2020); Chow et al. (2020).

⁶ Nadkarni et al. (2020).

- **ASS** ist allgemein zur Behandlung von Infektionskrankheiten der oberen Atemwege viraler Art zugelassen, die übliche Dosierung beträgt 500 mg mehrfach täglich. Die Dosierung von 100 mg einmal täglich ist zudem zugelassen zum Vorbeugen von Thrombosen in Schlagadern – zwar nicht explizit in Zusammenhang mit Corona, aber das Medikament ist an sich für Infekte als symptomlindernd allemal zugelassen.
- **Heparin** ist zugelassen zur Vorbeugung von Thrombosen in den Venen bei Patienten in Risikosituationen, jedoch meistens nur im Zusammenhang mit einem Eingriff. Einzig das niedermolekulare Heparin Dalteparin (Fragmin® P Forte) kann auch bei internistischen ambulanten Patienten mit dem Risiko einer Thrombose bei eingeschränkter Mobilität eingesetzt werden.

ASS ist günstig sowie frei käuflich und Heparin erhält man über ein Rezept vom Arzt. Das Nebenwirkungsprofil beider Medikamente bei den sinnvollen niedrigen Dosierungen ist sehr gering, beide werden tausendfach täglich eingesetzt!

So könnte eine Studie ablaufen

Bei den aktuell vorliegenden Zahlen wäre eine Studie, um die Wirksamkeit dieser Medikamente bei Corona-Infizierten zu beweisen kinderleicht! Da „ältere“ Personen besonders anfällig für die Entwicklung von Symptomen sind, müsste man

circa 5.000 freiwillige Probanden, die über 50 Jahre alt sind, finden und in vier Gruppen (siehe Tabelle 2) einteilen – das macht man am besten „randomisiert“, das heißt sie werden per Zufall den jeweiligen Gruppen zugewiesen. Diese freiwilligen Probanden müssten Corona-positiv getestet sein und leichte Symptome haben, sowie bisher keine gerinnungshemmenden Medikamente nehmen. Sie würden einen Aufnahmebogen ausfüllen (online oder am Telefon), in dem sie zu ihren Vorerkrankungen und Medikamenten Auskunft geben sowie zu den Symptomen, die sie durch die Infektion mit dem Corona-Virus im Moment haben. Sie müssten jeden Tag ihre Temperatur messen und ihre Symptome über eine App ihres Smartphones oder online per Computer eintragen. Wer darüber nicht verfügt, erhielte per Post einen Fragebogen zum Ausfüllen und Zurücksenden.

Da die Verschlechterung meist in den ersten sieben bis zehn Tagen nach Symptombeginn auftritt, reichen sieben Tage der Gabe des Medikaments, um festzustellen, ob eine der Varianten bessere Ergebnisse zeigt als eine andere. Die Patienten müssten dann über vier Wochen alle sieben Tage online oder im Rahmen eines Anrufs angeben, wie es ihnen geht, bzw. sollten sie stationär aufgenommen werden, würde der Krankenhausarzt ermächtigt, über den Verlauf an die Studienzentrale zu berichten. Sogenannte „Endpunkte“ der Studie wären dann:

- Wie viele Menschen in welcher Gruppe mussten in einem Krankenhaus aufgenommen werden?

Gruppe	Bezeichnung	Ablauf
1	Kontrollgruppe	Täglich ein wirkungsfreies Scheinmedikament (Placebo) für die Dauer einer Woche.
2	nur ASS	Täglich eine Tablette ASS 100 für die Dauer einer Woche.
3	nur Heparin	Täglich eine Heparin-Injektion und ein Scheinmedikament für die Dauer einer Woche.
4	Heparin + ASS	Täglich eine Heparin-Injektion und eine Tablette ASS für die Dauer einer Woche.

Tabelle 2: Die vier Untersuchungsgruppen.

- Wie viele mussten beatmet werden?
- Wie viele verstarben?

Wenn ein Medikament, oder die Kombination von beiden, Einfluss auf den Verlauf der Krankheit hat, müssten die Ergebnisse in den Gruppen unterschiedlich ausfallen.⁷

Arzneimittelrecht als Hindernis

Klingt doch einfach, oder? Ja, das wäre es in der Tat. Allerdings gibt es in Deutschland ein Gesetz, das seit dem Jahr 2004 in Kraft ist.⁸ Hiernach gilt: Will man ein Medikament „neu zulassen“ (so, wie jetzt die neuentwickelten Corona-Impfstoffe), müssen diverse Phasen durchlaufen werden: Es müssen

⁷ Siehe hierzu auch die Ausführungen bei Mendoza (2020).

⁸ Gemeint ist das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). Dieses wurde im Zuge der 12. AMG-Novelle, die am 6. 8. 2004 in Kraft getreten ist, an die Vorgaben zur Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln gemäß der europäischen Richtlinie RL 2001/20/EG angepasst.

§ 4 Absatz 23 AMG

Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nicht-interventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21 a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.

Dem Wortlaut von § 4 Abs. 23 AMG folgend würde eine Untersuchung eines bereits zugelassenen Arzneimittels gegen ein Placebo und die damit verbundene Randomisierung eine (interventionelle) klinische Prüfung (Phase IV) darstellen, für die die Vorschriften §§ 40 bis 42b des Arzneimittelgesetzes zur Anwendung kommen müssten.

Sicherheitsstufen eingebaut werden, die Medikamente müssen über einen längeren Zeitraum untersucht werden, die Probanden, die an der Studie teilnehmen, müssen über eine teure Versicherung geschützt werden, falls sie Schaden nehmen, und so weiter.⁹ Das ist im Grunde auch gut so.

Allerdings gelten seither die gleichen Bestimmungen **auch für altbekannte Medikamente**, und zwar wenn man zwei davon zur Behandlung einer ohnehin für sie zugelassenen Krankheit miteinander oder mit einem Scheinmedikament (sprich ein Medikament ohne Wirkstoff = Placebo) vergleichen möchte – auch wenn ihre Wirksamkeit im Einzelnen schon nachgewiesen ist! In concreto bedeutet dies, dass die Hürden für den Vergleich von ASS – ein frei verkäufliches „Uralt“-Medikament – mit einem Scheinmedikament genauso hoch sind, wie die Studie für die Zulassung eines geeigneten Impfstoffes.

Allein die Kosten, um die Studie anzumelden, lägen im sechsstelligen Bereich. Kein pharmazeutisches Unternehmen würde für so eine Studie so viel Geld ausgeben, denn die Patente von ASS und Heparin sind lange abgelaufen, die Rentabilität hält sich in Grenzen.

Ja, wie – die Pharma-Industrie? Warum nicht direkt eine Universität? Universitäten machen Studien an Patienten, die bei ihnen aufgenommen wurden – das wäre für diese Studie zu spät. Mehrere Bemühungen, Universitäten mit ins Boot zu holen, scheiterten aber auch an dem Wissen um die Hürden für so eine Studie.

Alternativ könnte eine Studie auch anders aussehen, nämlich so, dass Menschen mit Corona freiwillig an einer sogenannten **Beobachtungsstudie** teilnähmen. Sie könnten dann selbst entscheiden, ob sie ASS, Heparin (hier zusammen mit dem Hausarzt, der das Rezept ausstellen müsste), beides oder nichts zu sich nehmen. Ein solches Vorhaben würde aber erheblich mehr Teilnehmer erfordern, um zum selben Ergebnis zu kommen.

⁹ Vgl. nur §§ 40 ff. AMG sowie die Bestimmungen der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V).

Übersicht: Arzneimittelrechtliche Vorgaben.

Und, wenn der Staat selbst aktiv würde? In den Augen der Autorin wären ohnehin komplett von der Bezahlung der Industrie unabhängige Studien sinnvoller. Von „Staatsinteresse“ wäre das Ergebnis allemal. Sollte das Medikament die Krankenhausaufnahme und/oder die Sterblichkeit auch nur halbieren (bei schwerkranken Menschen in Wuhan konnte Heparin ein Drittel der Todesfälle vermeiden verglichen mit Patienten, die kein Heparin erhielten!), wäre es schon allein finanziell ein so deutlicher Gewinn, dass die Investition sich lohnt, auch mit Blick auf die Wirtschaft im Land – auch wenn in den Augen der Autorin die reelle Chance auf Verringerung von menschlichem Leid, Krankheit und Tod, sowie das Vermeiden der aktuellen Vereinsamung (hierzulande und wirklich weltweit – also auch in den ärmeren Ländern) von viel höherem Wert wäre!

Danach könnten wir dann weitere Schritte gehen und nach dem Wie und dem Warum der Wirksamkeit forschen. Und wir könnten schauen, ob die neuen, oralen Antikoagulantien auch eingesetzt werden könnten – diese sind aber noch nicht zugelassen für die Vorbeugung von Thrombosen bei Patienten mit fieberhaften Infekten, das macht es zum zeitigen Zeitpunkt deutlich schwieriger.

Fazit

Das Studiendesign ist fertig, die Ethik-Kommission ist involviert, mit diversen Gesundheitsämtern und „Abstrichpraxen“ wurden alle Einzelheiten abgesprochen, es könnte also einfach losgehen, wenn da die Auflagen nicht wären...

Halten Sie kurz inne und überlegen Sie: ASS oder Heparin oder beides zusammen könnten Corona den Schrecken nehmen. Hier und überall auf der Welt zu wirklich absolut niedrigen Kosten. Wollen wir es wirklich hinnehmen, das nicht herauszufinden? ■

Die Autorin

Dr. med. Erika Mendoza ist Generalsekretärin und Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (DGP), Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für CHIVA sowie Begründerin und Vorsitzende des Wundnetzes Hannover West.

Literatur

1. Belcaro G, Corsi M, Cesarone MR, Cornelli U, Cotellesse R, Feragalli B, Hu S (2020): Thrombo-prophylaxis prevents thrombotic events in home-managed COVID patients. *A registry study*. In: *Minerva Med* 111 (4), S. 366-368. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06688-4
2. Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Fontana P, Gerber B, Graf L, Hegemann I, Korte W, Kremer HJ, Lecompte T, Martinez M, Nagler M, Studdt J-D, Tsakiris D, Wuillemin W, Asmis LM, Working Party on Hemostasis of the Swiss Society of Hematology (2020): Suggestions for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. In: *Swiss Med Wkly* 150:w20247
3. Chow J, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, McCurdy MT, Tabatabai A, Kumar G, Park P, Benjenk I, Menaker J, Ahmed N, Glidewell E, Presutto E, Cain S, Haridas NB, Field W, Fowler J, Trinh, D, Johnson KN, Kaur A, Lee AB, Sebastian K, Ulrich A, Peña S, Carpenter R, Sudhakar S, Uppal P, Fedeles BT, Sachs A, Dahbour L, Teeter W, Tanaka K, Galvagno SM, Herr DL, Scalea, TM, Mazzeffi MA (2020): Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. In: *Anesthesia & Analgesia* October 21, 2020. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005292
4. Costanzo L, Failla G, Antignani PL, Fareed J, Gu Y, Pitha J, Aluigi L, Karplus T, Mansilha A (2020): The Vascular Side of COVID-19 Disease. Position paper of the International Union of Angiology. In: *Int Angiol* 2020 Sep 7. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04539-3
5. DEGAM (2020): Neues Coronavirus (SARS-CoV-2) – Informationen für die hausärztliche Praxis. S1-Leitlinie, Stand vom 23. 11. 2020. AWMF-Register-Nr. 053-054
6. GTH (2020): Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19) vom 21. 4. 2020. Verfügbar unter: bit.ly/2KeiLk2 [11. 2. 2020]
7. Klok FA, Kruij MJHA, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Edeman MV (2020): Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. In: *Thromb Res* 191, S. 145-147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
8. Mendoza E (2020): Krankheitsprogression in frühen Stadien von COVID-19 und Gerinnungshemmer: Die Möglichkeiten und Schwierigkeiten einer sinnvollen Untersuchung. In: *Phlebologie* 49 (4), S. 199-203. DOI: 10.1055/a-1208-0291
9. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, Arvind V, Bose S, Charney AW, Chen MD, Cordon-Cardo C, Dunn AS, Farkouh ME, Glicksberg BS, Kia A, Kohli-Seth R, Levin MA, Timsina P, Zhao S, Fayad ZA, Fuster V (2020): Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. In: *J Am Coll Cardiol* 76 (16), S. 1815–1826. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041

Bildrechte

Die Texte und Abbildungen in den Übersichten/Tabellen wurden freundlicherweise von der Arrien GmbH, Wunstorf zur Verfügung gestellt.