

Diplomarbeit

**AKTUELLES PHARMAKOTHERAPEUTISCHES
MANAGEMENT VON VORHOFFLIMMER-
ARRHYTHMIE MIT FOKUS AUF THROMBOTISCHE
EREIGNISSE IN ASSOZIATION MIT COVID-19-
INFEKTIONEN**

eingereicht von

Priska Johanna Neubauer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h. c. Irmgard Theresia Lippe

Graz, 17. November 2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17. November 2023

Priska Johanna Neubauer eh.

Danksagungen

Ein besonderer Dank gilt meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h. c. Irmgard Theresia Lippe für die Ermöglichung und die professionelle Unterstützung bei der Umsetzung meiner Diplomarbeit.

Der größtmögliche Dank gebührt meinen Eltern, Stefanie und Johann Neubauer, die mich immer wieder bestärkt haben und es mir ermöglicht haben, mein Studium abzuschließen. Ebenso bedanken möchte ich mich bei meiner Tante Martina Schmid, die immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Mein Dank gilt auch meinen Studienkolleg*innen, die in den letzten Jahren zu guten Freund*innen geworden sind. Für die vielen Gespräche und die mentale Unterstützung möchte ich mich bei Sylvia, Cristina und Marko herzlichst bedanken.

Diese Arbeit widme ich meinem verstorbenen Papa Johann Neubauer und meinen Großeltern August und Martina Schmid.

Vielen lieben Dank all diesen Menschen für ihre großartige Unterstützung!

Zusammenfassung

Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste tachykarde Rhythmusstörung, wobei die Prävalenz mit dem Alter steigt (bei 70-Jährigen auf bis zu 15 %). Das Lebenszeitrisiko von heute 55-Jährigen beträgt etwa 30 %. Beim Vorhofflimmern kommt es zu einer unkoordinierten elektrischen Aktivierung des Vorhofs mit ineffektiver Kontraktion. Das abgeleitete EKG zeigt ein Fehlen von P-Wellen. Patient*innen berichten vor allem über Palpitationen und Schwindel. VHF ist mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. Mit Hilfe des ABC-Behandlungspfades und des CHA₂DS₂-VASc-Scores lässt sich das Thromboembolierisiko von Patient*innen abschätzen. Bei einem Wert ≥ 1 (männlich) oder ≥ 2 (weiblich) wird eine präventive antithrombotische Therapie lt. Leitlinien empfohlen. (8)

COVID-19 ist erstmals 2019 in der Volksrepublik China aufgetreten. Kurz danach wurden zahlreiche Fälle in europäischen Ländern beobachtet. Das auslösende Virus von COVID-19 nennt sich SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2). Eine Infektion ist über Aerosole oder Tröpfchen möglich. Je nach Virusvariante ist eine Inkubationszeit von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen möglich. (18)

Methoden

In der Diplomarbeit wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurde hauptsächlich auf Fachliteratur aus Lehrbüchern, Fachzeitschriften, Internetdatenbanken (PubMed) sowie online verfügbare Informationen diverser Fachgesellschaften zurückgegriffen, um einen Überblick über mögliche Assoziationen und die dazugehörige Therapie zu schaffen.

Ergebnisse

Zu Beginn der Pandemie wurde davon ausgegangen, dass COVID-19 schwere Lungenerkrankungen auslöst, mittlerweile ist aber bekannt, dass aufgrund der multifaktoriellen Eigenschaften des SARS-CoV-2-Erregers mehrere Organsysteme des Körpers betroffen sind. Sowohl beim Vorhofflimmern als auch bei COVID-19-

Infektionen kommt es aufgrund von multiplen subzellulären Veränderungen gehäuft zum Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. Thromboembolien bei Vorhofflimmern treten häufig bei atrialem Remodelling und aus dem linken Herzohr auf. Die Patient*innen weisen vermehrt Endothelschädigungen und Hyperkoagulabilität bei SARS-CoV-2-Infektionen mit Schlaganfällen, Lungeninfarkten oder Herzinfarkten und tiefen Beinvenenthrombosen auf.

In mehreren Studien konnte man keinen signifikanten Unterschied in der Verabreichung von prophylaktischen oder therapeutischen Dosen von niedermolekularem Heparin bei kritisch kranken hospitalisierten Patient*innen erkennen. Bei nicht-kritisch kranken Patient*innen reduzierte sich jedoch das Thromboembolierisiko bei Verabreichung einer therapeutischen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin deutlich. Weiters mussten bei therapeutischer Antikoagulation weniger Patient*innen intensivmedizinisch betreut werden (hinsichtlich Intubation und Beatmung), auch kam es zu einer Reduktion der Gesamtmortalität.

Diskussion

Aufgrund der großen Anzahl an ACE-Rezeptoren im Körper gibt es eine Vielzahl an Angriffspunkten für Viren. Es kommt nicht nur zur Beeinträchtigung des Respirationstraktes, sondern auch zu massiven Entzündungen des Endothels der Gefäße und zum Auftreten eines Zytokinsturms. Die systemische Freisetzung von Zytokinen erhöht das Risiko für Arrhythmien deutlich. Derzeit fehlen noch längerfristige Studienergebnisse, um die Vielzahl an Fragen zum heutigen Zeitpunkt klären zu können. Das Zusammenspiel aus einer SARS-CoV-2-Infektion, systemischen Entzündungsprozessen und Gerinnungsstörungen ist von vielen Variablen abhängig. Die antivirale Therapie bei COVID-19-Patient*innen und die zusätzliche Therapie mit immunmodulatorischen Medikamenten stellen einen wichtigen Bestandteil im therapeutischen Management dar. In der Zukunft sollte die Therapie der endothelialen Entzündungsmechanismen noch weiter in den Vordergrund rücken, da COVID-19-Infektionen sowohl eine mikrovaskuläre als auch eine endotheliale Erkrankung darstellen. Auf dieser zellulären Ebene kann man den Zusammenhang der pathologischen Störungen sowohl bei COVID-19-Infektionen als auch bei Vorhofflimmerarrhythmien erkennen.

Abstract

Introduction

Atrial fibrillation is the most common form of cardiac arrhythmia, with the prevalence increasing with the age of the patient (in 70-year-old patients up to 15 %). The lifetime risk of today's 55-year-old patients is about 30 %. Atrial fibrillation is characterized by an ineffective contraction with an uncoordinated electrical activation of the atrium. The ECG shows an absence of P-waves. Patients mainly report about palpitations and dizziness. AF is associated with significantly increased cardiovascular morbidity and mortality.

COVID-19 first emerged in the Republic of China in 2019 and numerous cases were observed in European countries shortly after. The virus associated with COVID-19 is called SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2). Infection occurs mainly via aerosols or droplets. Depending on the virus variant, an incubation period of a few days up to two weeks is possible.

Methods

The method chosen is a systematic literature review on the broad topic of atrial fibrillation and COVID-19 infections with special emphasis on thromboembolic events and their current pharmacological treatment options. For this purpose, current specialist literature from textbooks, specialist literature as well as databases (PubMed) was used to structure the existing knowledge and expand upon it.

Results

At the beginning of the pandemic, it was assumed that COVID-19 would provoke severe lung diseases, but it is now known that due to the multifactorial properties of the SARS-CoV-2 pathogen, several organ systems are affected. Thromboembolic events occur more frequently in both atrial fibrillation and COVID-19 infections. Thromboembolism in atrial fibrillation is common with atrial remodeling and has its origin at the left atrial appendage (LAA). There was also increased endothelial damage and hypercoagulability in SARS-CoV-2 infections, leading to strokes, lung or heart attacks and deep vein thromboses.

However, several trials showed no significant difference in the administration of prophylactic or therapeutic doses of low molecular heparin at critically ill patients. In non-critically ill patients, the risk of thromboembolism was significantly reduced when therapeutic anticoagulation with NMH. Furthermore, fewer patients had to be intubated and ventilated in intensive care units with therapeutic anticoagulation. The all-cause mortality was also reduced.

Discussion

Because of the large number of ACE receptors in the body, there are a lot of points of attack for virus cells. COVID-19 can cause a massive inflammation of the endothel of the blood vessels, not only an impairment of the respiratory tract. The systemic release of cytokines significantly increases the risk of arrhythmias.

There is currently a lack of longer-term study results to clarify many of the questions posed at this time. The interaction between a SARS-CoV-2 infection, systemic inflammatory processes and coagulation disorders is subject to a high degree of variability. Antiviral therapy in COVID-19 patients and additional therapy with immunomodulatory drugs represent an important component in therapeutic management. In the future, the treatment of endothelial inflammatory mechanisms should become even more important, as COVID-19 infections represent both a microvascular and an endothelial disease. At this cellular level, it is possible to see the relationship between pathological disorders in both COVID-19 infections and atrial fibrillation arrhythmias.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Inhaltsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Funktion und anatomischer Aufbau des Herzens	1
1.2 Elektrophysiologie des Herzens	3
1.2.1 Aktionspotential im Arbeitsmyokard	3
1.2.2 Aktionspotential in den Schrittmacherzellen	4
1.2.3 Refraktärzeit des Arbeitsmyokards	5
1.2.4 Innervation	5
1.3 Elektromechanische Kopplung	5
1.4 EKG-Grundlagen	6
1.4.1 Extremitätenableitungen	6
1.4.2 Brustwandableitung nach Wilson	7
1.4.3 Lewis-Ableitungen	7
1.4.4 Posteriore Ableitungen	8
1.4.5 Rechtsventrikuläre Ableitungen	8
1.5 EKG-Beurteilung	8
1.5.1 P-Welle	8
1.5.2 PQ-Zeit/PQ-Strecke	9
1.5.3 QRS-Komplex	9
1.5.4 J-Punkt	9
1.5.5 ST-Strecke	9
1.5.6 T-Welle und U-Welle	9
1.5.7 QT-Zeit	10
1.6 EKG-Befund zur Diagnostik des VHF	10
1.7 Tachykarde Herzrhythmusstörungen	10
1.8 Vorhofflimmern	11

1.8.1	Prävalenz.....	11
1.8.2	Ätiologie und Risikofaktoren	11
1.8.3	Mechanismen	12
1.8.4	Einteilung.....	12
1.8.5	Klinische Merkmale des Vorhofflimmerns.....	13
1.8.6	EHRA-Score	13
1.8.7	4S-AF-Schema	14
1.8.8	Komplikationen	14
1.8.9	Therapie des Vorhofflimmerns.....	17
1.9	COVID-19.....	19
1.9.1	Erreger und Aufbau von Coronaviren und SARS-CoV-2	19
1.9.2	Pathogenese und Mechanismus der Virusinvasion	20
1.9.3	SARS-CoV-2-Varianten	20
1.9.4	Schweregrade einer COVID-19-Infektion	23
1.9.5	COVID-19-Therapie.....	24
2	Material und Methoden.....	30
2.1	Literaturrecherche zu Vorhofflimmern und COVID-19-Infektionen	30
2.2	Strukturierung der Diplomarbeit	30
3	Ergebnisse	31
3.1	Auswirkungen von COVID-19-Infektionen auf die Virchow-Trias	32
3.1.1	Endothelverletzung.....	32
3.1.2	Hämodynamische Veränderungen	32
3.1.3	Hyperkoagulabilität	33
3.2	SARS-CoV-2-induzierte endotheliale Dysfunktionen.....	33
3.2.1	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	35
3.2.2	Angiotensin-Converting-Enzym 2	35
3.3	Erhöhte Gefäßpermeabilität	35
3.4	COVID-19-Infektion und Vorhofflimmern.....	36
3.4.1	Therapie des Vorhofflimmerns.....	37
3.5	Antikoagulation bei Vorhofflimmern und COVID-19-Infektionen.....	46
4	Diskussion.....	51
5	Literaturverzeichnis	55

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-Converting-Enzym 2
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
CAC	COVID-19-assoziierte Koagulopathie
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75a (doppelt), Diabetes, Stroke (doppelt), Vascular disease, Age 65-74a, Sex category female
CPAP	Continuous positive airway pressure
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ESC	European Society of Cardiology
INR	International Normalized Ratio
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
ITP	Immunthrombozytopenie
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAS-BLED	Hypertonie, Abnorme Leber- und Nierenfunktion, Stroke, Blutung, Labile INR-Werte, Elderly (Patient*innen > 65 Jahre), Drogen oder Alkohol
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Hf	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left atrial appendage
Min.	Minuten
mV	Millivolt
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSP	Nichtstrukturproteine
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PTT	Prothrombinzeit

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SV	Schlagvolumen
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
tPA	Gewebeplasminogenaktivator
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VET	Viskoelastische Point-of-Care-Testung
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Brustwandableitungen nach Wilson (in Anlehnung an Checkliste EKG)	7
Tabelle 2: Lewis-Ableitungen (in Anlehnung an Checkliste EKG)	7
Tabelle 3: Posteriore Ableitungen (in Anlehnung an Checkliste EKG)	8
Tabelle 4: Rechtsventrikuläre Ableitungen (in Anlehnung an Checkliste EKG)	8
Tabelle 5: Einteilung von tachykarden Rhythmusstörungen (3)	11
Tabelle 6: Klassifikation der Symptome, die sich bei VHF zeigen (8).....	13
Tabelle 7: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score: ESC Pocket Guidelines, Diagnose und Behandlung von VHF (8).....	16
Tabelle 8: Klinische Risikofaktoren im HAS-BLED-Score (8)	16
Tabelle 9: ABC-Therapieschema (8).....	17
Tabelle 10: Schweregrade einer COVID-19-Infektion (36)	23

1 Einleitung

1.1 Funktion und anatomischer Aufbau des Herzens

Das Herz wird vom Herzbeutel (Perikard) umgeben und sorgt als muskuläres Hohlorgan für einen beständigen Transport von Blut innerhalb des Blutkreislaufes. Es besteht aus den beiden Herzhälften, welche jeweils in einen Vorhof (Atrium) und in eine Kammer (Ventrikel) unterteilt sind. Das Herz ist mit einer glattwandigen Innenschicht (Endokard) ausgekleidet, umgeben von mehreren Muskelschichten (Myokard), die aus speziellen Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) bestehen. Diese Kardiomyozyten sind für die Kontraktionsbewegungen zuständig. Die Außenschicht bildet das glattwandige Epikard. Ergänzend zum Arbeitsmyokard gibt es im Herzen noch spezifische Muskelzellen, die sogenannten Schrittmacherzellen, die für die Erzeugung und Fortleitung der Erregung zuständig sind und in weiterer Folge einen Herzschlag auslösen. (2,5)

Das Blut fließt aus der oberen und unteren Hohlvene und dem Koronarvenensinus in den rechten Vorhof, der das Blut durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel pumpt. Über den rechten Ventrikel gelangt das Blut in den Lungenkreislauf und wird dort mit Sauerstoff angereichert. Aus den Lungenvenen fließt das venöse Blut in den linken Vorhof. Dieser pumpt das sauerstoffreiche Blut durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel. Der linke Ventrikel pumpt das Blut weiter in den Körperkreislauf. Mit einer Wandstärke von 8 bis 15 mm weist er die größte Kraft aller Herzkammern auf. (2)

Die Trikuspidalklappe besteht aus drei Segeln und trennt den rechten Vorhof von der rechten Kammer. Die Mitralklappe mit ihren zwei Segeln trennt den linken Vorhof von der linken Kammer. Die Segelklappen verhindern aufgrund ihrer Bauweise den Rückstrom des Blutes in die Vorhöfe. (2)

Zwischen dem rechten Ventrikel und dem Truncus pulmonalis liegt die Pulmonalklappe und zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta die Aortenklappe. Diese verhindern jeweils den Rückstrom des Blutes in die Kammern. Aufgrund ihres Aufbaus werden sie auch als Taschenklappen bezeichnet. Die beiden Vorhöfe sind durch das Septum interatriale cordis und die beiden Kammern durch das

Septum interventriculare cordis voneinander getrennt. Relevant ist das Kammerseptum, welches den wichtigsten Teil des Reizleitungssystems enthält, das His-Bündel. (2,3,5)

Aus einem rhythmischen Zusammenspiel von Kontraktion (Systole) und Relaxation (Diastole) der Herzmuskelzellen ergibt sich die Pumpfunktion des Herzens. Das Herzzeitvolumen (HZV) oder Herzminutenvolumen (HMV) ist jenes Blutvolumen, welches als Pumpleistung des Herzens pro Minute definiert ist. Das HMV errechnet sich aus dem Produkt der Herzfrequenz (Hf) und des Schlagvolumens (SV). In Ruhe ergibt sich ein HMV von 4,5 bis 5 Litern pro Minute. Bei körperlicher Belastung kann dieses auf bis zu 25 l/min gesteigert werden. (4)

Größe und Gewicht des Herzens sind unter anderem abhängig von Geschlecht, Alter und Trainingszustand. Das Herz wiegt ca. 250 g (bei Frauen) bis ca. 350 g (bei Männern) und liegt kegelförmig schräg im Mediastinum. Das Mediastinum enthält auch die großen Blutgefäße, Ösophagus und Trachea. Es wird aus drei Oberflächen und einer Spitze, dem Apex cordis, gebildet. Die Vorderseite, die auf die Rippen und das Sternum projiziert wird, wird vom rechten Ventrikel gebildet. Die zum Diaphragma zeigende Unterseite des Herzens wird vom linken Ventrikel gebildet. An der Rückseite des Herzens befindet sich der linke Vorhof. Die nach kranial und dorsal zeigende Fläche wird auch als Herzbasis (Basis cordis) bezeichnet. (2)

Unter dem Epikard befinden sich die rechte und die linke Koronararterie, welche aus der Aorta abzweigen, diese dienen der arteriellen Versorgung des Herzens. Die linke Koronararterie teilt sich in den Ramus circumflexus und den Ramus interventricularis anterior. Die rechte Koronararterie teilt sich in den Ramus marginalis dexter und den Ramus interventricularis posterior. Die gemeinsame Endstrecke der Venen des Herzens ist der Sinus coronarius, welcher in den rechten Vorhof mündet. (1,2,3)

1.2 Elektrophysiologie des Herzens

Um den Körper mit Blut zu versorgen, muss sich das Herz in regelmäßigen Abständen kontrahieren. Die Herzmuskelzellen müssen durch spezielle Zellen, die sogenannten Schrittmacherzellen, erregt werden. Schrittmacherzellen sind in der Lage, durch Veränderung ihrer Membranpermeabilität aufgrund von speziellen Ionenkanälen eigenständig ein Aktionspotential auszulösen. (4,6)

Der Sinusknoten, welcher im Bereich der Einmündung der V. cava superior liegt, dient als primäres Schrittmacherzentrum des Herzens. Er generiert Potentiale mit einer Frequenz von 60–80/min. Diese Aktionspotentiale werden über ein Erregungsleitungssystem aus spezialisierten Herzmuskelzellen zum Myokard weitergeleitet. Im Myokard wird das Schrittmacher-Aktionspotential zur Erzeugung des Arbeitsmyokard-Aktionspotentials genutzt. Über den AV-Knoten breitet sich die Erregung mit einer Frequenz von 40–50/min nachfolgend über die Ventrikel aus (sekundärer Schrittmacher). Somit kann eine zeitlich unterschiedliche Kontraktion von Vorhof und Ventrikel gewährleistet werden. Der weitere Impuls wird nun über das His-Bündel, welches am AV-Knoten ansetzt, an die beiden Herzkammern weitergeleitet. Das His-Bündel teilt sich anschließend in einen rechten und linken Schenkel (Tawara-Schenkel) auf und verzweigt sich dort in die feinen Purkinje-Fasern, um die Innenschicht der Ventrikelmuskulatur zu erregen. (3,4)

1.2.1 Aktionspotential im Arbeitsmyokard

Das Arbeitsmyokard weist in Ruhe ein Membranpotential von ca. -80 mV auf. Zur Aufrechterhaltung der Ionengradienten (K^+ , Na^+ , Cl^-) transportiert die Na^+K^+ -Pumpe ständig Kaliumionen gegen den Konzentrationsgradienten in die Zelle hinein und Natriumionen aus der Zelle hinaus. Wird die Membran nun aufgrund eines meist vom primären Schrittmacherzentrum (Sinusknoten) ausgehenden Reizes bis zu einem Schwellenpotential (ca. -65 mV) depolarisiert, reagiert sie mit einem Aktionspotential darauf. (4,6)

1.2.1.1 Phasen des Aktionspotentials

Phase 0: Durch die Öffnung spannungsaktivierter schneller Natriumkanäle kommt es zu einem massiven Einstrom von Na^+ in die Zelle und zu einer Depolarisation

(ca. +30 mV). Dies führt zu einem steilen Aufstrich des Membranpotentials. Der positive Anteil des Aktionspotentials wird als Overshoot bezeichnet. (4,6,7)

Phase 1: Durch die Öffnung von transienten Kaliumkanälen kommt es zum Auswärtsstrom und zur ersten schnellen Repolarisation der Membran. (4,6,7)

Phase 2: Es werden spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle geöffnet und es kommt zu einem langsamen Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Zelle und zu einem konstanten K^+ -Auswärtsstrom. Na^+ -Kanäle sind in dieser Phase größtenteils inaktiviert. Diese Phase wird Plateauphase genannt. (4,6,7)

Phase 3: Die Ca^{2+} -Kanäle werden wieder geschlossen und es kommt zum Kaliumausstrom. In dieser Repolarisationsphase wirken verschiedene Kaliumkanäle, welche als ultra-schnell (I_{Kur}), schnell (I_{Kr}) und langsam (I_{Ks}) bezeichnet werden. Es kommt zu einem Abfall des Membranpotentials in Richtung des Ruhemembranpotentials. (4,6,7)

Phase 4: Es wird ein negatives Ruhemembranpotential (ca. -80 mV) aufgrund des Kaliumausstroms hergestellt. (4,6,7)

Im Arbeitsmyokard dauert ein Aktionspotential in etwa 200 bis 400 ms und ist somit deutlich länger als im Vorhof, wo es für ca. 150 ms anhält. Die Aktionspotentiale im His-Bündel und in den Purkinje-Fasern zeigen keinen wesentlichen Unterschied zum Arbeitsmyokard. (4)

1.2.2 Aktionspotential in den Schrittmacherzellen

Im Vergleich zum Arbeitsmyokard beträgt das Ruhepotential im Sinus- und AV-Knoten nur ca. -60 mV, was auf das Fehlen des stabilisierenden K^+ -Stroms zurückzuführen ist. Diese Instabilität begünstigt das Auftreten von Depolarisation. Wenn diese langsame diastolische Depolarisation das Schwellenpotential von ca. -40 mV erreicht hat, werden die spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle geöffnet und es kommt zum Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Der Aufstrich ist aufgrund der nicht vorhandenen Na^+ -Kanäle deutlich langsamer. Bei Hyperpolarisation (Verschiebung

des Membranpotentials hin zu negativen Werten) öffnen sich sogenannte Funny Channels (HCN-Kanal), welche Kationen von extrazellulär nach intrazellulär einströmen lassen. Die Repolarisation erfolgt durch das Öffnen der Kaliumkanäle und bis zum Kaliumausstrom von ca. -60 mV.

Der AV-Knoten hat die niedrigste Leitungsgeschwindigkeit (ca. $0,05-0,1$ m/s) und kann bei Vorhofflimmern (tachykarden Rhythmusstörungen) als Frequenzfilter tätig werden. Er sorgt dafür, dass die Vorhofkontraktion vor dem Beginn der Ventrikelkontraktion abgeschlossen ist. (4)

1.2.3 Refraktärzeit des Arbeitsmyokards

Die Refraktärphase beschreibt jene kurze Zeit, in der die Herzmuskelzelle nicht sofort wieder ein neues Aktionspotential auslösen kann. Diese Phase schützt die Herzmuskelzellen vor einer Dauererregung und dem Auftreten einer Tetanie. (4)

Die Unterteilung erfolgt in:

Absolute Refraktärzeit: aufgrund von inaktiven Na^{2+} -Kanälen kann während und kurz nach einem Aktionspotential kein erneutes Aktionspotential ausgelöst werden. (4)

Relative Refraktärzeit: ab ca. -40 mV sind die schnellen Na^{2+} -Kanäle teilweise wieder erregbar. Durch das Aufwenden einer sehr hohen Reizintensität kann ein AP ausgelöst werden. (4)

1.2.4 Innervation

Der Sympathikus und der Parasympathikus haben einen wesentlichen Einfluss auf die Innervation des Herzens. Der Parasympathikus innerviert hauptsächlich am Sinusknoten, am AV-Knoten und den beiden Vorhöfen und senkt die Herzfrequenz, während der Sympathikus als Gegenspieler die Herzfrequenz erhöht. (4)

1.3 Elektromechanische Kopplung

Die Umsetzung einer elektrischen Information (Aktionspotential) in eine mechanische Antwort (Kontraktion) wird als elektromechanische Kopplung bezeichnet. Als Ursprungspunkt dieser Kopplung dient ein elektrischer Impuls, der die Öffnung der

L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle (Dihydropyridinrezeptoren, DHPR) an den transversalen Tubuli (T-Tubuli) ermöglicht. Dadurch kommt es zum Einstrom von Calcium aus dem Extrazellularraum in die Zelle und wiederum zur Aktivierung von Ca^{2+} -Kanälen (Ryanodin-Rezeptoren, RYR) in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums. Diese Ca^{2+} -Ionen lagern sich an das Troponin C an und führen über eine Interaktion von Aktinfilamenten und Myosinfilamenten zu einer Kontraktion der Herzmuskelzellen. Nach der Kontraktion ermöglicht die Ca^{2+} -ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA) die Wiederaufnahme von Calcium. Der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher transportiert Calcium im Austausch für Natrium (3 Na^+ für 1 Ca^{2+}) aus der Zelle, um das Ruhenniveau von ca. 100–200 nmol/l zu erreichen. (4,6)

1.4 EKG-Grundlagen

Zur Erkennung von kardialen Arrhythmien stellt die Elektrokardiografie ein standardmäßiges Verfahren in der Diagnostik dar. Durch die Anlage von Elektroden am Oberkörper können elektrische Impulse des Reizleitungssystems mittels verschiedener Ableitungen als Elektrokardiogramm dargestellt werden. Aus dem EKG können Erkrankungen sowohl rhythmologisch als auch strukturell als auch vaskulär abgelesen werden. Physikalisch werden die Spannungsunterschiede während einer Herzaktion aufgezeichnet. Die erkennbaren Ausschläge am EKG entsprechen der Erregungsausbreitung in den jeweiligen Strukturen des Herzens. Durch die wiederkehrenden elektrischen Impulse ausgehend vom Sinusknoten werden die Herzzyklen gesteuert. (9)

Mit drei Ableitungen nach Einthoven wird nur eine routinemäßige Überprüfung der Herzfunktion durchgeführt. Bei genaueren Untersuchungen wird ein 12-Kanal-EKG verwendet. (9,13)

1.4.1 Extremitätenableitungen

Bei der bipolaren Extremitätenableitung nach Einthoven werden der rechte Arm mit dem linken Arm (Ableitung I), der rechte Arm mit dem linken Bein (Ableitung II) und der linke Arm mit dem linken Bein (Ableitung III) verglichen. Die Anordnung der Elektroden erfolgt in dreieckiger Form (Einthoven-Dreieck). (9)

Bei der Extremitätenableitung nach Goldberger werden zwei Einthoven-Ableitungen mit einer dritten Extremitätenableitung zusammengeschaltet. So erhält man die unipolaren Ableitungen aVR (rechter Arm gegen linken Arm und linkes Bein), aVL (linker Arm gegen rechten Arm und linkes Bein) und aVF (linkes Bein gegen linken Arm und rechten Arm). (9)

1.4.2 Brustwandableitung nach Wilson

Mit den Ableitungen nach Goldberger und Einthoven werden Potentialdifferenzen in der Frontalebene dargestellt. Bei den Wilson-Ableitungen werden die drei Extremitätenelektroden zu einer Wilson-Sammelelektrode zusammengeschaltet und gegen sechs Punkte (V1–V6) im Bereich der Thoraxwand verglichen. Bei weiterführender Diagnostik hinsichtlich Hinterwandinfarkten oder Rechtsherzinfarkten können weitere Elektroden (V7–V9 bzw. Vr3–Vr5) hinzukommen. Mit den Lewis-Ableitungen (RA, LA, LL) kann man Vorhoferregungen besser beurteilen (9).

V1	4. ICR, parasternal rechts
V2	4. ICR, parasternal links
V3	5. Rippe, zwischen V2 und V4
V4	5. ICR, Medioklavikularlinie links
V5	Vordere Axillarinie, Höhe V4
V6	Mittlere Axillarinie, Höhe V4

Tabelle 1: Brustwandableitungen nach Wilson (in Anlehnung an Checkliste EKG)

1.4.3 Lewis-Ableitungen

Sollten die Vorhoferregungen im 12-Kanal-EKG nicht ausreichend sichtbar sein, können weitere Elektroden geklebt werden. Die Lewis-Ableitungen verlaufen genau oberhalb des Vorhofes. (9)

RA	Auf dem Manubrium sterni
LA	Über dem 5. ICR, parasternal rechts
LL	Über dem rechten unteren Rippenrand

Tabelle 2: Lewis-Ableitungen (in Anlehnung an Checkliste EKG)

1.4.4 Posteriore Ableitungen

Diese Ableitungen dienen zur Diagnostik streng posteriorer Myokardinfarkte und werden am Rücken der Patient*innen angebracht. (9)

V7	Hintere Axillarlinie
V8	Skapularlinie
V9	Paravertebrallinie

Tabelle 3: Posteriore Ableitungen (in Anlehnung an Checkliste EKG)

1.4.5 Rechtsventrikuläre Ableitungen

Selten kommt es beim Verschluss der rechten Koronararterie zum Infarkt des rechten Ventrikels. In dieser Situation werden die Elektroden von V3 bis V6 auf die rechte Seite umgeklebt. (9)

Vr3	5. Rippe zwischen V1 und Vr4
Vr4	5. ICR rechts, Medioklavikularlinie
Vr5	5. ICR rechts, vordere Axillarlinie

Tabelle 4: Rechtsventrikuläre Ableitungen (in Anlehnung an Checkliste EKG)

1.5 EKG-Beurteilung

Im EKG lassen sich typische Phasen mit Wellen, Zacken, Strecken und Intervallen unterscheiden. Die erkennbaren Ausschläge am EKG entsprechen der Erregungsausbreitung im Reizleitungssystem des Herzens. (9,13)

1.5.1 P-Welle

Die P-Welle definiert die Erregung des Vorhofmyokards. Vom Sinusknoten ausgehend breitet sich der Reiz Richtung AV-Knoten aus. Die Welle sollte zwischen 90 und 110 ms dauern und eine Höhe von 0,25 mV nicht überschreiten. In Ableitung I nach Einthoven ist die P-Welle positiv und in der Ableitung aVR immer negativ. Eine veränderte P-Welle spricht für eine Pathologie im Reizleitungs- bzw. Reizbildungssystem des Vorhofs. Beim Vorhofflimmern ist keine P-Welle erkennbar. Am besten lässt sich die P-Welle in den Ableitungen II, V1 und V2 erkennen. (9)

1.5.2 PQ-Zeit/PQ-Strecke

Die PQ-Zeit bzw. -Strecke ist jenes Intervall, das sich vom Beginn der Vorhoferregung über die vollständige Vorhofmyokarderregung bis zum Beginn der Ventrikeldepolarisation erstreckt. Während dieser Strecke, die zeitlich zwischen 120 und 200 ms liegen sollte, werden der AV-Knoten, das His-Bündel sowie die Kammerchen erregt. Eine Veränderung der PQ-Zeit zeigt sich bei Herzrhythmusstörungen wie dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom (PQ-Zeit-Verkürzung) oder einem AV-Block (PQ-Zeit-Verlängerung). (9)

1.5.3 QRS-Komplex

Der QRS-Komplex entspricht der Erregungsausbreitung über die beiden Ventrikel. Der erste negative Ausschlag nach der P-Welle beschreibt die Q-Zacke, es werden Septumanteile in Richtung der Herzbasis erregt. Die anschließend positive R-Zacke stellt die Depolarisation des Ventrikelmyokards dar. Zum Abschluss folgt die negative S-Zacke, welche das Ende des Ventrikelkomplexes darstellt. Die Dauer des QRS-Komplexes soll 100 ms nicht überschreiten. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes zeigt sich bei kompletten oder inkompletten Schenkelblöcken. (9)

1.5.4 J-Punkt

Der J-Punkt zeigt die Stelle vom Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke und sollte an einer Nulllinie liegen. (9)

1.5.5 ST-Strecke

Die ST-Strecke verläuft an einer sogenannten Nulllinie oder isoelektrischen Linie und entspricht der Plateauphase des Aktionspotentials der Myokardzellen. Die ST-Strecke beginnt am J-Punkt und endet mit dem Beginn der T-Welle. ST-Hebungen bzw. ST-Senkungen über 0,1 mV werden als bedeutsam bewertet. (9)

1.5.6 T-Welle und U-Welle

Die T-Welle beschreibt die Erregungsrückbildung des Ventrikels. Verhält sich die T-Welle gegensätzlich zum QRS-Komplex, so nennt man das „diskordant“. Die T-Welle zeigt sich in den meisten Ableitungen entsprechend dem QRS-Komplex po-

sitiv. In den Ableitungen I, II, aVL, aVF und V2–V6 zeigt sich die T-Welle physiologisch positiv. In der Ableitung aVR sind T-Wellen normalerweise negativ. (9)

1.5.7 QT-Zeit

Die QT-Zeit bezeichnet die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes als Zeichen der Ventrikel-erregung bis zur Repolarisation der beiden Kammern. Sie ist abhängig von der Herzfrequenz. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit sollte zwischen 350 und 440 ms liegen. Eine Verlängerung der QT-Zeit tritt bei Antiarrhythmika-Einnahme, Elektrolytstörungen (Hypokalziämie), entzündlichen Herzerkrankungen (Myokarditis, Perikarditis) oder Schenkelblöcken auf. Eine Verkürzung zeigt sich bei Hyperkalziämie, Digitalisintoxikation oder bei Sympathikusaktivierung (Fieber, Hyperthyreose). (9)

1.6 EKG-Befund zur Diagnostik des VHF

Im EKG ist eine absolute Arrhythmie anhand unregelmäßiger RR-Intervalle, fehlender sich wiederholender P-Wellen und unregelmäßiger Aktivierungen des Vorhofs (< 200 ms) erkennbar. Flimmerwellen sind gekennzeichnet durch eine flimmerförmige Bewegung der isoelektrischen Linie, am deutlichsten zu sehen in Ableitung V1 aufgrund von raschen ungerichteten Reizentwicklungen im Vorhof. Die Kammerkomplexe sind meist schmal. Von einer Tachyarrhythmia absoluta spricht man bei häufigen Überleitungen mit Kammerfrequenzen > 100/min. Bei seltenen Überleitungen mit Kammerfrequenzen < 60/min wird eine Bradyarrhythmia absoluta diagnostiziert. (3,9,13)

1.7 Tachykarde Herzrhythmusstörungen

Die Einteilung von tachykarden Rhythmusstörungen hängt von der Frequenz, dem Ursprung und dem Entstehungsmechanismus ab. Es werden supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen unterschieden. (3)

<i>Supraventrikuläre Tachykardien</i>	<i>Ventrikuläre Tachykardien</i>
Supraventrikuläre Extrasystolen	Ventrikuläre Extrasystolen bzw. nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien
Sinustachykardie	Anhaltende ventrikuläre Tachykardien
AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT)	Torsade-de-Pointes-Tachykardie
Vorhofflimmern	Kammerflattern
Vorhofflattern	Kammerflimmern
AV-Reentry-Tachykardie bei akzessorischer AV-Leitungsbahn	

Tabelle 5: Einteilung von tachykarden Rhythmusstörungen (3)

1.8 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern zählt zu den supraventrikulären tachykarden Rhythmusstörungen mit unkoordinierter elektrischer Aktivierung des Vorhofs und daraus folgender ineffektiver Vorhofkontraktion und arrhythmischer Überleitung auf die Kammern. (7)

1.8.1 Prävalenz

Es handelt sich um die häufigste tachykarde Rhythmusstörung, die Prävalenz steigt mit dem Alter (bei 70-Jährigen auf bis zu 15 %). Das Lebenszeitrisiko von heute 55-Jährigen beträgt etwa 30 %. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns liegt derzeit in den westlichen Industriestaaten bei 1,5–2 %. In Österreich leiden ca. 150.000 bis 200.000 Patient*innen an VHF. (8)

1.8.2 Ätiologie und Risikofaktoren

In ca. 15 % der Fälle besteht ein primäres VHF ohne strukturelle Herzerkrankung (Lone Atrial Fibrillation), gelegentlich wird auch eine familiäre Disposition beschrieben. Sekundäres VHF tritt in ca. 85 % der Fälle aufgrund von kardialen (Myokarditis, Klappenventien, koronare Herzerkrankung, chronische Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien) oder extrakardialen Erkrankungen (Hyperthyreose, arterielle Hypertonie, Lungenembolie, COPD; Herztrauma, alkoholtoxisch oder medikamen-

tös-toxisch) auf. Vorhofflimmern ist mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. (7)

1.8.3 Mechanismen

Es wird vermutet, dass ein komplexes Zusammenspiel von Aktivität in den Vorhöfen und Pulmonalvenen und den Mikro-Reentry-Mechanismen Auslöser von Vorhofflimmern ist. Es kann gleichzeitig an verschiedenen Stellen vorhanden sein. Das Alter stellt den stärksten Risikofaktor für Vorhofflimmern dar, Alterungsprozesse führen zur Degeneration von Arbeitsmyokardzellen und Schrittmacherzellen. Die erhöhte Vorhoffrequenz wird durch den AV-Knoten gedrosselt, wodurch das Vorhofflimmern klinisch häufig symptomarm bleibt. Neben Palpitationen mit schwankender Druckamplitude oder Tachykardie können aufgrund der fehlenden Synchronität zwischen Vorhof und Kammer jedoch auch Symptome einer Herzinsuffizienz hervorgerufen oder verschlimmert werden. Durch Bedingungen einer turbulenten Strömung im linken Vorhof bei ineffektiver Kontraktion wird auch eine Thrombenbildung begünstigt, was zu einem erhöhten Risiko für Thromboembolien führt. (3,4,8)

1.8.4 Einteilung

Es kann zwischen verschiedenen Arten von Vorhofflimmern unterschieden werden. Unterscheidungsmerkmal ist dabei die Dauer des Auftretens: von einzelnen und kurz andauernden Attacken bis hin zu länger dauernden Anfällen. Sollte ein unregelmäßiger Puls getastet werden, ist zur Diagnose des Vorhofflimmerns eine EKG-Dokumentation notwendig, um insbesondere zerebrale Komplikationen zu verhindern. (8)

- **Neu aufgetretenes VHF bei Erstdiagnosestellung**
- **Paroxysmales VHF** zeigt sich selbstlimitierend und endet meist nach 48 Stunden, kann aber auch bis zu sieben Tage anhalten. Es kann im Lauf der Zeit in eine persistierende Form übergehen.
- **Persistierendes VHF:** Die Flimmerepisode dauert länger als sieben Tage, konvertiert spontan oder wird durch Kardioversion beendet.

- **Langanhaltendes persistierendes VHF:** Durchgehendes VHF für mehr als zwölf Monate. Je länger ein VHF andauert, desto schlechter sind die Aussichten einer Rhythmuskontrolle.
- **Permanentes VHF:** Das VHF liegt dauerhaft vor und ist bei Patient*innen sowie bei Ärzt*innen bekannt. Dies ist die häufigste Form, die bei 40 bis 50 % der Patient*innen auftritt. (8)

1.8.5 Klinische Merkmale des Vorhofflimmerns

Die klinische Präsentation kann asymptomatisch oder symptomatisch verlaufen. Die Symptome reichen von Palpitationen, Müdigkeit, Atemnot mit Brustschmerz und Engegefühl über geringe Belastungstoleranz und Schwindel bis hin zu Synkopen bei Hypotonie. (7,8)

In Abhängigkeit von Vorerkrankungen, Kammerfrequenz und körperlicher Belastung ist die Symptomatik häufig gering (bei permanentem Vorhofflimmern) bis deutlich (bei paroxysmalem Vorhofflimmern) ausgeprägt oder als symptomatische Pause bis zum Wiedereinsetzen des Sinusrhythmus spürbar. Durch turbulente Verwirbelungen im linken Vorhof bei unzureichender Kontraktion steigt das Thromboembolierisiko deutlich an. Thromboembolien zeigen sich in ca. 80 % der Fälle zerebral. (7,8)

1.8.6 EHRA-Score

Die European Heart Rhythm Association (EHRA) entwickelte einen Score, um VHF-assoziierte Symptome schnell zu erheben. (8)

<i>Stadium</i>	<i>Schwere der Symptome</i>
EHRA 1	Keine Symptome
EHRA 2a	Leichte Symptome, Tagesablauf ist nicht eingeschränkt
EHRA 2b	Leichte Symptome, Tagesablauf ist nicht eingeschränkt, die Patient*innen fühlen sich jedoch durch die Symptome gestört
EHRA 3	Schwere Symptome, Tagesablauf eingeschränkt
EHRA 4	Massive Symptome, normaler Tagesablauf ist nicht mehr möglich

Tabelle 6: Klassifikation der Symptome, die sich bei VHF zeigen (8)

1.8.7 4S-AF-Schema

Zur strukturierten Charakterisierung von VHF steht das 4S-AF-Schema der ESC-Guidelines für Vorhofflimmern zu Verfügung. Es werden vier Schwerpunkte zu einer strukturierten Charakterisierung beschrieben, die im Hinblick auf die Behandlung und Prognose von VHF wichtig sind. (8)

- **Schlaganfallrisiko:** Beurteilung mit Hilfe des CHA₂DS₂-VASc-Scores
- **Schweregrad der Symptome:** Beurteilung mit Hilfe der EHRA-Klassifikation
- **Schweregrad der Belastung durch Vorhofflimmern:** Zeitliches Auftreten des Vorhofflimmerns
- **Schweregrad des Substrates:** Klinische Bewertung mit Hilfe von Risikoscores und bildgebender Beurteilung

1.8.8 Komplikationen

Bei Patient*innen mit Vorhofflimmern ist das Schlaganfallrisiko fünffach höher als bei Personen ohne Vorhofflimmern. Es kommt zu Thrombenbildung im linken Vorhofohr. Diese Thromben gelangen in den systemischen Kreislauf und führen zu thromboembolischen Ereignissen im Gehirn, in den Extremitäten oder in den Organen. Des Weiteren besteht aufgrund der langen Tachykardieepisoden und desynchronisierter Vorhof- und Ventrikelaktivität ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Durch diese langandauernden Tachyarrhythmien kommt es zu einem atrialen Remodelling und einer Fibrosierung mit Entwicklung einer Myopathie. (7)

Studien zeigten bei Patient*innen mit COVID-19-Infektionen, die hospitalisiert und auf Intensivstationen in Betreuung waren, eine hohe Prävalenz von venösen und arteriellen thromboembolischen Ereignissen. Das gehäufte Auftreten von mikrothromboembolischen Geschehen lässt sich auf die systemische Entzündung, die Endotheldysfunktion und Hyperkoagulabilität aufgrund von subzellulären Veränderungen zurückführen. (22,23,71)

1.8.8.1 Mechanismen zur Thromboembolie-Entstehung

Der häufigste Entstehungsort für intraatriale Thromben ist das linke Herzohr. Dieses legt sich als Teil des linken Vorhofs dem linken Ventrikel an der Oberseite an. Aufgrund des Remodellings und der Dilatation des linken Vorhofs mit dem linken Herzohr als Folgeerscheinung von Vorhofflimmern kommt es zu einem erhöhten Risiko von Thromboembolien. Ein langsamer Blutfluss fördert zudem die Koagulation. (3,4)

Die **Virchow-Trias** beschreibt drei Faktoren, die eine Thrombose verursachen:

- Veränderung der Gefäßwand (Verletzungen oder Fehlfunktionen des Endothels der Blutgefäßwand)
- Hämodynamische Veränderungen (Verminderte Strömungsgeschwindigkeit, Stase, Turbulenzen)
- Veränderung der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität des Blutes)

1.8.8.1.1 CHA₂DS₂-VASc-Score

Um das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmerpatient*innen abschätzen zu können, wurde der CHA₂DS₂-VASc Score unter Berücksichtigung von sieben Risikofaktoren entwickelt. Bei Patient*innen mit einem Wert von ≥ 1 (männlich) oder ≥ 2 (weiblich) ist eine orale Antikoagulation mittels direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) oder Vitamin-K-Antagonisten (VKA) indiziert. Bei einem Wert von 1 besteht momentan die Empfehlung zu einer Thromboembolie-Prophylaxe mittels oraler Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKs). (8)

<i>Risikofaktoren und Definitionen</i>		<i>Punkte</i>
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion oder hypertrophe Kardiomyopathie	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A	Alter 75 Jahre oder älter	2
D	Diabetes-mellitus-Behandlung mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin oder Nüchtern-Blutzucker > 125 mg/dl (7 mmol/l)	1
S	Frühere thromboembolische, ischämische Schlaganfälle, TIA oder Thromboembolien	2

V	Gefäßerkrankungen, koronare Herzerkrankungen, vorausgegangener Myokardinfarkt, periphere arterielle Erkrankung oder Plaque in der Aorta	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1
<i>Maximale Punktezahl</i>		9

Tabelle 7: CHA₂DS₂-VASc-Score: ESC Pocket Guidelines, Diagnose und Behandlung von VHF (8)

1.8.8.1.2 HAS-BLED-Score

Der Aspekt der Schlaganfallverhinderung ist unter der Therapie mit DOAKs oder Vitamin-K-Antagonisten deutlich stärker ausgeprägt als das Risiko einer intrakraniellen Blutung. Zur Beurteilung des Blutungsrisikos wird der HAS-BLED-Score verwendet.

<i>Risikofaktoren und Definitionen</i>		<i>Punkte</i>
H	Arterielle Hypertonie, systolischer Blutdruck > 160 mmHg	1
A	Nierenerkrankungen oder Lebererkrankungen (Dialyse, Transplantation, Kreatinin > 2,26 mg/dl, Zirrhose oder Bilirubin > 2x normal, mit AST/ALT/AP > 3x normal)	jeweils 1 Pt.
S	Frühere ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle	1
B	Schwere Blutungen oder Anämie oder Thrombozytopenie in der medizinischen Vorgeschichte	1
L	Labiler INR	1
E	Alter > 65 Jahre	1
D	Medikamente, die zu Blutungen führen können (Aspirin, Clopidogrel, NSAR), übermäßiger Alkoholkonsum	1

Tabelle 8: Klinische Risikofaktoren im HAS-BLED-Score (8)

1.8.9 Therapie des Vorhofflimmerns

Bei etwa 60 % der akuten Vorhofflimmerarrhythmien kommt es innerhalb von 16 Stunden nach Symptombeginn zu einem spontanen Umspringen in einen Sinusrhythmus. (7,8)

Mit dem Therapieschema „ABC“ (Avoid Stroke, Better Symptom Control, Comorbidities) steht ein umfangreicher Behandlungspfad lt. aktuellen ESC-Leitlinien zur Verfügung. Bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 2 (bei männlichen Patienten) bzw. 3 (bei weiblichen Patienten) sollte eine orale Antikoagulation in jedem Fall erfolgen. Eine Reevaluierung nach vier bis sechs Monaten sollte bei einem initial niedrigen Schlaganfallrisiko vorgenommen werden. Die Erhebung des HAS-BLED-Scores sollte zu Therapiebeginn bei allen Patient*innen durchgeführt werden. Bei einem HAS-BLED-Score > 2 wird eine engmaschige Kontrolle empfohlen. Die orale Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) steht aufgrund ihrer Effektivität und einfachen Anwendung an erster Stelle der medikamentösen Therapien. Bei einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sollte eine INR (International Normalized Ratio) von 2,0–3,0 angestrebt werden. (8)

A	Antikoagulation (Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter Berücksichtigung des CHA ₂ DS ₂ -VASc-Scores)
B	Bessere symptomatische Therapie
C	Charakterisierung/Identifikation und Therapie von Risikofaktoren

Tabelle 9: ABC-Therapieschema (8)

Bei moderater bis schwerer Mitralstenose oder wenn eine mechanische Herzklappe vorliegt spricht man von einem valvulären Vorhofflimmern. Die Therapie erfolgt mit oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp. DOAKs sind in diesem Fall kontraindiziert. Bei einer Kontraindikation von Antikoagulantien ist ein Verschluss des linken Vorhofohrs als Therapieoption zu nennen. Hierzu wird ein Metallschirmchen mittels Katheter über die rechte Vena femoralis eingebracht. (8)

1.8.9.1 Elektrische Kardioversion

Eine frühe elektive Kardioversion bei Patient*innen mit persistierendem Vorhofflimmern sollte angestrebt werden, da der Sinusrhythmus umso länger anhält, je früher eine Kardioversion durchgeführt wird. Die elektrische Kardioversion (R-Zacken-getriggert im EKG) mit einer Energiedosis von 50–360 Joule (biphasisch) in intravenöser Analgosedierung mit Propofol ist bei instabilen Patient*innen mit drohendem kardiogenen Schock oder Versagen der medikamentösen Rhythmuskontrolle indiziert. Der Serumkaliumspiegel muss in der Norm (3,6–5,2 mmol/l) sein. Bei hämodynamisch stabilen Patient*innen kann eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion angestrebt werden. Die medikamentöse Therapie verbessert die Effektivität der elektrischen Kardioversion. (32,33,58)

1.8.9.2 Interventionelle Verfahren (Katheterablation)

Die Ablationstherapie ist in frühen Phasen von Vorhofflimmern (d. h. bei paroxysmalem und erstdiagnostiziertem VHF) möglich. Sie stellt eine sichere und effektive Alternative zur Rhythmustherapie mit Antiarrhythmika dar. Ektoper Herde im Bereich einer Pulmonalvene können somit eliminiert werden. Durch das Fortschreiten und das atrialen Remodelling aufgrund der steigenden Anzahl der Vorhofflimmerepisoden zeigt eine Ablationstherapie bei persistierendem oder langanhaltend persistierendem VHF eine geringere Wirksamkeit. Den wichtigsten klinischen Nutzen der Katheterablation stellt die Reduktion der arrhythmiebedingten Symptome dar. Die Dilatation des linken Vorhofs, die Dauer der Erkrankung, das Patientenalter und Vorerkrankungen mit Nierenfunktionseinschränkung sind Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Katheterablation. (8,34)

Als weitere Empfehlung in der Behandlung des Vorhofflimmerns stehen die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Adipositas, Rauchen, Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität, obstruktives Schlafapnoesyndrom) und die Therapie der Grunderkrankungen im Vordergrund. (8,35)

1.9 COVID-19

COVID-19 ist eine Infektionserkrankung, die durch das SARS-Coronavirus 2 verursacht wird. Den ersten bestätigten Fall gab es Ende 2019 in Wuhan (China). Das Virus breitete sich schnell auf andere Länder auf der ganzen Welt aus und es kam zu einer rapid steigenden Anzahl von Lungenentzündungen unklarer Genese. Aufgrund dieser schnellen Ausbreitung und durch eine als hoch klassifizierte Mortalität wurde COVID-19 im März 2020 durch die WHO als Pandemie eingestuft. Mit 5. Mai 2023 wurde die globale Notlage vorerst für beendet erklärt. (18)

1.9.1 Erreger und Aufbau von Coronaviren und SARS-CoV-2

Coronaviren sind einzelsträngige RNA-Viren mit positiver Polarität. Sie können in vier Gattungen unterteilt werden: α , β , γ , δ . Alpha- und Beta-Coronaviren können nur Menschen und andere Säugetiere infizieren. SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2), SARS-CoV und MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) gehören zur Familie der β -Coronaviren. Erkältungsviren (Human Coronavirus, HCoV) zählen zu den α -Coronaviren. Coronaviren verursachen beim Menschen vorwiegend milde Erkältungssymptome, es kann aber auch zu schweren Atemwegserkrankungen kommen. Eine Tröpfcheninfektion mit Mensch-zu-Mensch-Übertragung steht bei SARS-CoV-2 im Vordergrund. Bei diesem Coronavirus-Typ ist eine Inkubationszeit von durchschnittlich 5 Tagen mit einer Spannbreite von 3–14 Tagen beschrieben. (18,19,28)

Coronaviren bestehen aus vier membranständigen Strukturproteinen. Das Spike-Protein dient der Bindung an die Wirtszelle. Mit Hilfe dieses Proteins bindet SARS-CoV-2 an das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2). Das Hüllprotein (Envelope-Protein) dient dem Zusammenbau der viralen Partikel und das Matrix-Protein der Strukturgebung. Das Hüllprotein und das Matrixprotein sind für den Zusammenbau viraler Partikel sowie für die Ausschleusung aus der Wirtszelle von großer Bedeutung. Das Nukleokapsid-Protein bildet gemeinsam mit dem Genom das Nukleokapsid. Das Hüllprotein kann überdies als Ionenkanal für die Auslösung von akuten Entzündungsreaktionen mit Zytokin- und Interleukin-Freisetzung tätig sein. (20,27,38)

1.9.2 Pathogenese und Mechanismus der Virusinvasion

Der relevante Rezeptor für das Coronavirus ist das Enzym ACE2. Das Virus bindet mit dem Spike-Protein an diesen Rezeptor in den oberen Atemwegen. In der Lunge kommt es über die Pneumozyten Typ 2 zu einer Schädigung des Alveolarepithels. Es zeigte sich eine Assoziation von ACE2 mit Interleukin-5 (IL-5) was den Entzündungsprozess erklärt. Es kommt zu diffusen Schädigungen der Lungenbläschen, zur Bildung von Blutgerinnseln in den Kapillaren der Lunge sowie zur Ausbildung einer Lungenfibrose. (20,27)

Der virale Vermehrungszyklus wird in verschiedene Phasen unterteilt:

- Anheftung
- Penetration
- Biosynthese
- Reifung
- Freisetzung

Viruspartikel erkennen bestimmte Rezeptormoleküle an der Zytoplasmamembran der Wirtszelle und binden sich daran (Anheftung). Die Rezeptorauswahl ist entscheidend für die Affinität zu unterschiedlichen Organen. Danach kommt es durch Membranfusion oder Endozytose zu einem Eindringen in die Wirtszelle. Nach Freisetzung des Virusinhaltes in der Wirtszelle erfolgt die Replikation der viralen RNA (Biosynthese). Im Anschluss werden neue Viruspartikel gebildet (Reifung) und es kommt zur Freisetzung. (20)

1.9.3 SARS-CoV-2-Varianten

Zu Beginn der Pandemie waren Virusvarianten noch selten, mittlerweile sind solche aber weltweit vorherrschend. Die WHO klassifiziert zwei Varianten: einerseits Varianten unter Beobachtung (Variant of Interest, VOI) mit genetischen Veränderungen, die Fälle oder Cluster in mehreren Ländern verursachen; andererseits besorgniserregende Varianten (Variant of Concern, VOC) mit genetischen Veränderungen, die sich auf die Übertragbarkeit, die erhöhte Virulenz, die Effektivität von Gegenmaßnahmen, diagnostischen Nachweismethoden, Impfstoffen bzw.

Therapiemöglichkeiten negativ auswirken können und dadurch von globaler Bedeutung sind. (21)

Die WHO hat derzeit fünf SARS-CoV-2-Varianten als VOC kategorisiert und mit griechischen Buchstaben in der Reihenfolge ihrer Entdeckung bezeichnet: Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omikron (Letztere ist die seit dem Frühjahr 2022 vorherrschende Variante). Durch Mutationen im Zeitverlauf entstehen weitere Virussubvarianten, welche zu veränderten viralen Eigenschaften führen können. (21)

1.9.3.1 Omikronvariante

Die Omikronvariante weist mehr als dreißig Mutationen im Spike-Protein auf. Durch die Stärkung der Bindung an den ACE2-Rezeptor zeigt sich ein erhöhtes Übertragungsrisiko gegenüber der Deltavariante, aber eine geringere Virulenz. Die Replikation findet eher im oberen Respirationstrakt statt. Auffallend ist zudem eine geringere Immunität nach Impfung oder Infektion. Mit Omikron kommt es häufig zu Durchbruchinfektionen und Reinfektionen. Nach dreifacher Impfung zeigen immungesunde Menschen dennoch einen guten Schutz vor schweren Erkrankungen. Auch hat sich im Verlauf eine abgeschwächte Wirksamkeit neutralisierender monoklonaler Antikörper (mAK) gezeigt. (10,11)

1.9.3.1.1 Übertragungswege

SARS-CoV-2 kann auf drei Übertragungswegen von Mensch zu Mensch gelangen und im Falle einer Infektion zu einer COVID-19-Erkrankung führen. Die direkte Aerosolübertragung mit virushaltigen Partikeln erfolgt hauptsächlich beim Sprechen, Singen, Husten, Atmen oder Niesen aus dem Respirationstrakt. Diese Aerosole können über die Schleimhaut aufgenommen werden und zu einer Infektion führen. Eine Tröpfcheninfektion ist ebenso möglich, jedoch seltener: Die Übertragung setzt einen weitaus geringeren Abstand zur Infektionsquelle voraus, da größere Partikel in der Luft rasch auf den Boden absinken. Die zugehörigen Aerosole verbleiben hingegen über einen längeren Zeitraum in der Luft, sodass es durch aerogene Übertragungswege in geschlossenen, unbelüfteten Innenräumen zu Infektionen kommen kann. Die Übertragung bei Kontakt mit einer kontaminierten Oberfläche hat eine deutlich geringere klinische Relevanz als die beiden soeben

genannten Transmissionswege. Infizierte sind in den ersten zwei Tagen hoch ansteckend, obwohl sie noch keine Symptome zeigen. Eine Weiterübertragung kann durch Isolationsmaßnahmen erheblich reduziert werden. (17,18,29)

1.9.3.1.2 Inkubationszeit

Die Inkubationszeit beschreibt den Zeitraum vom Eindringen des Krankheitserregers in den Körper bis zum Auftreten von ersten Symptomen. Bei SARS-CoV-2-Infektionen beträgt die Inkubationszeit durchschnittlich 4 bis 6 Tage, wobei je nach Virusvariante Zeiträume zwischen 2 und 14 Tagen beobachtet werden konnten. Unter Infektiosität versteht man die Fähigkeit eines Pathogens, einen Wirtsorganismus zu infizieren. Sie ist kurz vor oder mit dem Auftreten erster Krankheitssymptome am höchsten. Die Replikation der Viruspartikel findet beim SARS-CoV-2-Erreger im oberen Respirationstrakt statt. (17,29)

1.9.3.1.3 Symptome

SARS-CoV-2-Infektionen können variable Ausprägungen zeigen. Sie können sowohl asymptomatisch verlaufen als auch mit grippeähnlichen Symptomen einhergehen. Bei Infektionen der oberen Atemwege kommt es zu Fieber, Müdigkeit, Muskelschmerzen, trockenem Husten, Halsschmerzen, laufender Nase und Kopfschmerzen. Begleitende Symptome im Verdauungstrakt sind meist Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall. Es wurden auch Störungen des Geruchs- und/oder Geschmackssinns beobachtet. Einige Patient*innen entwickelten aufgrund der diffusen alveolären Schädigung schnell respiratorische Defizite mit Hypoxie, schweren ARDS-Verläufen und anschließendem Multiorganversagen. (17)

Menter et al. gibt einen Überblick über die postmortalen Befunde bei COVID-19-Infektionen. Die histopathologischen Ergebnisse zeigten mikrovaskuläre Schädigungen und endotheliale Dysfunktionen, die zu einer Vasokonstriktion mit Ischämie der Organe, zu Entzündungen mit Ödemen sowie Gerinnungsstörungen und akutem Nierenversagen führten. Die COVID-19-bedingte Endotheliitis wies eine systemische Beeinträchtigung der Mikrozirkulation in unterschiedlichen Gefäßen auf. (14)

Höheres Lebensalter, erhöhter SOFA-Score und ein D-Dimer > 1 µg/ml bei stationärer Aufnahme zeigten sich als Risikofaktoren für die Sterblichkeit an COVID-19. Als weitere Risikofaktoren wurden eine vorbekannte koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und Bluthochdruck angegeben. Bei schweren Verläufen wurden ein hoher D-Dimer-Spiegel und verlängerte Thrombinzeiten beobachtet. Der Anstieg der Serum-D-Dimer-Konzentration weist auf das Auftreten von Thrombosen im Lungengefäßgewebe und eine Fibrinolyse hin. (19,80)

Bei Infektionen mit der Omikronvariante kam es häufiger zu Halsschmerzen und seltener zu Geschmacks- und Geruchsverlust. Wie eine Bildgebung zeigte, fand die Virusreplikation im Naso- und Oropharynx-Raum, in den Tonsillen sowie den zervikalen Lymphknoten statt. Infektionen mit anderen Varianten zeigten einen stärkeren Befall der Lunge. Die Omikronvariante zeigt ein erhöhtes Übertragungsrisiko bei gleichzeitig geringerer Virulenz. Eine immunevasive Eigenschaft zeigt sich hauptsächlich bei nur zweifach Geimpften oder ungeimpften Genesenen. (10,11,12)

1.9.4 Schweregrade einer COVID-19-Infektion

Kritischer Verlauf	Akutes respiratorisches Atemwegssyndrom, septischer Schock und/oder Multiorganversagen (Hyperinflammationssyndrom) mit der Notwendigkeit einer Unterstützung der Beatmung oder Gabe von Vasopressoren
Schwerer Verlauf	Sauerstoffsättigung < 90 % bei Raumluft, Atemfrequenz > 30/min, Oxygenierungsindex (PaO ₂ /FiO ₂) < 300 mmHg, Zeichen einer Pneumonie mit Dyspnoe und Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz
Moderater Verlauf	Respiratorische Symptomatik mit SpO ₂ noch > 90 % bei Raumluft und Zeichen einer leichten Pneumonie mit Fieber, Husten, Dyspnoe, Tachypnoe
Milder Verlauf	Positiver Virusnachweis ohne Zeichen auf Hypoxämie, Kurzatmigkeit oder Dyspnoe.

Tabelle 10: Schweregrade einer COVID-19-Infektion (36)

1.9.5 COVID-19-Therapie

Derzeit gibt es zwei Therapieansätze zur medikamentösen Behandlung von COVID-19-Patient*innen. Antivirale Medikamente sollen das Eindringen und die Vermehrung von Viren verhindern und die immunmodulatorische Therapie soll auf die körpereigene Abwehrreaktion hinzielen. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der COVID-19-Infektion. Bei geringen Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz ist die Gabe von Sauerstoff der erste Schritt. Bei schwerer Hypoxämie mit einer SpO₂ < 90 % bei 2–4 l Sauerstoff, einer Atemfrequenz > 25–30/min, einem systolischen Blutdruck ≤ 100 mmHg und einer Laktaterhöhung sollte die umgehende Verlegung in eine Intensivstation in Betracht gezogen werden. (18)

In einer retrospektiven Kohortenstudie in Amerika, in die 24 856 Patient*innen eingeschlossen waren, zeigte die Remdesivirtherapie ein um 17 % geringeres Mortalitätsrisiko. Auch in weiteren Kohortenstudien mit 3500 bzw. 7000 Patient*innen, die eine High-Flow-Sauerstofftherapie oder eine nicht-invasive oder mechanische Beatmung erhielten, wurde ein um 19 bis 30 % reduziertes Mortalitätsrisiko festgestellt. (75,76)

1.9.5.1 Antivirale Therapie

Paxlovid (Nirmatrelvir + Ritonavir)

Durch Nirmatrelvir kommt es zur Hemmung der viralen Protease, wobei die Kombination mit Ritonavir zu einer Wirkverstärkung führt. Eine Therapie ist bei erwachsenen COVID-19-Patient*innen mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf, bei Personen mit eingeschränktem Impfschutz und/oder einem Alter > 65 Jahren empfohlen. Die Gabe sollte innerhalb der ersten fünf Tage nach Symptombeginn erfolgen. Die Dosierung von Nirmatrelvir/Ritonavir beträgt 300 mg + 100 mg 2-mal täglich p. o. über 5 Tage. Die Behandlung mit dem Präparat führte zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und zu einem um 19 % geringeren Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung. (17,42,73)

Kontraindikationen und Wechselwirkungen

Eine Gabe ist bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30mL/min) und bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) nicht zu empfehlen. Aufgrund des hohen Wech-

selwirkungspotentials mit bestehender Medikation ist dieser Aspekt vor Therapiebeginn zu überprüfen. Ritonavir wirkt durch seinen CYP-3A4-Inhibitor als pharmakologischer Booster und kann die Dauermedikation mit z. B. Statinen und oralen Antikoagulantien beeinflussen. Bei einer bestehenden immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin, Tacrolimus oder Everolimus kann es zum Anstieg der Konzentration dieser Substanzen kommen. Als sicherere Therapieoption können Heparine gesehen werden. (17,40,42,43)

Remdesivir (Veklury®)

Remdesivir wirkt als Hemmer der viralen RNA-Polymerase und wurde zur Therapie bei Infektionen mit dem Ebolavirus entwickelt. Es kommt zur Störung der Produktion von viraler RNA und zur Verhinderung der Vermehrung von SARS-CoV-2 in Zellen. Eine Therapie ist bei immunsupprimierten Patient*innen empfohlen, wenn keine wirksame Therapie mit monoklonalen Antikörpern verfügbar ist, und bei Patient*innen ohne Impfschutz. Die Gabe sollte innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn erfolgen. Die Dosierung von Remdesivir beträgt 200 mg i. v. an Tag 1 und 100 mg i. v. an den Tagen 2 und 3. Häufige Nebenwirkungen einer Remdesivir-Therapie sind Kopfschmerzen, Übelkeit, erhöhte Transaminasen und Hautausschlag. (17,39,43)

1.9.5.2 Immunmodulatorische Therapie

JAK-Inhibitoren

Baricitinib (Olumiant®) zählt zu den JAK-Inhibitoren, die zur Behandlung rheumatoider Arthritis entwickelt wurden und neuerdings auch bei schwerer oder kritischer COVID-19-Erkrankung eingesetzt werden. Sie wirken immunsuppressiv, entzündungshemmend und antiproliferativ. Es kommt zur Unterdrückung der Zytokinfreisetzung, zur Reduktion der ACE2-Expression und zu einer Verminderung der viralen Endozytose. Das Präparat wird lt. Leitlinien bei Patient*innen mit COVID-19-assoziiertes Pneumonie und Low-Flow-/High-Flow-Sauerstofftherapie oder nicht-invasiver Beatmung empfohlen. Bei einer Baricitinib-Therapie zeigten sich weniger Komplikationen mit nachfolgender invasiver Beatmung. In den USA ist der Einsatz von Baricitinib gegen COVID-19 gemäß Notfallzulassung bereits möglich. Eine Kombinationstherapie mit Tocilizumab sollte nicht erfolgen. Eine frühzeitige

Kombinationstherapie mit Dexamethason wird hingegen empfohlen. Baricitinib verkürzt die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Dauer der maschinellen Beatmung. Es führte zu keiner Zunahme von schwerwiegenden Komplikationen bei Infektionen mit SARS-CoV-2. Die empfohlene Dosierung von Baricitinib beträgt 4 mg/d p. o. bis zur Beendigung der Sauerstofftherapie oder zur Entlassung des Patienten/der Patientin bei Dosisreduktion auf 2 mg/d bei einer GFR < 60ml/min, schwerer Leberfunktionsstörung oder einem Alter \geq 75 Jahren. Die maximale Therapiedauer wird mit 14 Tagen angegeben. (17,42,43)

Nebenwirkungen

Mögliche Nebenwirkungen wie Infekte, Tuberkulose-Reaktivierung, HBV-Reaktivierung, Herpes-Reaktivierung, Neutropenie, Hyperlipidämien, Transaminasenerhöhung, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Thromboembolien traten vor allem bei länger dauernder Gabe auf. (17,42,43)

Systemische Glucocorticoide

Dexamethason wird bei schwerer oder kritischer Erkrankung unter Low-Flow-Sauerstofftherapie eingesetzt. Es wirkt entzündungshemmend, antiproliferativ und immunsuppressiv. Die Wirkung tritt über die Blockade der Synthese von inflammatorischen Proteinen sowie die Blockade von inflammatorischen Signalkaskaden ein. Systemische Kortikosteroide können sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Dexamethason besitzt eine sehr hohe Bioverfügbarkeit. Eine Gabe von 6 mg/d oral oder intravenös für bis zu zehn Tage bei respiratorischer Insuffizienz ist empfohlen. Klinische Studien zeigten keinen Nutzen von hochdosiertem Dexamethason (10–20 mg täglich) auf das 60-Tage-Überleben im Vergleich zur Standardtherapie (6 mg täglich). (42,43,76,82)

IL-6-Rezeptorblocker

Tocilizumab sollte bei schwerer oder kritischer Erkrankung verabreicht werden. Es erfolgt eine Bindung an IL-6-Rezeptoren und die Blockierung der Signaltransduktion. Interleukin-6 wirkt als proinflammatorisches Zytokin, welches an der T-Zell-Aktivierung sowie der Sekretion von Immunglobulinen und der Synthese von Akutphase-Proteinen beteiligt ist. Aufgrund der Blockade der Interleukin-6-Wirkung

kommt es zur Unterdrückung der Immunreaktion. Bei COVID-19-Infektionen ohne Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung sollte eine Therapie nicht erfolgen. Auch sollte keine Kombinationstherapie von Tocilizumab mit JAK-Inhibitoren durchgeführt werden. Eine Kombination aus Tocilizumab und Dexamethason konnte eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit bei COVID-19-Infektionen zeigen. Vor Beginn der Therapie sollte eine Untersuchung auf eine latente Tuberkulose erfolgen. In regelmäßigen Abständen sollte die Thrombozyten-Anzahl und die Nierenfunktionsparameter untersucht werden. Seit Anfang Dezember 2021 ist der Wirkstoff in der EU zugelassen und wird bei schweren SARS-CoV-2-Infektionen eingesetzt. (17,40,41)

1.9.5.3 Thromboembolieprophylaxe

Heparin kommt vor allem in den Mastzellen der Leber, der Lunge und der Darmmukosa sowie in den basophilen Granulozyten vor und dient als körpereigenes direktes Antikoagulans. Heparine werden nach ihrer molekularen Zusammensetzung in niedermolekulares Heparin (NMH) und unfraktioniertes Heparin (UFH) unterteilt. Unfraktioniertes Heparin hemmt die Faktoren IIa und Xa, aber auch IXa, XIa und XIIa. Die strukturellen Unterschiede haben unterschiedlichen Einfluss auf die antikoagulatorische Wirkung. Heparine verstärken die hemmende Wirkung von Antithrombin-III auf die Gerinnungsfaktoren Xa und IIa. Sie beschleunigen diese Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren um das 1000-Fache. (32,33)

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Das Thromboembolierisiko wird durch die Verabreichung von NMH deutlich reduziert. Zum Einsatz kommen Enoxaparin (Lovenox®), Dalteparin (Fragmin®) oder Nadroparin (Fraxiparin®). Bei niedermolekularen Heparinen kommt es aufgrund der Aktivierung und Verstärkung von Antithrombin-III zu einer überwiegenden Hemmung des Faktors Xa. Die gerinnungshemmende Wirkung kann auf die Pentasaccharidsequenz, welche im Heparinpolymer enthalten ist, zurückgeführt werden. NMH werden zur Initialtherapie und Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien eingesetzt. Es erfolgt keine Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, weshalb NMH parenteral verabreicht werden müssen. Nach subkutaner Gabe haben NMH eine sehr hohe Bioverfügbarkeit. Die Halbwertszeit ist aufgrund der geringe-

ren Interaktion mit Endothelzellen, mit Plasmamolekülen und zellulären Faktoren 2- bis 4-mal so lang wie bei unfraktioniertem Heparin. Die Halbwertszeit ist nicht dosisabhängig. Nach Metabolisierung in der Leber erfolgt eine renale Elimination. Die Dosierung von niedermolekularem Heparin erfolgt gewichtsadaptiert und ist vom verwendeten Wirkstoff abhängig. (32,33)

Zu den häufigsten Komplikationen einer SARS-CoV-2-Infektion zählen thromboembolische Ereignisse. In Studien konnte man die entzündungshemmenden und antiviralen Eigenschaften von Heparin beobachten. Heparin kann an Entzündungsproteine binden und die Funktion dieser Proteine hemmen. Diese können Interleukin-6 downregulieren und durch die Hemmung der Aktivität von Zytokinen kann der Entwicklung eines Zytokinsturms entgegengewirkt werden. Aufgrund der Bindung von Heparin an die SARS-CoV-2-Proteine kann eine virale Adhäsion und Replikation verhindert werden. Jedoch zeigten Studien keine signifikanten Vorteile in der therapeutischen Antikoagulationstherapie gegenüber der prophylaktischen Antikoagulation bei kritisch kranken hospitalisierten Patient*innen. Nicht-kritisch kranken hospitalisierten Patient*innen insbesondere mit erhöhtem D-Dimer-Spiegel wird eine therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin empfohlen, um das Risiko von Thromboembolien zu minimieren. Um das Blutungsrisiko zu beurteilen, sollte die Erhebung von Risikofaktoren mittels Scores erfolgen (37,49,50,67,70)

Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Aufgrund der renalen Elimination ist eine Gabe bei Niereninsuffizienz kontraindiziert. Blutungen können bei Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen aufgrund der Anhäufung von nicht metabolisierten Molekülen als unerwünschte Wirkungen auftreten. In seltenen Fällen kann es bei einer Heparintherapie zum Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) mit Abnahme der Thrombozytenzahl, verbunden mit einem erhöhten Thromboserisiko, kommen. Es werden zwei Typen unterschieden. Unter HIT I versteht man ein nicht-immunologisch vermitteltes Phänomen bei Heparinverabreichung durch Interaktion zwischen Thrombozyten und Heparin. Die schwerwiegendere Komplikation insbesondere bei Verabreichung von unfraktioniertem Heparin (UFH) stellt die HIT II dar. Es

kommt zur Bildung von Auto-Antikörpern gegen den Plättchenfaktor 4 und Heparin, wodurch eine Thrombozytenaggregation ausgelöst wird. Bei Auftreten einer HIT sollte die Behandlung sofort unterbrochen werden, einschließlich sämtlicher Heparin-Spülungen und Heparin-beschichteter Katheter. Eine Umstellung auf Argatroban (direkter Thrombininhibitor) ist anzuraten. Mögliche Alternativen wären auch Fondaparinux (indirekter Faktor-Xa-Hemmer) oder DOAK. Um eine HIT frühzeitig zu erkennen, ist eine Kontrolle der Thrombozyten sowohl bei UFH-Gabe als auch bei NMH-Gabe notwendig. Mit Hilfe des 4T-Scores kann die Wahrscheinlichkeit einer HIT II beurteilt werden. In die Berechnung werden die Anzahl der Thrombozyten, der zeitliche Verlauf des Thrombozytenabfalls, das Vorliegen von Thrombosen und andere Ursachen einer Thrombozytopenie miteinbezogen. Das Antidot Protamin wirkt bei NMH aufgrund der stärkeren Anti-Faktor-Xa-Aktivität schwächer. (32,33,85)

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche zu Vorhofflimmern und COVID-19-Infektionen

Meine Diplomarbeit stellt eine ausführliche Literaturrecherche unter Berücksichtigung der aktuellen Daten und Studien zu Vorhofflimmern und COVID-19-Infektionen in Bezug auf thromboembolische Ereignisse sowie entsprechenden Therapiemöglichkeiten dar. In diesem Bereich werden laufend neuen Erkenntnisse und Empfehlungen publiziert – es wurde versucht, so weit wie möglich den aktuellen Stand abzubilden.

Die Hauptquelle für diese Arbeit ist die medizinische Datenbank PubMed, ein hilfreiches und zeitsparendes Werkzeug für die Filterung und Durchsicht unzähliger relevanter Studien, vor allem der neuesten veröffentlichten. Es wurden aber auch diverse Fachzeitschriften, Bücher, Papers, Publikationen und die aktuellen Leitlinien für die Recherche herangezogen.

2.2 Strukturierung der Diplomarbeit

Der Aufbau der Arbeit erfolgte nach dem EMED-Schema. Mit der Einleitung wurden die Grundlagen der Erkrankungen erarbeitet und zusammengefasst. Im Anschluss entstand die Ausarbeitung der pathophysiologischen Vorgänge und der Therapiemöglichkeiten.

Zu den verwendeten Suchbegriffen der Recherche gehörten unter anderem „Vorhofflimmern“, „COVID-19“, „SARS-CoV-19-Infektionen“, „Thromboembolien“, „Hämodynamik“, „Endotheliale Aktivierung“, „Therapie VHF“ und „Therapie COVID-19“, „Antikoagulation“, „Antidot“, „DOAKs“, „Cumarine“, „Bridging“, „Heparine“.

Am Ende der Arbeit folgt eine Diskussion zu den erarbeiteten Ergebnissen und zukunftsweisenden Behandlungskonzepten.

3 Ergebnisse

Eine COVID-19-Infektion stellt in erster Linie eine respiratorische Erkrankung dar. Es wurde jedoch eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund von Thrombosen, ischämischen Schlaganfällen und kardialen Komplikationen beobachtet. Im Zusammenhang mit der COVID-19-Infektion zeigte sich das Vorhofflimmern mit einer Prävalenz von 15,8 bis 21,7 % als häufigste Herzrhythmusstörung. Die Verfügbarkeit von Angiotensin-Converting-Enzym 2 steigert bei Infektionen das Auftreten von Vorhofflimmerarrhythmien. Die Aufnahme von ACE2 nach der Bindung an das SARS-CoV-2 Virus unterdrückt die Bildung von kardioprotektivem Angiotensin 1-7. Über diverse pathophysiologische Wege gehören thromboembolische Ereignisse und disseminierte intravaskuläre Koagulopathien zu den Komplikationen einer Infektion. Die massiven Veränderungen auf subzellulärer Ebene tragen zum Auftreten von zahlreichen Risikofaktoren bei. (26,57,63)

- Erhöhte Zytokinfreisetzung
- Hyperkoagulopathie und Zytokinsturm im Rahmen eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms
- Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen mit mikrovaskulären Schäden
- Überaktivität des Renin-Angiotensin-Systems
- Verschlechterung der Hyperkoagulopathie aufgrund der Hypoxie
- Disseminierte intravasale Gerinnung und Ablagerung von Thrombozyten-Fibrin-Thromben im Gefäßsystem
- Erniedrigte Thrombozytenzahl
- Verlängerung der Prothrombinzeit, Anstieg des Fibrinogens und Erhöhung des von-Willebrand-Faktors
- Verminderte NO-Bioverfügbarkeit und Zunahme von vasokonstriktorischen Substanzen

3.1 Auswirkungen von COVID-19-Infektionen auf die Virchow-Trias

3.1.1 Endothelverletzung

Ein gesundes Endothel zeigt an seiner nicht-thrombogenen Oberfläche Eigenschaften, die die Hämostase aufrechterhalten. Das Endothel hält das Blut in einem flüssigen Zustand und kontrolliert Entzündungen und die Gefäßstrukturen. SARS-CoV-2 bindet an den ACE2-Rezeptor, welcher an den Endothelzellen exprimiert ist. Die Infektion führt zur Vermehrung von Entzündungszellen und zu Endothelschädigungen. Der von-Willebrand-Faktor ist ein Glykoprotein, das im Blutplasma, im subendothelialen Bindegewebe und in den Megakaryozyten vorkommt. Durch eine Endotheliitis kommt es zur Freisetzung großer Mengen des vWF. Seine wesentliche Funktion besteht in der Hämostase mit der Vermittlung der Adhäsion von Blutplättchen am subendothelialen Bindegewebe und an der Bindung mit dem Blutgerinnungsfaktor VIII. Hohe Spiegel an vWF zeigen eine Endothelschädigung oder Endotheldysfunktion an und verstärken die Aggregation von Blutplättchen an der geschädigten Stelle. Sie aktivieren die Gerinnungskaskade, um eine Thrombose zu veranlassen. Häufig sind hohe vWF-Spiegel auch bei Patient*innen mit ischämischen Herzerkrankungen und entzündlichen Gefäßerkrankungen beschrieben. Diese Komorbiditäten erhöhten das Risiko, an schweren COVID-19-Formen zu erkranken. Endothelentzündungen und Vasokonstriktionen führen zu einer Einengung des Gefäßlumens und verursachen dadurch einen erhöhten Strömungswiderstand. Die verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) hat ebenso thrombotische Auswirkungen. NO trägt aufgrund seiner gefäßerweiternden Wirkung zur endothelialen Homöostase bei. (16,17,24,26,74)

3.1.2 Hämodynamische Veränderungen

Aufgrund der Endothelverletzungen kommt es zu einer Strömungsverlangsamung oder Verwirbelung, die zu einer Stase des Blutes führen können. Unter physiologischen Bedingungen ist eine laminare Strömung im Gefäß vorherrschend. Gefäße mit großem Querschnitt bieten mehr Platz für einen schnelleren Blutstrom als kleine Blutgefäße. Verwirbelungen innerhalb des Gefäßes führen zu Endothelschädigungen und somit zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion kommt es zu einer Endothelentzündung und in weiterer Folge zu

einer Vasokonstriktion. Sie verringert den Blutfluss an den verletzten Gefäßwänden und zeigt sich in kleinen Gefäßwänden ausgeprägter. Verletzungen an den Alveolarkapillaren haben eine massive Stauung und die Bildung von Mikrothromben zur Folge. (15,46,49,54)

3.1.3 Hyperkoagulabilität

Aufgrund von Hyperinflammation und Hyperzytokinämie kommt es bei schweren COVID-19-Infektionen zu einem hyperkoagulierbaren Zustand. Die Störung der Hämostase und eine Veränderung der Hämodynamik zeigten sich aufgrund des Zytokinsturms mit stärkerer Thrombinbildung, Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation. Dies führt wiederum zur Auslösung der Gerinnungskaskade. Auch wurden hohe Werte für die Plasmaviskosität im Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen gemessen. (16,46,48)

Aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion kam es häufig zum Auftreten von kardiopulmonalen Komplikationen mit Hyperkoagulabilität und der therapeutischen Intervention mit Heparin. Bei kritisch kranken COVID-19-Patient*innen mit atemunterstützenden Maßnahmen zeigte sich eine höhere Prävalenz von Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT). Die zirkulierenden Thrombozyten-Immunkomplexe waren in ihrer Wirkung den HIT-Antikörpern ähnlich. Diese Immunkomplexe können ebenso prothrombotische Zustände hervorrufen. (86)

3.2 SARS-CoV-2-induzierte endotheliale Dysfunktionen

Eine SARS-CoV-2-Infektion verursacht signifikante Entzündungsreaktionen sowie eine Invasion vaskulärer Endothelzellen, welche zu einer endothelialen Dysfunktion führt. Es kommt zur Induktion der Interferonproduktion und der Sekretion von Interleukin, der Granulozytenaktivierung und der Stimulierung der Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor Alpha (TNF- α). Dadurch kommt es zur intravaskulären Hyperinflammation mit Veränderung der Angiogenese und der Blutgerinnung. Auch wurden bei COVID-19-Infektionen deutlich erhöhte von-Willebrand-Faktor-Spiegel und erhöhte D-Dimer-Werte beobachtet, welche auf eine anhaltende endotheliale Aktivierung und Schädigung hindeuten. (16,24,26,46,71)

Das bei einer COVID-19-Infektion auftretende Ungleichgewicht von endothelialen Schutzfunktionen führt zu einer zunehmenden Dysfunktion des Gefäßsystems und dem Auftreten von oxidativem Stress. Aufgrund der Menge an ACE2-Rezeptoren im Herz-Kreislauf-System kommt es zum vermehrten Eindringen von Viren in Lunge und Herz. Diese erhöhte ACE-Expression und eine massive Vasokonstriktion führen zu akuten Herzschädigungen mit Blutdruckentgleisungen und zu Atemwegserkrankungen. Bei vorbestehenden Herzerkrankungen wie koronarer Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen kommt es vermehrt zum Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen wie Myokardschäden, Myokarddysfunktionen und Arrhythmien. Ein vorbekannter Diabetes, arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankungen können als Hauptrisikofaktoren für schwere Verläufe identifiziert werden. Das Myokardinfarktisiko erhöhte sich aufgrund entzündungsbedingt induzierter Plaque-Rupturen erheblich. Durch die Freisetzung von prokoagulierenden und proinflammatorischen Zytokinen kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und thromboembolischen Komplikationen. Das Protein endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) wird in den Endothelzellen produziert. Der dadurch freigesetzte Botenstoff NO dient als gefäßschützender und -erweiternder Faktor. Aufgrund der endothelialen Dysfunktion kommt es zur verminderten NO-Bioverfügbarkeit und einer Steigerung an vasokonstriktorischen Substanzen wie Endothelin-1 oder Angiotensin II. (14,16,31,49,62,74)

Bei COVID-19-Patient*innen wurden erhöhte D-Dimer-Spiegel gemessen, dies weist auf das Auftreten von Thrombosen im Gewebe der Lungengefäße hin. Einen Anstieg sieht man in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Zytokinsturms und der Freisetzung von Interleukin 6 (IL-6), mit der ausgeprägten Virenlast im Blut und den Störungen in der Gerinnungskaskade. D-Dimer zählt zu den spezifischen Biomarkern für den Fibrinabbau. Die Erhöhung der D-Dimer-Spiegel stieg mit zunehmender Schwere von COVID-19-Infektionen an. Aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Komplikationen sollte für die Patient*innen eine umfangreiche Überwachungs- und Behandlungsstrategie erarbeitet werden. Der Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion und den vielfältigen Entzündungsmechanismen sollte in zukünftige Therapiestrategien miteinbezogen werden. (71,80)

3.2.1 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt bei der Blutdruckregulation eine entscheidende Rolle. Es wird bei einem Blutdruckabfall oder bei Reduktion des Flüssigkeitsvolumens aktiviert und führt zu einer Reninausschüttung aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere. Renin spaltet Angiotensinogen zu Angiotensin I. Mit Hilfe des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) kommt es zur Spaltung von Angiotensin I in Angiotensin II. Angiotensin II bindet am Angiotensin-Typ-1-Rezeptor (AT1R), dadurch kommt es zu Vasokonstriktion, Entzündung, Fibrose und Proliferation. ACE2 wandelt Angiotensin II in Angiotensin 1-7 um, dieses bindet am MAS-Rezeptor und wirkt vasodilatativ und entzündungshemmend. Das Ungleichgewicht der Wechselwirkungen zwischen ACE2 und dem RAAS trägt zu thromboembolischen Ereignissen bei. (4,6,55)

3.2.2 Angiotensin-Converting-Enzym 2

Das Enzym ACE2 kann in verschiedenen Organen wie Lunge, Herz, Niere und Darm vorkommen. Es wurden auch ACE2-Rezeptoren an Endothelzellen nachgewiesen. Eine Vermehrung der Viruszellen an den Darmepithelzellen und in den Nierenkanälchen wurde ebenso beobachtet. Das SARS-CoV-2-Virus benützt den ACE2-Rezeptor, um in die Zielzellen einzudringen. Durch die Störung der ACE2-Expression und die Überaktivierung von RAAS kommt es zur Vasokonstriktion und zur Erhöhung der Hyperkoagulabilität, was die Multiorgandysfunktion bei COVID-19-Patient*innen erklären könnte. (27,30,38,46,55)

3.3 Erhöhte Gefäßpermeabilität

Durch die Aktivierung des RAAS kommt es zum Auftreten eines Zytokinsturms, der zu einer erhöhten endothelialen Permeabilität führt. Die Freisetzung von Zytokinen beeinflusst die Verbindungsproteine und die Gerinnungsfaktoren. Eine Studie von Rauti et al. zeigte, dass fast 70 % (18 von 26) der SARS-CoV-2-Proteine die Struktur der endothelialen Barriere beeinträchtigen. Das Virusgenom kodiert viele Nichtstrukturproteine (NSP), welche Zytokine und Gerinnungsfaktoren freisetzen können. Auch konnte die Expression von Genen, welche für die Entzündungsreaktion relevant sind, festgestellt werden. (72,74)

Eine Übersichtsarbeit von Ambrosino et al. fasste die umfangreiche Menge an wissenschaftlichen Arbeiten zusammen und stellte ebenso das Auftreten von endothelialen Dysfunktionen im Rahmen einer COVID-19-Infektion als wichtigen Faktor in der Entstehung von thrombotischen Ereignissen dar. Eine Vielzahl an Biomarkern wie zum Beispiel der von-Willebrand-Faktor, gewebspezifische Plasminogenaktivatoren (tPA) und lösliches Thrombomodulin sind mit einem schlechten Outcome bei COVID-19-Infektionen assoziiert. Varga et al. berichtete einer Studie über direkten Folgen der Virusinfektion auf das Endothel und die daraus folgenden Schädigungen. Der Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion mit Entzündungen und dem auftretenden oxidativen Stress sollte in die Behandlung miteinbezogen werden. Derzeit konzentriert man sich in der Behandlung hauptsächlich auf die antivirale Therapie und die Therapie der Entzündung. (25,71)

3.4 COVID-19-Infektion und Vorhofflimmern

Vorhofflimmern zeigt sich häufig als Komplikation bei COVID-19-Infektionen. Ein vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmern wird aufgrund des prothrombotischen Zustandsbildes und des Auftretens von hämodynamischen Veränderungen begünstigt. Studien zeigten, dass diese pathophysiologischen Veränderungen mit endothelialer Dysfunktion und Veränderungen in der Gerinnungskaskade bei COVID-19-Infektionen mit einer Verschlechterung von Vorhofflimmerepisoden zusammenhängen. SARS-CoV-2 benutzt das Angiotensin-Converting-Enzym, um in die Zellen einzudringen und diese zu infizieren. Wesentliche Risikofaktoren für schwere Verläufe wurden bei Vorliegen von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und erhöhtem Alter beobachtet. Sowohl bei COVID-19-Infektionen als auch bei Vorhofflimmern kommt es zu gemeinsamen pathophysiologischen Vorgängen in Zusammenhang mit der Immunreaktion, den Entzündungsfaktoren und den Zytokinen. Patient*innen wiesen eine erhöhte Konzentration von entzündungsassoziierten Zytokinen und vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren auf. Diese Entzündungsmechanismen und der auftretende oxidative Stress fördern die Bildung der Vorhofmyokardfibrose und erhöhen das Auftreten von Vorhofflimmern. (59,60,61)

Denegri et al. konnten in einer Studie bei 40,2 % der Patient*innen Vorhofflimmern diagnostizieren. Der primäre Endpunkt, definiert als 30-Tage-Mortalität, war bei Arrhythmiepatient*innen mit 33,9 % deutlich höher als bei Patient*innen ohne Rhythmusstörungen. (84)

3.4.1 Therapie des Vorhofflimmerns

Das ABC-Schema stellt mit seinen drei Säulen ein übersichtliches Therapiemanagement bei Vorhofflimmern dar. Die Voraussetzung für die Entscheidung über eine Antikoagulationstherapie ist die Erhebung des CHAD₂DS₂-VASc-Scores und die Beurteilung des HAS-BLED-Scores.

3.4.1.1 Antikoagulation als Thromboembolieprophylaxe

Sowohl im Rahmen des Vorhofflimmerns als auch bei SARS-CoV-2-Infektionen können Thromboembolien als schwere Komplikation auftreten. Um das Risiko zu minimieren, sollte frühzeitig eine medikamentöse Antikoagulation erfolgen. Zur Verwendung stehen gerinnungshemmende Substanzen in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung. Zur medikamentösen Prophylaxe kommen Heparine, Vitamin-K-Antagonisten, direkte orale Antikoagulanzen oder Heparinoide zum Einsatz. (8,32,33)

Vitamin-K-Antagonisten

Phenprocoumon (Marcoumar®) und Warfarin wirken als unselektiver kompetitiver Antagonist der Vitamin-K-abhängigen Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber. Es kommt zur Hemmung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, weiters kommt es auch zur Carboxylierung der antikoagulatorischen Proteine C und S. Vitamin-K-Antagonisten lassen sich schwer steuern und unterliegen deshalb einer regelmäßigen Kontrolle. Die Therapiekontrolle erfolgt mit dem INR-Wert (= Prothrombinzeit der Patient*innen im Vergleich zu einer normalen Probe). Nach einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Lungenembolie oder bei Vorhofflimmern soll dieser bei 2,0 bis 3,0 liegen, bei Herzklappenoperationen zwischen 2,5 und 4,0. (32,33)

Die Unterschiede in den verschiedenen Präparaten zeigt sich vor allem in der Halbwertszeit. Phenprocoumon hat eine HWZ von vier bis sechs Tagen und Warfarin eine HWZ von 40 bis 50 Stunden.

Bridging

Die Umstellung einer antithrombotischen Therapie sollte in Zusammenschau der Dringlichkeit und in Relation zur Blutungswahrscheinlichkeit oder zum Auftreten von thromboembolischen Ereignissen evaluiert werden. Da die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten einige Tage andauert, wird im Falle einer Operation oder Intervention eine Umstellung auf Heparin notwendig sein. Bei Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko oder dem Risiko für thromboembolische Komplikationen wird die Cumaringabe unterbrochen und mittels Gabe von niedermolekularem Heparin überbrückt. Postoperativ erfolgt die Wiedereinleitung von Vitamin-K-Antagonisten mit überlappender Gabe von Heparin, bis der Ziel-INR-Wert wieder erreicht wird. Bei lebensbedrohlichen Blutungen ist eine Therapie mit Prothrombinkonzentrat oder die Gabe von Vitamin K (Phytomenadion Konakion®) möglich. (3,8)

Interaktionen und Kontraindikationen

In der Therapie mit Cumarinen kann es zu einer Wirkungsverstärkung durch Aggregationshemmer, NSAR, Coxibe, Antibiotika, SSRI, Fibrate, Statine und, PPI kommen. Auch der Verzehr von Grapefruit und eine Vitamin-K-arme Ernährung stellen diesbezüglich Risikofaktoren dar. Ein Wirkungsverlust tritt in Zusammenhang mit der Einnahme von Colestyramin, Barbituraten, Rifampicin, Johanniskraut oder Vitamin-K-reicher Ernährung auf. Ein hohes Interaktionspotential ist durch den Cytochrom-P450-Metabolismus gegeben. Deswegen ist eine genaue Überwachung der INR-Zielwerte zu empfehlen. Eine absolute Kontraindikation ist in der Schwangerschaft und Stillzeit gegeben, da Vitamin-K-Antagonisten teratogen wirken. Während der Antikoagulationstherapie ist zudem eine i. m. Injektion anderer Substanzen kontraindiziert. (8,78)

Direkte orale Antikoagulantien

In der Therapie von Vorhofflimmern wird den DOAKs gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten der Vorzug gegeben. Wichtig bei der Einnahme ist eine genaue Adaptierung der Dosierung, eine Therapieüberwachung ist nicht notwendig. Es werden fixe Dosierungen verabreicht und es sind weniger Medikamenteninteraktionen beschrieben, auch gibt es keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (12–24 Stunden) ist ein Bridging bei DOAKs nicht empfohlen. Es kommt zu einem raschen Wirkungsbeginn und bei Absetzen zu einem raschen Wirkungsende. Auch sind spezifische Antidote verfügbar, um die Sicherheit bei der Einnahme von DOAKs zu gewährleisten. (8)

Aktuell stehen vier Präparate zur Verfügung. Drei Wirkstoffe sind als Faktor-Xa-Inhibitoren wirksam und ein Präparat als Faktor-IIa-Inhibitor.

- Faktor-Xa-Inhibitor: Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®), Rivaroxaban (Xarelto®)
- Faktor-IIa-Inhibitor: Dabigatran (Pradaxa®)

Eine INR-Kontrolle, wie sie bei Cumarin-Therapien angewendet wird, ist bei DOAKs nicht mehr notwendig. Die Tests zur Gerinnungskontrolle mit INR und PTT werden von den DOAKs zwar beeinflusst, aber die Ergebnisse zeigen keine Relevanz in der Therapie. Unter laufender DOAK-Therapie kam es seltener zum Auftreten von Hirnblutungen als unter der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten. Vitamin-K-Antagonisten greifen an anderen Stellen in die Blutgerinnungskaskade ein als Cumarine. Unter DOAK-Einnahme kommt es zu keinem Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie. (8)

Indikationen

Direkte orale Antikoagulantien werden unter anderem in der Therapie der Vorhofflimmerarrhythmie und der tiefen Venenthrombose, bei Lungenembolie und bei einem akuten Koronarsyndrom zur Prophylaxe eines thromboembolischen Ereignisses eingesetzt. (8,32)

Anwendung

Aufgrund der renalen Ausscheidung dürfen DOAKs bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 15 ml/min nicht eingesetzt werden. Die Präparate Dabigatran und Edoxaban werden über die Niere ausgeschieden. Bei den Präparaten Rivaroxaban und Apixaban kommt es zu einer Verstoffwechslung in der Leber, sodass sie auch bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden können. Im Gegensatz zu den Cumarinen gibt es bei den DOAKs keine Zulassung zur Therapie bei künstlichen Herzklappen. (32)

Nebenwirkungen

Aufgrund der Wechselwirkungen über Cytochrom P450 sollte die Kombination aus antiviralen Medikamenten, die in der COVID-19-Therapie eingesetzt werden, und einer DOAK-Therapie vermieden werden. Das Blutungsrisiko kann sich bei der Einnahme deutlich erhöhen. Als Therapiealternative können Heparine eingesetzt werden, diese zeigen neben der antithrombotischen auch eine antiinflammatorische Wirkung.

Antidot-Therapie

Bei schweren Blutungen unter DOAK-Therapie erfolgt die Gabe von Prothrombin-komplex-Konzentraten (PPSB). Als spezifisches Antidot steht bei der Einnahme von Dabigatran der monoklonale Antikörper Idarucizumab zur Verfügung. Es erfolgt eine irreversible Bindung an Dabigatran, mit einer 350-fach höheren Affinität als Thrombin. Weiters ist Dabigatran dialysierbar, falls das Blutungsgeschehen mit einer akuten Niereninsuffizienz vergesellschaftet ist. Andexanet alfa wird als spezifisches Gegenmittel für die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban eingesetzt. Andexanet bindet an den Faktor-Xa-Hemmer und hemmt den Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Diese Hemmung wird nach Bolusgabe innerhalb von 2 Minuten erreicht und hält bis zu 14,5 Stunden an. Ein Ausgangswert wird innerhalb von 3 Tagen nach Verabreichung erreicht. Klinisch erfolgt eine Bolusgabe mit anschließender Dauerinfusion. Das Wiedereinleiten der Antikoagulation (DOAK, Vitamin-K-Antagonist oder Heparin) sollte zeitnah nach erfolgter Blutstillung erfolgen. (8,78,83)

Die zweite Säule des ABC-Schemas kombiniert die Therapie der Frequenzregulierung mit der Therapie der Rhythmuserhaltung.

3.4.1.2 Medikamente zur Frequenzkontrolle

Lt. den aktuellen ESC-Guidelines werden bei der Frequenzkontrolle in erster Linie Symptome wie die Tachykardie reduziert, indem die Herzfrequenz verlangsamt wird. Die Arrhythmie wird nicht behandelt. Diese Medikamente dienen der Linderung der Beschwerden, nicht der Behebung der Ursache. Je nach Begleiterkrankung gelten Betablocker als Erstlinientherapie bei Vorhofflimmern. Die zum Einsatz kommenden frequenzregulierenden Medikamente werden durch die Komorbiditäten der einzelnen Patient*innen bestimmt, die optimale Zielherzfrequenz ist noch unklar. (8)

Betablocker (Klasse-II-Antiarrhythmika)

Aufgrund der Blockade der Sympathikusaktivität wirken Betablocker negativ inotrop (Senkung der Kontraktionskraft eines Muskels), negativ dromotrop (Senkung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit) und negativ chronotrop (Senkung der Herzfrequenz). Es kommt zur Senkung des Blutdrucks und zu einem geringeren Sauerstoffverbrauch am Herzmuskel. Betablocker bilden aufgrund ihrer negativ bathmotropen (antiarrhythmischen) Eigenschaft die Gruppe II der Antiarrhythmika. Am Sinusknoten und am AV-Knoten wirken Betablocker leitungsverzögernd. (31,32,33)

An den Gefäßen erhöhen sie den Gefäßtonus. Der Mechanismus, der zur Blutdrucksenkung führt, ist noch nicht gänzlich geklärt. Es wird vermutet, dass die Herzfrequenzsenkung und die Senkung der Kontraktilität zur Abnahme des Herzzeitvolumens führen. Am Beginn ändert sich der Blutdruck nicht, da es reflektorisch zu einer Zunahme des Sympathikotonus kommt. Innerhalb weniger Wochen sinkt der Blutdruck aufgrund der Anpassungsmechanismen an das chronisch verminderte Herzzeitvolumen. Die Barorezeptoren nehmen aufgrund der Senkung des peripheren Widerstandes an Empfindlichkeit zu. Es kommt zu verminderter Reninsekretion und reduzierter Noradrenalinfreisetzung durch die Rezeptorblockade und Senkung der Aktionspotentialfrequenz. Betablocker verbessern die

Hämodynamik und haben einen protektiven Effekt, insbesondere bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz. Bei Vorhofflimmern gelten die β -Blocker als First-Line-Therapie, sowohl für eine akute als auch eine längerfristige Behandlung. Durch die Abnahme der Herzfrequenz und der Kontraktilität kommt es zum verminderten Sauerstoff-Verbrauch. Die Filterwirkung am AV-Knoten vermindert das Auftreten von Reentry-Mechanismen. Durch die Senkung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit kommt es zur Verringerung der Ventrikelfrequenz. (8,31,32,33)

Leitsubstanzen: Metoprolol, Bisoprolol, Propranolol, Esmolol

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Aufgrund der Angriffspunkte am Herzen können bei Betablockereinnahme Bradykardien oder AV-Blockierungen entstehen. Bei schlechter Pumpfunktion und zu schnellem Einleiten von Betablockern kann es zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz kommen. Besonders am Beginn der Therapie können orthostatischer Schwindel und Müdigkeit im Rahmen von Hypotonien auftreten. Die Vaso-konstriktion kann zu kalten Akren oder Ischämien führen. Ein Auftreten von erektilen Dysfunktionen unter Betablockereinnahme ist möglich. Aufgrund der Broncho-konstriktion kann es bei schweren pulmonalen Vorerkrankungen zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen. Betablocker dürfen nicht eingenommen werden bei einem Blutdruck < 100 mmHg und einer Herzfrequenz < 50/min, bei schweren obstruktiven Bronchialerkrankungen, bei höhergradigen AV-Blockierungen, bei Schocksymptomatik oder metabolischer Azidose. (32,33)

Kalziumkanalblocker (Antiarrhythmika der Klasse IV)

Kalziumantagonisten hemmen durch die Blockade von spannungsgesteuerten L-Typ-Kalziumkanälen den Kalziueinstrom und beeinflussen dadurch die Erregungsbildung, die Kontraktion des Herzmuskels und die aktiven Bewegungsprozesse der peripheren Gefäße. Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ und zum Teil auch vom Diltiazem-Typ verlangsamen die Erregungsbildung am Sinusknoten und führen zu einer Verlängerung der Überleitungszeit am AV-Knoten (negative Dromotropie). Sie kommen bei supraventrikulären Arrhythmien als Antiarrhythmika der Klasse IV zum Einsatz. Kalziumantagonisten vom Diltiazem-Typ werden bei vasospastischer Angina (Prinz-Metal-Angina) eingesetzt. Kalziumantagonisten

vom Nifedipin-Typ wirken auf die Vasomotorik der peripheren Gefäße. Es kommt aufgrund der Gefäßdilatation an den Arterien und den Widerstandgefäßen zur Senkung des arteriellen Blutdrucks und zur Senkung der Nachlast. Diese rasche Wirkung kann zur initialen Blutdrucksenkung bei hypertensiven Entgleisungen genutzt werden. (32,33)

Leitsubstanzen: Diltiazem, Nifedipin, Verapamil

Nebenwirkungen

Die Einnahme von Kalziumantagonisten kann zu Kopfschmerzen, Flush und Obstipation führen. Es können aufgrund der Vasodilatation Knöchel- und prätibiale Ödeme entstehen. Bei frischem Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder Hypotonie sind Kalziumkanalblocker streng kontraindiziert. Eine Kombination von Verapamil und Diltiazem mit Betablockern kann zu höhergradigen AV-Blocks führen. (32,33)

Kontraindikationen und Interaktionen

Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ sind bei höhergradiger Aortenstenose, schwerer Herzinsuffizienz, akutem Herzinfarkt mit Bradykardie, arterieller Hypertonie oder Linksherzinsuffizienz und in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Einnahme von Betablockern und Digitalis kann es zur Verstärkung des AV-Blockes kommen. (32,33)

Digitalis-Präparate

Digitalisglykoside wirken positiv inotrop mit Erhöhung des Schlagvolumens und Zunahme des Herzzeitvolumens. Durch die Abnahme der Herzfrequenz sinkt der myokardiale Sauerstoffbedarf. Sie haben eine arrhythmogene Wirkung aufgrund der Parasympathikus-Aktivierung und verkürzen die Refraktärzeit in den Vorhöfen und Kammern. Es kommt zur Verlangsamung der Erregungsleitung und zur Steigerung der Autonomie der ventrikulären Schrittmacherzellen. Durch die Senkung der Reizschwelle steigern Herzglykoside die Erregbarkeit von Herzmuskelzellen (positiv bathmotrope Wirkung). (32,33)

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Zu den Nebenwirkungen von Herzglykosiden zählen AV-Überleitungsstörungen, Extrasystolen, Kammertachykardien, Übelkeit und Erbrechen. Auch kann es zu neurotoxischen Nebenwirkungen mit Kopfschmerzen, Müdigkeit, Störung des Farbsehens, Desorientiertheit und Halluzinationen kommen. Typische Symptome einer Digitalisintoxikation sind Erbrechen und Herzrhythmusstörungen. Sie sollten schnellstmöglich mit Fab-Fragmenten des Antidigoxin-IgG-Antikörpers therapiert werden. Es kommt zu einer renalen Ausscheidung des Antikörpers mit dem gebundenen Glykosid. Die Elimination kann auch mit Colestyramin beschleunigt werden, welches in den enterohepatischen Kreislauf von Digitoxin eingreift. Die i. v. Kalzium-Gabe bei einem/einer digitalisierten Patienten/Patientin kann Tachyarrhythmien bis hin zum Kammerflimmern auslösen. Bei Myokardinfarkt, ventrikulären Tachyarrhythmien, II°/III°-AV-Block, Hypokaliämie, Hyperkalzämie und hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie sind Digitalisglykoside kontraindiziert. (32,33)

3.4.1.3 Medikamente zur Rhythmuskontrolle

Beim Vorhofflimmern kommt es zu einer tachykarden Arrhythmie. Die Medikamente zur Rhythmuskontrolle stellen einen normalen Herzrhythmus wieder her und beheben somit die Ursache des Vorhofflimmerns. Der Kardioversionsversuch wird bei instabilen Patient*innen mittels elektrischer Kardioversion und bei stabilen Patient*innen mittels medikamentöser Therapie unternommen. (58)

Die medikamentöse Kardioversion ist mittels Klasse-Ic-Antiarrhythmika (Propafenon, Flecainid) oder Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Vernakalant) möglich. Zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus erfolgt im Anschluss meistens die Gabe von Betablockern, Flecainid, Dronedaron oder Amiodaron. Bei Patient*innen mit fehlender struktureller Herzerkrankung oder seltenen Vorhofflimmerepisoden kann auf die Dauertherapie zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus verzichtet werden. Eine Bedarfsmedikation bei auftretenden Symptomen kann selbstständig eingenommen werden (Pill-in-the-Pocket). (7,8)

Klasse-Ic-Antiarrhythmika

Es kommt zur Hemmung von schnellen spannungsabhängigen Natriumkanälen und zu einem verringerten Na⁺-Einstrom während der Depolarisation. Aufgrund der Verlängerung der Refraktärzeit kommt es zu einer Unterdrückung von Extrasystolen. Klasse-Ic-Antiarrhythmika wirken negativ chronotrop und blockieren Betarezeptoren. Bei hämodynamisch stabilen Patient*innen ohne strukturelle Herzerkrankungen kann Flecainid verabreicht werden. Eine Konversion in einen Sinusrhythmus erfolgt meist innerhalb von zwei Stunden. (32,33)

Nebenwirkungen

Bei der Einnahme kann es zu Arrhythmien kommen, besondere Vorsicht ist nach vorangegangenem Myokardinfarkt geboten. Als weitere mögliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen, Herzinsuffizienz, Bradykardie und Bronchospasmus beschrieben. (32,33)

Klasse-III-Antiarrhythmika

Es kommt zur Blockade der repolarisierenden Kaliumströme und dadurch zu einer verzögerten Repolarisation. Die Verlängerung der absoluten Refraktärzeit bewirkt eine Unterdrückung der kreisenden Erregungen. Dieser Medikamententyp bewirkt eine Verlängerung des Aktionspotentials und des Kalziueinstroms. Bei Amiodaron-Gabe erfolgt die Konversion zum Sinusrhythmus erst nach acht Stunden. Aufgrund der Blockade von β -Adrenorezeptoren und Kalziumkanälen führt Amiodaron innerhalb von 12 Stunden zu einer Herzfrequenzsenkung. Die Gabe von Amiodaron oder Vernakalant ist bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und ischämischer Herzerkrankung indiziert. Vernakalant führt schneller zu einer Konversion in einen Sinusrhythmus als Amiodaron, Flecainid und Propafenon. (32,33)

Nebenwirkungen

Aufgrund des Iod-Gehaltes kann die Gabe zu Hypo- oder Hyperthyreosen führen. Eine Ablagerung im Gewebe mit Hornhauttrübung oder Photodermatitis ist möglich. Ebenso wurden Parästhesien, Tremor, Ataxie, Leberfunktionsstörungen und die Ausbildung einer Lungenfibrose beschrieben. (32,33)

Das C-Element des ABC-Pfads schließt das Erkennen und das Management von Begleiterkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren ein. Dieses Behandlungskonzept dient zur Schlaganfallprophylaxe, zur Reduktion der Vorhofflimmerarrhythmiebelastung und zur Verringerung des Schweregrads der auftretenden Symptome. (8)

3.5 Antikoagulation bei Vorhofflimmern und COVID-19-Infektionen

Die Dysregulation des Gerinnungssystems und der proinflammatorische Zustand steigern das Risiko für die Entstehung von Thromboembolien sowohl bei Vorhofflimmern als auch bei einer COVID-19-Infektion.

Die Antikoagulationstherapie zur Verhinderung von systemischen Thromboembolien oder Schlaganfällen ergibt sich aus der Risikostratifizierung mit Hilfe verschiedener Scores. Sollte eine Antikoagulation erforderlich sein, erwiesen sich direkte orale Antikoagulantien in einigen Studien gegenüber der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten als mindestens gleichwertig bis überlegen in Hinblick auf systemische Thromboembolien und Schlaganfälle. Auch in den aktuellen ESC-Guidelines wird DOAKs zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern gegenüber den VKA der Vorzug gegeben. Ein Nachteil zeigt sich in der Einnahme und adäquaten Dosierung der DOAKs, da es schon wenige Stunden nach einer vergessenen Einnahme oder Unterdosierung zu einer Erhöhung des Thromboserisikos kommt. (56,57)

Tian et al. führte eine Metaanalyse mit 1360 Patient*innen aus fünf zusammengefassten Studien durch. Bei 108 Proband*innen konnte ein thromboembolisches Ereignis festgestellt werden: bei 41 Patient*innen, die eine DOAK-Therapie erhielten, und bei 67 Patient*innen, die eine Therapie mit niedermolekularem Heparin bekamen. Weiters wies die Therapie mit DOAKs eine niedrigere Blutungskomplikationsrate auf als die Heparintherapie. Die Therapie mit DOAKs sollte hinsichtlich der möglichen Arzneiwechselwirkungen genau überprüft werden. Bei Interaktionen oder einer Homöostasestörung, während einer akuten COVID-19-Infektion ist eine Umstellung auf niedermolekulare Heparine indiziert. (44,79)

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Antikoagulationstherapie bei COVID-19-Patient*innen veröffentlicht. Die ETHYCO-Studie ist eine gemeinsame Analyse der Daten aus zwei randomisierten kontrollierten Studien, die in Italien durchgeführt wurden. Untersucht wurde dabei die Wirksamkeit und Sicherheit von antikoagulativer Therapie bei hospitalisierten Patient*innen mit schwerem COVID-19-Verlauf. Es wurden Patient*innen in die Studien aufgenommen, die eine Atemfrequenz ≥ 25 Atemzüge pro Minute oder eine arterielle Sauerstoffsättigung von $\leq 93\%$ in Ruhe oder einen Horowitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg (≤ 250 mmHg) und/oder eine Koagulopathie mit erhöhten D-Dimer-Werten > 2000 ng/ml aufwiesen. Die 283 Proband*innen wurden nach dem Zufallsprinzip mit Enoxaparin behandelt, entweder mit einer niedrigen Dosis (4000 IE pro Tag) oder einer hohen Dosis (70 IE kg^{-1} alle 12 h). Als primärer Endpunkt der Studie waren schwere Blutungen definiert. Die International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) definiert eine schwere Blutung als tödliche und/oder symptomatische Blutung in einem kritischen Organsystem (z. B. intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) und/oder als Blutung, die zu einem Hämoglobinabfall mit Transfusionspflichtigkeit führt. Von den 283 Patient*innen, die in die Studien eingeschlossen wurden, erhielten 144 die niedrige Dosis und 139 die höhere Dosis an Enoxaparin. 118 wurden bei der Randomisierung nicht-invasiv beatmet oder mittels CPAP (assistierte Beatmung mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck) unterstützt beatmet. Bei 23/139 Patient*innen (Hochdosisgruppe) kam es zum Erreichen des primären Endpunktes im Vergleich zu 33/144 Patient*innen (Niedrigdosisgruppe). Im weiteren Verlauf der Studie kam es zu keinen größeren Blutungsereignissen. In neun Fällen traten venöse thromboembolische Ereignisse auf, sechs in der niedrig dosierten und drei in der hochdosierten Enoxaparin-Gruppe. In beiden Gruppen wurde kein akuter Myokardinfarkt beobachtet. Die Analyse zeigte, dass bei schweren, nicht-kritisch erkrankten COVID-19-Patient*innen eine Dosissteigerung des niedrigmolekularen Heparins auf eine Dosis, die höher als die prophylaktische, aber unter der Höchstdosis liegt, keinen wesentlichen Unterschied hinsichtlich des klinischen Zustandsbilds machte. (64,65)

An der FREEDOM COVID-Studie nahmen 3.398 nicht-kritisch kranke COVID-19-Patient*innen teil. In die Studie wurden Patient*innen aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten: Fieber $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, Sauerstoffsättigung $\leq 94\%$ in Ruhe bei Raumluft, abnorme Labormarker (D-Dimer $\geq 1.0\text{ }\mu\text{g/mL}$, CRP $> 2\text{ mg/l}$, Ferritin $> 300\text{ }\mu\text{g/L}$, Lymphozytopenie $< 1500\text{ Zellen/m}^3$). Proband*innen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme eine atemunterstützende Therapie benötigten, innerhalb der letzten 7 Tage eine antikoagulative Therapie erhielten oder aktive Blutungen zeigten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patient*innen erhielten entweder eine prophylaktische Dosis an Enoxaparin (40 mg subkutan pro Tag) oder eine therapeutische Dosis an Enoxaparin (1 mg/kg subkutan alle 12 Stunden) oder Apixaban (5 mg oral zweimal täglich). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die 30-Tage-Kombination aus Gesamtmortalität, Bedarf an intensivmedizinischer Betreuung und Auftreten von Thromboembolien oder Schlaganfällen. Dieser Endpunkt trat bei 13,2 % der Proband*innen mit prophylaktischer Dosis auf und bei 11,3 % der Proband*innen mit kombinierter Therapie. 8,4 % bzw. 6,4 % der Patient*innen mussten in der Folge intubiert und beatmet werden, es traten aber im Verlauf keine größeren Blutungen auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Gabe einer therapeutischen Dosis im Vergleich zur prophylaktischen Antikoagulationsdosis erhoben werden. Jene Patient*innen, die mit einer therapeutischen Dosis behandelt wurden, waren jedoch seltener von Intubation oder Exitus innerhalb von 30 Tagen betroffen. (67)

Kattakola et al. zeigte, dass die hochdosierte prophylaktische Antikoagulationstherapie bei COVID-19-Patient*innen potenzielle Vorteile bei der Reduktion von thrombotischen Ereignissen und der Senkung der Mortalitätsraten hatte. Die Therapie war jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko und dem Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie verbunden. Die Überwachung der Hämostase von COVID-19-Patient*innen und das Therapiemanagement sollte verstärkt in den Vordergrund rücken. (68)

Pilia et al. fasste 6 multizentrische randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit 3297 nicht-kritisch kranken Patient*innen aus 13 Ländern auf 4 Kontinenten zusammen. Es wurde die Antikoagulation mit Heparin in therapeutischer Dosierung

(1662 Patient*innen) mit der prophylaktischen Dosierung (1635 Patient*innen) verglichen. Thromboembolische Komplikationen traten bei Antikoagulation in Volldosierung bei 1,5 % (25/1662) und in 3,9 % (63/1635) bei prophylaktischer Dosierung auf. Auch die Rate an Intubationen und Intensivaufenthalten war bei Volldosierung niedriger als bei prophylaktischer Dosierung. Die Gesamtmortalitätsrate betrug 6,2 % (103/1662) in der Volldosisgruppe gegenüber 7,7 % (126/1635) in der prophylaktischen oder mittleren Dosierungsgruppe. (81)

Die Studie COVID-PACT (Prevention of Arteriovenous Thrombotic Events in Critically-ill COVID-19 Patients Trial) wurde bei kritisch kranken intensivpflichtigen COVID-19-Patient*innen durchgeführt. 390 Proband*innen erhielten nach dem Zufallsprinzip eine Antikoagulationstherapie in voller Dosis oder eine prophylaktische Antikoagulation in der Standarddosis. Zusätzlich wurde den Patient*innen entweder Clopidogrel oder keine Thrombozytenaggregationstherapie zugeteilt. Die Antikoagulationstherapie in voller Dosis reduzierte den Anteil der Patient*innen, bei denen ein venöses oder arterielles thrombotisches Ereignis auftrat, erheblich (9,9 % versus 15,2 %). Die Behandlung mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel zeigte keinen Nutzen. Der primäre Sicherheitsendpunkt mit schweren Blutungen ereignete sich bei 2,1 % der Proband*innen bei voller Dosis und bei 0,5 % bei prophylaktischer Dosierung. Mittelschwere bis schwere Blutungen waren bei voller Antikoagulation signifikant erhöht, wobei es keinen Unterschied in der Gesamtmortalität gab. (69)

Zur Beurteilung der COVID-19-assoziierten Koagulopathie (CAC) mit Hyperkoagulabilität, die zu thromboembolischen Ereignissen führte, wurde in einem Fallbericht von Forgács et al. die Durchführung einer viskoelastischen Point-of-Care-Testung (VET) am Krankenbett diskutiert. Zur Überwachung der Wirksamkeit und Behandlung von Koagulopathien zeigte sich dieses Instrument als vielversprechend. Die dynamischen Veränderungen einer CAC können mit den gewöhnlichen Gerinnungsparametern (PTT, aPTT, INR, D-Dimer und Fibrinogen) nicht vollständig überwacht werden. Die Point-of-Care-Testung kann jede Gerinnungsphase ex vivo gezielt modellieren und bestätigen. Die alleinige gerinnungshemmende Therapie reicht nicht aus, um thrombotische Komplikationen zu verhindern. Ein um-

fangreiches Hämostase-Management bei COVID-19-Patient*innen mit dem Einsatz von viskoelastischen Point-of-Care-Testungen am Krankenbett scheint aussichtsreich zu sein. (66)

4 Diskussion

Zu COVID-19-Infektionen und deren Zusammenhang mit Thromboembolien sowie entsprechenden Therapieschemata wurden mittlerweile zahlreiche klinische Studien durchgeführt und publiziert. Die Ergebnisse dieser Studien präsentierten sich jedoch als sehr heterogen. Die Rate für Thromboembolien variierte zwischen 17 % und 47 % bei kritisch kranken hospitalisierten Patient*innen und zwischen 3 % und 11 % bei nicht-kritisch hospitalisierten Patient*innen. (46,51,52,53)

Die Schwerpunkte liegen auf der Beurteilung und Analyse der Virchow-Trias und der durch das SARS-CoV-2-Virus induzierten endothelialen Dysfunktion mit entzündungsassoziiierter Hyperkoagulabilität. Des Weiteren wurden wichtige Hauptfaktoren von kardialen Ereignissen in Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen erkannt: insbesondere die Rolle des Zytokinsturms mit erhöhter Produktion von Interleukinen und jene der ACE-2-Rezeptoren. Aufgrund dieser virusbedingten systemischen Entzündungsreaktion wird die Homöostase bei chronischen Herzrhythmusstörungen zusätzlich negativ beeinflusst. Das Risiko von mikrovaskulären Thrombosen und schweren kardialen Krankheitsverläufen steigt massiv.

Die aktuelle Datenlage bestätigt die internationalen Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie bei COVID-19-Infektionen im intensivmedizinischen und stationären Bereich. Die frühzeitige prophylaktische Therapie mit niedermolekularem Heparin ist bei nicht-kritisch kranken Patient*innen mit High-Flow-Sauerstoff Therapie anzustreben, um die Gefahr von Thromboembolien zu senken und den Aufenthalt auf Intensivstationen zu minimieren. Die Verabreichung von oralen Antikoagulantien bei nicht-kritisch kranken Patient*innen sollte unterbleiben. Hämodynamisch instabile Patient*innen mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern und COVID-19-Infektion sollten zur Rhythmuskontrolle eine elektrische Kardioversion erhalten. Bei Patient*innen mit zusätzlichem Vorhofflimmern sollte die Antikoagulation mit der laufenden Dosis beibehalten werden. Beobachtungsstudien zeigten bezüglich der antientzündlichen Wirkung von Heparin bei früher Verabreichung, also vor dem Auftreten von irreversiblen hyperinflammatorischen Endothelveränderungen und Veränderungen durch Zytokinsturm, sehr vielversprechende Ergebnisse. Des Weiteren könnte die Bildung von mikro- und makrovaskulären Throm-

losen verhindert werden. Der Vorteil gegenüber einer DOAK-Therapie zeigt sich in der antiinflammatorischen und antiviralen Wirkung von Heparinen. Auch stellen sie aufgrund ihrer selten zu erwartenden Interaktionen mit anderen Medikamenten eine sichere Alternative zu oralen Antikoagulantien dar. Im ambulanten Setting wird von einer prophylaktischen antithrombotischen Therapie abgeraten. (45,47,50,67,84)

Auch die Übersichtsarbeit von Kattakola et al. zeigte, dass COVID-19-Patient*innen mit erhöhtem thromboembolischem Risiko von hochdosierter prophylaktischer Antikoagulationstherapie profitieren können. Ziel weiterer Studien sollte sein, die Therapien entsprechend den Patient*innen anzupassen und die Risiken hinsichtlich dem Auftreten von Blutungen und HIT anhand von Scores zu bewerten. (68)

Die COVID-PACT-Studie sollte in der Überarbeitung der aktuellen COVID-19-Therapierichtlinien herangezogen werden, wenn es um die Verwendung einer prophylaktischen Antikoagulation mit Standarddosis anstelle einer Antikoagulation mit voller Dosis bei kritisch kranken COVID-19-Patient*innen geht. (69)

Die Evaluierung einer DOAK-Therapie zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern wird anhand von standardisierten Risikoscores durchgeführt. Bei Patient*innen mit Vorhofflimmern und hämodynamischer Instabilität wird die Therapie mit einer elektrischen Kardioversion empfohlen. Ebenso stehen in der Akutsituation Betablocker und Kalziumantagonisten zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle im Vordergrund. Nach überstandener COVID-19-Infektion wird eine Reevaluierung der Therapiemöglichkeiten hinsichtlich Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle und gegebenenfalls Katheterablation empfohlen. Die Therapie mit DOAKs zeigte in Studien eine niedrigere Blutungskomplikationsrate auf als die Heparintherapie. Hinsichtlich der möglichen Arzneiwechselwirkungen sollte die DOAK-Therapie genau überprüft werden. Bei Interaktionen oder einer Homöostasestörung, während einer akuten COVID-19-Infektion ist eine Umstellung auf niedermolekulare Heparine indiziert. (44,79)

Da es in Zusammenhang mit COVID-19-Infektionen zu diffusen alveolären Schädigungen und Endothelentzündungen kommt, wurde Dexamethason in die Behandlung miteinbezogen. In der RECOVERY-Studie wurden 6425 Proband*innen randomisiert, 2104 Patient*innen erhielten Dexamethason und 4321 Patient*innen die standardmäßige stationäre Behandlung einer COVID-19-Infektion. Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität nach 28 Tagen definiert. Todesfälle ereigneten sich bei 22,9 % (482/2104 Dexamethason-Empfänger*innen) bzw. bei 25,7 % (1110/4321 Patient*innen mit Standardtherapie). Insgesamt zeigte die RECOVERY-Studie eine deutliche niedrigere 28-Tage-Mortalität von COVID-19-Patient*innen im intensivmedizinischen Setting mit Atemunterstützung, wenn eine Gabe von 6 mg Dexamethason einmal täglich für bis zu 10 Tage erfolgte. (77)

Aufgrund der schnellen und unvorhersehbaren Beeinträchtigung der Gerinnung mit Hyperkoagulabilität, dem Auftreten von COVID-19-assoziiertes Koagulopathie und erhöhten D-Dimer-Spiegeln sollte der Ansatz, der viskoelastische Point-of-Care-Testungen (VET) am Krankenbett vorsieht, in Zukunft weiterverfolgt werden. Diese Testungen ermöglichen eine engmaschige Überwachung von Patient*innen, wodurch Gerinnungsstörungen früh erkannt und therapiert werden können.

Eine bereits vorhandene antithrombotische Therapie im Rahmen eines Vorhofflimmerns ist mit einer geringeren Mortalität von COVID-19-Infektionen verbunden und sollte in der bestehenden Dosierung weiter verabreicht werden. Jedoch sollte größeres Augenmerk auf die Wechselwirkungen zwischen der COVID-19-Therapie und der Behandlung des Vorhofflimmerns gelegt werden. Nach Ausheilung der COVID-19-Infektion ist bei Patient*innen mit Vorhofflimmern eine Reevaluierung der Langzeit-Antikoagulation auf Basis gängiger Risiko-Einstufungen wie des CHAD₂DS₂-VASc-Scores anzuraten.

Patient*innen mit COVID-19-Infektionen und Vorhofflimmern sollten sofort einer umfangreichen Diagnostik und Behandlung zugeführt werden, um das Risiko für Thromboembolien zu vermeiden. Da bei schweren COVID-19-Krankheitsverläufen sowohl erhöhte D-Dimer-Werte als auch veränderte Gerinnungsparameter beobachtet wurden, sollten regelmäßige Messungen von D-Dimer, Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, Fibrinogen und der Aktivität von Antithrombin durchgeführt wer-

den. Das Auftreten eines Zytokinsturms sowie der endothelialen Schädigung mit Entzündungen und Thrombosen hängt unmittelbar mit der Schwere der COVID-19-Infektion zusammen.

Zahlreiche der bereits publizierten Studien legen einen Zusammenhang der pathologischen Störungen auf zellulärer Ebene sowohl bei COVID-19-Infektionen als auch bei Vorhofflimmerarrhythmien nahe. Um die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze voranzutreiben, müssen diese gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen im Detail erforscht werden. Insbesondere die Rolle von hyperinflammatorischen Merkmalen und Immunkomplexbildungen dürfte in Zukunft für neue therapeutische Strategien von Bedeutung sein. Unabhängig davon sollten bereits vorhandene medikamentöse Therapien von Grunderkrankungen vor Einleiten einer COVID-19-Therapie jedenfalls reevaluiert werden, um auftretende Wechselwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Weitere intensive Forschungsbemühungen in dieser Richtung sind unerlässlich, um neue pharmakologische Optionen zu entdecken und entsprechende Präparate in vertretbarem zeitlichem Rahmen zur Zulassungsreife zu bringen. Das wachsende Verständnis der komplexen pathophysiologischen Prozesse und Interaktionen, dem ein Gutteil der vorliegenden Arbeit gewidmet war, nährt die Hoffnung, dass in absehbarer Zeit neue medikamentöse Ansätze zur Behandlung thrombotischer Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19 zur Verfügung stehen werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al. Duale Reihe Anatomie. 5., korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 578–622
2. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer – Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012. p. 427–489
3. Arastèh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 29–189
4. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe Physiologie. 4., unveränderte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. p. 82–112
5. Fritsch H, Kühnel W, editors. Taschenatlas Anatomie – Band 2: Innere Organe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
6. Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R, Schneider S. Physiologie das Lehrbuch. 7. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2019. p. 395–451
7. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin. Verlagsort Köln; 2023.
8. 2020 ESC-Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Verfügbar unter: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Guidelines/Documents/ehaa612.pdf>
9. Hamm C, Willems S. Checkliste EKG. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014

10. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):599–601. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2119641>
11. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and Monoclonal Antibodies. *medRxiv*. 2021 Dec 13. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>
12. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Task Force Statement: Possible Effect of Omicron Infection on FDG PET/CT Scans. *J Nucl Med*. 2022;63(3):11N. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/01.COT.0000824268.12981.63>
13. Christ J. *BASICS Kardiologie*. 6. Auflage. München Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2022. p. 70–83
14. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. 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*. 2020 Aug;77(2):198–209. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/his.14134>
15. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past. *Clin. Cardiol*. 2020;43(12):1362–1367. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/clc.23460>
16. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res*. 2020;190:62. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>

17. Robert Koch Institut. Verfügbar unter:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html
18. World Health Organization. Pandemie der Coronarvirus-Krankheit (COVID-19) Verfügbar unter:
<https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
19. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
20. Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann S, Schulz T. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 9., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2020. p. 563–582. Verfügbar unter:
https://doi.org/10.1007/978-3-662-61385-6_52
21. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Verfügbar unter: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
22. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, Bertoletti L, Douplat M, Dargaud Y, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. Thorax. 2021 Okt;76(10):970–979. Verfügbar unter:
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383>
23. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022 Mar;28(3):583–590. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
24. Mei ZW, van Wijk XMR, Pham HP, Marin MJ. Role of von Willebrand Factor in COVID-19 Associated Coagulopathy. J Appl Lab Med. 2021;6(5):1305–1315. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab042>

25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417–8. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
26. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review. *Am J Emerg Med*. 2021 Feb;40:188–192. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.072>
27. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *Journal of Molecular Biology*. 2021;433:166725. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024>
28. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564–1567. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
29. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672–5. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
30. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185–192. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
31. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F. *Allgemeine und spezifische Pharmakologie und Toxikologie*. München Elsevier Urban & Fischer; 2022. p. 397–449

32. Dellas C. Kurzlehrbuch Pharmakologie. Urban & Fischer in Elsevier; 2022. p. 73–86
33. Ellegast J. BASICS Pharmakologie. Urban & Fischer in Elsevier; 2021. p. 22–24, 44–47
34. Jilek C, Lewalter T. Katheterablation von Vorhofflimmern. Herzschritt-
machertherapie + Elektrophysiologie. 2019 Dec 11;30(4):343–8. Verfügbar un-
ter: <https://doi.org/10.1007/s00399-019-00655-w>
35. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National In-
stitutes of Health (US). 2021 April 21. Verfügbar unter:
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
36. Pfeifer M, Hamer OW. COVID-19-Pneumonie. Internist (Berl). 2020;61:793–
803. Verfügbar unter: <http://doi.org/10.1007/s00108-020-00854-5>
37. Pereyra D, Heber S, Schrottmaier W, Santol J, Pirabe A, Schmuckenschla-
ger A, et al. Low-molecular-weight heparin use in coronavirus disease 2019
is associated with curtailed viral persistence: a retrospective multicentre ob-
servational study. Cardiovasc Res. 2021 Dec 1;117(14): 2807–2820. Ver-
fügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8500043/>
38. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds
platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol. 2020
Sep 4;13(1):120. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
39. European Medicines Agency. Veklury - Remdesivir 2021. Verfügbar unter:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>

40. Dankers M, Nelissen-Vrancken HMJMG, Berger MY, et al. Current and future therapeutic options for COVID-19. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2022 Jul 21;166:D6675.
41. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs.* 2020;80(18):1929–1946. Verfügbar unter: <https://doi:10.1007/s40265-020-01421-w>
42. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin. Verfügbar unter: <https://www.dgiin.de/covriin/index.html>
43. National Institutes of Health. Verfügbar unter: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/management-of-hospitalized-adults-summary/>
44. Tian Y, Pan T, Wen X, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Compared with Heparin for Preventing Thromboembolism in Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023. Verfügbar unter: <https://doi:10.1177/10760296231164355>
45. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial: *JAMA Intern Med.* 2021;181(12):1612–1620. Verfügbar unter: <https://doi:10.1001/jamainternmed.2021.6203>
46. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(3):143–160. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.tcm.2020.12.004>

47. Sholzberg M, da Costa BR, Tang GH, et al. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: A meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2021 Dec 17;5(8):e12638. Verfügbar unter: <https://doi:10.1002/rth2.12638>
48. Levi M, Hunt BJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:744-51. Verfügbar unter: <https://doi:10.1002/rth2.12400>
49. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF, de Oliveira EP, Saldiva PHN, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1517-9. Verfügbar unter: <https://doi:10.1111/jth.14844>
50. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Kordzadeh-Kermani E, Van Tassell BW, et al. Recent randomized trials of antithrombotic therapy for patients with COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1903-21. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.jacc.2021.02.035>
51. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in Northern California. *JAMA Intern Med.* 2021;181:997-1000. Verfügbar unter: <https://doi:10.1001/jamainternmed.2021.0488>
52. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013>
53. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, Cai L. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe

- COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020;142:181-3. Verfügbar unter: <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
54. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. Verfügbar unter: <https://doi:10.1177/1076029620938149>
55. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(5):905-919. Verfügbar unter: <https://doi:10.1007/s10096-020-04138-6>
56. Steffel J, Collins R, Antz M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *Europace*. 2021; 23:1612–1676. Verfügbar unter: <https://doi:10.1093/eurospace/euab065>
57. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020; 31: 1003–1008. Verfügbar unter: <https://doi:10.1111/jce.14479>
58. Voskoboinik A, Kalman E, Plunkett G, Knott J, Moskovitch J et al. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: *Int J Cardiol*. 2019;284:33–7. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.068>
59. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1189–90. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.jacep.2020.05.015>
60. Ruhl L, Pink I, Kühne JF, Beushausen K, Keil J, Christoph S, et al. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with

- dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:418. Verfügbar unter: <https://doi:10.1038/s41392-021-00819-6>
61. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;314:58–62. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
62. Otfi HM, Adiga BK. Endothelial Dysfunction in COVID-19-Infection. *Am J Med Sci.* 2022;363:281–7. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.amjms.2021.12.010>
63. Donniacuo M, De Angelis A, Rafaniello C, Cianflone E, Paolisso P, et al. COVID-19 and atrial fibrillation: Intercepting lines. *Front. Cardiovasc Med.* 2023; Verfügbar unter: <https://doi:10.3389/fcvm2023.1093053>
64. Wu MA, Del Giovane C, Colombo R, Dolci G, Arquati M, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of clinical worsening in severe non-critically ill COVID-19 patients: a joint analysis of two randomized controlled trials. *Intern Emerg Med.* 2023; Verfügbar unter: <https://doi:10.1007/s11739-023-03439-w>
65. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; 3:692–694. Verfügbar unter: <https://doi-10.1001/10013b5vs0dc5.han.medunigraz.at/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
66. Forgács R, Bokrétás GP, Monori Z, Molnár Z, Ruszkai Z. Thromboelastometry-Guided Individualized Fibrinolytic Treatment for COVID-19-Associated Severe Coagulopathy Complicated by Portal Vein Thrombosis: A Case Report. *Biomedicines.* 2023;11(9):2463. Verfügbar unter: <https://doi:10.3390/biomedicines11092463>

67. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1747-1762. Verfügbar unter: <https://doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041>
68. Kattakola Y, Prasad R, Sharma R, Wanjari MB. High-Dose Prophylactic Anticoagulation for COVID-19 Pneumonia: A Review of Benefits and Risks. *Cureus*. 2023;15(4):e37705. Verfügbar unter: <https://doi:10.7759/cureus.37705>
69. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation*. 2022;146(18):1344-1356. Verfügbar unter: <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061533>
70. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, Mudgal M, Jindal V, Gunasekaran K. Role of Therapeutic Anticoagulation in COVID-19: The Current Situation. *Hematol Rep*. 2023;15(2):358-369. Verfügbar unter: <https://doi:10.3390/hematolrep15020037>
71. Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines*. 2022;10(4):812. Verfügbar unter: <https://doi:10.3390/biomedicines10040812>
72. Rauti R, Shahoha M, Leichtmann-Bardoogo Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 proteins on vascular permeability. *Elife*. 2021;10:e69314. Verfügbar unter: <https://doi:10.7554/eLife.69314>
73. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J*

- Med. 2022;386:1397-1408. Verfügbar unter:
<https://doi:10.1056/NEJMoa2118542>
74. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. Verfügbar unter:
<https://doi:10.1038/s41401-022-00998-0>
75. Chokkalingam AP, Hayden J, Goldman JD, et al. Association of Remdesivir Treatment With Mortality Among Hospitalized Adults With COVID-19 in the United States. *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2244505. Verfügbar unter:
<https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.44505>
76. Lui G, Guaraldi G. Drug treatment of COVID-19 infection. *Curr Opin Pulm Med.* 2023;29(3):174-183. Verfügbar unter:
<https://doi:10.1097/MCP.0000000000000953>
77. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethason in Hospitalized Patients with Covid-19. *N engl J Med.* 2021; 384(8):693-704. Verfügbar unter: <https://doi:10.1056/NEJMoa2021436>
78. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1526-1536. Verfügbar unter: <https://doi:10.1002/cpt.2369>
79. Lindahl U, Li JP. Heparin - An old drug with multiple potential targets in Covid-19 therapy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2422-2424. Verfügbar unter: <https://doi:10.1111/jth.14898>
80. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med.* 2022;61(5):841-850. Verfügbar unter:
<https://doi:10.1515/cclm-2022-0633>

81. Pilia E, Belletti A, Fresilli S, Lee TC, Zangrillo A et al. The Effect of Heparin Full-Dose Anticoagulation on Survival of Hospitalized, Non-critically Ill COVID-19 Patients: A Meta-analysis of High Quality Studies. *Lung* 201, 135-147 (2023). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00408-023-00599-6>
82. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients with Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(9):906-916. Verfügbar unter: <https://doi:10.1001/jamainternmed.2022.2168>
83. Koscielny J, Birschmann I, Bauersachs R, et al. Basics for the Use of Andexanet. *Hamostaseologie.* 2023;10.1055/a-2136-2391. Verfügbar unter: <https://doi:10.1055/a-2136-2391>
84. Denegri A, Sola M, Morelli M, et al. Arrhythmias in COVID-19/SARS-CoV-2 Pneumonia Infection: Prevalence and Implication for Outcomes. *J Clin Med.* 2022;11(5):1463. Verfügbar unter: <https://doi:10.3390/jcm11051463>
85. Alhanshani AA. Heparin Induced Thrombocytopenia - Pathophysiology, Diagnosis and Treatment: A Narrative Review. *Int J Gen Med.* 2023;16:3947-3953. Verfügbar unter: <https://doi:10.2147/IJGM.S420327>
86. Rostami M, Mansouritorghabeh H. Significance of heparin induced thrombocytopenia (HIT) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;56(2):241-252. Verfügbar unter: <https://doi:10.1007/s11239-023-02827-5>