

Med Klin Intensivmed Notfmed 2022 · 117:476–478
<https://doi.org/10.1007/s00063-022-00947-z>
Eingegangen: 15. Juli 2022
Angenommen: 18. Juli 2022
Online publiziert: 9. August 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Redaktion
Michael Buerke, Siegen



Intrakranielle Blutungen unter extrakorporaler Membranoxygenierung

Unterschiede zwischen COVID-19 und anderen viralen akuten respiratorischen Distress-Syndromen

Benjamin Seeliger

Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund der Studie

Seit dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie hat die Bedeutung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) erneut einen Aufschwung erlebt, wobei insbesondere anfänglich der Nutzen der ECMO aus Sorge um vermehrte Komplikationen diskutiert wurde. Mehrere Studien zeigten, dass COVID-19 nicht nur ein ARDS verursachen kann, sondern auch als Multisystemerkrankung auftritt. Diese ist mit einer systemischen Gefäßentzündung (*Endothelialitis*) assoziiert und geht mit einer neuartigen Koagulopathie einher [1]. Insbesondere anfänglich wurde über vermehrte makrovaskuläre Komplikationen wie Lungenembolien und Thrombosen berichtet. Dies führte zur Empfehlung einer intensivierten Antikoagulation unter ECMO-Unterstützung [8]. Andererseits steigert dies auch das Risiko von Blutungen. Vorherige Studien berichteten bereits über eine erhöhte Inzidenz von intrakraniellen Blutungen (ICB) bei COVID-19-Patienten an venösen (VV) ECMO zwischen 12 und 20% [3], während in der vor der COVID-19-Pandemie durchgeführten EOLIA-Studie ICB in lediglich 2% der Fälle auftraten [2].

Zur genaueren Charakterisierung der ICB im Zusammenhang mit Antikoagulation untersuchten wir das Auftreten von ICB bei COVID-19-Patienten an VV ECMO im Vergleich zu Non-COVID-19-ARDS [6].

Methoden

Die Studie wurde als retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie an der Medizinischen Hochschule Hannover, dem Universitätsklinikum Bonn und dem Universitätsspital Zürich (*BonHanZA Study Group*) durchgeführt (NCT04853953). Zusammenfassend wurden alle COVID-19-Patienten > 18 Jahre, die zwischen dem 03/2020 und 03/2021 eine VV-ECMO-Unterstützung erhielten, untersucht. Als Vergleichskohorte wurden Patienten mit viralem (Non-COVID-19) ARDS mit VV ECMO zwischen 2010 und 2021 herangezogen. Insbesondere wurde die Antikoagulation unter ECMO untersucht, wobei Antikoagulanzen und Zielkorridore untersucht wurden. Diese beliefen sich auf eine ACT („activated clotting time“) von 140–170 s, eine aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) von 35–40 s bzw. 40–60 s oder eine Anti-Faktor-Xa-Aktivität von 0,3–0,4 bzw. 0,4–0,7 U/ml. Außerdem wurde die kumulative Heparindosis in den ersten 7 Tagen an ECMO untersucht.

Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer ICB. Bei klinischem Verdacht erhielten die Patienten eine zerebrale Bildgebung ohne routinemäßige Bildgebung bei asymptomatischen Patienten. Die Endpunkte wurden mittels Cox- und Competing-Risk-Regressionen analysiert und für potenzielle Kovariablen adjustiert.

Diese Publikation basiert auf der Originalarbeit *Intracranial hemorrhages on extracorporeal membrane oxygenation: Differences between COVID-19 and other viral acute respiratory distress syndrome* [6]. Die zusammenfassende Darstellung in deutscher Sprache erfolgt aufgrund der Verleihung des Forschungspreises Intensivmedizin der DGIIN für oben genannte Publikation. Daher gibt es Überschneidungen und ähnliche Formulierungen in dieser Kurzübersicht.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

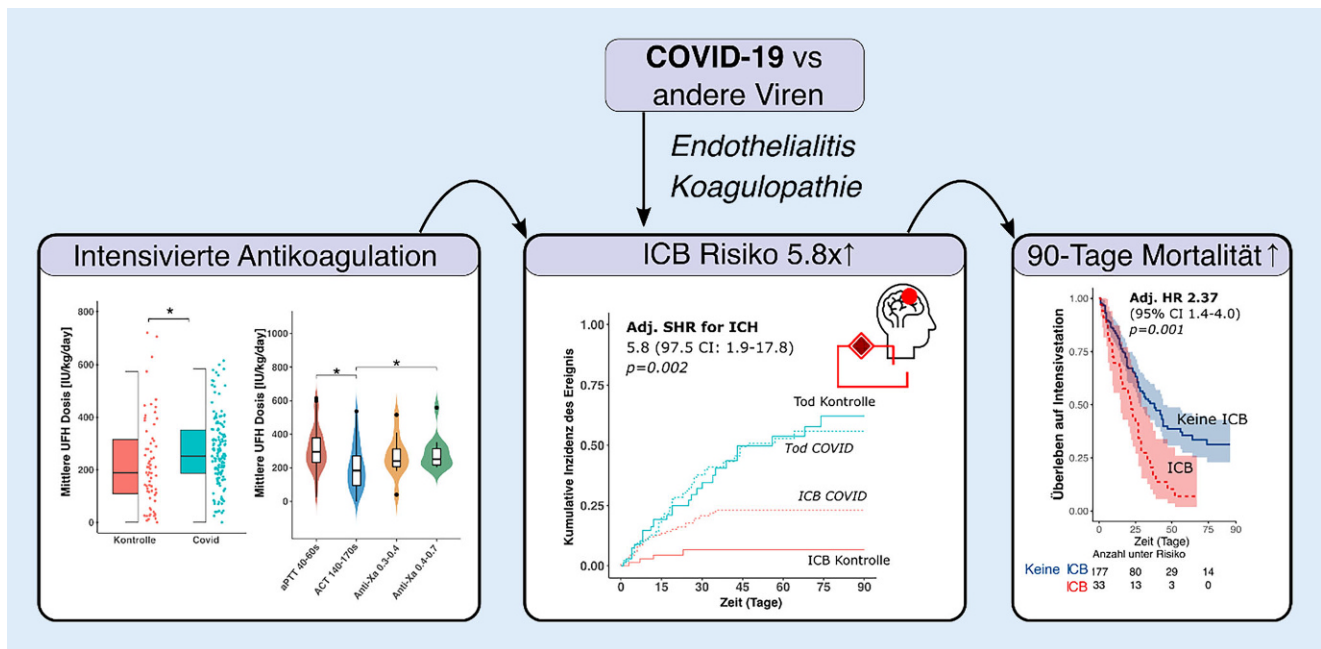


Abb. 1 Im Vergleich zu Nicht-SARS-CoV-2-Viren lag bei COVID-19-Erkrankung ein 5,8fach erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Blutung (ICB) in der adjustierten Competing-Risk-Regression vor. Bei COVID-19 wurde eine intensivierete Antikoagulation mit erhöhten Heparindosen eingesetzt, welche abhängig von den Monitorzielkorridoren war. Bei Auftreten einer ICB war die 90-Tage-Mortalität deutlich erhöht. (Mod. [6])

Ergebnisse

In die Auswertung der Studie wurden 142 Patienten mit COVID-19 sowie 68 Non-COVID-19-Kontrollpatienten (hauptsächlich Influenza) eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der ECMO-Kanülierung war der SOFA-Score vergleichbar. Die mediane Dauer der ECMO-Unterstützung betrug 14 vs. 12 Tage.

Primärer Endpunkt (Auftreten von ICB): Insgesamt wurde bei 20% der COVID-19-Patienten vs. 6% bei Non-COVID-19 eine ICB diagnostiziert. Bei COVID-19 wurden 52% dieser ICB als schwergradig klassifiziert, wovon wiederum 31% unmittelbar tödlich verliefen. Die adjustierte Subhazard-Ratio für das Auftreten von ICB bei COVID-19 im Competing-Risk-Modell betrug 5,82 (97,5% Konfidenzintervall [KI] 1,9–17,8; $p=0,002$; **Abb. 1**).

Das 90-Tage-Überleben in der COVID-19-Gruppe betrug 38,7% vs. 55,9%. Das Auftreten einer ICB war dabei ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität (adjustierte Hazard-Ratio 2,37; $p=0,001$; **Abb. 1**). Tatsächlich sind 29/33 Patienten mit einer ICB im Verlauf auf der Intensivstation gestorben (88%). Auch das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen war bei

COVID-19 häufiger (21 vs. 6%; $p=0,007$), wobei diese nicht mit ICB assoziiert waren.

Die mittlere tägliche Heparindosis war bei COVID-19 um 28% höher (252 vs. 196 IU/kg/d; $p=0,017$; **Abb. 1**). Die Heparindosis war auch abhängig von der Monitoringstrategie, wobei in der Gruppe aPTT 40–60s die höchsten Heparindosen verabreicht wurden und in der Gruppe ACT 140–170s die niedrigsten (**Abb. 1**). ICB waren in den Gruppen aPTT 40–60s und Anti-Faktor-Xa 0,4–0,7 U/ml am häufigsten.

Diskussion

In dieser retrospektiven multizentrischen Auswertung konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer ICB unter VV-ECMO-Therapie bei COVID-19-Patienten ca. um den Faktor 6 erhöht ist, verglichen mit Non-COVID-19 viralen ARDS-Patienten. Das Auftreten einer ICB war zudem ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität, und 88% der COVID-19-Patienten mit ICB sind innerhalb von 90 Tagen auf der Intensivstation verstorben.

Obwohl unstrittige Beweise für einen Überlebensvorteil durch ECMO-Unterstützung bei ARDS fehlen, sind sich die meis-

ten Intensivmediziner einig, dass sie vor Ischämie und Beatmungsschäden schützen kann. Aktuelle Studien bei COVID-19 untermauern diese Ansicht [7, 10]. Trotzdem stellt die ECMO-Unterstützung ein invasives Verfahren mit potenziellen Komplikationen dar. Neben Gefäßverletzungen durch die Kanülierung sind Komplikationen oft mit dem *Hämotrauma* assoziiert, welches Blutungen begünstigen kann [9]. Die Rate von 20% ICB in unserer COVID-19-Kohorte liegt innerhalb der Spanne von Vorberichten, wobei unsere Studie die Auswirkung auf die 90-Tage-Sterblichkeit unterstreicht (88%). Die Rate der ICB war deutlich höher als bei Non-COVID-19-Kohorten. Da sowohl Thromboembolien als auch Blutungen gehäuft bei COVID-19 beobachtet werden, erscheint es möglich, dass die COVID-19-assoziierte Endothelopathie auch intrakranielle Gefäße betrifft und zu einer erhöhten Blutungsneigung führt.

Die erhöhten Heparindosen bei COVID-19 waren maßgeblich durch die damals geltenden ELSO-Empfehlungen bedingt [8]. Inzwischen zeigte eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) bei kritisch kranken COVID-19-Patienten keinen Vorteil zur Verhinderung von Thromboembolien

durch höhere Heparinmengen [5]. Unsere Studie legt gleichsam den Zusammenhang zwischen intensivierter Antikoagulation und dem Auftreten von ICB nahe im Einklang mit neueren RCT-Ergebnissen [4].

Letztlich kann diese Studie nicht beantworten, ob die COVID-19-spezifische Pathophysiologie, die intensiviertere Antikoagulation oder beides für die erhöhte ICB-Inzidenz verantwortlich sind. Dennoch haben diese Ergebnisse zusammen mit neueren Daten [4] uns und andere dazu bewogen, die Intensität der Antikoagulation bei COVID-19 an ECMO kritisch abzuwägen.

Bonn-Hannover-Zürich-ARDS-Study Group (BonHanZA)

Die Autoren dieser Studie haben kürzlich die „BonHanZA“ Study Group initiiert, ein interdisziplinäres Konsortium aus Intensivmedizinern aus Deutschland und der Schweiz mit einem translationalen Forschungsschwerpunkt auf ARDS, Sepsis und extrakorporale Therapieverfahren wie der Plasmapherese (<https://www.bonhanza.com>).

Fazit für die Praxis

- Das Risiko für intrakranielle Blutungen an ECMO ist bei COVID-19 sechsfach erhöht.
- Die Notwendigkeit einer intensivierten Antikoagulation an ECMO bei COVID-19 sollte kritisch abgewogen werden.
- In größeren RCT erbrachte eine pauschale therapeutische Antikoagulation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten keinen Überlebensvorteil.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Benjamin Seeliger
Klinik für Pneumologie, Medizinische
Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover,
Deutschland
seeliger.benjamin@mh-hannover.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Seeliger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383(2):120–128
2. Combes A, Hajage D, Capellier G et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378(21):1965–1975
3. Doyle AJ, Hunt BJ, Sanderson B et al (2021) A comparison of thrombosis and hemorrhage rates in patients with severe respiratory failure due to coronavirus disease 2019 and influenza requiring Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 49(7):e663–e672
4. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ et al (2021) Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med* 385(9):777–789
5. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F et al (2021) Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 325(16):1620–1630
6. Seeliger B, Doeblner M, Hofmaenner DA et al (2022) Intracranial hemorrhages on extracorporeal membrane oxygenation: differences between COVID-19 and other viral acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 50(6):e526–e538
7. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S et al (2021) Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med* 47(2):208–221
8. Shekar K, Badulak J, Peek G et al (2020) Extracorporeal life support organization coronavirus disease 2019 interim guidelines: a consensus document from an international group of interdisciplinary Extracorporeal membrane oxygenation providers. *ASAIO J* 66(7):707–721
9. Sniderman J, Monagle P, Annich GM et al (2020) Hematologic concerns in extracorporeal membrane oxygenation. *Res Pract Thromb Haemost* 4(4):455–468
10. Whebell S, Zhang J, Lewis R et al (2022) Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre-matched cohort study. *Intensive Care Med* 48(4):467–478

Deutsch für Ärztinnen und Ärzte

Ulrike Schimpf, Martin Lechner, Markus Bahnemann

6. Aufl. 2022, XIV, 234 S., 63 Abb., 44,99 EUR, ISBN 978-3-662-64085-2



- Aufgaben und Fallbeispiele zu: Anamnese, Arzt-Patienten-Gespräch, klinische Untersuchung, Patientenvorstellung, Aufklärung und Therapie, ärztliche Dokumentation
- Grundvokabular mit englischen Übersetzungen zum Nachschlagen und erweitertes Vokabular für die wichtigsten Erkrankungen
- Grundlagen zum deutschen Gesundheitssystem
- Extra: Audio-Dateien zum Download mit Beispieldialogen, die Hörverständnis und Aussprache trainieren, und onlinebasierter Vokabeltrainer zum gezielten Lernen von Fachbegriffen: www.Deutschkursmedizin.de

Sie wollen als Ärztin oder Arzt aus dem Ausland in Deutschland die Fachsprachprüfung bestehen und in einer Klinik oder Praxis arbeiten? Mit diesem Buch können Sie sich optimal auf die praktische Tätigkeit und den Sprachtest vorbereiten: Entwickelt von der Charité International Academy Berlin, bewährt seit 5 Auflagen und einsetzbar für alle Sprachlevel ab B1. Die 6. Auflage wurde komplett gesichtet, überarbeitet und aktualisiert.