

Thromboembolism prophylaxis and anticoagulation in COVID-19 patients – A systematic review and meta analysis

S. Reis¹ · M. Popp¹ · S. Schießer¹ · M.-I. Metzendorf² · P. Kranke¹ · P. Meybohm¹ · S. Weibel¹

► **Zitierweise:** Reis S, Popp M, Schießer S, Metzendorf M-I, Kranke P, Meybohm P et al: Thromboembolieprophylaxe und Antikoagulation bei COVID-19-Patient*Innen – Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse. Anästh Intensivmed 2022;63:407–421. DOI: 10.19224/ai2022.407

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. P. Meybohm)
- 2 Institut für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. S. Wilm)

Zusammenfassung

Hintergrund: Thromboembolische Ereignisse sind häufige Komplikationen bei COVID-19. Die Studienlage zur Sicherheit und Wirksamkeit einer standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulation bei COVID-19 ist kontrovers. Die vorliegende Übersichtsarbeit mit Random-Effects-Meta-Analyse fasst die vorhandene Evidenz systematisch zusammen.

Methoden: Eingeschlossen wurden randomisiert kontrollierte Studien (RCT), die bis Februar 2022 publiziert wurden und eine standardmäßige Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulation in jeglicher Dosierung mit einer Thromboembolieprophylaxe oder keiner Prophylaxe bei COVID-19-Patient*Innen untersuchten. Relevante Endpunkte waren Mortalität, klinischer Status, thrombotische Ereignisse oder Tod und (schwere) Blutungen (28-Tage). Die Evidenzsicherheit wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

Ergebnisse: 13 RCT mit 7.364 Teilnehmer*Innen wurden eingeschlossen. Zwei Studien untersuchten eine Thromboembolieprophylaxe versus Placebo bei ambulanten COVID-19-Patient*Innen; drei Studien verglichen halbtherapeutische und sieben therapeutische Antikoagulation mit standardmäßiger Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten COVID-19-Patient*Innen; eine Studie untersuchte poststationär eine Thromboembolieprophylaxe versus keine Pro-

Thromboembolieprophylaxe und Antikoagulation bei COVID-19-Patient*Innen – Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse

phylaxe. Die halbtherapeutische Antikoagulation kann thrombotische Ereignisse oder Tod nicht reduzieren (RR 1,03, 95 % KI 0,86–1,24), verbunden mit einer erhöhten Tendenz zu schweren Blutungen (RR 1,48, 95 % KI 0,53–4,15). Die therapeutische Antikoagulation kann thrombotische Ereignisse oder Todesfälle bei Patient*Innen mit moderatem COVID-19 (RR 0,64, 95 % KI 0,38–1,07; Fixed-Effect-Meta-Analyse RR 0,72, 95 % KI 0,57–0,91) verringern und bei Patient*Innen mit schwerer Erkrankung (RR 0,98, 95 % KI 0,86–1,12) keinen Effekt zeigen. Das Risiko schwerer Blutungen kann unabhängig von der Erkrankungsschwere zunehmen (RR 1,78, 95 % KI 1,15–2,74). Ob bei ambulanten bzw. poststationären COVID-19-Patient*Innen eine Thromboembolieprophylaxe vorteilhaft ist, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

Schlussfolgerungen: Die Evidenzqualität ist gering. Hospitalisierte, moderat kranke COVID-19-Patient*Innen können von einer therapeutischen Antikoagulation profitieren, bei erhöhtem Blutungsrisiko.

Summary

Background: Thromboembolic events are common complications of COVID-19. Study results on the safety and efficacy of thromboprophylaxis or anticoagulation in COVID-19 are controversial. This review with random-effects meta-analyses systematically summarises the current evidence.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

COVID-19 – Antikoagulanzien – Thromboembolie – Tod – Hämorrhagie

Keywords

COVID-19 – Anticoagulants, Thromboembolism – Death – Haemorrhage

Methods: We included randomised controlled trials (RCTs) published until February 2022 that investigated standard thromboprophylaxis or anticoagulation at any dosage with thromboprophylaxis or no prophylaxis in COVID-19 patients. Relevant outcomes were mortality, clinical status, thrombotic events or death and (severe) bleeding (28 days). Certainty of evidence was assessed according to GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Results: We included 13 RCTs with 7,364 patients. Two studies investigated thromboprophylaxis versus placebo in COVID-19 outpatients; three studies compared intermediate-dose and seven therapeutic-dose anticoagulation with standard thromboprophylaxis in hospitalised COVID-19 patients; one study investigated post-discharge thromboprophylaxis versus no prophylaxis. We are uncertain whether thromboprophylaxis is beneficial over placebo or no thromboprophylaxis in outpatient- or post-discharge-settings. Intermediate-dose anticoagulation is not capable of reducing thrombotic events or death (RR 1.03, 95 % CI 0.86–1.24), but is associated with an increase of severe bleedings (non-significant) (RR 1.48, 95 % CI 0.53–4.15). Therapeutic-dose anticoagulation may decrease thrombotic events or deaths in patients with moderate COVID-19 (RR 0.64, 95 % CI 0.38–1.07; fixed-effect meta-analysis RR 0.72, 95 % CI 0.57–0.91) but showed no effect in patients with severe disease (RR 0.98, 95 % CI 0.86–1.12). The risk of severe bleeding may increase regardless of disease severity (RR 1.78, 95 % CI 1.15–2.74).

Conclusions: Certainty of evidence is low. Hospitalised, moderately-ill COVID-19 patients may benefit from therapeutic-dose anticoagulation, however, with an increased risk of bleeding.

Einleitung

COVID-19, die klinische Manifestation einer SARS-CoV-2-Infektion, ist in seiner schweren Form durch Lungenversagen

und hohe Raten thromboembolischer Komplikationen gekennzeichnet [1]. Koagulationsmarker wie erhöhte D-Dimere werden heute weithin als prognostische Faktoren für schwere COVID-19-Verläufe diskutiert [2,3]. Für viele hospitalisierte medizinische und chirurgische Nicht-COVID-Patient*innen hat sich eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mittels niedrigdosierter Antikoagulation, typischerweise mit niedermolekularen Heparinen oder unfractioniertem Heparin, in mehreren randomisierten prospektiven Studien als vorteilhaft erwiesen und wird von verschiedenen nationalen Leitlinien empfohlen [4,5]. Diese Empfehlungen wurden weitgehend auf COVID-19-Patient*innen übertragen. Bereits früh im Zuge der Pandemie zeigten sich erhöhte Raten an thromboembolischen Ereignissen trotz durchgeführter medikamentöser Standard-Thromboembolieprophylaxe [6]. Eine kürzlich durchgeführte systematische Untersuchung viskoelastischer Techniken zeigte ferner, dass es bei schweren COVID-19-Erkrankungen trotz des Einsatzes geeigneter Thromboseprophylaxe zu Hyperfibrinogenämie und der Herabregulation der Fibrinolyse kommt [7]. Empirisch wurden daraufhin vielerorts modifizierte Dosierungsschemata bei COVID-19-Patient*innen zur Anwendung gebracht. Die verschiedenen Modi der Antikoagulation waren konsekutiv bereits frühzeitig Gegenstand klinischer Studien.

Angesichts des prokoagulatorischen Status und des erhöhten thrombotischen Risikos von COVID-19-Patient*innen besteht die Frage, ob eine frühzeitige Thromboembolieprophylaxe im ambulanten Bereich beziehungsweise eine intensivierte prophylaktische halbtherapeutische oder therapeutische Antikoagulation im stationären Bereich das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung, im Sinne einer klinischen Verschlechterung, dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse oder Tod verringern kann, ohne das Risiko für unerwünschte Ereignisse wie schwere Blutungen zu erhöhen [8]. Gleichzeitig ist weiterhin unklar, inwiefern auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus ein erhöhtes

thrombotisches Risiko besteht, dem mit entsprechender Thromboembolieprophylaxe vorgebeugt werden kann [9,10]. Wir führen daher eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse der verfügbaren randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) durch, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Thromboembolieprophylaxe beziehungsweise einer Antikoagulation in jeglicher Dosierung mit einer standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe oder keiner Prophylaxe bei COVID-19-Patient*innen unabhängig von der Krankheitsschwere und dem Behandlungssetting zu bestimmen. Die vorliegenden Meta-Analysen bildeten das Evidenzprofil zur Fragestellung der Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation im Rahmen der deutschen AWMF-S2e-Leitlinie für ambulante COVID-19-Patient*innen sowie der AWMF-S3-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19-Patient*innen [11,12].

Materialien und Methoden

Das Protokoll für diese systematische Übersichtsarbeit wurde am 21. Januar 2021 bei PROSPERO registriert (CRD 42021229228). Vorab im Protokoll spezifizierte Endpunkte wurden im Rahmen dieser Analyse insofern geändert, als die Endpunkte klinische Verschlechterung und thrombotische Ereignisse mit dem konkurrierenden Ereignis Tod kombiniert wurden. Diese Übersichtsarbeit ist ein Update einer Ende 2021 erschienenen ersten Version dieser systematischen Übersichtsarbeit [13]. Die Fragestellung wird im Sinne eines „living systematic reviews“ fortlaufend aktualisiert. Die Berichterstattung der systematischen Übersichtsarbeit erfolgte nach PRISMA [14].

Einschlusskriterien für Studien im Rahmen dieser systematischen Übersichtsarbeit

Einschlussfähig waren RCT, die eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulation in jedweder Dosierung bei ambulanten, hospitalisierten oder poststationären Patient*innen mit einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion mit einer Thromboembolieprophylaxe

laxe in anderer Dosierung oder mit keiner Thromboembolieprophylaxe verglichen. Alle Studien wurden unabhängig von Schweregrad der Erkrankung, Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit der Studienteilnehmer*innen für die Aufnahme in die Analyse in Betracht gezogen. Der COVID-19-Schweregrad der Studienteilnehmer*innen wurde nach Möglichkeit gemäß der Definition der „clinical progression scale“ der WHO (WHO 1 bis 10) eingeordnet: ambulante, mild erkrankte COVID-19-Patient*innen (WHO 1–3); stationäre, moderat erkrankte COVID-19-Patient*innen (WHO 4–5) und intensivpflichtige, schwer erkrankte COVID-19-Patient*innen (WHO 6–9) [15]. Die durchgeführten Meta-Analysen wurden getrennt für Patient*innen im ambulanten, stationären und poststationären Setting sowie gemäß des eingeschlossenen Schweregrades der COVID-19-Erkrankung analysiert und berichtet. Hinsichtlich der Art der verwendeten Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulation gab es keine Beschränkungen. Alle Heparinoide, Vitamin-K-Antagonisten und direkten Antikoagulanzien (Faktor-Xa-Inhibitoren und direkte Thrombininhibitoren) wurden unabhängig von Dosierung und Verabreichungsregime berücksichtigt. Dosierungsschemata von Antikoagulanzien wurden gemäß der Definition der Studien und den allgemeinen Arzneimittelempfehlungen, die in Tabelle S1 zusammengefasst sind, in niedrigdosierte, halbtherapeutische oder therapeutische Antikoagulation eingeteilt [16]. Die standardmäßige Thromboembolieprophylaxe im Kontrollarm bei stationären COVID-19-Patient*innen umfasste sowohl die niedrigdosierte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (LMWH) oder unfractioniertem Heparin (UFH) als auch halbtherapeutische Antikoagulationsschemata. Letztere wurden im Verlauf der Pandemie durch Anpassungen nationaler Therapierichtlinien (z. B. im Vereinigten Königreich) zwischenzeitlich als Teil der Standardbehandlung festgelegt [17]. Wir haben daher unsere Definition der standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe um niedrigdosierte und halbtherapeutische

Antikoagulationsschemata erweitert und die folgenden Vergleiche für Meta-Analysen erstellt:

- Therapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte oder halbtherapeutische Antikoagulation)
- Halbtherapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte Antikoagulation)
- Standardmäßige Thromboembolieprophylaxe versus keine Prophylaxe oder Placebo

Die Bewertung der Wirksamkeit einer Antikoagulation/Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen erfolgte durch Erfassung von Mortalität, Verschlechterung oder Verbesserung des klinischen Status, thrombotischen Ereignissen mit und ohne Tod und der Lebensqualität (Tag 28 bzw. längstes Follow-Up). Bei ambulanten COVID-19-Patient*innen wurde der kombinierte Endpunkt aus Hospitalisierung oder Tod ergänzt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden sämtliche Endpunkte zur Erfassung des klinischen Status ausschließlich im Supplement berichtet. Die Sicherheit der Interventionen wurde durch Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE), unerwünschten Ereignissen (AE) und schweren Blutungen (ISTH [18]) während des Studienzeitraums erfasst. Bei poststationären Patient*innen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte um klinisch relevante, jedoch nicht schwere Blutungen und sonstige Blutungen entsprechend der ISTH-Kriterien ergänzt [18].

Suchmethodik zur Identifizierung von Studien

Studien wurden im Cochrane COVID-19 Study Register (bestehend aus MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, medRxiv und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials), Web of Science (Emerging Citation Index und Science Citation Index), der COVID-19 Global literature on coronavirus disease-Datenbank der WHO und ResearchSquare, systematisch bis ein-

schließlich 24. September 2021 gesucht. Der anschließende Zeitraum bis einschließlich 4. Februar 2022 wurde durch ein wöchentliches RCT-Monitoring im Cochrane COVID-19 Study Register abgedeckt. Die Suchstrategien sind im Anhang berichtet.

Zwei Review-Autoren prüften unabhängig voneinander Titel und Abstracts der Einträge und anschließend die Volltexte potenziell relevanter Studien auf deren Einschlussfähigkeit in diese Übersichtsarbeit. Der Prozess der Studienauswahl wurde gemäß den PRISMA-Richtlinien in einem Flussdiagramm berichtet [14].

Datenerhebung und -analyse

Zwei Review-Autoren extrahierten Daten unabhängig mit einem benutzerdefinierten Datenextraktionsformular gemäß Cochrane-Richtlinien [19].

Das Risk of Bias 2 (RoB 2-)Instrument wurde verwendet, um das Biasrisiko von Studienergebnissen, welche Informationen zu den spezifizierten Endpunkten beitragen, zu bewerten [20]. Die RoB 2-Bewertungen je Studienergebnis wurden von zwei Review-Autoren unabhängig voneinander nach den Empfehlungen von Cochrane und für folgende Domänen bewertet [21]: Auswahl der Teilnehmer*innen (selection bias), Verblindung von Teilnehmer*innen und Studienpersonal (performance bias), Erhebung der Endpunkte (detection bias), Verlust von Teilnehmer*innen in der Studie (attrition bias) und selektive Endpunktberichtserstattung (selective reporting bias). Für jede Domäne und alle Domänen zusammen (Gesamtbiasrisiko) wurde das Biasrisiko eines Studienergebnisses als niedrig, unklar oder hoch eingestuft.

Für dichotome Endpunkte wurde die Anzahl der Ereignisse und die Gesamtzahl der Teilnehmer*innen sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe erfasst. Als Effektmaß wurde das relative Risiko (RR) mit 95 %igem Konfidenzintervall (KI) verwendet.

Meta-Analysen wurden unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode unter einem Random-Effects-Modell durchgeführt [22]. Random-Effects-Meta-

Analysen wurden mit RevMan Web 3.11.1 und R (Paket „meta“, Version 5.2-0) durchgeführt [23,24]. Fixed-Effects-Meta-Analysen und Ausschluss von Studien mit hohem Biasrisiko wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für hospitalisierte Personen mit moderatem oder schwerem COVID-19 wurden Subgruppenanalysen entsprechend der Schwere der COVID-19-Erkrankung zu Studienbeginn durchgeführt (moderat (WHO 4 bis 5) versus schwere COVID-19-Erkrankung (WHO 6 bis 9) gemäß der Definition der „clinical progression scale“ der WHO [15]). Studien, die nur Daten für eine gemischte Population mit moderat und schwer erkrankten Teilnehmer*innen lieferten, wurden in die Subgruppe „moderat bis schweres COVID-19 (WHO 4 bis 9)“ aufgenommen. Statistische Heterogenität wurde definiert als $p < 0,1$ für den χ^2 -Test für Heterogenität oder eine I^2 -Statistik $\geq 50\%$.

Die Qualität der Evidenz wurde nach der GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) bewertet [25]. GRADE bewertet die Vertrauenswürdigkeit (Sicherheit) der Evidenz in vier Stufen: sehr niedrig, niedrig, moderat und hoch. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde um ein oder zwei Stufen für Biasrisiko, fehlende Präzision, Inkonsistenz (Heterogenität), Indirektheit (indirekte Studienergebnisse) und Publikationsbias herabgestuft.

Ergebnisse

Die Suche erzielte 1.153 Einträge in Registern und Datenbanken, zwei weitere Einträge wurden aus anderen Quellen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden 1.076 Titel und Abstracts gesichtet. Die Prüfung von 134 Volltexten ergab 20 Studien mit insgesamt 32 Einträgen, welche ausgeschlossen werden konnten und 59 einschlussfähige Studien mit 102 Einträgen, von denen 50 Studien (66 Einträge) zum Zeitpunkt der Suche noch nicht abgeschlossen waren. Neun Studien (36 Einträge) wurden aus der vollumfänglichen Suche in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. Das Monitoring der RCT-Datenbank ab 25. September 2021 lieferte weitere 14 Einträge bis einschließlich 4. Februar 2022, von denen vier zu noch nicht abgeschlossenen oder im Volltext (Letter) veröffentlichten Studien gehörten. Vier Studien (10 Einträge) waren einschlussfähig. Die Suche ist in einem PRISMA-Flussdiagramm zusammengefasst (Abb. S1).

Studienmerkmale

Dreizehn RCT mit insgesamt 7.364 randomisierten Teilnehmer*innen untersuchten eine Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulation bei ambulanten, stationären oder poststationären COVID-19-Patient*innen (Abb. 1, Tab. 1). Zehn der dreizehn eingeschlossenen Studien waren Open-label-Studien [26–

36]. ACTIV-4B und Ananworanich-2021 untersuchten ambulante Patient*innen mit symptomatischer COVID-19-Erkrankung (WHO 2–3) [37,38]. Die ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP-Plattformstudie (Lawler-2021) und die RAPID-Studie untersuchten überwiegend moderat erkrankte COVID-19-Patient*innen (WHO 4–5) [28,33]. Drei Studien, die HESA-COVID-Studie [29], die Plattformstudie ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Goligher-2021) [27] und Oliynyk-2021 [39], rekrutierten Patient*innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung (WHO ≥ 6) [27,29,39]. Insgesamt fünf Studien untersuchten eine gemischte Studienpopulation [26,30–32,34,35], für drei davon, HEP-COVID, INSPIRATION und X-COVID, konnten Daten separiert nach Krankheitsschwere ausgewertet werden. Perepu-2021 und ACTION umfassten Teilnehmer*innen mit einer gemischten Population mit moderatem bis schwerem COVID-19 zu Studienbeginn (WHO 4–9). MICHELLE berichtete Daten für poststationäre Patient*innen, die aufgrund einer COVID-19-Infektion stationär behandelt worden waren [36].

Sieben Studien verwendeten Marker für Hyperkoagulabilität und Koagulopathie als Einschlusskriterien [29–31,33,34,36,39]. Drei Studien berichteten in den Tabellen zur Beschreibung des Studienkollektivs über Thromboserisikofaktoren der eingeschlossenen Teilnehmer*innen [27,28,32], drei Studien machten hierzu keine Angaben [35,37,38] (Tab. 1).

Abbildung 1

Mild erkrankt Ambulant WHO 1–3	Moderat erkrankt Stationär WHO 4–5	Schwer erkrankt Intensivstation WHO 6–9	Genesen Poststationär
Ananworanich-2021 ACTIV-4B	INSPIRATION X-COVID HEP-COVID ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Lawler-2021) RAPID	INSPIRATION X-COVID HEP-COVID ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP (Goligher-2021) Oliynyk-2021 HESA-COVID	MICHELLE
	Perepu-2021 ACTION		

Einteilung der eingeschlossenen Studien nach Erkrankungsschwere und Studiensempling.

Tabelle 1 (Fortsetzung auf der nächsten Seite)

Studienmerkmale von 13 eingeschlossenen Studien.

Studienreferenz	Studiendesign	Randomisierte Patient*innen	Patient*innenstatus	Intervention	Komparator	Endpunkte
Ananwornanich-2021 [37]	RCT, doppelblind, 14 Zentren in den USA Rekrutierung: 16.08.2020–04.02.2021 bis zu 10 Tage nach positivem SARS-CoV-2 Test	497	Ambulant WHO 2–3 Mindestens 1 Risikofaktor für einen schweren Verlauf Thrombose-Risikofaktoren ^A : NA COVID-19-Risikofaktoren ^B : 3	Niedrigdosis ^C : Rivaroxaban 10 mg 1 x/tgl. für 21 Tage	Placebo	35-Tage-Mortalität, Hospitalisierung innerhalb 28 Tagen, schwere unerwünschte Ereignisse innerhalb 35 Tagen, unerwünschte Ereignisse innerhalb 35 Tagen, schwere Blutungen innerhalb 35 Tagen
ACTIV 4B, Connors-2021 [38]	RCT, doppelblind, 4 Studienarme, 52 Zentren in den USA Rekrutierung: 09.2020–06.2021 Therapiebeginn: NA	657	Ambulant WHO 2–3 Thrombose-Risikofaktoren ^A : NA COVID-19-Risikofaktoren ^B : 3	Niedrigdosis ^C : Apixaban 2,5 mg 2 x/tgl. für 45 Tage	Placebo	45-Tage-Mortalität, Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod innerhalb 45 Tagen, thrombotische Ereignisse innerhalb 45 Tagen, schwere Blutungen innerhalb 45 Tagen
INSPIRATION, Sadeghi-pour-2021 [26,32]	RCT, open-label, 10 Zentren im Iran Rekrutierung: 29.07.2020–19.11.2020 Therapiebeginn: NA	600	Normal- + Intensivstation WHO 5–9, mit 45 % WHO 5 Stratifizierte Ergebnisse nach WHO 4–5 und WHO 6–9 Thrombose-Risikofaktoren ^A : 1 COVID-19-Risikofaktoren ^B : 3	Halbtherapiedosis: Enoxaparin 1 mg/kg 1 x/tgl. Gewicht und CrCl angepasst, für 30 Tage	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg 1 x/tgl.; Gewicht und CrCl angepasst	30-Tage-Mortalität, 90-Tage-Mortalität, venöse thrombotische Ereignisse, venöse thrombotische Ereignisse oder Tod, schwere Blutungen
Perepu-2021 [31]	RCT open-label, multizentrisch: 3 Zentren in den USA Rekrutierung: 26.04.2020–06.01.2021 Therapiebeginn: NA	173	Normal- + Intensivstation und/oder mod. ISTH Overt DIC Score ≥ 3 , WHO 5–9 * keine Angaben zum Atemstatus gemeldet Thrombose-Risikofaktoren ^A : 2 COVID-19-Risikofaktoren ^B : 4	Halbtherapiedosis ^C : Enoxaparin 1 mg/kg 1 x/tgl. Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg 1 x/tgl. Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung	30-Tage-Mortalität, venöse thrombotische Ereignisse, schwere Blutungen
X-COVID, Morici-2021 [35]	RCT open-label, multizentrisch: 9 Zentren in Italien Rekrutierung: 30.04.2020–25.04.2021 Therapiebeginn: innerhalb von 6–7 Tagen nach Aufnahme	186	Normal- + Intensivstation WHO 4–7 mit 61 % WHO 4–5 Stratifizierte Ergebnisse nach WHO 4–5 und WHO 6–7 Thrombose-Risikofaktoren ^A : NA COVID-19-Risikofaktoren ^B : 2	Halbtherapiedosis ^C : Enoxaparin 40 mg 2 x/tgl. bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg 1 x/tgl. bis zur Entlassung	30-Tage-Mortalität, venöse thrombotische Ereignisse, venöse thrombotische Ereignisse oder Todesfälle, schwere Blutungen
HESACOVID, Lemos-2020 [29]	RCT open-label, unizentrisch: Brasilien Rekrutierung: 30.05.2020–30.05.2021 Therapiebeginn: NA	20	Normal- + Intensivstation + ↑ D-Dimer WHO ≥ 7 Thrombose-Risikofaktoren ^A : 1 COVID-19-Risikofaktoren ^B : 4	Therapiedosis ^C : Enoxaparin 1 mg/kg 2 x/tgl. für mindestens 96 h und bis zu 14 Tage	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg 1 x/tgl., Gewicht und CrCl angepasst	28-Tage-Mortalität, Krankenhausmortalität, thrombotische Ereignisse
ACTION, Lopes-2021 [30]	RCT open-label, multizentrisch: 31 Zentren in Brasilien Rekrutierung: 24.06.2020–26.02.2021 Therapiebeginn: bis zu 14 Tage nach Symptombeginn	614	Normal- + Intensivstation + ↑ D-Dimer, WHO 4–9, mit 85 % WHO 4–5 Thrombose-Risikofaktoren ^A : 1 COVID-19-Risikofaktoren ^B : 4	Therapiedosis ^C : Rivaroxaban 20 mg 1 x/tgl. (280 Patient*innen, 90 %) für 30 Tage	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg 1 x/tgl., Gewicht und CrCl angepasst, fortgesetzt bis zur Entlassung	30-Tage-Mortalität, Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (30 Tage), thrombotische Ereignisse, thrombotische Ereignisse oder Todesfälle, schwere Blutungen

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ↑ **D-Dimer:** D-Dimer Erhöhung; **OD:** einmal täglich; **BID:** zweimal täglich; **UFH:** unfaktoriertes Heparin; **CrCl:** Kreatinin-Clearance, **CAC:** COVID-19-assoziierte Koagulopathie. **Thromboserisikofaktoren:** erhöhte D-Dimere, genetische Prädisposition, Klinische Zeichen einer TVT/LAE, LAE/TVT wahrscheinlicher als andere Diagnosen, Tachykardie (Herzfrequenz >100/min), OP/Immobilisation (mind. 3 Tage) innerhalb des letzten Monats, Frühere LAE oder TVT, Hämoptysen, Malignom (unter Therapie, Palliativtherapie oder Diagnose jünger als 6 Monate), Wells Score. **COVID-19-Risikofaktoren:** [41]: Alter >50, Männlich, Raucher, BMI >30, Schwangerschaft, Trisomie 21, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit), chronische Lungenerkrankung (COPD, Asthma), chronische Nieren- oder Lebererkrankung, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Immunschwäche, Krebs. **Nach Studiendefinition.**

Tabelle 1 (Fortsetzung von vorheriger Seite)

Studienmerkmale von 13 eingeschlossenen Studien.

Studienreferenz	Studiendesign	Randomisierte Patient*innen	Patient*innenstatus	Intervention	Komparator	Endpunkte
ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP, Lawler-2021 [28]	RCT open-label, Plattformstudie: 121 Zentren in 9 Ländern Rekrutierung: 21.04.2020–22.01.2022 Therapiebeginn: innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme	2.244	Normalstation WHO 4–5, davon 5 % WHO 6–7 Thrombose-Risikofaktoren ^a : 1 COVID-19 Risikofaktoren ^b : 3	Therapiedosis ^c : Enoxaparin 1 mg/kg sc minus 10 % 2x/tgl., Gewicht und CrCl angepasst (79,6 %)	Niedrig-/Halbtherapiedosis ^c : 78,7 %: Enoxaparin, 9,6 %: Dalteparin; Niedrigdosis: 71,7 %, Halbtherapiedosis: 26,5 %	Mortalität im Krankenhaus, klinische Verschlechterung: Intubation oder Tod, klinische Verbesserung: Entlassung ohne Organunterstützung, thrombotisches Ereignis, thrombotisches Ereignis oder Tod, schwere Blutungen
ATTAC, ACTIV-4a, REMAP-CAP, Goligher-2021 [27]	RCT open-label, Plattformstudie: 121 Zentren in 9 Ländern Rekrutierung: 21.04.2020–22.01.2022 Therapiebeginn: Rando- misierung innerhalb von 72 Stunden nach Kranken- hausaufnahme	1.207	Intensivstation WHO 6–9, 1,5 % WHO 4–5 Thrombose-Risikofaktoren ^a : 1 COVID-19 Risikofaktoren ^b : 3	Therapiedosis ^c : Enoxaparin 1 mg/kg minus 10 % 2x/tgl., Gewicht und CrCl angepasst (77,6 %)	Niedrig-/Halbtherapiedosis ^c : 52,1 %: Enoxaparin, 32,8 %: Dalteparin; Niedrigdosis: 40,4 %, Halbtherapiedosis: 51,7 %	Mortalität im Krankenhaus, thrombotische Ereignisse, thrombotische Ereignisse oder Todesfälle, schwere Blutungen
RAPID, Sholzberg-2021 [33]	RCT open-label, multizentrisch: 28 Zentren in 6 Ländern Rekrutierung: 29.05.2020–12.04.2021 Therapiebeginn 24 h/48 h nach Randomisierung	465	Normalstation + ↑ D-Dimer, WHO 4–5, mit 6 % WHO 6 Thrombose-Risikofaktoren ^a : 1 COVID-19 Risikofaktoren ^b : 3	Therapiedosis ^c : Enoxaparin 1 mg/kg 2x/tgl.; Gewicht und CrCl angepasst	Niedrigdosis ^c : Enoxaparin 40 mg 1x/tgl., Gewicht und CrCl angepasst	28-Tage-Mortalität, thrombotische Ereignisse, starke Blutungen
HEP-COVID, Spyropoulos-2021 [34]	RCT open-label, multizentrisch: 12 Zentren in den USA Rekrutierung: 08.05.2020–14.05.2021 Therapiebeginn: Screening innerhalb von 72 Stunden ab Krankenhausaufnahme	257	Normalstation + ↑ D-Dimer oder ISTH SIC Score ≥ 4 , WHO 5–7, mit 77 % WHO 5 Stratifizierte Ergebnisse nach WHO 5 und WHO 6–7 Thrombose-Risikofaktoren ^a : 1 COVID-19 Risikofaktoren ^b : 4	Therapiedosis ^c : Enoxaparin 1 mg/kg 2x/tgl. oder 40 mg 1x oder 2x/tgl. Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung	Niedrigdosis ^c : Enoxaparin 40 mg 1x oder 2x/tgl.; Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung	30-Tage-Mortalität, thrombotische Ereignisse, thrombotische Ereignisse oder Todesfälle, schwere Blutungen
Oliynyk-2021 [39]	RCT doppelblind, unizentrisch: Ukraine Rekrutierung: 01.07.2020–01.03.2021 Beginn der Behandlung: NR	126	Intensivstation + CAC, nicht intubiert WHO 6 Thrombose-Risikofaktoren ^a : 3 COVID-19 Risikofaktoren ^b : 2	Therapiedosis ^c : Enoxaparin: 100 Anti-Xa IE/kg 2x/tgl. oder UFH: Initial: 80 U/kg/h i.v.; danach 18 U/kg/h bis zur Normalisie- rung von D-Dimer	Niedrigdosis ^c : Enoxaparin 50 Anti-Xa IE/kg 1x/tgl. für 28 Tage	28-Tage-Mortalität
MICHELLE, Ramacciotti-2022 [36]	RCT open-label, multi-zentrisch: 14 Zentren in Brasilien Rekrutierung: 08.10.2020–29.06.2021 Therapiebeginn: 24 h nach Krankenhausentlassung	318	Poststationär + IMPROVE- Score ≥ 4 oder 2–3 + ↑ D-Dimer Thrombose-Risikofaktoren ^a : 1 COVID-19 Risikofaktoren ^b : 3	Niedrigdosis: Rivaroxaban 10 mg 1x/tgl. für 35 Tage	keine Antikoagulation	jedes thrombotische Er- eignis und kardiovaskulärer Tod, jedes symptomatische venöse thrombotische Ereig- nis oder alle Ursachen, schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen, andere Blutungen

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ↑ **D-Dimer:** D-Dimer Erhöhung; **OD:** einmal täglich; **BID:** zweimal täglich; **UFH:** unfractioniertes Heparin; **CrCl:** Kreatinin-Clearance, **CAC:** COVID-19-assoziierte Koagulopathie. ^a**Thromboserisikofaktoren:** erhöhte D-Dimere, genetische Prädisposition, Klinische Zeichen einer TVT/LAE, LAE/TVT wahrscheinlicher als andere Diagnosen, Tachykardie (Herzfrequenz $>100/\text{min}$), OP/Immobilisation (mind. 3 Tage) innerhalb des letzten Monats, Frühere LAE oder TVT, Hämoptysen, Malignom (unter Therapie, Palliativtherapie oder Diagnose jünger als 6 Monate), Wells Score.

^b**COVID-19-Risikofaktoren** [41]: Alter >50 , Männlich, Raucher, BMI >30 , Schwangerschaft, Trisomie 21, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit), chronische Lungenerkrankung (COPD, Asthma), chronische Nieren- oder Lebererkrankung, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Immunschwäche, Krebs. ^c**Nach Studiendefinition.**

MICHELLE, Ananworanich-2021 und ACTIV-4B untersuchten eine orale niedrigdosierte Thromboembolieprophylaxe (Rivaroxaban 10 mg einmal täglich bzw. Apixaban 2,5 mg zweimal täglich) im Vergleich zu keiner Thromboembolieprophylaxe [37,38] bzw. Placebo [36]. ACTIV-4B untersuchte zusätzlich eine therapeutische Dosierung, welche jedoch nicht in unsere Meta-Analyse miteingeschlossen wurde. Drei Studien, INSPIRATION, Perepu-2021 und X-COVID, untersuchten eine halbtherapeutische Antikoagulation (Enoxaparin 1 mg/kg OD bzw. BID) im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe [26,31,32,35]. Alle anderen Studien untersuchten therapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe [27–30,33, 34,39]. Dabei definierten fünf Studien standardmäßige Thromboembolieprophylaxe als niedrigdosierte Antikoagulation [29,30,33,34,39], während neue nationale Behandlungsrichtlinien im Vereinigten Königreich dazu führten, dass 26,5 % bzw. 51,7 % der Teilnehmer*innen in den Kontrollgruppen der großen Plattformstudien ATTAC, ACTIV-4a und REMAP-CAP eine halbtherapeutische Antikoagulation erhielten [27,28]. Art und Dosierung von Intervention und Kontrollbehandlung der jeweiligen Studien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Alle Studien berichteten relevante Endpunkte für diese systematische Übersichtsarbeit. Der Zeitraum für die Endpunkterfassung betrug in der Mehrheit der Studien 28–30 Tage. MICHELLE untersuchte einen Zeitraum von 35 Tagen [36], ACTIV-4B 45 Tage [38] und INSPIRATION berichtete in einer Sekundärpublikation über die 90-Tage-Mortalität [26]. Keine Studie berichtete Daten zur Lebensqualität.

Biasrisiko

Insgesamt trugen die dreizehn Studien 48 Studienergebnisse zu den 23 hier berichteten Endpunkten bei, sieben Endpunkte für den Vergleich „Ambulante COVID-19-Patient*innen: Standardmäßige Thromboembolieprophylaxe versus Placebo“, fünf für den Vergleich „Stationäre COVID-19-Patient*innen:

Halbtherapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe“, fünf für den Vergleich „Stationäre COVID-19-Patient*innen: Therapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe“ und sechs für den Vergleich „Poststationäre COVID-19-Patient*innen: Standardmäßige Thromboembolieprophylaxe versus keine Prophylaxe“. Ein Drittel der 48 Studienergebnisse (33,3 %) wurde mit einem niedrigen Gesamtbiasrisiko bewertet, 54,2 % als unklar hinsichtlich des Gesamtbiasrisikos und 12,5 % als insgesamt hohes Biasrisiko. Die RoB 2-Bewertungen jeder Studie pro Endpunkt und für alle Domänen sind im Anhang verfügbar (Abb. S2).

Ambulante COVID-19-Patient*innen: Standardmäßige Thromboembolieprophylaxe versus Placebo

Ananworanich-2021 [37] und ACTIV-4B [38] wurden in den Vergleich der standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe mit niedrigdosierter Antikoagulation versus Placebo im ambulanten Setting einbezogen (Meta-Analysen in Tab. S2). Die Thromboembolieprophylaxe im Vergleich zur Placebobehandlung zeigte keinen Vorteil hinsichtlich Mortalität (RR 0,33, 95 % KI 0,01–8,07, 778 Teilnehmer*innen, 2 Studien), Hospitalisierungsrate oder Tod (RR 0,43, 95 % KI 0,11–1,64, 444 Teilnehmer*innen, 1 Studie), Hospitalisierungsrate aufgrund kardiopulmonaler Ereignisse oder Tod (RR 0,62, 95 % KI 0,21–1,86, 329 Teilnehmer*innen, 1 Studie), jeglicher thrombotischer Ereignisse (RR 0,33, 95 % KI 0,01–8,07, 329 Teilnehmer*innen, 1 Studie) oder schwerer unerwünschter Ereignisse (RR 0,30, 95 % KI 0,06–1,43, 449 Teilnehmer*innen, 1 Studie). Die standardmäßige Thromboembolieprophylaxe erhöhte nicht das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo (RR 1,02, 95 % KI 0,67–1,56, 449 Teilnehmer*innen, 1 Studie). Die Evidenzsicherheit für unerwünschte Ereignisse wurde als niedrig eingestuft. Für alle anderen Endpunkte wurde die Evidenzsicherheit als sehr niedrig eingestuft (Tab. S2).

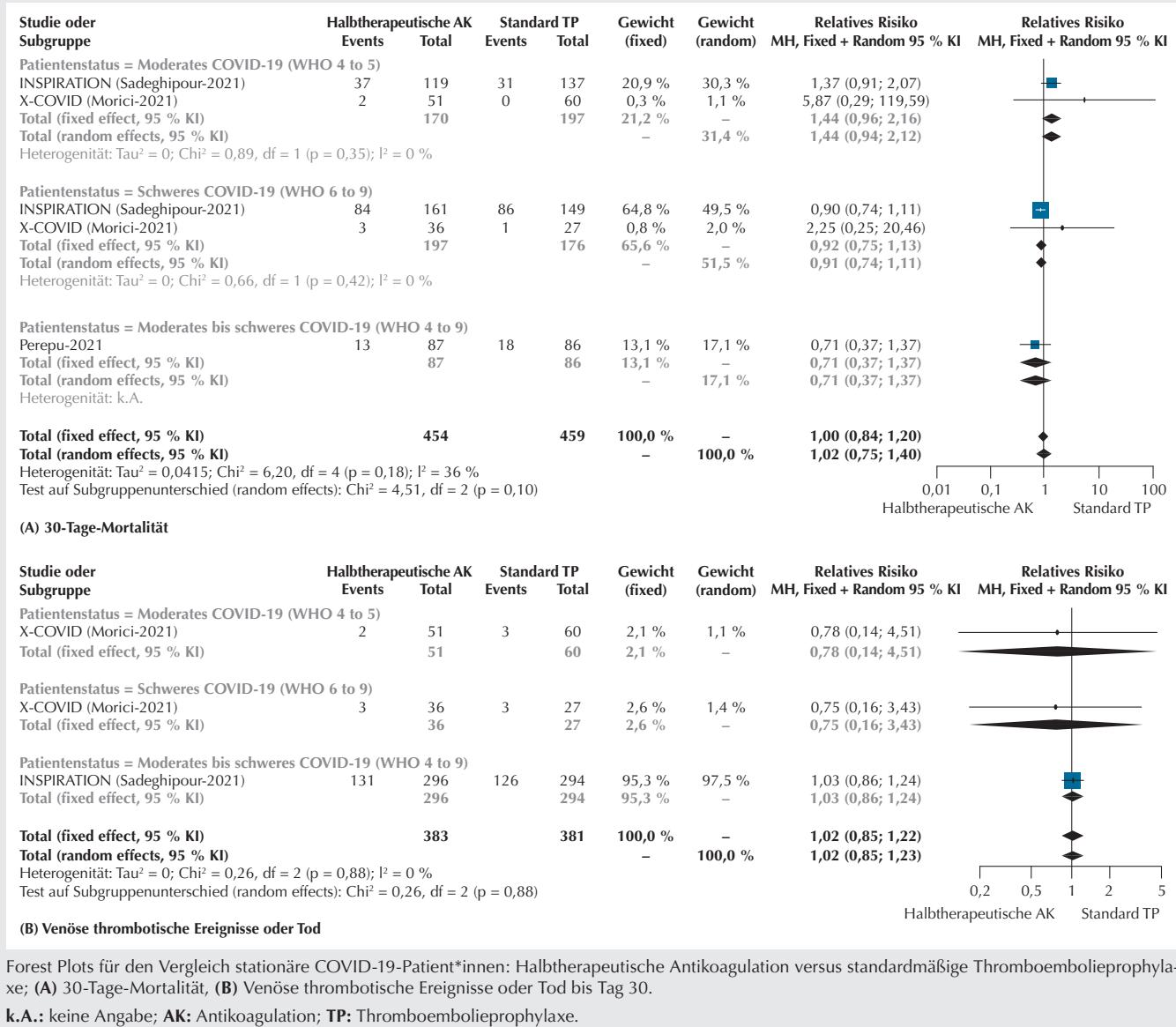
Stationäre COVID-19-Patient*innen: Halbtherapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte Antikoagulation)

INSPIRATION [26,32], Perepu-2021 [31] und X-COVID [35] wurden in den Vergleich halbtherapeutischer Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe mit niedrigdosierter Antikoagulation einbezogen (Meta-Analysen in Tab. S3). Die halbtherapeutische Antikoagulation zeigte im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe bei stationären Patient*innen mit moderatem bis schwerem COVID-19 keinen Einfluss auf die Mortalität nach 30 Tagen (RR 1,02, 95 % KI 0,75–1,40, 913 Teilnehmer*innen, 3 Studien, Abb. 2A) und nach 90 Tagen (RR 1,07, 95 % KI 0,89–1,28, 590 Teilnehmer*innen, 1 Studie), auf das Auftreten venöser thrombotischer Ereignisse oder Todesfälle (RR 1,02, 95 % KI 0,85–1,23, 764 Teilnehmer*innen, 2 Studien, Abb. 2B) und venöser thrombotischer Ereignisse (RR 0,97, 95 % KI 0,52–1,83, 913 Teilnehmer*innen, 3 Studien). Die halbtherapeutische Antikoagulation führte zu einer nicht signifikanten Erhöhung des Risikos für schwere Blutungen im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe (RR 1,43, 95 % KI 0,54–3,74, 913 Teilnehmer*innen, 3 Studien). Die Evidenzsicherheit wurde für den Endpunkt 30-Tage-Mortalität einmal, für alle anderen Endpunkte zweimal herabgestuft (Tab. S3).

Stationäre COVID-19-Patient*innen: Therapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte oder halbtherapeutische Antikoagulation)

Sieben Studien [27–30,33,34,39] wurden in den Vergleich der therapeutischen Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe mit niedrigdosierter oder halbtherapeutischer Antikoagulation eingeschlossen (Meta-Analysen in Tab. S4). In der gepoolten

Abbildung 2

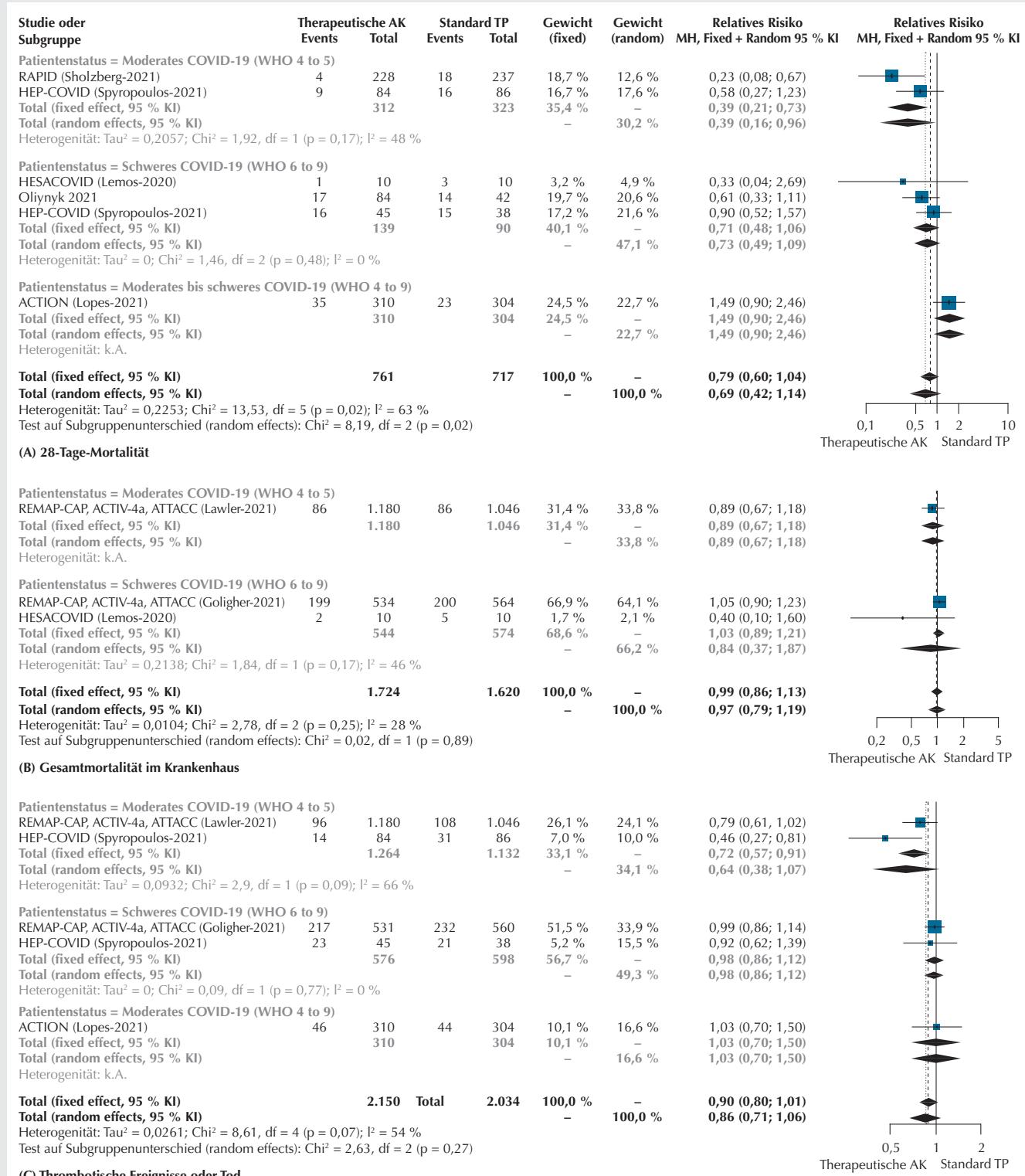


Meta-Analyse mit moderat und schwer erkrankten COVID-19-Patient*innen führte die therapeutische Antikoagulation nach 28 Tagen zu keiner signifikanten Verringerung der Gesamtmortalität (RR 0,69, 95 % KI 0,42–1,14, 1.478 Teilnehmer*innen, 5 Studien, Abb. 3A), wobei sich eine hohe Heterogenität im Hinblick auf die einzelnen Studienergebnisse zeigte ($p = 0,02$; $I^2 = 63\%$). Die Subgruppenanalyse nach COVID-19-Schweregrad zeigte einen signifikanten Subgruppenunterschied ($p = 0,02$).

Bei der Subgruppe der moderat erkrankten COVID-19-Patient*innen reduzierte die therapeutische Antikoagulation die Mortalität (RR 0,39, 95 % KI 0,16–0,96, 635 Teilnehmer*innen, 2 Studien, Abb. 3A). Die Meta-Analyse der Studien zur Krankenhausmortalität zeigte keinen Unterschied der therapeutischen Antikoagulation im Vergleich zu Placebo (RR 0,97, 95 % KI 0,79–1,19, 3.344 Teilnehmer*innen, 3 Studien, Abb. 3B) mit geringer Heterogenität in Bezug auf die Studienergebnisse ($p = 0,25$; $I^2 = 28\%$).

In der gepoolten Meta-Analyse zeigte die therapeutische Antikoagulation mit moderat und schwerkranken hospitalisierten COVID-19-Patient*innen keinen Effekt auf das Auftreten thrombotischer Ereignisse oder Todesfälle innerhalb von 28 Tagen (RR 0,86, 95 % KI 0,71–1,06, 4.184 Teilnehmer*innen, 4 Studien, Abb. 3C) mit hoher Heterogenität im Hinblick auf die einzelnen Studienergebnisse ($p = 0,07$; $I^2 = 54\%$). Die Subgruppenanalyse nach COVID-19-Schweregrad zeigte keinen signifikanten Subgruppen-

Abbildung 3



unterschied ($P = 0,27$). Bei Patient*innen mit moderater COVID-19-Erkrankung verringerte die therapeutische Antikoagulation im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe das Risiko thrombotischer Ereignisse oder Tod in der Sensitivitätsanalyse im Fixed-Effect-Modell ($RR 0,72$, 95 % $CI 0,57–0,91$, 2.396 Teilnehmer*innen, 2 Studien, Abb. 3C). Bei Patient*innen mit schwerer COVID-19-Erkrankung zeigte sich kein Unterschied zwischen therapeutischer Antikoagulation und standardmäßiger Thromboembolieprophylaxe ($RR 0,98$, 95 % $CI 0,86–1,12$, 1.174 Teilnehmer*innen, 2 Studien, Abb. 3C).

Das Risiko thrombotischer Ereignisse innerhalb von 28 Tagen war durch die therapeutische Antikoagulation im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe unabhängig von der Erkrankungsschwere verringert ($RR 0,58$, 95 % $CI 0,45–0,74$, 4.669 Teilnehmer*innen, 6 Studien).

Im Hinblick auf interventionsspezifische Nebenwirkungen erhöhte die therapeutische Antikoagulation das Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe, und zwar unabhängig von der Krankheitsschwere ($RR 1,78$, 95 % $CI 1,15–2,74$, 4.650 Teilnehmer*innen, 5 Studien).

Es liegt damit eine moderate Evidenzsicherheit für die Prävention thrombotischer Ereignisse vor. Die Evidenzsicherheit für alle anderen Endpunkte wurde als niedrig eingeschätzt (Tab. S4). Die Indirektheit der Effektschätzung wurde aufgrund zweier Studien angenommen, die eine gemischte Antikoagulation mit niedriger bis halbtherapeutischer Dosis im Kontrollarm (Änderung im zeitlichen Studienverlauf) einsetzten [27,28].

Poststationäre COVID-19-Patient*innen: Standardmäßige Thromboembolieprophylaxe versus keine Prophylaxe

Zur poststationären Antikoagulation lagen lediglich Daten aus einer Studie vor (Tab. S5) [36]. Die poststationäre medikamentöse niedrigdosierte Throm-

boembolieprophylaxe zeigte keinen Unterschied im Vergleich zu keiner Prophylaxe im Hinblick auf die Mortalität nach 35 Tagen ($RR 0,25$, 95 % $CI 0,03–2,21$, 318 Teilnehmer*innen, 1 Studie), symptomatische venöse thrombotische Ereignisse oder Tod ($RR 0,44$, 95 % $CI 0,14–1,41$, 318 Teilnehmer*innen, 1 Studie), schwerwiegende Blutungen (318 Teilnehmer*innen, 1 Studie, keine Ereignisse), klinisch-relevante nicht schwerwiegende Blutungen ($RR 1,00$, 95 % $CI 0,14–7,01$, 318 Teilnehmer*innen, 1 Studie) und sonstige Blutungen ($RR 2,00$, 95 % $CI 0,18–21,84$, 318 Teilnehmer*innen, 1 Studie). Die Thromboembolieprophylaxe reduzierte das Auftreten venöser thrombotischer Ereignisse oder kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zur Kontrollintervention ($RR 0,33$, 95 % $CI 0,12–0,90$, 318 Teilnehmer*innen, 1 Studie). Da dieser einzige signifikante Endpunkt nicht im Studienprotokoll prospektiv definiert wurde, unterliegt diese Effektschätzung einem hohen Biasrisiko aufgrund des Verdachts selektiver Endpunktberichterstattung. Die Evidenzsicherheit wurde für alle Endpunkte als sehr niedrig eingestuft (Tab. S5).

Diskussion

Die Evidenzsicherheit für die meisten Endpunkte bei unterschiedlichen Antikoagulationsschemata bzw. standardmäßiger Thromboembolieprophylaxe ist überwiegend sehr gering bis gering. Die Interpretation der einzelnen Meta-Analysen ist durch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse erschwert.

Für die niedrigdosierte Thromboembolieprophylaxe im ambulanten Bereich lagen zwei Studien vor. Insgesamt ist die Datenlage noch nicht ausreichend, um eine sichere Aussage im Hinblick auf Nutzen und Sicherheit treffen zu können. Drei Studien mit 959 hospitalisierten COVID-19-Patient*innen untersuchten eine halbtherapeutische Antikoagulation im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe, wobei nicht alle Studien Ergebnisse zu allen von uns spezifizierten Endpunkten berichteten. Aufgrund der bislang

vorliegenden Daten kann durch die halbtherapeutische Antikoagulation kein Effekt auf die Gesamtmortalität nach 30 und 90 Tagen sowie auf das Risiko eines thrombotischen Ereignisses oder Todes erwartet werden. Bereits eine halbtherapeutische Antikoagulation kann jedoch das Risiko für schwere Blutungen erhöhen, basierend auf einer klinisch-relevanten, nicht signifikanten Effektschätzung.

Für die therapeutische Antikoagulation lag Evidenz aus sieben Studien mit 4.933 hospitalisierten Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem COVID-19 vor. Bei der Subgruppe der Patient*innen mit moderater COVID-19-Erkrankung kann die therapeutische Antikoagulation einen Nutzen im Hinblick auf die Mortalität nach 28 Tagen, basierend auf Daten der RAPID- und HEP-COVID-Studie mit 635 Teilnehmer*innen, haben – während auf der Grundlage der großen ATTACC-, ACTIV-4a, REMAP-CAP-Plattformstudie mit 2.226 moderat kranken Teilnehmer*innen nur ein geringer oder gar kein Effekt auf das Risiko im Krankenhaus zu Versterben zu erwarten sind. Die Evidenz für diese teils widersprüchlichen Ergebnisse ist gering. Erwartungsgemäß verringerte die therapeutische Antikoagulation die Rate thrombotischer Ereignisse. Die therapeutische Antikoagulation kann die Rate thrombotischer Ereignisse oder Todesfälle bei Patient*innen mit moderatem COVID-19 verringern, zeigte jedoch bei Patient*innen mit schwerer Erkrankung keine Wirkung. Das Risiko des kombinierten Endpunkts eines thrombotischen Ereignisses oder Tod aufgrund der Therapiedosis Antikoagulation für Patient*innen mit moderater COVID-19-Erkrankung war allerdings nur in der Fixed-Effect-Meta-Analyse reduziert. Inwiefern sich diese Ergebnisse durch den Pathomechanismus der COVID-19-assoziierten Koagulopathie begründen lassen, kann hier lediglich spekuliert werden.

Die therapeutische Antikoagulation kann die Rate schwerer Blutungsereignisse im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe erhöhen. Das erhöhte Blutungsrisiko sollte daher bei

der Entscheidungsfindung zwingend berücksichtigt und antikoagulierte COVID-19-Patient*innen sorgfältig auf Blutungsereignisse überwacht werden [11].

Hinsichtlich der poststationären Thromboseprophylaxe können basierend auf einer hierzu verfügbaren Studie keine sicheren Aussagen zu Nutzen und Sicherheit getroffen werden. Während der Effekt in Bezug auf den kombinierten Endpunkt thrombotische Ereignisse und kardiovaskulärer Tod signifikant war, konnte dies bei allen anderen Endpunkten nicht beobachtet werden. Nachträgliche Änderungen im Studienprotokoll aufgrund von signifikanten Ergebnissen der Interimsanalyse sowie fehlende objektive Endpunktmeßungen bei einem erheblichen Teil der Patient*innen wurden in der Biasbewertung berücksichtigt und führten zu Einschränkungen der Evidenzsicherheit [36].

Nach wie vor erschwert die große Heterogenität der Studien bezüglich der Studienpopulation und verwendeten Antikoagulationsschemata die Interpretation der Meta-Analysen und mindert die Evidenzsicherheit für hospitalisierte Patient*innen. Während die fehlende standardisierte Definition des Schweregrades der Erkrankung in einzelnen Studien in der ersten Version dieser Übersichtsarbeit die Interpretation erschwerte [13], konnte dies durch neue Studien und Anfrage von zusätzlichen stratifizierten Daten bei den Studienautoren verbessert werden. Dennoch konnte die Einteilung in Subgruppen nicht für alle Studien erfolgen, da Perepu-2021 nicht über den respiratorischen Status berichtete und RAPID sowie die ATTAC, ACTIV-4a und REMAP-CAP (Lawler-2021) jeweils einen kleinen Prozentsatz schwer erkrankter COVID-19-Patient*innen in einer ansonsten mäßig betroffenen Kohorte umfassten [28,31,33].

Unterschiedliche Antikoagulationsschemata, die teils in der Dosierung, teils aber auch in der Art des verwendeten Antikoagulans voneinander abwichen, erschweren die Interpretation der Daten. Darüber hinaus erhielt ein erheblicher Anteil der Teilnehmer*innen in den Kontrollgruppen der großen Platt-

formstudien ATTAC, ACTIV-4a und REMAP-CAP eine halbtherapeutische Antikoagulation als standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (Kontrollintervention) aufgrund der Änderung der nationalen Behandlungsrichtlinien im Vereinigten Königreich [27,28]. Zusammen mit der Dosisabweichung im Interventionsarm kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass dies die Ergebnisse beeinflusst und zu geringeren Unterschieden zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen geführt hat. Gründe für die Abweichungen im Interventionsarm wurden von den Autoren nicht angegeben und entsprechend in unserer Biasrisikobewertung berücksichtigt.

Aufgrund der in der Pandemie vielerorts begrenzten Kapazitäten im Hinblick auf eine objektive Diagnostik berichteten mehrere Studien bestätigte und/oder vermutete Thrombosefälle. Ob dies bei teils fehlender Verblindung zu einer Über- oder Untererfassung von Ereignissen führte, ist unklar. Wir haben diese Ungenauigkeit bei unserer Bewertung des Biasrisikos berücksichtigt.

Trotz der gezielten Auswahl von Patient*innen mit erhöhtem Thromboserisiko in einigen Studien unterschieden sich die Ergebnisse und Charakteristika der Patientenpopulation hinsichtlich des Thromboserisikos dieser Studien nicht wesentlich von Studien ohne diese Einschlussbedingungen (Tab. 1).

Bislang ist wenig bekannt, inwiefern sich einzelne Virusvarianten und der Impfstatus auf das Thromboserisiko auswirken. Gemessen an der geringeren Rate schwerer Verläufe der aktuellen Omikron-Variante [40] und dem proportional zur Erkrankungsschwere steigenden Thromboserisiko könnte man vermuten, dass sich in den Ergebnissen einzelner Studien auch die zum Studienzeitpunkt vorherrschende Virusvariante widerspiegelt und zu den teils widersprüchlichen Ergebnissen führt. Hierzu wurden keine Angaben (z. B. Typisierung) in den Patient*innen-Charakteristika der einzelnen Studien gemacht.

Die auf dieser Meta-Analyse basierende AWMF-S2e-Leitlinie zur ambulanten COVID-19-Therapie und AWMF-S3-

Leitlinie zur stationären COVID-19-Therapie raten bei ambulanten COVID-19-Patient*innen ohne Risiko für einen schweren Verlauf von einer standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe ab. Für stationäre, nichtintensivpflichtige Patient*innen mit COVID-19 kann bei niedrigem Blutungsrisiko eine therapeutische Antikoagulation erwogen werden. Für intensivpflichtige COVID-19-Patient*innen sollte dies aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos jedoch nicht ohne spezifische Indikation erfolgen [11,12].

Schlussfolgerung

Insgesamt ist die Evidenzsicherheit trotz Vorliegen von 13 Studien mit 7.364 Teilnehmer*innen für eine intensivierte Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulation bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen sowie für eine ambulante und poststationäre Thromboembolieprophylaxe immer noch sehr niedrig bis niedrig. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse deuten darauf hin, dass moderat erkrankte COVID-19-Patient*innen, nicht jedoch Patient*innen mit schwerem COVID-19, von einer therapeutischen Antikoagulation profitieren können. Das Risiko für Blutungen ist bei stationären Patient*innen unabhängig von der Schwere der Erkrankung erhöht. Bei hospitalisierten, nichtintensivpflichtigen Patient*innen mit COVID-19 und erhöhtem Risiko kann daher bei niedrigem Blutungsrisiko eine therapeutische Antikoagulation erwogen werden [11]. Für das ambulante und poststationäre Setting liegen aktuell nur wenige Daten vor, ein klarer Vorteil der Thromboembolieprophylaxe auf vordefinierte Endpunkte ist hieraus noch nicht abzuleiten. Da es in keiner der hier eingeschlossenen Studien zu schweren Blutungsereignissen kam, lässt sich hierüber im ambulanten und poststationären Bereich keine sichere Aussage treffen.

Ergänzende Materialien: PRISMA-Flussdiagramm; Bias-Bewertungen aller Domänen und Endpunkte; Niedrig- und Therapeutische ausgewählter Antikoagulanzen in Deutschland; Meta-Analysen zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe im Vergleich zu Placebo bei

ambulanten COVID-19-Patient*innen einschließlich absoluter Effektschätzung, Biasbewertung und Evidenzsicherheit; Meta-Analysen für halbtherapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe bei stationären COVID-19-Patient*innen einschließlich absoluter Effektschätzung, Biasbewertung und Evidenzsicherheit; Meta-Analysen zur therapeutischen Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe bei stationären COVID-19-Patient*innen einschließlich absoluter Effektschätzung, Biasbewertung und Evidenzsicherheit; Meta-Analysen zur poststationären Antikoagulation versus keine Prophylaxe einschließlich absoluter Effektschätzung, Biasbewertung und Evidenzsicherheit; Suchstrategie.

Anhang

Der Anhang mit den Tabellen S1–S5 findet sich online unter ai-online.info in der open access verfügbaren PDF-Version des Artikels.

Literatur

1. Synowiec A, et al: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clin Microbiol Rev* 2021;34(2)
2. Tang N, et al: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2020;18(4):844–847
3. Varikasuvu SR, et al: D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Scientific Reports* 2021;11(1):21888
4. Encke A, HS, Kopp I, et al: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2015 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf (Zugriffsdatum: 03.03.2022)
5. Schünemann HJ, et al: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood advances* 2018;2(22):3198–3225
6. Klok FA, et al: Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research* 2020;191:14–147
7. Słomka A, Kowalewski M, Żekanowska E: Hemostasis in Coronavirus Disease 2019 – Lesson from Viscoelastic Methods: A Systematic Review. *Thromb Haemost* 2021;121(09):1181–1192
8. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A: Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis research* 2020;192:152–160
9. Patell R, et al: Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136(11):1342–1346
10. Engelen MM, et al: Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(4):362–371
11. Kluge S, et al: S3-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. in: 113/001 AWMF; Editor. 2022
12. Blankenfeld H, et al: S2e-Leitlinie: SARS-CoV-2/ Covid-19- Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte, AWMF; Editor. 2022: AWMF online
13. Reis S, et al: Safety and Efficacy of Intermediate- and Therapeutic-Dose Anticoagulation for Hospitalised Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2022;11(1):57
14. Page MJ, et al: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj* 2021;372:n71
15. Marshall JC, et al: A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(8):e192–e197
16. Rote-Liste-Service-GmbH: Rote Liste Fachinfo Service Online. 03.03.2022]; Available from: <https://www.fachinfo.de/>
17. National Institute for Health and Care Excellence: COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19. NICE guideline 186. November 20, 2020. 2020, NICE
18. Schulman S, Kearon C: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005;3(4):692–694
19. Li T, Higgins JP, Deeks JJ: Chapter 5: Collecting data, in Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1*. Cochrane 2020
20. Sterne JAC, et al: RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2019;366:i4898
21. Higgins JP, et al: Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1*. Cochrane 2020
22. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG: Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.1*. Cochrane 2020
23. The-Cochrane-Collaboration: The Cochrane Collaboration Review Manager Web (RevManWeb). Version 3.11.1.2021
24. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G: How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019;22(4):153–160
25. Schünemann HJ, et al: Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2*, Cochrane Editor. 2021
26. Bikdeli B, et al: Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial. *Thromb Haemost*, (EFirst)
27. Goligher EC, et al: Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(9):777–789
28. Lawler PR, et al: Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(9):790–802
29. Lemos ACB, et al: Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis research* 2020;196:359–366
30. Lopes RD, et al: Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10291):2253–2263
31. Perepu US, et al: Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label,

- randomized controlled trial. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2021;19(9):2225–2234
32. Sadeghipour P, et al: 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* 2021;325(16):1620–1630
33. Sholzberg M, et al: Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. *medRxiv* 2021: 2021.07.08.21259351
34. Spyropoulos AC, 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 Internal Medicine* 2021
35. Morici N, et al: Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *Eur J Clin Invest* 2021:e13735
36. Ramacciotti E, et al: Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2022;399(10319):50–59
37. Ananworanich J, et al: Randomized Study of Rivaroxaban vs Placebo on Disease Progression and Symptoms Resolution in High-Risk Adults With Mild Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 2021
38. Connors JM, et al: Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;326(17):1703–1712
39. Oliynyk O, et al: Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life* 2021;11(10):1032
40. Madhi SA, et al: Decoupling of omicron variant infections and severe COVID-19. *The Lancet*
41. Robert-Koch-Institut: Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 26.11.2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=DE7D5E3CF13721ACDA04F4C11A9A0D7D.internet101?nn=13490888 (Zugriffsdatum: 07.02.2022).

Korrespondenz- adresse



Stefanie Reis

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdörrbacher Straße 6
97080 Würzburg, Deutschland
Tel.: 0931 21030534
E-Mail: Reis_S@ukw.de
ORCID-ID: 0000-0002-8071-3136