

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin
und Schmerztherapie**

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Patrick Meybohm

Sicherheit und Wirksamkeit
der halbtherapeutischen und therapeutischen Antikoagulation
bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19:
eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Stefanie Reis

aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2023

Referent: Priv.-Doz. Dr. rer. Nat. Stephanie Weibel

Koreferent: Prof. Dr. med. Mirko Pham

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.04.2024

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
A. ÜBERBLICK ÜBER HUMANPATHOGENE CORONAVIREN.....	1
B. PATHOGENESE UND PATHOLOGIE VON COVID-19.....	2
C. COVID-19 ASSOZIIERTE KOAGULOPATHIE UND PULMONALE INTRAVASKULÄRE KOAGULOPATHIE	5
D. EVIDENZBASIERTE MEDIZIN.....	7
E. COVID-19-EVIDENZ-ÖKOSYSTEM (CEOSys).....	9
F. ZIELE DER DISSERTATION	9
2. MATERIALIEN UND METHODEN	10
A. KRITERIEN FÜR DIE BERÜCKSICHTIGUNG VON STUDIEN FÜR DIESEN REVIEW	11
B. SUCHMETHODEN ZUR IDENTIFIZIERUNG VON STUDIEN	13
C. DATENERHEBUNG UND -ANALYSE	13
3. ERGEBNISSE	16
A. STUDIENMERKMALE.....	17
B. BIASRISIKO	19
C. HALBTHERAPEUTISCHE ANTIKOAGULATION VERSUS STANDARDMÄßIGE THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE (NIEDRIGDOSIERTE ANTIKOAGULATION).....	24
D. THERAPEUTISCHE ANTIKOAGULATION VERSUS STANDARDMÄßIGE THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE (NIEDRIGDOSIERTE ODER HALBTHERAPEUTISCHE ANTIKOAGULATION)	24
4. DISKUSSION	33
5. ZUSAMMENFASSUNG	38
6. ABSTRACT	38
7. LITERATURVERZEICHNIS	39

APPENDIX	46
I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	46
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	47
III. TABELLENVERZEICHNIS.....	47
IV. ZUSATZMATERIAL.....	48
V. SUCHSTRATEGIE	54
VI. DANKSAGUNG	59
VII. LEBENSLAUF	60
VIII. PUBLIKATIONEN.....	62

1. EINLEITUNG

Ende 2019 löste das bis dato neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 eine Pandemie aus, die sich in beispielloser Geschwindigkeit über den Globus verbreitete und bis einschließlich Juli 2023 mehr als 767 Millionen Menschen infizierte und knapp sieben Millionen Todesopfer forderte (1).

A. Überblick über humanpathogene Coronaviren

Bislang sind 7 humanpathogene Coronaviren (HCoV) bekannt (2). Der jüngste Vertreter ist dabei das 2019 erstmals isolierte Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). Ursprünglich von der WHO als 2019-nCoV bezeichnet, wurde das Virus im Februar 2020 vom International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) in SARS-CoV-2 umbenannt (3).

Coronaviren (CoV) sind membranumhüllte RNA-Viren mit +RNA-Strang-Genom. Unterschieden werden α -, β -, γ - und δ -CoV. Humane CoV fallen dabei in die Kategorien α -CoV (HCoV-229E and NL63) und β -CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, HCoVOC43 und HCoV-HKU1) (4). Bis Ende 2019 fanden sich mindestens vier „endemische“ Coronaviren beim Menschen: HCoV der Spezies HKU1, OC43, 229E und NL63, welche allgemein mit eher milden Erkältungssymptomen assoziiert sind. In den Jahren 2002 und 2003 kam es durch SARS-CoV zum Ausbruch der ersten Pandemie des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS) und seit 2012 ausgehend von der arabischen Halbinsel durch MERS-CoV zu wiederholten Fällen des Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (5). Im Gegensatz zu den übrigen HCoV Spezies verursachen SARS-CoV und MERS-CoV teils schwere Atemwegserkrankungen mit Mortalitätsraten von 9,5% bzw. 34,4% (6).

Im Dezember 2019 tauchte in Wuhan, China das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 auf und breitete sich rasant über alle Kontinente hinweg aus. Wie SARS-CoV und MERS-CoV gehört SARS-CoV-2 zu den β -CoV, scheint jedoch im Wildtyp eine höhere Übertragungsrate bei

geringerer Mortalitätsrate zu besitzen (6). Die Basisreproduktionszahl R_0 als Maßstab für das Übertragungspotenzial eines Virus liegt Schätzungen nach für den SARS-CoV-2 Wildtyp in Westeuropa bei etwa 2,87 (95% KI, 2,39–3,44)(7), während für SARS-CoV eine Basisreproduktionszahl von 1,7-1,9 und für MERS-CoV von <1 angenommen wird (6). Es sei allerdings angemerkt, dass in Bezug auf die Basisreproduktionszahl große Heterogenität zwischen einzelnen Studien herrscht (7). Die Reproduktionszahlen der späteren SARS-CoV-2 Varianten sind bisweilen deutlich höher.

B. Pathogenese und Pathologie von COVID-19

Coronavirus Disease (COVID-19), das klinische Syndrom assoziiert mit einer SARS-CoV-2 Infektion wird klassischerweise charakterisiert durch ein respiratorisches Syndrom mit variabler Symptomstärke von milden Atemwegssymptomen bis hin zu ARDS (acute respiratory distress syndrome) (8). In schweren Fällen kommt es zu Multiorganversagen und Tod (9). Entsprechend der „WHO clinical progression scale“ lässt sich die Schwere der COVID-19 Erkrankung einem Score von null bis zehn zuweisen, abhängig von der benötigten Organunterstützung (10). Nicht infizierte Personen erhalten dabei einen Score von null. Ambulant betreute Patientinnen und Patienten einen Score von 1-3. Hospitalisierte moderat erkrankte Patientinnen und Patienten einen Score von 4 bis 5, abhängig davon, ob eine Sauerstofftherapie benötigt wird. Hospitalisierte schwer erkrankte Patientinnen und Patienten einen Score zwischen 6 und 9, je nach Ausmaß der benötigten Sauerstofftherapie (nicht-invasiv versus invasiv) und sonstiger benötigter Organunterstützung (Katecholaminbedarf, Dialysepflichtigkeit, ECMO). An COVID-19 verstorbene Patientinnen und Patienten erhalten einen Score von 10.

Die SARS-CoV-2-Infektion beginnt, wenn das virale Spike-Protein an seinen komplementären Rezeptor auf der Zelloberfläche des Wirtes bindet (11). Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) wurde als das Hauptoberflächenprotein identifiziert, das für den Eintritt von SARS-CoV-2 verantwortlich ist (12, 13).

Abhängig von der Verfügbarkeit der Spike Priming Protease TMPRSS2 auf der Oberfläche der Wirtszelle ermöglicht das Priming des Spike-Proteins dem Virus, durch Endozytose oder durch direkte Fusion der Virushülle mit der Wirtszellmembran in die Wirtszelle einzudringen (14). Das innerhalb der Wirtszelle freigesetzte virale Genom wird in virale Strukturproteine übersetzt, welche sich innerhalb der infizierten Wirtszelle vermehren und letztlich durch Exozytose über sekretorische Vesikel aus der Wirtszelle freigesetzt werden (14).

Die Mensch-zu-Mensch Übertragung von SARS-CoV-2 geschieht in erster Linie durch Tröpfchen oder Aerosole aus den Atemwegen (15). In der Frühphase der Infektion wird der Eintritt von SARS-CoV-2 mittels Inhalation durch die hohe Expression von ACE2 im Mund und auf der Zunge erleichtert (16, 17). In der Nasenschleimhaut exprimieren sekretorische Becherzellen hohe Konzentrationen von ACE2 und TMPRSS2, was bereits früh auf einen potenziellen Tropismus von SARS-CoV-2 für diese Zellen hindeutete (16). Die Virusreplikation kann jedoch auch im Rachen auftreten (18). SARS-CoV-2 hat in der Regel, leicht beeinflusst durch die jeweilige Virusvariante, eine Inkubationszeit von 5 bis 6 Tagen (19). Sobald Symptome auftreten, tritt die maximale Virämie innerhalb von 2-5 Tagen nach Symptombeginn auf (19).

Bezogen auf den Wildtyp von Sars-CoV-2 ist für etwa 80% der infizierten Patientinnen und Patienten COVID-19 eine milde Erkrankung, welche meist auf die oberen und leitenden Atemwege beschränkt ist. Diese Personen zeigen normalerweise nur leichte bis mittelschwere Symptome, ähnlich denen der gewöhnlichen Grippe, einschließlich Fieber und trockenem Husten, die sich innerhalb von 6-10 Tagen spontan auflösen (11). Bei fast 20% der Patientinnen und Patienten schreitet die Virusinfektion jedoch über die Trachea bis zur Lunge und von dort weiter in den gesamten Organismus voran. Die virale zytopathische Wirkung der Pneumozyten impliziert dabei eine direkte virale Schädigung dieser Zellen und kann zu septischem Schock, akutem Lungen- oder Multiorganversagen führen (16).

Innerhalb der Alveolen sind die Epithelzellen, die die unteren Atemwege auskleiden, die wichtigsten viralen Ziele aufgrund ihrer Expression von ACE2 und TMPRSS2 (16). Die SARS-CoV-2-Infektion induziert, dass diese Epithelzellen im Rahmen des viralen Replikationszyklus einen apoptotischen Zelltod erleiden (20). Diese apoptotische Reaktion ist mit einer vaskulären Leckage in den Alveolen verbunden, die eine erste Welle lokaler Entzündung induziert und Immunzellen aus dem Blut in die Lunge rekrutiert, um das extrazelluläre Virus zu eliminieren und virusinfizierte Zellen zu zerstören (21, 22). Der Anstieg proinflammatorischer Zytokine in der Lunge führt zur Rekrutierung von Leukozyten und propagiert eine lokale Entzündungsreaktion, die der Pathologie der atypischen interstitiellen bilateralen Pneumonie zugrunde liegt, die bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 beobachtet wird (11).

Obwohl die Lunge der primäre Ort der Pathologie ist, gab es schon sehr früh zahlreiche Studien, welche belegen, dass sich das Virus auf andere Organe ausbreiten und zusätzliche pathologische Zustände induzieren kann. Obwohl das Niveau der ACE2-Expression in Epithelzelltypen der Lunge und Atemwege im Allgemeinen niedrig ist, wird ACE2 von zahlreichen Epithelzelltypen (z. B. alveolärer Typ II, bronchial sekretorisch, flimmerförmig und basal) exprimiert, wobei höhere Expressionsniveaus auf Nasenkelch- und Flimmerzellen nachgewiesen wurden (16). Interessanterweise sind, obwohl die Lunge als das SARS-CoV-2-Zielorgan gilt, nur ~2% der Zellen in diesem Gewebe ACE2-positiv, während ACE2-positive Zellen extensiv im Dünndarm, in der Gallenblase, in Nieren, Schilddrüse, Fettgewebe, Herzmuskel, Eierstock und Bauchspeicheldrüse vorkommen (23). Die weit verbreitete Gewebeverteilung des ACE2-Proteins könnte die bei Patientinnen und Patienten berichtete Multiorgan-Dysfunktion sowie die spezifischen Krankheitsmanifestationen wie Anosmie, Konjunktivitis oder Endokarditis erklären (24-27). Darüber hinaus macht es deutlich, dass COVID-19 eine systemische und nicht rein respiratorische Erkrankung ist.

Monteil et al. konnten zeigen, dass SARS-CoV-2 künstlich hergestellte menschliche Gefäßorganoide infiziert, was den SARS-CoV-2-Tropismus für Endothelzellen bestätigt (28). Dieser Befund wird durch elektronenmikroskopische Analysen von postmortalem Gewebe kritisch kranker COVID-19 Patientinnen und Patienten weiter bestätigt, die gezeigt haben, dass SARS-CoV-2 Lungenendothelzellen infizieren und Endotheliitis induzieren kann (29). Auffallend ist die hohe Rate thromboembolischer Komplikationen, die sich zum einen in Form von in-situ Thrombenbildung in den Lungenarterien, zum anderen in Form von venösen Thromboembolien äußern (30, 31).

C. Covid-19 assoziierte Koagulopathie und pulmonale intravaskuläre Koagulopathie

Entsprechend dem physiologischen Prinzip der Virchow Trias begünstigt die zuvor beschriebene Endothelschädigung die Entstehung von Thrombosen. Tatsächlich haben Patientinnen und Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion ein auffällig erhöhtes Risiko für Gerinnungsstörungen in kleinen und großen Gefäßen, sowie venöse thromboembolische Komplikationen (32-34). Insbesondere akute Lungenembolien werden bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 als lebensbedrohliche Komplikationen anerkannt (35, 36). Die Häufigkeit an thromboembolischen Komplikationen und der bisher nicht vollends verstandene Mechanismus dahinter haben dabei die neuen Begriffe der COVID-19 assoziierten Koagulopathie (CAC) und der pulmonalen intravaskulären Koagulopathie (PIC) geprägt. Die Ätiologie ist multifaktoriell und umfasst Endotheliopathie, Gerinnungsaktivierung, die Hochregulierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems sowie ein aktiviertes Komplementsystem (37).

Trotz der hohen Sterblichkeitsraten gibt es für die SARS und MERS Pandemien bis auf 2 Fallberichte mit jeweils einem Thromboemboliefall keine systematische Evaluation zum Thromboserisiko (9, 38-40). Eine Kohortenstudie mit 157 Teilnehmenden zeigte keine Hinweise auf ein erhöhtes Thromboserisiko oder Gerinnungsanomalien (39). Anders sieht dies bei der SARS-CoV-2 Pandemie aus. So ist die Koagulopathie eine der häufigsten

Pathologien bei an COVID-19 verstorbenen Patientinnen und Patienten. Eine retrospektive Analyse der Gerinnungslabore von 183 COVID-19 Patientinnen und Patienten zeigte, dass 71,4% der verstorbenen Patientinnen und Patienten die Kriterien für eine Koagulopathie erfüllten (32). Koagulopathie sowie deren Marker gelten daher als eines der wichtigsten prognostisch ungünstigen Merkmale bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (41).

Koagulopathien im Zusammenhang mit RNA-Virus-Infektionen wurden bereits häufiger beschrieben: das vor allem in Afrika verbreitete Ebola-Virus, das Marburg-Virus oder auch das in den Tropen verbreitete Dengue-Virus lösen hämorrhagische Fiebererkrankungen aus (42). Infektionen mit Influenza Virus A können disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC) sowie pulmonale Mikrothromben auslösen (43), ähnlich einer durch bakterielle Sepsis ausgelösten Koagulopathie (SIC). Die mit COVID-19 einhergehende Koagulopathie und die dadurch ausgelösten Komplikationen scheinen jedoch sehr viel ausgeprägter zu sein, als bei anderen viralen Erkrankungen. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 184 intensivpflichtigen COVID-19 Patientinnen und Patienten in den Niederlanden entwickelten 31% thrombotische Komplikationen trotz Thromboembolieprophylaxe (44).

Autopsieberichte legten dabei nahe, dass es sich um zwei getrennte Pathomechanismen handelt, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten der akuten COVID-19 Infektion auftreten: mikrothrombotische Mechanismen mit in-situ Thrombenbildung in den Lungenarterien, welche zu ausgeprägten Lungenfunktionsstörungen führen und venöse Thromboembolien, wie sie auch bei anderen kritisch kranken Patientinnen und Patienten vorkommen (30, 31, 45). Ackermann et al. verglichen die Lungen von 7 verstorbenen COVID-19 Patientinnen und Patienten mit 7 an einer Influenza A Infektion verstorbenen Patientinnen und Patienten. Alveoläre kapillare Mikrothromben waren dabei bei Patientinnen und Patienten mit Covid-19 9-mal so häufig wie bei Patientinnen und Patienten mit Influenza (30).

Angefangen mit der zunächst lediglich lokalen Entzündung des Epithels, umfasst die Pathogenese der CAC im weiteren Verlauf der SARS-CoV-2 Infektion alle drei Komponenten

der Virchow Trias: Endothelschäden, erhöhte Gerinnungsneigung durch Veränderung der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität) und veränderte Fließeigenschaften (Stase).

D. Evidenzbasierte Medizin

Evidenzbasierte Medizin ist ein prozessorientiertes Konzept, das darauf abzielt, klinische Entscheidungen auf der Grundlage empirischer Daten und den individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen und Patienten zu informieren (46).

Die Geschichte der evidenzbasierten Medizin (EBM) reicht zurück bis in die 1970er Jahre, als der Begriff erstmals als Reaktion auf die zunehmende Komplexität und den rapiden Fortschritt in der medizinischen Forschung und Praxis geprägt wurde (47).

In den frühen Jahren wurde die EBM hauptsächlich von Forschern und Klinikern in Großbritannien und den USA vorangetrieben. Die Pioniere der EBM erkannten, dass medizinische Entscheidungen nicht allein auf Tradition, Meinungen oder Expertenmeinungen basieren sollten, sondern auf solider wissenschaftlicher Evidenz.

Ein bedeutender Meilenstein in der Entwicklung der EBM war die Veröffentlichung des Buches "Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine" im Jahr 1985 von David L. Sackett und seinen Kollegen (48). Dieses Buch legte den Grundstein für die Konzepte und Methoden der EBM, einschließlich der Betonung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) als Goldstandard für die Evidenzgenerierung.

In den 1990er Jahren gewann die EBM zunehmend an Bedeutung und wurde zu einem wichtigen Konzept in der medizinischen Ausbildung und Forschung. Systematische Übersichtsarbeiten sind dabei ein wichtiger Bestandteil, indem sie alle verfügbaren Studien zu einer bestimmten Fragestellung identifizieren, auswählen und kritisch bewerten. In Metaanalysen werden die Daten der ausgewählten Studien statistisch zusammengefasst und analysiert, um eine quantifizierte Zusammenfassung der gesamten Evidenz zu erstellen. Durch diese Methode können zuverlässige und aussagekräftige Schlussfolgerungen gezogen werden, die auf einer umfassenden Analyse der verfügbaren

Evidenz basieren. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sind daher unverzichtbare Werkzeuge für die Entscheidungsfindung in der Medizin, aber auch in anderen Bereichen der Wissenschaft (49). Gleichzeitig erkennt die EBM an, dass medizinische Entscheidungen nicht nur auf objektiven wissenschaftlichen Daten basieren sollten, sondern auch auf den Werten, Zielen und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten. Ein wichtiger Ansatz in der EBM ist daher das Konzept der geteilten Entscheidungsfindung. Dabei werden Patientinnen und Patienten aktiv in den Entscheidungsprozess einbezogen und gemeinsam mit den Ärztinnen und Ärzten die Vor- und Nachteile verschiedener Behandlungsoptionen diskutiert. Die Evidenz aus klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten dient dabei als Grundlage, um die Patientinnen und Patienten über die verfügbaren Optionen zu informieren.

1993 gründete Iain Chalmers in Erinnerung und Wertschätzung an Archie Cochrane, einen der Pioniere der EBM, die Cochrane Collaboration. Sie spielt seitdem eine entscheidende Rolle bei der Förderung der EBM sowie der Erstellung und Verbreitung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Die Cochrane Collaboration ist heute eine international anerkannte Organisation in der EBM-Forschung

Im Laufe der Jahre hat sich die EBM weiterentwickelt und verfeinert. Neue Methoden und Werkzeuge wurden entwickelt, um die Qualität der Evidenz zu verbessern und den Entscheidungsprozess in der Medizin zu unterstützen. Zudem hat sich die EBM auch auf andere Bereiche, wie die Gesundheitspolitik, Gesundheitssysteme und die patientenzentrierte Versorgung, ausgeweitet (46).

Heute ist die EBM zu einer weltweit anerkannten und angewendeten Herangehensweise in der medizinischen Praxis und Forschung geworden. Sie hat dazu beigetragen, die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern, indem sie medizinische Entscheidungen auf einer soliden Grundlage der besten verfügbaren Evidenz stützt. Die Geschichte der EBM ist geprägt von einem kontinuierlichen Streben nach wissenschaftlicher Exzellenz und einer immer stärkeren Integration von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis.

In diesem Sinn spielen systematische Übersichtsarbeiten eine wichtige Rolle bei der Unterstützung von Politik und Entscheidungsträgern, um evidenzbasierte Entscheidungen zu treffen, die auf den bestmöglichen Informationen basieren (46, 50, 51).

E. COVID-19-Evidenz-Ökosystem (CEOsyst)

Das während der Corona Pandemie gegründete und von der Bundesregierung über das Netzwerk Universitätsmedizin geförderte Projekt „COVID-19-Evidenz-Ökosystem“ (CEOsyst) war ein Zusammenschluss von 21 deutschen Universitätskliniken und weiteren außeruniversitären Partnerorganisationen (52). Ziel war es, evidenzbasierte Informationen über die COVID-19-Pandemie zu sammeln, zu analysieren und zu verbreiten. CEOsyst war damit ein wichtiger Bestandteil der weltweiten Bemühungen, die Ausbreitung von COVID-19 einzudämmen und die öffentliche Gesundheit zu schützen. Kernstück von CEOsyst waren lebende Evidenzsynthesen, die eine schnelle und effektive Integration neuer Erkenntnisse und Studien in bestehende Evidenzsynthesen ermöglichten und zur Praxis der evidenzbasierten Medizin beitrugen. Im Rahmen der Pandemie war eine rasche Implementierung von entscheidender Bedeutung, da sich das Wissen über Diagnostik, Therapie und Prävention kontinuierlich entwickelte und ständig neue Erkenntnisse zur Verfügung standen. Die Evidenzsynthesen von CEOsyst trugen entscheidend zur deutschen Leitlinienerstellung für die ambulante und stationäre Therapie von COVID-19 Patientinnen und Patienten bei (53, 54).

Nach insgesamt 16 Monaten lief die Förderung für CEOsyst zum Jahreswechsel 2021/2022 aus.

F. Ziele der Dissertation

Angesichts des prokoagulativen Status und des erhöhten thrombotischen Risikos von COVID-19 Patientinnen und Patienten stellte sich innerhalb des CEOsyst Projekts die Frage, ob eine verstärkte prophylaktische Antikoagulation in halbtherapeutischer oder

therapeutischer Dosis das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung, einer klinischen Verschlechterung oder des Todes verringern kann, ohne das Risiko für unerwünschte Ereignisse wie schwere Blutungen zu erhöhen. Für ausgewählte hospitalisierte medizinische und chirurgische Nicht-COVID Patientinnen und Patienten hat sich die prophylaktische niedrig dosierte Antikoagulation, typischerweise mit niedermolekularen Heparinen oder unfraktioniertem Heparin, in mehreren randomisierten prospektiven Studien als vorteilhaft erwiesen und wird von verschiedenen nationalen Leitlinien empfohlen (55, 56). Diese Empfehlungen wurden weitgehend auf COVID-19 Patientinnen und Patienten übertragen.

Im Rahmen der Evidenzaufbereitung für CEOsys ist diese Arbeit entstanden, deren Ziel es war, durch eine systematische Überprüfung mit Meta-Analyse der verfügbaren randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs), die Sicherheit und Wirksamkeit einer verstärkten Antikoagulation in halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosis im Vergleich zur Standarddosis-Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 zu bestimmen. Die hierbei entstandenen Meta-Analysen finden praktische Anwendung in der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und informieren die enthaltenen Evidenzprofile zur Antikoagulation (54).

2. MATERIALIEN UND METHODEN

Das Protokoll für diese Übersichtsarbeit wurde im Rahmen des CEOsys Projekts von der Arbeitsgruppe für evidenzbasierte perioperative Medizin des Universitätsklinikums Würzburg am 21. Januar 2021 bei PROSPERO registriert (CRD42021229228). Vorab im Protokoll spezifizierte Endpunkte wurden im Rahmen der Analyse insofern geändert, als dass die Endpunkte klinische Verschlechterung und thrombotische Ereignisse mit dem konkurrierenden Ereignis Tod kombiniert wurden. Die Berichterstattung erfolgte nach PRISMA (57).

A. Kriterien für die Berücksichtigung von Studien für diesen Review

Eingeschlossen in die systematische Auswertung wurden RCTs, die die Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit einer mittels RT-PCR oder Antigentest bestätigten SARS-CoV-2 Infektion untersuchten. Alle Studien wurden unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit der Studienteilnehmenden für die Aufnahme in Betracht gezogen. Ambulante und nicht randomisierte Studien wurden von der systematischen Auswertung im Rahmen der vorliegenden Dissertation ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Art der verwendeten Antikoagulation gab es keine Beschränkungen. Alle Heparinoide, Vitamin-K-Antagonisten und direkten Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren und direkte Thrombin-Inhibitoren) wurden unabhängig von Dosierung und Verabreichungsregime berücksichtigt. Dosierungsschemata von Antikoagulanzen wurden gemäß der Definition der Studien und den allgemeinen Arzneimittelempfehlungen, die in Tabelle S1 zusammengefasst sind, in niedrigdosierte, halbtherapeutische und therapeutische Antikoagulation eingeteilt (58). Studien wurden eingeschlossen, sofern sie eine Antikoagulation in halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosierung mit einer Kontrollintervention verglichen, z. B. Standard-Thromboembolieprophylaxe, Placebo, keine Intervention oder andere Antikoagulanzenklassen (gleiche Dosiskategorie). Die Standardtherapie-Thromboembolieprophylaxe wurde als niedrigdosierte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (LMWH) oder unfraktioniertem Heparin (UFH) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit COVID-19 (ohne Kontraindikationen) definiert. Im Verlauf der Pandemie wurden nationale Therapierichtlinien immer wieder angepasst und empfohlen in Großbritannien zwischenzeitlich, dass bei COVID-19 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Atemunterstützung eine prophylaktische Antikoagulation in halbtherapeutischer statt niedriger Dosis in Betracht gezogen werden kann (59). Die Definition der Standard-Thromboembolieprophylaxe wurde daher um

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

- Therapeutische Antikoagulation versus Standard-Thromboembolieprophylaxe (Antikoagulation mit niedriger oder halbtherapeutischer Dosis)
- Halbtherapeutische Antikoagulation versus Standard-Thromboembolieprophylaxe in niedriger Dosierung

Die Bewertung der Wirksamkeit einer Antikoagulation/Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und Patienten 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). Die Sicherheit der Interventionen wurde durch Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs), unerwünschten Ereignissen (AEs) und schweren Blutungen entsprechend den ISTH Kriterien (60) während des Studienzeitraums erfasst. Hieraus ergaben sich folgende Endpunkt-Sets:

Wirksamkeit der Behandlung

- Gesamtmortalität an Tag 28, Tag 60, Time-to-Event und bis zur Krankenhausentlassung
- Klinischer Status an Tag 28, Tag 60 und bis zur längsten Nachbeobachtung, einschließlich:
 - Verschlechterung des klinischen Status: Teilnehmende mit klinischer Verschlechterung (z. B. neuer Bedarf an invasiver mechanischer Beatmung) oder Tod.
 - Verbesserung des klinischen Status: Teilnehmende lebend entlassen. Die Teilnehmenden sollten ohne klinische Verschlechterung oder Tod entlassen werden.
- Jedes thrombotische Ereignis oder Tod innerhalb von 28 Tagen
- Jedes thrombotische Ereignis innerhalb von 28 Tagen

- Lebensqualität, einschließlich Müdigkeit und neurologischer Status, beurteilt mit standardisierten Skalen (z. B. WHOQOL-100) nach bis zu 7 Tage; bis zu 28 Tage und die längste verfügbare Nachbeobachtung

Sicherheit der Behandlung

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während des Untersuchungszeitraums, definiert als Anzahl der Teilnehmenden mit einem Ereignis
- Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) während des Studienzeitraums, definiert als Anzahl der Teilnehmenden mit einem Ereignis
- Starke Blutungen (ISTH-Kriterien (60)) während des Untersuchungszeitraums

B. Suchmethoden zur Identifizierung von Studien

Das 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), die COVID-19 Global literature on coronavirus disease Datenbank der WHO und ResearchSquare wurden systematisch durchsucht, um abgeschlossene und laufende Studien bis zum 24. September 2021 zu identifizieren. Die Suchen erfolgten im Rahmen des CEOsys Projektes und wurden von einer Suchspezialistin erstellt und durchgeführt. Details zu den verwendeten Suchstrategien befinden sich im Anhang.

C. Datenerhebung und -analyse

Jeweils zwei Mitglieder des Review Studienteams bewerteten unabhängig voneinander geeignete Studien im Prozess der Studienaushwahl. Die Datenextraktion erfolgte nach den Cochrane Richtlinien (61). Zwei von drei Review-Autorinnen extrahierten Daten unabhängig und doppelt mit einem benutzerdefinierten Datenextraktionsformular, das in

Microsoft Excel entwickelt wurde. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussionen zwischen den Review-Autorinnen behoben.

Das Risk of Bias 2 (RoB 2) tool wurde verwendet um das Biasrisiko von Studienergebnissen, welche Informationen zu relevanten Endpunkten beitragen, zu analysieren (62). Alle Bewertungen mit RoB 2 wurden entsprechend des intention-to-treat (ITT)-Effekts durchgeführt. Jeweils zwei Mitglieder des Review Studienteams bewerteten unabhängig voneinander das Biasrisiko für jeden Endpunkt. Die RoB 2-Bewertungen je Studienergebnis wurden nach den Empfehlungen in Kapitel 8 des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions bewertet (63). RoB 2 umfasst insgesamt fünf Domänen die sich auf unterschiedliche Bias-Aspekte beziehen: Bias durch den Randomisierungsprozess, Bias durch Abweichung von den vorgesehenen Interventionen, Bias durch fehlende Ergebnisdaten, Bias durch die Ergebnismessung und Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses. Mittels Signalfragen und auf Basis eines des RoB 2 tool zugrundeliegenden Algorithmus wurde das Biasrisiko eines Studienergebnisses für jede der fünf Domänen als niedrig, unklar oder hoch eingestuft. Zusätzlich wurde aus den Bewertungen der einzelnen Domänen eine Bewertung des Gesamtbiasrisikos bezogen auf den interessierenden Endpunkt auf Studienebene abgeleitet. Ein insgesamt niedriges Biasrisiko des Studienergebnisses wurde angenommen, wenn alle Domänen ein niedriges Risiko aufwiesen. Ein unklares Biasrisiko wurde angenommen, wenn in mindestens einer Domäne das Biasrisiko als unklar, jedoch nicht als hoch beurteilt wurde. Ein insgesamt hohes Biasrisiko des Studienergebnisses wurde angenommen, wenn in mindestens einer Domäne das Biasrisiko der Studie als hoch eingestuft wurde oder das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund unklarer Biasbewertungen in mehreren Domänen erheblich verringert war.

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

Meta-Analysen wurden gemäß den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions durchgeführt (64). Wenn klinische und methodische Merkmale einzelner Studien ausreichend homogen waren, wurden die Daten in einer Meta-Analyse gebündelt. Informationen über Endpunkte aus allen in den Publikationen berichteten Zeitpunkten wurden gesammelt. Wenn nur wenige Studien Daten zu einem Endpunkt beigetragen haben, wurden verschiedene Zeitpunkte gepoolt, vorausgesetzt, die Studien lieferten valide Daten und die Bündelung war klinisch sinnvoll. Random Effects Meta-Analysen wurden mit RevMan Web 3.11.1 durchgeführt (65). Fixed-Effect-Meta-Analysen wurden als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Unabhängig von Heterogenität und Anzahl der Studien wurden Subgruppenanalysen entsprechend der Schwere der COVID-19 Erkrankung zu Studienbeginn durchgeführt, um die Wirkung der Intervention in verschiedenen Stadien einer COVID-19 Erkrankung zu testen: moderate (WHO 4 bis 5) versus schwere Erkrankung (WHO 6 bis 9) gemäß der Definition der ‚clinical progression scale‘ der WHO (10). Studien, die nur Daten für eine gemischte Population mit moderat und schwer erkrankten Teilnehmenden lieferten, wurden in die Subgruppe "moderate bis schwere Erkrankung (WHO 4 bis 9)" aufgenommen. Statistische Heterogenität wurde definiert als $P < 0,1$ für den Chi² Test für Heterogenität oder $I^2 \geq 50\%$.

Die Evidenzsicherheit wurde nach dem GRADE-Ansatz (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) bewertet (66). GRADE hat vier Stufen in der Evidenzsicherheit (67):

1. Hohe Evidenzsicherheit: Wir sind sehr zuversichtlich, dass der wahre Effekt nahe an der Schätzung des Effekts liegt.
2. Moderate Evidenzsicherheit: Wir sind mäßig zuversichtlich in Bezug auf die Effektschätzung. Der tatsächliche Effekt liegt wahrscheinlich nahe an der Schätzung des Effekts, aber es besteht die Möglichkeit, dass er wesentlich anders ist.
3. Geringe Evidenzsicherheit: Unser Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt. Die tatsächliche Wirkung kann wesentlich von der Schätzung der Wirkung abweichen.

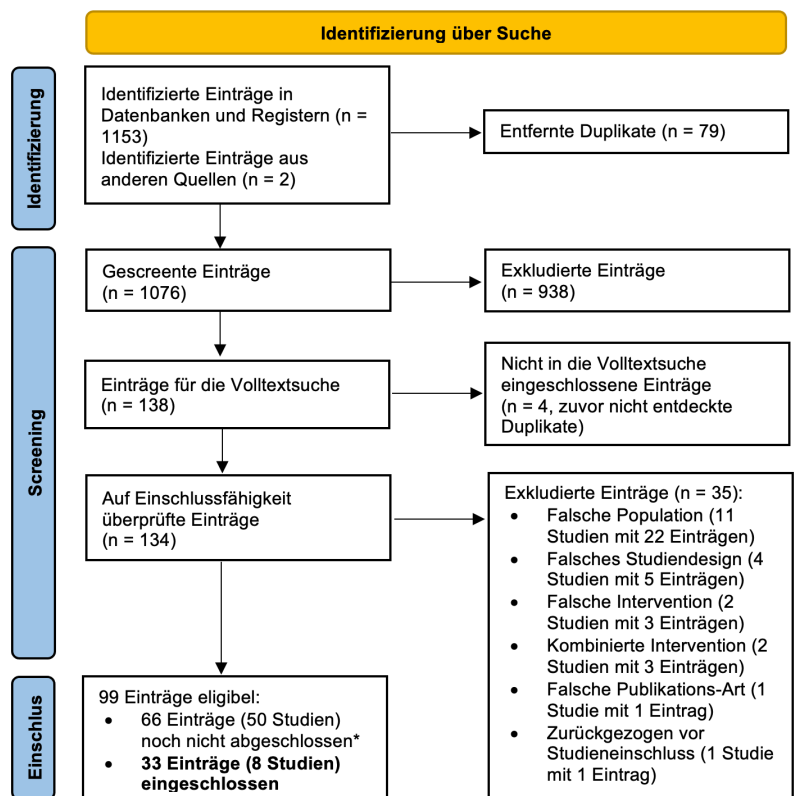
4. Sehr geringe Evidenzsicherheit: Wir haben sehr wenig Vertrauen in die Effektschätzung. Die tatsächliche Wirkung dürfte wesentlich von der Effektschätzung abweichen.

Jeweils zwei Mitglieder des Review Studienteams bewerteten die Evidenzsicherheit jedes Endpunkts unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Biasbewertung, fehlender Präzision des Effektschätzers, Inkonsistenz (Heterogenität) der Daten, Indirektheit der Studienergebnisse und Publikationsbias. Die Evidenzsicherheit eines Endpunktes wurde bei entsprechenden Mängeln um eine beziehungsweise zwei Stufen herabgestuft.

Forest Plots wurden mit RevMan Web Version 3.11.1 erstellt (65).

3. ERGEBNISSE

Die Suchstrategie identifizierte insgesamt 1153 Einträge, zwei Einträge wurden aus anderen Quellen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden 1076 Einträge unabhängig von zwei Reviewautorinnen gesichtet und auf Relevanz geprüft. Das Volltext-Screening von 134 Einträgen ergab 35 Einträge (21 Studien) welche ausgeschlossen wurden und 99 Einträge zur Aufnahme, von denen 66 (50 Studien) zum Zeitpunkt der Suche noch nicht abgeschlossen waren. Acht Studien mit 33 Einträgen wurden in diesen Review eingeschlossen. Die Gründe für den Ausschluss von Einträgen sind in Abbildung 1 zusammengefasst.



*22 Einträge (19 Studien) untersuchen Substanzen, welche aktuell außerhalb von klinischen Studien nicht zur Antikoagulation verwendet werden

Abbildung 1 PRISMA-Flussdiagramm (57, 68)

A. Studienmerkmale

Acht RCTs mit insgesamt 5580 randomisierten COVID-19 Patientinnen und Patienten untersuchten eine prophylaktische Antikoagulation in halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosis in stationären COVID-19 Patientinnen und Patienten. Alle eingeschlossenen Studien waren open-label (Tabelle 1) (69-77). Die Patientenpopulationen in der Plattformstudie ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP Lawler-2021 mit 2244 Teilnehmenden und der Studie RAPID Sholzberg-2021 mit 465 Teilnehmenden bestanden zu über 94% aus moderat erkrankten COVID-19-Patientinnen und Patienten (WHO 4-5) (71, 76). Nach der WHO-Skala waren nur 5% bzw. 6% der Teilnehmenden in beiden Studien schwer erkrankt. Die Populationen beider Studien wurden daher als moderate COVID-19 Verläufe (WHO 4-5) eingestuft. Zwei Studien, die Studie HESA-COVID Lemos-2020 mit 20 Teilnehmenden und die Plattformstudie ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP Goligher-2021

mit 1207 Teilnehmenden konzentrierten sich auf Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19 Verlauf (WHO 6-9) (70, 72). Vier Studien umfassten Teilnehmende mit einer gemischten Population mit moderatem bis schwerem COVID-19 zu Studienbeginn (WHO 4-9) (69, 73-75, 77). In der Studie ACTION Lopes-2021 mit 614 Teilnehmenden hatten 85% der Patientinnen und Patienten moderate COVID-19 Verläufe und 15% schwere Verläufe (73). Die Studie INSPIRATION Sadeghipour-2021 mit 600 Teilnehmenden umfasste laut Studienpublikation Intensivpatientinnen und -patienten, jedoch waren laut WHO-Skala 45% der Teilnehmenden nur moderat betroffen und benötigten lediglich Sauerstoffunterstützung durch Nasenbrillen, Gesichts- oder Reservoirmasken (WHO 5). Die Studie wurde daher als gemischte Population (WHO 4-9) eingestuft (69, 75). Die Studie Perepu-2021 mit 173 Teilnehmenden umfasste hospitalisierte Teilnehmende, berichtete jedoch nicht über Details zur Atemunterstützung zu Studienbeginn (74). Die Studie HEP-COVID Spyropoulos-2021 mit 257 Teilnehmenden berichtete für einige Endpunkte nach Erkrankungsschwere stratifizierte Daten gemäß WHO 5 und WHO 6-7 (77).

Drei Studien hatten Marker für Hyperkoagulabilität und Koagulopathie als Einschlusskriterien. Die Studie ACTION Lopes-2021 umfasste nur Teilnehmende mit D-Dimer-Erhöhung (73) die Studie Perepu-2021 umfasste Teilnehmende mit einem modifizierten ISTH-Ouvert DIC-Score ≥ 3 (74, 78). Die Studie HEP-COVID Spyropoulos-2021 schloss lediglich Teilnehmende mit D-Dimer-Erhöhung oder ISTH-SIC-Score ≥ 4 ein (77, 78).

Zwei Studien, INSPIRATION Sadeghipour-2021 und Perepu-2021, mit 773 randomisierten Patientinnen und Patienten untersuchten eine halbtherapeutische Antikoagulation (Enoxaparin 1 mg/kg einmal täglich) im Vergleich zur standardmäßigen niedrigdosierten Thromboembolieprophylaxe (69, 74, 75). Alle anderen Studien mit insgesamt 4807 Patientinnen und Patienten untersuchten eine therapeutische Antikoagulation vs. Standard-Thromboembolieprophylaxe (niedrige oder halbtherapeutische Dosis) (70-73, 76, 77). Aufgrund aktualisierter nationaler Behandlungsleitlinien in Großbritannien

erhöhten die Plattformstudien ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP Lawler-2021 und Goligher-2021 die standardmäßige Thromboembolieprophylaxe während des Studienzeitraums von einer niedrigdosierten zu einer halbtherapeutischen Antikoagulation im Vergleichsarm (70, 71). Abgesehen von einer Studie, welche Rivaroxaban als Intervention untersuchte (73), konzentrierten sich alle anderen Studien auf LMWH (hauptsächlich Enoxaparin) als Antikoagulans (69-72, 74-77). Die therapeutische Antikoagulation wurde entweder mit Enoxaparin 1 mg/kg einmal/zweimal täglich, Rivaroxaban 20 mg einmal täglich, UFH gemäß Ziel-Anti-Xa-Konzentration oder aPTT oder LMWH gemäß lokalen Protokollen zur Behandlung von akutem VTE erreicht. Die standardmäßige Thromboembolieprophylaxe wurde allgemein als UFH 5000IE zwei- bis dreimal täglich oder Enoxaparin 40 mg einmal täglich definiert. In fast allen Studien erfolgte eine Dosierungsanpassung an Gewicht und/oder Kreatinin-Clearance.

Alle Studien berichteten Endpunkte, die für diese Übersichtsarbeit von Interesse waren. Der Zeitraum für die Ergebnisbewertung betrug in fast allen Studien 28-30 Tage. INSPIRATION Sadeghipour-2021 berichtete in einer Sekundärpublikation über eine Mortalität nach 90 Tagen (69). Keine Studie berichtete Daten zur Lebensqualität, zu unerwünschten Ereignissen und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

B. Biasrisiko

Insgesamt trugen die acht Studien 33 Studienergebnisse zu 14 Endpunkten bei, fünf für den Vergleich "Halbtherapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte Antikoagulation)" und neun für den Vergleich "Therapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte oder halbtherapeutische Antikoagulation)". Etwa ein Drittel der 33 Studienergebnisse (36,4%) wurde als insgesamt niedriges Biasrisiko bewertet. 60,6% der Studienergebnisse wurden als unklar hinsichtlich des

Gesamtbiasrisikos und ein Ergebnis (3,0%) als insgesamt hohes Biasrisiko bewertet (Abbildung 2).

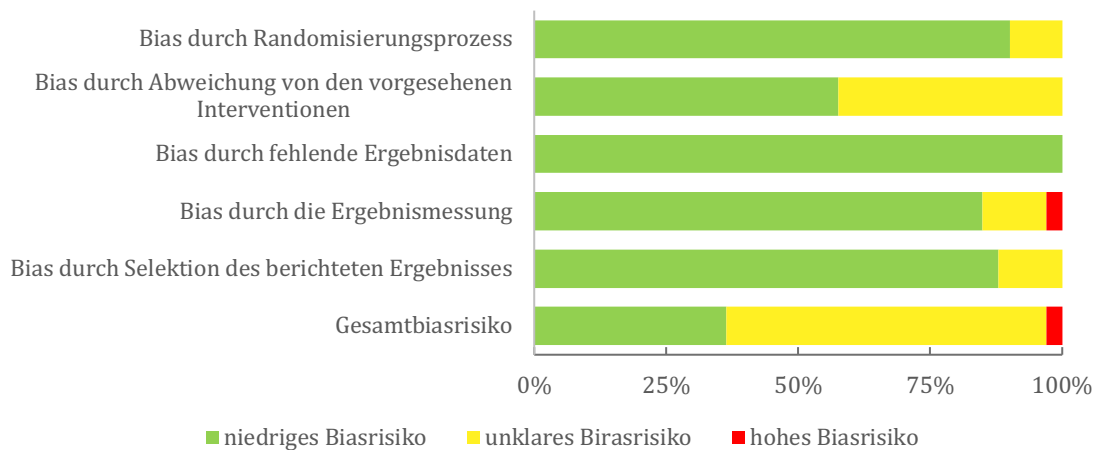


Abbildung 2 RoB2 Urteile für alle Domänen

In zwei Studien (HEP-COVID Spyropoulos-2021 und Perepu-2021) wurden alle extrahierten Endpunkte mit einem insgesamt niedrigen Biasrisiko bewertet. In der Studie INSPIRATION Sadeghipour-2021 sowie den Plattformstudien ATTACC-, ACTIV-4a-, REMAP-CAP Lawler-2021 und Goligher-2021 erhielten nicht alle Teilnehmenden der Interventionsgruppe die zugewiesene halbtherapeutische beziehungsweise therapeutische Antikoagulation ohne weitere Angabe von Gründen. Dies wurde entsprechend in Domäne zwei als unklares Biasrisiko berücksichtigt. Die Studien RAPID Sholzberg-2021 und ACTION Lopes-2021 berücksichtigten sowohl objektiv diagnostizierte als auch vermutete thromboembolische Ereignisse in ihren Ergebnissen. Dies wurde entsprechend in Domäne vier als unklares Biasrisiko berücksichtigt. Die Studie HESACOVID Lemos-2020 machte lediglich ungenaue Angaben bezüglich der verdeckten Zuteilung der Probanden, was in Domäne eins als unklares Biasrisiko berücksichtigt wurde. Das Auftreten thrombotischer Ereignisse wurde hier nicht aktiv überwacht, was als hohes Biasrisiko in Domäne vier bewertet wurde. Die RoB 2-Urteile für alle Studienergebnisse pro Endpunkt und für alle Domänen sind im Anhang verfügbar (Abbildung S2).

Table 1 Studienmerkmale der 8 eingeschlossenen Studien (68)

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

^AThromboserisikofaktoren: 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

^BCOVID 19 Risikofaktoren (79): 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

^CNach Studiendefinition

Studienreferenz	Studiendesign	Randomisierte Teilnehmende	Teilnehmendenstatus	Intervention	Komparator	Endpunkte
INSPIRATION, Sadeghipour-2021 (69, 75)	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 OD Gewicht und CrCl angepasst, für 30 Tage	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg OD; Gewicht und CrCl angepasst	30-Tage-Mortalität, 90-Tage-Mortalität, venöse thrombotische Ereignisse, venöse thrombotische Ereignisse oder Tod, schwere Blutungen
Perepu-2021 (74)	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 Thrombose-Risikofaktoren ^A : 2 COVID-19 Risikofaktoren ^B : 4	Halbtherapiedosis ^C : Enoxaparin 1 mg/kg OD Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg OD Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung	30-Tage-Mortalität, venöse thrombotische Ereignisse, schwere Blutungen
HESACOVID, Lemos-2020 (72)	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 BID für mindestens 96 h und bis zu 14 Tage	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg OD, Gewicht und CrCl angepasst	28-Tage-Mortalität, Krankenhausmortalität, thrombotische Ereignisse

ACTION, Lopes-2021 (73)	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 OD (280 Teilnehmende, 90%) für 30 Tage	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40mg OD, 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
ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP, Lawler-2021 (71)	RCT open-label, Plattformstudie: 121 Zentren in 9 Ländern Rekrutierung: 21.04.2020-22.01.2022 Therapiebeginn: innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme	2244	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% BID, 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 (70)	RCT open-label, Plattformstudie: 121 Zentren in 9 Ländern Rekrutierung: 21.04.2020-22.01.2022 Therapiebeginn: Randomisierung innerhalb von 72 Stunden ab Krankenhausaufnahme	1207	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% BID, 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 (76)	RCT open-label, multizentrisch:	465	Normalstation + ↑ D-Dimer, WHO 4-5, mit 6% WHO 6 Thrombose-Risikofaktoren ^A : 1	Therapiedosis ^C : Enoxaparin 1 mg/kg BID ; Gewicht und CrCl angepasst	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40 mg OD, Gewicht und CrCl angepasst	28-Tage-Mortalität, thrombotische Ereignisse, starke Blutungen

	28 Zentren in 6 Ländern Rekrutierung: 29.05.2020-12.04.2021 Therapiebeginn 24h/48h nach Randomisierung		COVID-19 Risikofaktoren ^B : 3			
HEP-COVID, Spyropoulos- 2021 (77)	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 BID oder 40 mg OD/BID Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung	Niedrigdosis ^C : Enoxaparin 40mg OD /BID Gewicht und CrCl angepasst, bis zur Entlassung	30-Tage-Mortalität, thrombotische Ereignisse, thrombotische Ereignisse oder Todesfälle, schwere Blutungen

C. Halbtherapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte Antikoagulation)

INSPIRATION Sadeghipour-2021 (69, 75) und Perepu-2021 (74) wurden in den Vergleich der halbtherapeutischen Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe in Niedrigdosis einbezogen (Tabelle 2). Die halbtherapeutische Antikoagulation zeigte im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem COVID-19 keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität nach 30 Tagen (RR 0,98, 95%-KI 0,74-1,32, 763 Teilnehmende, 2 Studien, niedrige Evidenzsicherheit) und 90 Tagen (RR 1,07, 95%-KI 0,89-1,28, 590 Teilnehmende, 1 Studie, niedrige Evidenzsicherheit), sowie auf das Auftreten venöser thrombotischer Ereignisse und Todesfälle (RR 1,03, 95%-KI 0,86-1,24, 590 Teilnehmende, 1 Studie, Evidenz mit niedriger Evidenzsicherheit) und venöser thrombotischer Ereignisse (RR 0,99, 95% KI 0,51-1,96, 763 Teilnehmende, 2 Studien, niedrige Evidenzsicherheit). Die halbtherapeutische Antikoagulation kann das Risiko schwerer Blutungen im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe erhöhen (RR 1,48, 95% KI 0,53-4,15, 763 Teilnehmende, 2 Studien, niedrige Evidenzsicherheit). Die Evidenzsicherheit wurde für alle Endpunkte aufgrund des Biasrisikos und fehlender Präzision herabgestuft (Tabelle 2). Forest Plots zu allen Endpunkten finden sich als Abbildung S1 im Appendix.

D. Therapeutische Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe (niedrigdosierte oder halbtherapeutische Antikoagulation)

Sechs Studien (70-73, 76, 77) wurden in den Vergleich der therapeutischen Antikoagulation versus standardmäßige Thromboembolieprophylaxe mit niedrigdosierter oder halbtherapeutischer Antikoagulation eingeschlossen (Tabelle 3).

In der gepoolten Meta-Analyse mit moderat und schwer erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten führte die therapeutische Antikoagulation nach 28 Tagen zu keiner signifikanten Verringerung der Gesamtmortalität (RR 0,68, 95% KI 0,32-1,45, 1352 Teilnehmende, 4 Studien, niedrige Evidenzsicherheit) mit hoher Heterogenität im Hinblick auf die einzelnen Studienergebnisse ($P = 0,009$; $I^2 = 74\%$). Die Subgruppenanalyse nach COVID-19 Schweregrad zeigte einen signifikanten Subgruppenunterschied ($P = 0,04$). Bei der Subgruppe der moderat erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten reduzierte die therapeutische Antikoagulation die Mortalität (RR 0,23, 95% KI 0,08-0,67, 465 Teilnehmende, 1 Studie, niedrige Evidenzsicherheit). In den Subgruppen der schwer erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten sowie der gemischten Subgruppe war dies nicht der Fall (RR 0,33, 95% KI 0,04-2,69, 20 Teilnehmende, 1 Studie, sehr niedrige Evidenzsicherheit und RR 1,07, 95% KI 0,56-2,03, 867 Teilnehmende, 2 Studien, niedrige Evidenzsicherheit). Die Meta-Analyse der Studien zur Krankenhausmortalität zeigte keinen Unterschied zwischen therapeutischer Antikoagulation und standardmäßiger Thromboembolieprophylaxe (RR 0,97, 95% KI 0,79-1,19, 3344 Teilnehmende, 3 Studien, niedrige Evidenzsicherheit) mit geringer Heterogenität in Bezug auf die Studienergebnisse ($P = 0,25$; $I^2 = 28\%$).

In der gepoolten Meta-Analyse mit moderat und schwerkranken hospitalisierten COVID-19 Patientinnen und Patienten zeigte die therapeutische Antikoagulation keinen Effekt auf den kombinierten Endpunkt aus thrombotischen Ereignissen oder Tod innerhalb von 28 Tagen (RR 0,86, 95% KI 0,71-1,06, 4184 Teilnehmende, 4 Studien, niedrige Evidenzsicherheit, Abbildung 3A) mit hoher Heterogenität im Hinblick auf die einzelnen Studienergebnisse ($P = 0,07$; $I^2 = 54\%$). Die Subgruppenanalyse nach COVID-19 Schweregrad zeigte keinen signifikanten Subgruppenunterschied ($P = 0,27$). Bei Patientinnen und Patienten 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 signifikant (RR 0,72,

95% KI 0,57-0,91, 2396 Teilnehmende, 2 Studien, niedrige Evidenzsicherheit, Abbildung 3A). Bei Teilnehmenden mit schwerer COVID-19 Erkrankung zeigte sich kein Unterschied zwischen therapeutischer Antikoagulation und standardmäßiger Thromboembolieprophylaxe (RR 0,98, 95% KI 0,86-1,12, 1174 Teilnehmende, 2 Studien, niedrige Evidenzsicherheit, Abbildung 3A).

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% KI 0,45-0,73, 4667 Teilnehmende, 6 Studien, moderate Evidenzsicherheit).

Die Subgruppenanalyse zeigte ähnliche Ergebnisse unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Die therapeutische Antikoagulation erhöhte das Risiko schwerer Blutungen innerhalb von 30 Tagen im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe unabhängig von der Erkrankungsschwere (RR 1,78, 95% KI 1,15- 2,74, 4650 Teilnehmende, 5 Studien, niedrige Evidenzsicherheit, Abbildung 3B).

Die therapeutische Antikoagulation hatte im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe innerhalb von 28 Tagen wenig oder gar keinen Einfluss auf die Verschlechterung des klinischen Status, gemessen als Progression zu Intubation oder Tod, erfasst in einer Studie mit moderat an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten (RR 0,90, 95% KI 0,72-1,14, 2231 Teilnehmende, 1 Studie, niedrige Evidenzsicherheit). Bei moderat-erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten (WHO 4-9) kann die therapeutische Antikoagulation die Progression zu mechanischer Beatmung oder zum Tod verringern (RR 0,63, 95% KI 0,39-1,02, 465 Teilnehmende, 1 Studie, niedrige Evidenzsicherheit).

Die therapeutische Antikoagulation hat verglichen mit der standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe keinen Einfluss auf die Verbesserung des klinischen Status, beurteilt anhand von Lebendentlassungen aus dem Krankenhaus ohne klinische

Verschlechterung bei moderat bis schwer erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten nach 28 Tagen (0,96, 95% KI 0,90-1,02, 614 Teilnehmende, 1 Studie, hohe Evidenzsicherheit). Eine weitere Studie mit nur moderat erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten ergab, dass die therapeutische Antikoagulation die Verbesserung des klinischen Status, definiert als Entlassung ohne zwischenzeitige Organunterstützung innerhalb von 28 Tagen, geringfügig erhöhen kann (RR 1,04, 95% KI 1,02-1,7, 2255 Teilnehmende, 1 Studie, geringe Evidenzsicherheit).

Die Evidenzsicherheit wurde für alle Endpunkte herabgestuft, mit Ausnahme des Endpunktes „Verbesserung des klinischen Status, Teilnehmende lebend und ohne klinische Verschlechterung entlassen“ (Tabelle 3). Für den Endpunkt „thrombotische Ereignisse“ liegt moderate Evidenzsicherheit vor. Für alle anderen Endpunkte wurde die Evidenzsicherheit aufgrund des hohen Biasrisikos, der Indirektheit, fehlender Präzision oder Heterogenität als sehr niedrig bis niedrig eingestuft (Tabelle 3). In diesem Zusammenhang wurde in zwei Studien (23, 24) die Indirektheit definiert als Verwendung einer gemischten Antikoagulation mit niedriger bis halbtherapeutischer Dosis im Kontrollarm (Änderung im zeitlichen Studienverlauf) (70, 71). Forest Plots zu allen Endpunkten finden sich als Abbildung S2 im Appendix.

Tabelle 2 Meta-Analysen für halbtherapeutische Antikoagulation versus Standard-Thromboembolieprophylaxe einschließlich Biasrisiko und Evidenzsicherheit (68)

KI, Konfidenzintervall; M-H, Mantel-Haenszel

* Patientenstatus gemäß klinischer Progressionsskala der WHO, ** Gesamtbiasrisiko der Studien mit Ereignissen in mindestens einem Studienarm

Endpunkt	Studienpopulation*	Relatives Risiko (M-H, Random, 95% KI)	Relatives Risiko (M-H, Fixed, 95% KI)	Absolute Effektschätzung pro 1000 (95% KI)		Heterogenität	Biasrisiko** (gesamt)	Evidenzsicherheit
				Thromboembolieprophylaxe	Halbtherapeutische Antikoagulation			
30-Tage Mortalität	Gepoolter Effekt, gemischte Studienpopulation (WHO 4-9), 763 Teilnehmende, 2 Studien (69, 74, 75)	0.98 [0.74-1.32]	1.01 [0.84-1.21]	348 pro 1000 Differenz 7 weniger pro 1000 95% KI 92 weniger - 114 mehr	355 pro 1000	Chi ² = 1,28, df = 1 (P = 0,26); I ² = 22%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos und fehlender Präzision (-1)
90-Tage Mortalität	Gepoolter Effekt, gemischte Studienpopulation (WHO 4-9), 590 Teilnehmende, 1 Studie (69, 75)	1.07 [0.89-1.28]	1.07 [0.89-1.28]	447 pro 1000 Differenz 29 mehr pro 1000 95% KI 46 weniger - 117 mehr	418 pro 1000	NA	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und fehlender Präzision (1-)
Venöse thrombotische Ereignisse oder Tod (30 Tage)	Gemischte Studienpopulation (WHO 4-9), 590 Teilnehmende, 1 Studie (69, 75)	1.03 [0.86-1.24]	1.03 [0.86-1.24]	442 pro 1000 Differenz 13 mehr pro 1000 95% KI 60 weniger - 103 mehr	429 pro 1000	NA	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und fehlender Präzision (-1)
Venöse thrombotische Ereignisse (30 Tage)	Gepoolter Effekt, gemischte Studienpopulation (WHO 4-9), 763 Teilnehmende, 2 Studien (69, 74, 75)	0.99 [0.51-1.96]	0.99 [0,50-1,95]	42 pro 1000 Differenz 0 95% KI 21 weniger - 40 mehr	42 pro 1000	Chi ² = 0,13, df = 1 (P = 0,72); I ² = 0%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (1-) und fehlender Präzision (-1)
Schwere Blutung (30 Tage)	Gepoolter Effekt, gemischte Studienpopulation (WHO 4-9), 763 Teilnehmende, 2 Studien (69, 74, 75)	1.48 [0.53-4.15]	1.49 [0.53-4.14]	24 pro 1000 Differenz 8 mehr pro 1000 95% KI 8 weniger - 50 mehr	16 pro 1000	Chi ² = 0,23, df = 1 (P = 0,63); I ² = 0%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und fehlender Präzision (-1)

Tabelle 3 Meta-Analysen zur therapeutische Antikoagulation nach Untergruppen (moderat und schwer erkrankte Population) einschließlich Biasrisiko und Evidenzsicherheit (68)

KI, Konfidenzintervall; M-H, Mantel-Haenszel

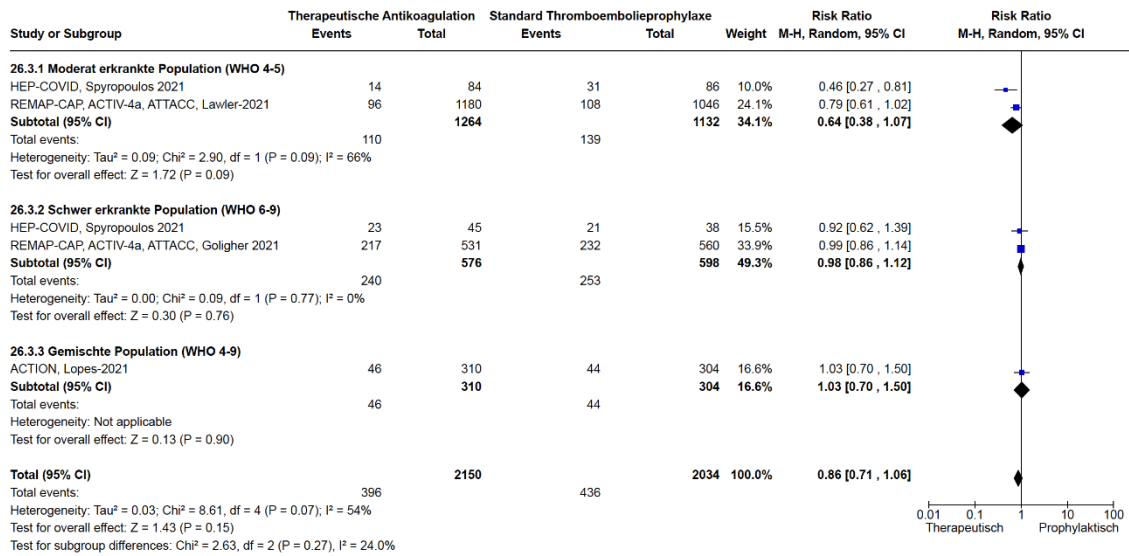
* Patientenstatus gemäß klinischer Progressionsskala der WHO, ** Gesamtbiasrisiko der Studien mit Ereignissen in mindestens einem Studienarm

Ergebnis	Studienpopulation*	Relatives Risiko (M-H, Random, 95% KI)	Relatives Risiko (M-H, Fixed, 95% KI)	Absolute Effektschätzung pro 1000 (95% KI)		Heterogenität	Biasrisiko** (gesamt)	Evidenzsicherheit
				Thromboembolie- prophylaxe	Therapeutische Antikoagulation			
28-Tage Mortalität	Moderat erkrankte Population (WHO 4-5), 465 Teilnehmende, 1 Studie (76)	0.23 [0.08-0.67]	0.23 [0.08-0.67]	17 pro 1000 Differenz 59 weniger 95% KI 70 weniger – 25 weniger	76 pro 1000	NA	Niedrig	Niedrig aufgrund fehlender Präzision (-2)
	Schwer erkrankte Population (WHO 6-9), 20 Teilnehmende, 1 Studie (72)	0.33 [0.04-2.69]	0.33 [0.04-2.69]	99 pro 1000 Differenz 201 weniger 96% KI 288 weniger – 507 mehr	300 pro 1000	NA	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und fehlender Präzision (-1)
	Gemischte Population (WHO 4-9), 867 Teilnehmende, 2 Studien (73, 77)	1.07 [0.56-2.03]	1.08 [0.77-1.51]	135 pro 1000 Differenz 9 mehr 96% KI 55 weniger – 130 mehr	126 pro 1000	Chi ² = 3,54, df = 1 (P = 0,06); I ² = 72%	Niedrig	Niedrig aufgrund fehlender Präzision (-1) und Inkonsistenz (-1)
	Gepoolter Effekt, gemischte Population (WHO 4-9), 1352 Teilnehmende, 4 Studien (72, 73, 76, 77)	0.68 [0.32-1.45]	0.85 [0.62-1.16]	86 pro 1000 Differenz 40 weniger 95% KI 86 weniger – 57 mehr	111 pro 1000	Chi ² = 11,47, df = 3 (P = 0,009); I ² = 74%	Unklar	Niedrig aufgrund fehlender Präzision (-1) und Inkonsistenz (-1)
Gesamt mortalität im Krankenhaus	Gepoolter Effekt, gemischte Population (WHO 4-9), 3344	0,97 [0,79-1,19]	0,99 [0,86-1,13]	175 pro 1000 Differenz 5 weniger 95% KI 38 weniger – 34 mehr	180 pro 1000	Chi ² = 2,78, df = 2 (P = 0,25); I ² = 28%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit (-1)

	Teilnehmende, 3 Studien (70-72)							
Thrombotische Ereignisse oder Tod	Moderat erkrankte Population (WHO 4-5), 2396 Teilnehmende, 2 Studien (71, 77)	0,64 [0,38-1,07]	0,72 [0,57-0,91]	123 pro 1000 Differenz 44 weniger 95% KI 76 weniger - 9 mehr	79 pro 1000	Chi ² = 2,90, df = 1 (P = 0,09); I ² = 66%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit (-1)
	Schwer erkrankte Population (WHO 6-9), 1174 Teilnehmende, 2 Studien (70, 77)	0,98 [0,86-1,12]	0,98 [0,86-1,12]	423 pro 1000 Differenz 8 weniger 95% KI 59 weniger - 51 mehr	415 pro 1000	Chi ² = 0,09, df = 1 (P = 0,77); I ² = 0%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit (-1)
	Gemischte Population WHO 4-9), 614 Teilnehmende, 1 Studie (73)	1,03 [0,70-1,50]	1,03 [0,70-1,50]	149 pro 1000 Differenz 4 mehr 96% KI 43 weniger - 73 mehr	145 pro 1000	NA	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und fehlender Präzision (-1)
	Gepoolter Effekt, gemischte Population (WHO 4-9), 4184 Teilnehmende, 4 Studien (70, 71, 73, 77)	0,86 [0,71-1,06]	0,9 [0,8-1,01]	214 pro 1000 Differenz 30 weniger 95% KI 62 weniger - 13 mehr	184 pro 1000	Chi ² = 8,61, df = 4 (P = 0,07); I ² = 54%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit/Inkonsistenz (-1)
Thrombotische Ereignisse	Gepoolter Effekt, gemischte Population (WHO 4-9), 4667 Teilnehmende, 6 Studien (70-73, 76, 77)	0,58 [0,45-0,73]	0,57 [0,45-0,73]	72 pro 1000 Differenz 30 weniger 95% KI 40 weniger - 19 weniger	42 pro 1000	Chi ² = 4,84, df = 5 (P = 0,44); I ² = 0%	Hoch	Moderat aufgrund eines Biasrisikos (-1)
Schwere Blutung nach 28 Tagen	Gepoolter Effekt, gemischte Population (WHO 4-9), 4650 Teilnehmende, 5 Studien (70-73, 76, 77)	1,78 [1,15-2,74]	1,82 [1,19-2,78]	14 pro 1000 Differenz 11 mehr 95% KI 2 mehr - 24 mehr	25 pro 1000	Chi ² = 3,95, df = 5 (P = 0,56); I ² = 0%	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit (-1)

		Studien (70, 71, 73, 76, 77)							
Verschlechterung des klinischen Status: Progression zur Intubation oder zum Tod (28 Tage)	Moderat erkrankte Population (WHO 4-5), 2231 Teilnehmende, 1 Studie (71)	0,90 [0,72-1,14]	0,90 [0,72-1,14]	121 pro 1000 Differenz 12 weniger 95% KI 34 weniger - 17 mehr	109 pro 1000	NA	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit (-1)	
Verschlechterung des klinischen Status: Progression zu mechanischer Beatmung oder Tod (28 Tage)	Moderat erkrankte Studienpopulation (WHO 4-5), 465 Teilnehmende, 1 Studie (76)	0,63 [0,39-1,02]	0,63 [0,39-1,02]	101 pro 1000 Differenz 59 weniger 95% KI 98 weniger - 3 mehr	160 pro 1000	NA	Niedrig	Niedrig aufgrund fehlender Präzision (-2)	
Verbesserung des klinischen Status: Teilnehmende werden nach 28 Tagen lebend ohne klinische Verschlechterung oder Tod entlassen	Gemischte Population (WHO 4-9), 614 Teilnehmende, 1 Studie (73)	0,96 [0,90-1,02]	0,96 [0,90-1,02]	882 pro 1000 Differenz 35 weniger 95% KI 88 weniger - 18 mehr	847 pro 1000	NA	Niedrig	Hoch	
Verbesserung des klinischen Status: Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ohne Organunterstützung	Moderat erkrankte Population (WHO 4-5), 2255 Teilnehmende, 1 Studie (71)	1,04 [1,02-1,7]	1,04 [1,02-1,7]	764 pro 1000 Differenz 38 mehr 95% KI 0 - 76 mehr	802 pro 1000	NA	Unklar	Niedrig aufgrund eines Biasrisikos (-1) und Indirektheit (-1)	

A) Thrombotische Ereignisse oder Tod



B) Schwere Blutungen

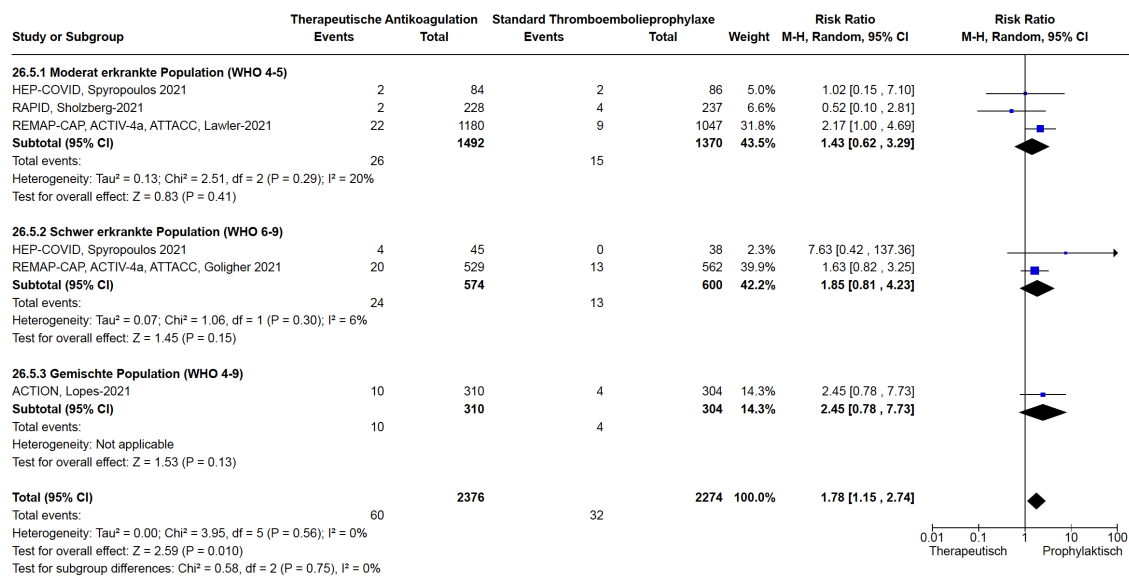


Abbildung 3 Forest Plots nach vordefinierten Untergruppen (moderat und schwer erkrankte Population) für den Vergleich therapeutische Antikoagulation versus Thromboembolieprophylaxe mit niedriger oder halbt therapeutischer Dosis für die Endpunkte (A) Thrombotische Ereignisse oder Tod und (B) Schwere Blutungen

4. DISKUSSION

Mehrere retrospektive Beobachtungsstudien lieferten in der Vergangenheit Daten für einen potenziellen Nutzen der therapeutischen Antikoagulation bei COVID-19 Patientinnen und Patienten (80, 81). Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien mit 25.719 hospitalisierten COVID-19 Patientinnen und Patienten zeigte, dass die Verwendung von Gerinnungshemmern mit einer Verringerung der Mortalität im Krankenhaus um mehr als 50% verbunden war, insbesondere bei Intensivpatientinnen und -patienten (82). Effekte dieser Stärke müssen in qualitativ hochwertigen RCTs untersucht, bestätigt und systematisch mit Meta-Analysen überprüft werden, um Leitlinienausschüsse sowie Klinikerinnen und Kliniker zu informieren.

Die in dieser Arbeit enthaltene Meta-Analyse mit 773 hospitalisierten COVID-19 Patientinnen und Patienten aus zwei RCTs (69, 74, 75) zeigte keinen Nutzen einer halbtherapeutischen Antikoagulation im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe in Bezug auf die Gesamtmortalität nach 30 und 90 Tagen sowie das Risiko eines thrombotischen Ereignisses oder Todes bei niedriger Evidenzsicherheit. Die halbtherapeutische Antikoagulation kann das Risiko für schwere Blutungsereignisse erhöhen, was jedoch statistisch (noch) nicht signifikant war. Auch hier wurde die Evidenzsicherheit als niedrig eingestuft.

Für die therapeutische Antikoagulation lag Evidenz aus sechs Studien mit 4807 hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem COVID-19 vor (70-73, 76, 77). Daten zur Gesamtmortalität, gemessen nach 28 Tagen und im Krankenhaus, zeigten wenig oder keine Auswirkungen auf die gepoolte Population von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem und schwerem COVID-19. Für die Untergruppe der Patientinnen und Patienten mit moderatem COVID-19 zeigte die therapeutische Antikoagulation jedoch einen Nutzen bei der Gesamtmortalität nach 28 Tagen, basierend auf der Studie RAPID Sholzberg-2021 mit 465 Teilnehmenden, während auf Grundlage der großen Plattformstudie ATTACC-, ACTIV-4a-, REMAP-CAP Lawler-2021 mit 2226 Teilnehmenden nur geringe oder gar keine Wirkung auf die Mortalität im Krankenhaus nachweisbar war (71, 76). Beide Studien, RAPID Sholzberg-2021 und ATTACC-, ACTIV-4a-, REMAP-CAP Lawler-2021, wiesen zusätzlich in ihren Ergebnissen zur klinischen Verschlechterung Widersprüche auf (71, 76). Ähnlich der Mortalität zeigte RAPID Sholzberg-2021 einen Nutzen therapeutischer Antikoagulation gemessen an einer verringerten Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Progression zu mechanischer

Beatmung oder Tod, während die Plattformstudie wenig oder keinen Einfluss auf das Fortschreiten zur Intubation oder zum Tod zeigte (71, 76). Die Evidenzsicherheit für diese widersprüchlichen Ergebnisse war gering, da beide Studien Einschränkungen aufweisen. RAPID Sholzberg-2021 war eine kleinere Studie mit wenigen Ereignissen und in der Plattformstudie ATTACC-, ACTIV-4a-, REMAP-CAP Lawler-2021 erhielten nur 79,6% der nicht kritisch kranken Teilnehmenden in der Interventionsgruppe die zugewiesene therapeutische Antikoagulation, während der Rest eine Antikoagulation mit niedrigeren Dosierungen erhielt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies die Ergebnisse beeinflusst hat und zu geringeren Unterschieden zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen geführt hat, zumal ein erheblicher Teil der Teilnehmenden in der Kontrollgruppe aufgrund von Änderungen der nationalen Therapieleitlinie Antikoagulation in höherer Dosierung erhielt als die standardmäßige niedrig dosierte Thromboembolieprophylaxe (59, 71, 76). Weitere Studien sind erforderlich, um diese Konflikte zu lösen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die therapeutische Antikoagulation den klinischen Status von COVID-19 Patientinnen und Patienten, drei bis vier Wochen nach Beginn der Antikoagulation gemessen, möglicherweise nicht verbessert. Die Studie ACTION Lopes-2021 mit 614 Teilnehmenden mit mittelschwerem und schwerem COVID-19 definierte Verbesserung des klinischen Status als lebend und ohne klinische Verschlechterung oder Tod entlassen (73). Mit hoher Sicherheit hat die therapeutische Antikoagulation keinen Einfluss auf die Verbesserung des klinischen Status und mehr als 80% der Teilnehmenden in beiden Gruppen hatten sich verbessert. In der Plattformstudie ATTACC-, ACTIV-4a-, REMAP-CAP Lawler-2021 mit nur moderat erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten war die Verbesserung des klinischen Status mit einem absoluten Unterschied von 3,8% zwischen den Gruppen minimal und in der frequentistischen Analyse ohne Anpassungen nicht signifikant (71). Die Studienautorinnen und -autoren berichteten jedoch über signifikante Ergebnisse unter Verwendung eines angepassten kumulativen Bayes'schen Logistikmodells (71). Unabhängig vom verwendeten Modell sollte die klinische Relevanz der absoluten Wirkung unter Klinikerinnen und Klinikern diskutiert werden.

Wie zu erwarten, verringerte die therapeutische Antikoagulation die Rate der thrombotischen Ereignisse für alle Patientinnen und Patienten unabhängig der Schwere der Erkrankung. Dieses Ergebnis wurde in allen Studien berichtet und die Evidenzsicherheit als moderat eingestuft. Das kombinierte Ergebnis eines thrombotischen Ereignisses oder Todesfalls, das die einzelnen Endpunkte als konkurrierende Risiken behandelt, zeigte jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit moderatem COVID-19 Verlauf ein

reduziertes Risiko aufgrund therapeutischer Antikoagulation. Ferner war dieser Effekt nur statistisch signifikant, wenn das Fixed-Effects-Modell verwendet wurde. Im Gegensatz dazu gab es bei Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19 keine Wirkung aufgrund der in der Meta-Analyse gezeigten therapeutischen Antikoagulation. Unabhängig der Erkrankungsschwere ist die Evidenzsicherheit aufgrund des Biasrisikos und der Indirektheit beziehungsweise fehlenden Präzision als niedrig einzustufen. Der Effekt könnte durch jüngste Erkenntnisse zur COVID-19-assoziierten Koagulopathie erklärt werden, die auf einen gerinnungsfördernden Zustand zu Beginn der Infektion hindeuten, der im Verlauf der Erkrankung in eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit erhöhtem hämorrhagischem Risiko übergeht (37). Inwiefern sich diese Ergebnisse durch den Pathomechanismus der COVID-19 assoziierten Koagulopathie begründen lassen, kann hier lediglich spekuliert werden.

Unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung zeigte die therapeutische Antikoagulation eine nicht signifikant höhere Rate schwerer Blutungsereignisse sowohl bei moderat als auch bei schwer erkrankten Patientinnen und Patienten. Der gepoolte Effekt mit einer ausreichenden Anzahl von Ereignissen und Patientinnen und Patienten erreichte statistische Signifikanz. Das Blutungsrisiko sollte daher bei der Entscheidungsfindung unbedingt berücksichtigt und antikoagulierte COVID-19 Patientinnen und Patienten sorgfältig auf Blutungsereignisse überwacht werden. Allerdings ist auch hier die Evidenzsicherheit aufgrund des Biasrisikos und der Indirektheit als niedrig zu bewerten. Trotz dieser Meta-Analyse mit Evidenz aus Studien mit 5580 Teilnehmenden bleibt die Gesamtsicherheit der Evidenz für eine verstärkte Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten COVID-19 Patientinnen und Patienten niedrig, da sich die große Heterogenität der Studiensettings, -populationen und verwendeten Interventionen negativ auf die Evidenzsicherheit auswirken.

Die Tatsache, dass der Schweregrad der Erkrankung in verschiedenen Studien nicht standardisiert definiert wurde, erschwert die Analyse der Subgruppen. Während einige Studienergebnisse auf einen Unterschied in der Wirksamkeit der Antikoagulation zwischen Intensiv- und Allgemeinstation hindeuten, haben andere Studien diese Differenzierung in ihrer Studienkohorte nicht vorgenommen. Da die Intensivstationen weltweit sehr unterschiedlich und schwer zu vergleichen sind, haben wir die klinische Progressionsskala der WHO als Maß für die Schwere der COVID-19 Erkrankung übernommen und der Patientenstatus in Studien entsprechend klassifiziert (10). Dies könnte zu Ungenauigkeiten geführt haben, da Perepu-2021 nicht über den Atemstatus berichtete und RAPID Sholzberg-2021 und die Plattformstudie ATTACC-, ACTIV-4a-, REMAP-CAP Lawler-2021 mit nur

moderat erkrankten COVID-19 Patientinnen und Patienten beide einen kleinen Prozentsatz schwerer erkrankter COVID-19 Patientinnen und Patienten in einer ansonsten mäßig betroffenen Kohorte umfassten (71, 74, 76).

Prophylaktische und therapeutische Dosierungen wurden in den Studien nicht standardisiert definiert. Während in einigen Studien die Medikamentendosis an Gewicht oder BMI angepasst war, wurde dies in anderen Studien nicht oder auf andere Weise vorgenommen, was zu verschiedenen Dosierungsschemata führte. Darüber hinaus führten die sich aufgrund der raschen Reaktion auf neue Erkenntnisse während der Pandemie ständig weiterentwickelnden nationalen Behandlungsrichtlinien im Vereinigten Königreich dazu, dass ein erheblicher Anteil der Teilnehmenden in den Kontrollgruppen der großen Plattformstudien ATTAC, ACTIV-4a und REMAP-CAP Lawler-2021 und Goligher-2021 nicht die zugewiesene niedrig dosierte Thromboembolieprophylaxe erhielt, sondern eine intensiviertere halbtherapeutische Dosierung (26,5% der nicht kritisch Kranken, 51,7% der kritisch Kranken) (70, 71). Zusammen mit der Abweichung von der beabsichtigten Intervention kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies die Ergebnisse beeinflusst und zu geringeren Unterschieden zwischen Kontroll- und Interventionsgruppen geführt hat. Gründe für die Abweichung in der Interventionsgruppe wurden von den Autorinnen und Autoren nicht angegeben und dieser Aspekt wurde in unserer Biasbewertung berücksichtigt. Ein weiterer Konfliktpunkt waren die in den Studien verwendeten verschiedenen Arten von Antikoagulanzen. In der Studie ACTION Lopes-2021 wurde Rivaroxaban 20 mg verwendet, das weder als prophylaktische noch als therapeutische Dosis für den Behandlungsbeginn zugelassen ist. Die verwendete Dosis von 20 mg wird üblicherweise nur zur Langzeitbehandlung der tiefen Venenthrombose (TVT), zur Behandlung der Lungenembolie (LE) und zur Prophylaxe der rezidivierenden TVT und LE empfohlen (73, 83). In Anbetracht der Tatsache, dass das in anderen Studien verwendete Heparin neben der gerinnungshemmenden auch eine antivirale und entzündungshemmende Wirkung hat, kann nicht ausgeschlossen werden, dass hierdurch die Ergebnisse weniger ausgeprägt waren. Die klinische Relevanz hierfür ist jedoch nicht gut belegt (84).

Da die Kapazitäten zur objektiven Diagnose thromboembolischer Ereignisse während der Pandemie vielerorts begrenzt waren, berichteten mehrere Studien über bestätigte oder vermutete Thrombosefälle. Ob dies zu einer Über- oder Untererfassung von Ereignissen führte, ist unklar. Diese Ungenauigkeit wurde bei der Biasbewertung berücksichtigt.

Die retrospektive Analyse von Krankenhausaufzeichnungen von 168 COVID-19 Patientinnen und Patienten zeigte, dass erhöhte D-Dimere, SIC und DIC-Scores als

Prädiktoren für den Schweregrad von COVID-19 verwendet werden können (85). Ob diese Parameter zur Steuerung der Antikoagulationsstrategie bei COVID-19 herangezogen werden können, wird derzeit diskutiert. Drei der eingeschlossenen Studien, ACTION Lopes-2021, Perepu-2021 und HEP-COVID Spyropoulos-2021, beschränkten ihre Patientenpopulation auf Teilnehmende mit Hinweisen auf eine Aktivierung des Gerinnungssystems wie erhöhten D-Dimeren, SIC- und DIC-Scores. Die Ergebnisse dieser Studien unterschieden sich nicht von denen anderer Studien. Ein narrativer Review schlug kürzlich einen Algorithmus für die Antikoagulationsstrategie basierend auf der Schwere der Erkrankung vor und riet zu einer halbtherapeutischen oder therapeutischen Antikoagulation für schwere COVID-19-Fälle in Abhängigkeit vom ISTH-DIC-Score (86). Die Ergebnisse unserer Meta-Analyse legen ebenfalls einen Algorithmus für die Antikoagulationsstrategie basierend auf dem Schweregrad der Erkrankung nahe. Allerdings ist die Population mit dem höchsten Nutzen möglicherweise nicht die der Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19, sondern der Patientinnen und Patienten mit moderater COVID-19 Erkrankung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Evidenzsicherheit darüber, ob die Antikoagulation mit halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosis im Vergleich zur standardmäßigen Thromboembolieprophylaxe für hospitalisierte COVID-19 Patientinnen und Patienten vorteilhaft ist oder nicht, immer noch gering ist. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse und von nicht-randomisierten Primärstudien deuten darauf hin, dass moderat betroffene COVID-19 Patientinnen und Patienten von einer therapeutischen Antikoagulation profitieren können, nicht jedoch Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19. Das Risiko für Blutungen ist unabhängig von der Schwere der Erkrankung erhöht.

Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden mittlerweile mehrfach aktualisiert und finden praktische Anwendung in der S3 Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 - Living Guideline“ (54). Basierend auf diesen Analysen empfehlen die Leitlinienautoren, dass hospitalisierte Patientinnen und Patienten mit COVID-19 keine halbtherapeutische Antikoagulation erhalten sollten. Bei hospitalisierten, nichtintensivpflichtigen Patientinnen und Patienten mit COVID-19 und erhöhtem Risiko (z.B. D-Dimere $\geq 2\text{mg/l}$) bei gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko kann eine therapeutische Antikoagulation, präferenziell mit NMH oder UFH, erwogen werden. Bei Intensivpatientinnen und -patienten mit COVID-19 ohne spezifische Indikation (z.B. Lungenembolien) sollte eine therapeutische Antikoagulation nicht erfolgen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

COVID-19 Patientinnen und Patienten haben ein hohes thrombotisches Risiko. Die Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Antikoagulationsschemata bei COVID-19 Patientinnen und Patienten sind unklar. Acht RCTs mit 5580 Patientinnen und Patienten wurden identifiziert, wovon zwei RCTs Antikoagulation in halbtherapeutischer und sechs RCTs Antikoagulation in therapeutischer Dosierung mit der Standard Thromboembolieprophylaxe verglichen haben. Die halbtherapeutische Antikoagulation kann wenig oder gar keinen Einfluss auf thrombotische Ereignisse oder Todesfälle haben (RR 1,03, 95% KI 0,86-1,24), kann aber schwere Blutungen (RR 1,48, 95% KI 0,53-4,15) bei mittelschweren bis schweren COVID-19 Patientinnen und Patienten verstärken. Therapeutische Antikoagulation kann thrombotische Ereignisse oder den Tod bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem COVID-19 (RR 0,64, 95% KI 0,38-1,07) verringern, kann aber bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Erkrankung (RR 0,98, 95% KI 0,86-1,12) wenig oder keine Wirkung haben. Das Risiko schwerer Blutungen kann unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung zunehmen (RR 1,78, 95% KI 1,15-2,74). Die Evidenzsicherheit ist immer noch gering. Mäßig betroffene COVID-19 Patientinnen und Patienten können von einer therapeutischen Antikoagulation profitieren, jedoch ist das Blutungsrisiko erhöht.

6. ABSTRACT

COVID-19 patients have a high risk of thrombotic disease. The safety and efficacy of various anticoagulation regimens in COVID-19 patients remains unclear. Eight RCTs with 5580 patients were identified, with two comparing anticoagulation in intermediate doses and six comparing therapeutic doses to standard thromboembolism prophylaxis. Intermediate anticoagulation may have little or no effect on thrombotic events or deaths (RR 1.03, 95% CI 0.86-1.24), but may increase major bleeding (RR 1.48, 95% CI 0.53-4.15) in moderate to severe COVID-19 patients. Therapeutic anticoagulation may reduce thrombotic events or death in patients with moderate COVID-19 (RR 0.64, 95% CI 0.38-1.07), but may have little or no effect in patients with severe disease (RR 0.98, 95% CI 0.86-1.12). The risk of major bleeding may increase regardless of the severity of the disease (RR 1.78, 95% CI 1.15-2.74). The certainty of evidence is still low. Moderately affected COVID-19 patients may benefit from therapeutic anticoagulation, but the risk of bleeding is increased.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard 2020 [Available from: <https://covid19.who.int/>]
2. Zhang SF, Tuo JL, Huang XB, Zhu X, Zhang DM, Zhou K, et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191789.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020;5(4):536-44.
4. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
5. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.
6. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):729-34.
7. Billah MA, Miah MM, Khan MN. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242128.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
9. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149.
10. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Cheng A, Denholm J, Hodgson C, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):E192-E7.
11. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80 e8.
13. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.

14. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-47.
15. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79.
16. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-7.
17. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8.
18. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465-9.
19. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
20. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-4.
21. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):269-70.
22. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-40.
23. 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):185-92.
24. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e70.
25. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020;369(6499):50-4.
26. Dockery DM, Rowe SG, Murphy MA, Krzystolik MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med.* 2020;59(1):137-40.
27. Khoury EE, Knaney Y, Fokra A, Kinaneh S, Azzam Z, Heyman SN, et al. Pulmonary, cardiac and renal distribution of ACE2, furin, TMPRSS2 and ADAM17 in rats with heart failure: Potential implication for COVID-19 disease. *J Cell Mol Med.* 2021;25(8):3840-55.
28. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):905-13 e7.

29. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
30. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
31. Coccheri S. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Intern Emerg Med*. 2020;15(8):1369-73.
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
33. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020;192:152-60.
34. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020;69(12):1181-9.
35. Jayakrishnan T, Haag A, Mealy S, Minich C, Attah A, Turk M, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) Related Thrombotic and Bleeding Complications in Critically Ill Patients: Experience from an Academic Medical Center. *J Clin Med*. 2021;10(23):5652.
36. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-6.
37. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J Clin Med*. 2021;10(2):191.
38. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CC, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*. 2004;251(10):1227-31.
39. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003;326(7403):1358-62.
40. Ng KH, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, Chan CY, Yung CY, et al. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2005;81(956):e3.
41. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57.
42. Iba T, Levy JH, Levi M. Viral-Induced Inflammatory Coagulation Disorders: Preparing for Another Epidemic. *Thromb Haemost*. 2022;122(1):8-19.
43. Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(4):432-42.

44. 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.
45. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):350-61.
46. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine - new approaches and challenges. *Acta Inform Med.* 2008;16(4):219-25.
47. Raspe H. Eine kurze Geschichte der Evidenz-basierten Medizin in Deutschland. *Medizinhistorisches Journal.* 2018;53:71-82.
48. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*: Little, Brown; 1985.
49. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Suppl 1):29-37.
50. Craig JC, Irwig LM, Stockler MR. Evidence-based medicine: useful tools for decision making. *Med J Aust.* 2001;174(5):248-53.
51. Eddy DM. Practice policies: where do they come from? *Jama.* 1990;263(9):1265, 9, 72 passim.
52. Freiburg U. CEOsys - Das Evidenz-Ökosystem zu COVID-19 [Available from: <https://covid-evidenz.de>.
53. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM, J P. S2e-Leitlinie: SARS-CoV-2/ Covid-19- Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. AWMF online; 2022 04.02.2022.
54. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. AWMF online; 2022 28.02.2022.
55. Encke A. HS, Kopp I, et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf.
56. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225.
57. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
58. Rote-Liste-Service-GmbH. Rote Liste Fachinfo Service Online [Available from: <https://www.fachinfo.de/>.

59. 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. NICE; 2020.
60. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-4.
61. 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 61* Cochrane 2020 [Internet]. Available from: training.cochrane.org/handbook.
62. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
63. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Elbers RG, JR SJ. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 61* Cochrane, 2020 [Internet]. Available from: training.cochrane.org/handbook.
64. Deeks J.J., Higgins J.P., Altman D.G. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 61* Cochrane, 2020 [Internet]. Available from: training.cochrane.org/handbook.
65. The-Cochrane-Collaboration. The Cochrane Collaboration Review Manager Web (RevManWeb). Version 3.11.1. 2021.
66. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, et al. Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. 2021. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62* [Internet]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
67. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
68. Reis S, Popp M, Schmid B, Stegemann M, Metzendorf MI, Kranke P, et al. Safety and Efficacy of Intermediate- and Therapeutic-Dose Anticoagulation for Hospitalised Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(1):57.
69. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Bakhshandeh H, Rafiee F, Rezaeifar P, 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*. 2022;122(1):131-41.
70. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.

71. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.
72. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-66.
73. Lopes RD, de Barros ESPGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, 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. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63.
74. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2225-34.
75. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, 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):1620-30.
76. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ni Ainle F, et al. Heparin for Moderately Ill Patients with Covid-19. *medRxiv.* 2021:2021.07.08.21259351.
77. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, 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):1612-20.
78. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989-94.
79. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. [07.02.2022]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=DE7D5E3CF13721ACDA04F4C11A9A0D7D.internet101?nn=13490888 (Zugriffsdatum 07.02.2022).
80. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
81. Lachant DJ, Lachant NA, Kouides P, Rappaport S, Prasad P, White RJ. Chronic therapeutic anticoagulation is associated with decreased thrombotic complications in SARS-CoV-2 infection. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2640-5.
82. Parisi R, Costanzo S, Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with

COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):372-91.

83. EMA/617633/2020 - Xarelto (rivaroxaban): An overview of Xarelto and why it is authorised in the EU: European Medicines Agency; [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xarelto-epar-medicine-overview_en.pdf].

84. Beurskens DMH, Huckriede JP, Schrijver R, Hemker HC, Reutelingsperger CP, Nicolaes GAF. The Anticoagulant and Nonanticoagulant Properties of Heparin. *Thromb Haemost.* 2020;120(10):1371-83.

85. Kapoor M, Panda P, Saini L, Bahurupi Y. A Retrospective Analysis of Disseminated Intravascular Coagulation Score and Sepsis Induced Coagulopathy Score in Prediction of COVID-19 Severity. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2021;25:1357-63.

86. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):642-8.

APPENDIX

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE2: Angiotensin-Converting-Enzym	2	2
AE: unerwünschte Ereignisse	12	
ARDS: acute respiratory distress syndrome	2	
BID: zweimal täglich	14	
CAC: Covid-19 assoziierte Koagulopathie	5	
CEOsys COVID-19-Evidenz-Ökosystem		
CoV: Coronaviren	1	
COVID-19: Coronavirus Disease 19	2	
CrCl: Kreatinin Clearance		
DIC: disseminated intravascular coagulation	6	
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations	15	
HCoV: humanpathogene Coronaviren	1	
ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses	1	
KI: Konfidenzintervall	14	
LE: Lungenembolie	36	
LMWH: niedermolekulares Heparin		
M-H: Mantel-Haenszel	14	
MERS: Middle East Respiratory Syndrome	1	
OD: einmal täglich	14	
PIC: pulmonale intravaskuläre Koagulopathie	5	
RCT: randomisiert kontrollierte Studie	11; Randomisierte kontrollierte Studie	17
RoB 2: Risk of Bias 2	14	
RR: relatives Risiko	14	
SAE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	12	
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome	2	1
SIC: sepsis induced coagulopathy	6	
TVT: tiefe Venenthrombose	36	
UFH: Unfraktioniertes Heparin		

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1 PRISMA-FLUSSDIAGRAMM (57, 68)	17
ABBILDUNG 2 ROB2 URTEILE FÜR ALLE DOMÄNEN.....	20
ABBILDUNG 4 FOREST PLOTS NACH VORDEFINIERTEN UNTERGRUPPEN (MODERAT UND SCHWER ERKRANKTE POPULATION) FÜR DEN VERGLEICH THERAPEUTISCHE ANTIKOAGULATION VERSUS THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE MIT NIEDRIGER ODER HALBTHERAPEUTISCHER DOSIS FÜR DIE ENDPUNKTE (A) THROMBOTISCHE EREIGNISSE ODER TOD UND (B) SCHWERE BLUTUNGEN	32

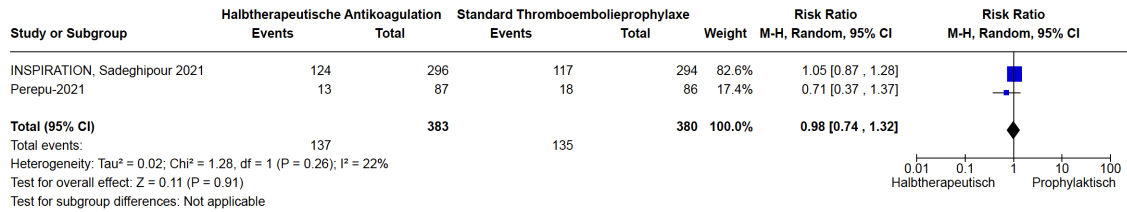
III. TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 STUDIENMERKMALE DER 8 EINGESCHLOSSENEN STUDIEN (68)	21
TABELLE 2 META-ANALYSEN FÜR HALBTHERAPEUTISCHE ANTIKOAGULATION VERSUS STANDARD-THROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE EINSCHLIEßLICH BIASRISIKO UND EVIDENZSICHERHEIT (68).....	28
TABELLE 3 META-ANALYSEN ZUR THERAPEUTISCHE ANTIKOAGULATION NACH UNTERGRUPPEN (MODERAT UND SCHWER ERKRANKTE POPULATION) EINSCHLIEßLICH BIASRISIKO UND EVIDENZSICHERHEIT (68)	29

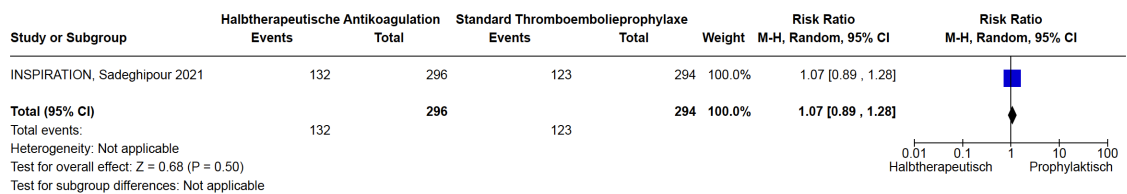
IV. ZUSATZMATERIAL

Abbildung S1: Forest Plots für den Vergleich halbtherapeutische Antikoagulation vs. Standard Thromboembolieprophylaxe mit niedriger Dosis;
C-I, Confidence Interval; M-H, Mantel-Haenszel

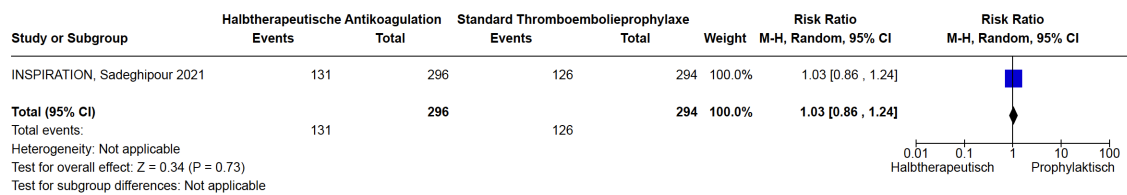
A) 30-Tage Mortalität



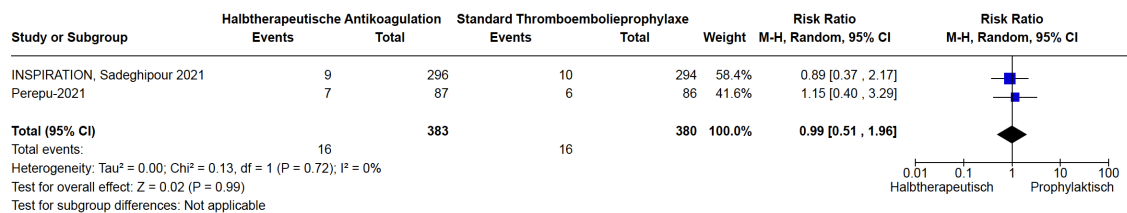
B) 90-Tage Mortalität



C) Venöse thrombotische Ereignisse oder Tod



D) Venöse thrombotische Ereignisse



E) Schwere Blutungen

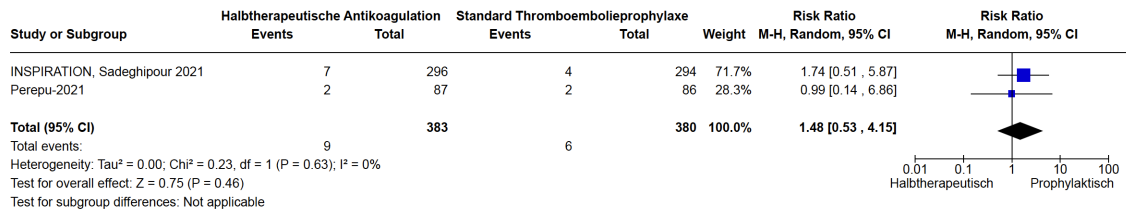
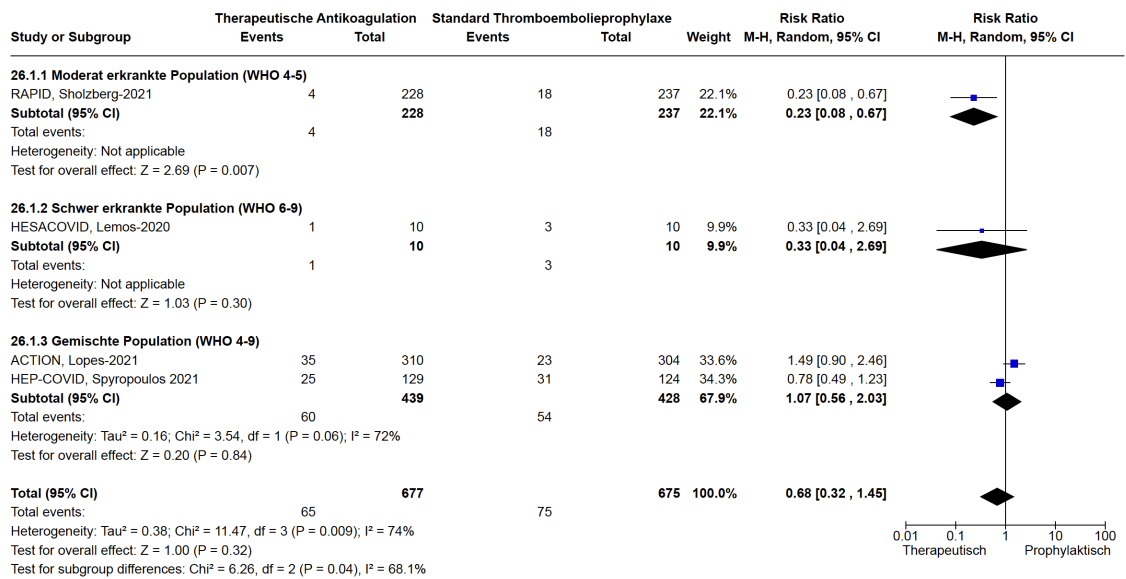
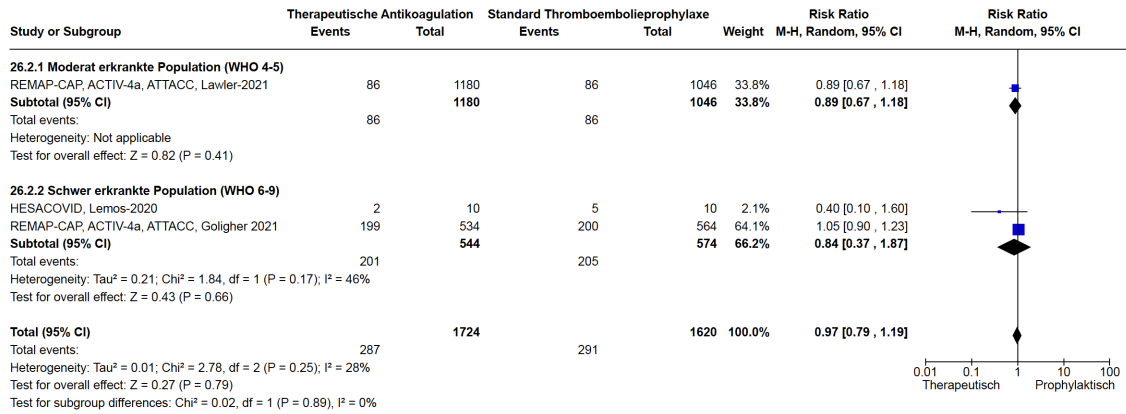


Abbildung S2: Forest plots nach vordefinierten Untergruppen (moderat und schwer erkrankte Population) für den Vergleich therapeutische Antikoagulation versus Thromboembolieprophylaxe mit niedriger oder halbtherapeutischer Dosis; C-I, Confidence Interval; M-H, Mantel-Haenszel

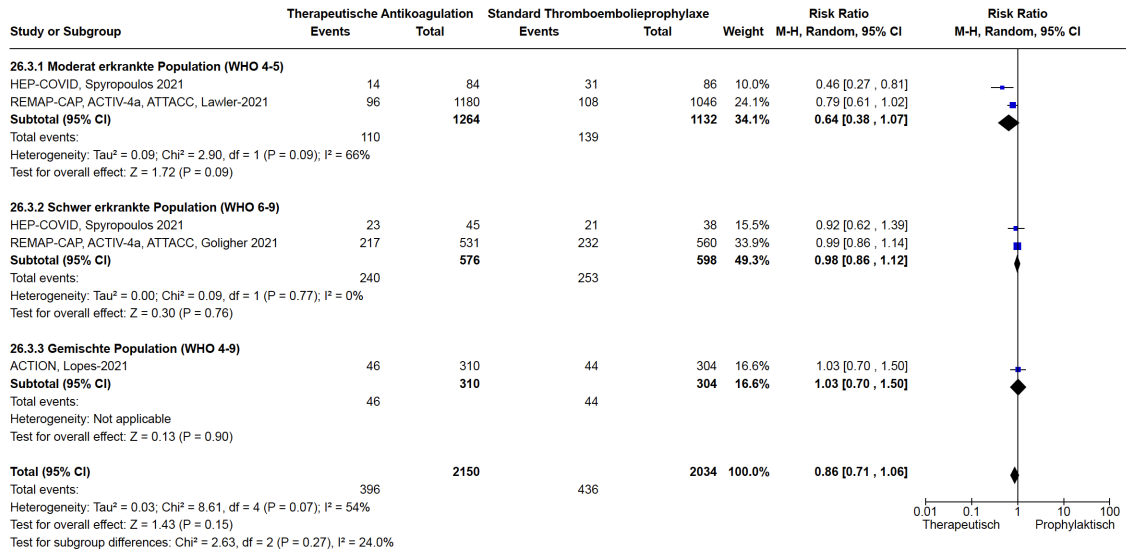
A) 28-Tage Mortalität



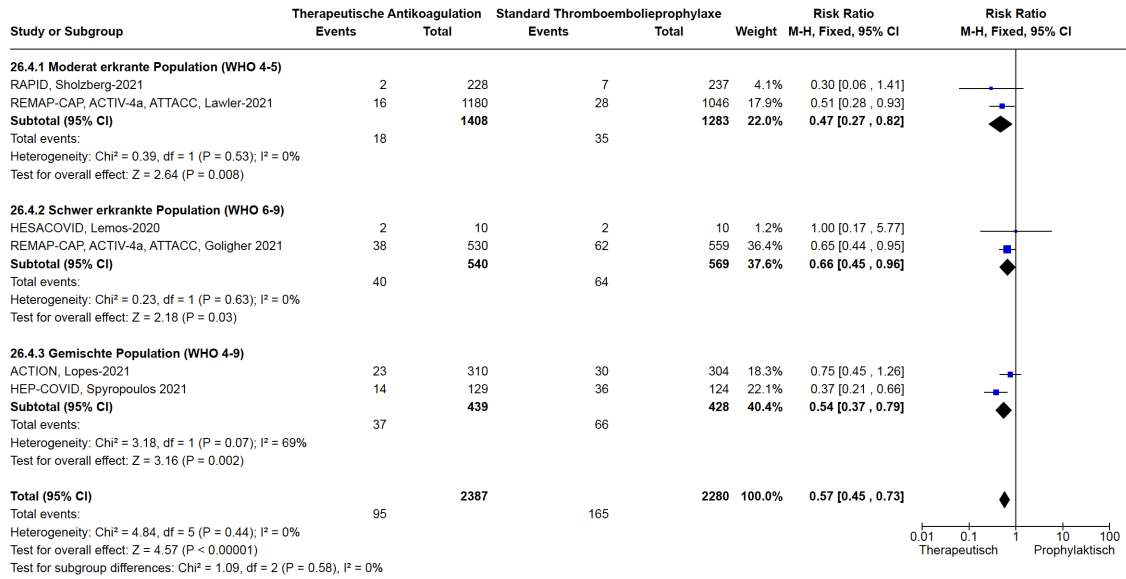
B) Gesamtmortalität im Krankenhaus



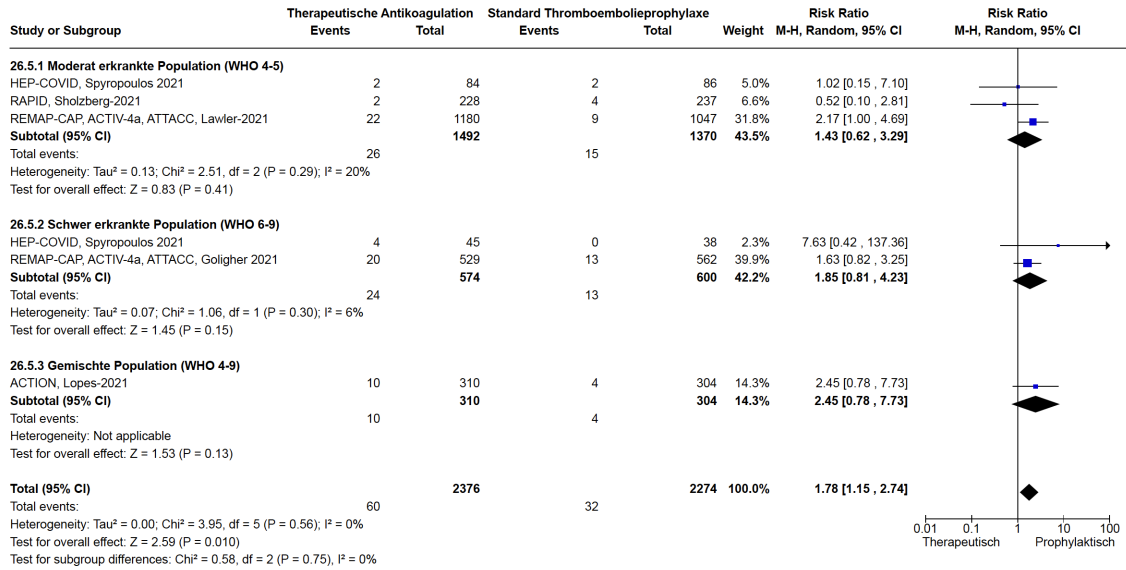
C) Thrombotische Ereignisse oder Tod



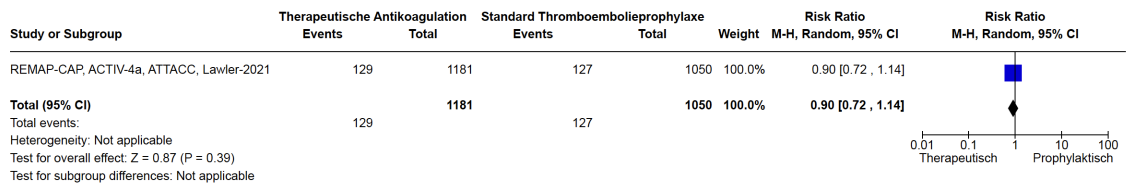
D) Thrombotische Ereignisse



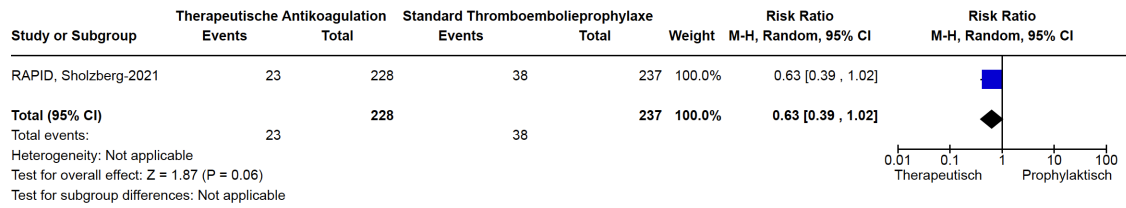
E) Schwere Blutungen



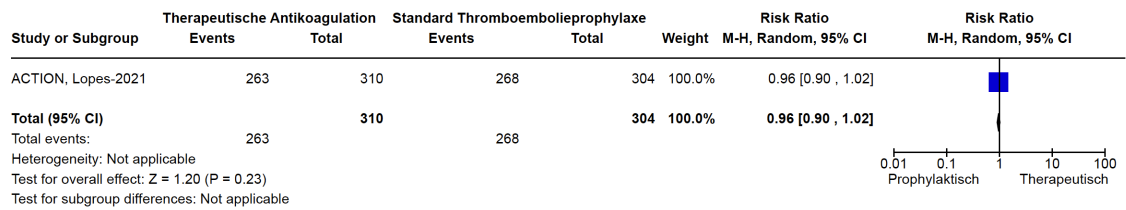
F) Verschlechterung des klinischen Status: Progression zu Intubation oder Tod



G) Verschlechterung des klinischen Status: Progression zu mechanischer Beatmung oder Tod



H) Verbesserung des klinischen Status: Teilnehmende werden nach 28 Tagen lebend ohne klinische Verschlechterung oder Tod entlassen



I) Verbesserung des klinischen Status: Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ohne Organunterstützung

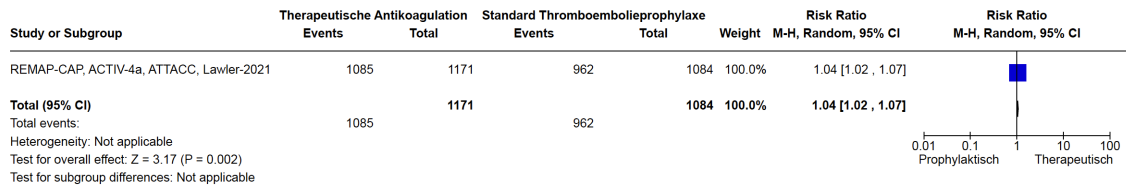


Tabelle S1: Definition der prophylaktischen und Therapiedosis Antikoagulation (58, 68)

BID, zweimal täglich; DOAC, direktes orales Antikoagulans; iv, intravenös; LE, Lungenembolie; LMWH, niedermolekulares Heparin; OD, einmal täglich; sc, subkutan; TID, dreimal täglich; TVT, tiefe Venenthrombose; UFH, unfractioniertes Heparin

	Prophylaktische (Niedrigdosis) Antikoagulation	Therapeutische Antikoagulation
LMWH	Enoxaparin 40mg sc OD	Enoxaparin 1mg/kg KG BID
UFH	5000IE iv TID	5000IE iv Bolus, danach 15-20IE/kg KG/h
DOAC	Rivaroxaban nicht zugelassen zur Therapieinitiation, 20mg als Langzeittherapie von TVT, LE und Prophylaxe wiederkehrender TVT/LE	Rivaroxaban 15mg BID

Tabelle S2: RoB 2-Urteile für alle Studienergebnisse pro Endpunkt und für alle Bereiche (68)

Study	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
HESACOVID, Lemos-2020	Mortalität	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡
HESACOVID, Lemos-2020	Mortalität im Krankenhaus	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡
HESACOVID, Lemos-2020	Thrombotische Ereignisse	🟡	🟢	🟢	🔴	🟡	🔴
INSPIRATION, Sadeghipour-2021	Mortalität (30- und 90-Tage)	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
INSPIRATION, Sadeghipour-2021	venöse thrombotische Ereignisse	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
INSPIRATION, Sadeghipour-2021	Venöse thrombotische Ereignisse oder Tod	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
INSPIRATION, Sadeghipour-2021	Schwere Blutung	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
ACTION, Lopes-2021	30-Tage Mortalität	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
ACTION, Lopes-2021	Verbesserung des klinischen Status: Teilnehmer lebend entlassen	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
ACTION, Lopes-2021	Thrombotische Ereignisse	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟡
ACTION, Lopes-2021	Thrombotische Ereignisse oder Tod	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟡
ACTION, Lopes-2021	Schwere Blutung	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
REMAP-CAP-Golligher et al.	Mortalität im Krankenhaus	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Golligher et al.	Thrombotische Ereignisse	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Golligher et al.	Thrombotische Ereignisse oder Tod	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Golligher et al.	Schwere Blutung	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Lawler et al.	Mortalität im Krankenhaus	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Lawler et al.	Verschlechterung des klinischen Status: Progression zu Intubation oder Tod	🟢	🟡	🟢	🟢	🟡	🟡
REMAP-CAP-Lawler et al.	Verbesserung des klinischen Status: Überleben ohne Organunterstützung	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Lawler et al.	Thrombotische Ereignisse	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Lawler et al.	Thrombotische Ereignisse oder Tod	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
REMAP-CAP-Lawler et al.	Schwere Blutung	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟡
Perepu-2021	30-Tage Mortalität	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Perepu-2021	Venöse thrombotische Ereignisse	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
Perepu-2021	Schwere Blutung	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
RAPID, Sholzberg-2021	28-Tage Mortalität	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
RAPID, Sholzberg-2021	Schwere thrombotische Ereignisse oder Tod	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡	🟡
RAPID, Sholzberg-2021	Venöse thrombotische Ereignisse	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟡
RAPID, Sholzberg-2021	Schwere Blutung	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
HEP-COVID, Spyropoulos-2021	30-Tage Mortalität	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
HEP-COVID, Spyropoulos-2021	Thrombotische Ereignisse	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
HEP-COVID, Spyropoulos-2021	Thrombotische Ereignisse oder Tod	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢
HEP-COVID, Spyropoulos-2021	Schwere Blutung	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢

✔ niedriges Risiko
 ⚠ unklares Risiko
 ✖ hohes Risiko

V. SUCHSTRATEGIE

Alle Suchen wurden am 24. September 2021 durchgeführt und mit EndNote X8 dedupliziert.

Cochrane COVID-19 Study Register (<https://covid-19.cochrane.org>)

Suchstring:

anticoagula* OR antithromb* OR "Thrombin Inhibitor" OR "Thrombin Inhibitors" OR Dabigatran OR Pradaxa OR Argatroban OR Novastan OR Acova OR Lepirudin OR Refludan OR Desirudin OR Iprivask OR Revasc OR desulfatohirudin* OR "recombinant HV1 hirudin" OR Bivalirudin OR Hirulog* OR Angiomax OR Angiox OR "Xa inhibitor" OR "Xa inhibitors" OR Xaban* OR Rivaroxaban OR Xarelto OR Apixaban OR Eliquis OR Edoxaban OR Lixiana OR Savaysa OR coumar* OR cumar* OR kumar* OR Benzopyrone* OR Benzopyran* OR Hydroxycinnamic OR "Tonka bean camphor" OR "Vitamin K antagonist" OR "Vitamin K antagonists" OR phenprocoumon* OR henylpropylhydroxycumarin* OR Falithrom OR Fencumar OR Fenprocoumon* OR Liquamar OR Marcoumar OR Marcumar OR Phenrogramma OR Warfarin* OR Warfarat OR Aldocumar OR Warfant OR Brumolin OR Coumefene OR Dethmor OR Dethnel OR Kypfarin OR Marevan OR Panwarfin OR Prothromadin OR Tedicumar OR Zoocoumarin OR Heparin* OR Liquaemin OR Adomiparin OR Ardeparin OR Arteven OR Bemiparin* OR Certoparin OR Clexane OR Klexane OR Clivarin* OR Dalteparin OR Eparina OR Fluxum OR "Fragmin A" OR "Fragmin B" OR Fraxiparin OR Hepathrom OR "Lipo-hepin" OR Liquemin OR Multiparin OR Nadroparin* OR Novoheparin OR Octaparin OR Pabyrin OR Parnaparin* OR Parvoparin OR Pularin OR Reviparin OR Sandoparin OR Semuloparin OR Subeparin OR Sublingula OR Thromboliquine OR Tinzaparin* OR Triofiban OR Vetren OR "Vitrum AB" OR UFH OR LMWH OR Alphaparin* OR "Mono-Embolex" OR Enoxaparin* OR Lovenox OR Danaparoid OR Danaproid OR Orgaran OR Lomoparan OR Fondaparinux OR Penta OR Quixidar OR Arixtra OR sulodexid* OR Aterina OR Luzone OR "glucuronyl glucosamine glycan sulfate" OR "glucuronyl glucosaminoglycan sulfate" OR Dociparastat

Study characteristics:

- 1) "Intervention assignment": "Randomised" OR "quasi-randomised" or "unclear" OR
- 2) "Study type": "Interventional" AND "Study design": "Parallel/Crossover"
- 3) "Study type": "Interventional" AND "Study design": "Unclear"
- 4) "Study type": "Adaptive/Platform"

= 245 studies (431 references)

Clarivate Web of Science Core Collection (Advanced search)

#1

TI=(anticoagula* OR antithromb* OR "Thrombin Inhibitor*" OR Dabigatran OR Pradaxa OR Argatroban OR Novastan OR Acova OR Lepirudin OR Refludan OR Desirudin OR Iprivask OR Revasc OR desulfatohirudin* OR "recombinant HV1 hirudin" OR Bivalirudin OR Hirulog* OR Angiomax OR Angiox OR "Xa inhibitor*" OR Xaban* OR Rivaroxaban OR Xarelto OR Apixaban OR Eliquis OR Edoxaban OR Lixiana OR Savaysa OR coumar* OR cumar* OR kumar* OR Benzopyrone* OR Benzopyran* OR Hydroxycinnamic OR "Tonka bean camphor" OR "Vitamin K antagonist" OR "Vitamin K antagonists" OR phenprocoumon* OR henylpropylhydroxycumarin* OR Falithrom OR Fencumar OR Fenprocoumon* OR Liquamar OR Marcoumar OR Marcumar OR Phenprogramma OR Warfarin* OR Warfarat OR Aldocumar OR Warfant OR Brumolin OR Coumefene OR Dethmor OR Dethnel OR Kypfarin OR Marevan OR Panwarfin OR Prothromadin OR Tedicumar OR Zoocoumarin OR Heparin* OR Liquaemin OR Adomiparin OR Ardeparin OR Arteven OR Bemiparin* OR Certoparin OR Clexane OR Klexane OR Clivarin* OR Dalteparin OR Eparina OR Fluxum OR "Fragmin A" OR "Fragmin B" OR Fraxiparin OR Hepathrom OR "Lipo-hepin" OR Liquemin OR Multiparin OR Nadroparin* OR Novoheparin OR Octaparin OR Pabyrin OR Parnaparin* OR Parvoparin OR Pularin OR Reviparin OR Sandoparin OR Semuloparin OR Subeparin OR Sublingula OR Thromboliquine OR Tinzaparin* OR Triofiban OR Vetren OR "Vitrum AB" OR UFH OR LMWH OR Alphaparin* OR "Mono-Embolex" OR Enoxaparin* OR Lovenox OR Danaparoid OR Danaproid OR Orgaran OR Lomoparan OR Fondaparinux OR Penta OR Quixidar OR Arixtra OR sulodexid* OR Aterina OR Luzone OR "glucuronyl glucosamine glycan sulfate" OR "glucuronyl glucosaminoglycan sulfate" OR Dociparastat) OR AB=(anticoagula* OR antithromb* OR "Thrombin Inhibitor*" OR Dabigatran OR Pradaxa OR Argatroban OR Novastan OR Acova OR Lepirudin OR Refludan OR Desirudin OR Iprivask OR Revasc OR desulfatohirudin* OR "recombinant HV1 hirudin" OR Bivalirudin OR Hirulog* OR Angiomax OR Angiox OR "Xa inhibitor*" OR Xaban* OR Rivaroxaban OR Xarelto OR Apixaban OR Eliquis OR Edoxaban OR Lixiana OR Savaysa OR coumar* OR cumar* OR kumar* OR Benzopyrone* OR Benzopyran* OR Hydroxycinnamic OR "Tonka bean camphor" OR "Vitamin K antagonist" OR "Vitamin K antagonists" OR phenprocoumon* OR henylpropylhydroxycumarin* OR Falithrom OR Fencumar OR Fenprocoumon* OR Liquamar OR Marcoumar OR Marcumar OR Phenprogramma OR Warfarin* OR Warfarat OR

Aldocumar OR Warfant OR Brumolin OR Coumefene OR Dethmor OR Dethnel OR Kypfarin OR Marevan OR Panwarfin OR Prothromadin OR Tedicumar OR Zoocoumarin OR Heparin* OR Liquaemin OR Adomiparin OR Ardeparin OR Arteven OR Bemiparin* OR Certoparin OR Clexane OR Klexane OR Clivarin* OR Dalteparin OR Eparina OR Fluxum OR "Fragmin A" OR "Fragmin B" OR Fraxiparin OR Hepathrom OR "Lipo-hepin" OR Liquemin OR Multiparin OR Nadroparin* OR Novoheparin OR Octaparin OR Pabyrin OR Parnaparin* OR Parvoparin OR Pularin OR Reviparin OR Sandoparin OR Semuloparin OR Subeparin OR Sublingula OR Thromboliquine OR Tinzaparin* OR Triofiban OR Vetren OR "Vitrum AB" OR UFH OR LMWH OR Alphaparin* OR "Mono-Embolex" OR Enoxaparin* OR Lovenox OR Danaparoid OR Danaproid OR Orgaran OR Lomoparan OR Fondaparinux OR Penta OR Quixidar OR Arixtra OR sulodexid* OR Aterina OR Luzone OR "glucuronyl glucosamine glycan sulfate" OR "glucuronyl glucosaminoglycan sulfate" OR Dociparastat)

#2

TI=(COVID OR COVID19 OR "SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR SARSCoV2 OR "SARSCoV-2" OR "SARS coronavirus 2" OR "2019 nCoV" OR "2019nCoV" OR "2019-novel CoV" OR "nCov 2019" OR "nCov 19" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "novel coronavirus disease" OR "novel corona virus disease" OR "corona virus disease 2019" OR "coronavirus disease 2019" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel corona virus pneumonia" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") OR AB=(COVID OR COVID19 OR "SARS-CoV-2" OR "SARS-CoV2" OR SARSCoV2 OR "SARSCoV-2" OR "SARS coronavirus 2" OR "2019 nCoV" OR "2019nCoV" OR "2019-novel CoV" OR "nCov 2019" OR "nCov 19" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "novel coronavirus disease" OR "novel corona virus disease" OR "corona virus disease 2019" OR "coronavirus disease 2019" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel corona virus pneumonia" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")

#3

TI=(random* OR placebo OR trial OR groups OR "phase 3" OR "phase3" OR p3 OR "pIII") OR AB=(random* OR placebo OR trial OR groups OR "phase 3" OR "phase3" OR p3 OR "pIII")

#4

#1 AND #2 AND #3

Indexes=SCI-EXPANDED, ESCI

= 471 references

WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease

(<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov>)

Title, abstract, subject:
(anticoagula* OR antithromb* OR "Thrombin Inhibitor" OR "Thrombin Inhibitors" OR Dabigatran OR Pradaxa OR Argatroban OR Novastan OR Acova OR Lepirudin OR Recludan OR Desirudin OR Iprivask OR Revasc OR desulfatohirudin* OR "recombinant HV1 hirudin" OR Bivalirudin OR Hirulog* OR Angiomax OR Angiox OR "Xa inhibitor" OR "Xa inhibitors" OR Xaban* OR Rivaroxaban OR Xarelto OR Apixaban OR Eliquis OR Edoxaban OR Lixiana OR Savaysa OR coumar* OR cumar* OR kumar* OR Benzopyrone* OR Benzopyran* OR Hydroxycinnamic OR "Tonka bean camphor" OR "Vitamin K antagonist" OR "Vitamin K antagonists" OR phenprocoumon* OR henylpropylhydroxycumarin* OR Falithrom OR Fencumar OR Fenprocoumon* OR Liquamar OR Marcoumar OR Marcumar OR Phenprogramma OR Warfarin* OR Warfarat OR Aldocumar OR Warfant OR Brumolin OR Coumefene OR Dethmor OR Dethnel OR Kypfarin OR Marevan OR Panwarfin OR Prothromadin OR Tedicumar OR Zoocoumarin OR Heparin* OR Liquaemin OR Adomiparin OR Ardeparin OR Arteven OR Bemiparin* OR Certoparin OR Clexane OR Klexane OR Clivarin* OR Dalteparin OR Eparina OR Fluxum OR "Fragmin A" OR "Fragmin B" OR Fraxiparin OR Hepathrom OR "Lipo-hepin" OR Liquemin OR Multiparin OR Nadroparin* OR Novoheparin OR Octaparin OR Pabyrin OR Parnaparin* OR Parvoparin OR Pularin OR Reviparin OR Sandoparin OR Semuloparin OR Subeparin OR Sublingula OR Thromboliquine OR Tinzaparin* OR Trioifiban OR Vetren OR "Vitrum AB" OR UFH OR LMWH OR Alphaparin* OR "Mono-Embolex" OR Enoxaparin* OR Lovenox OR Danaparoid OR Danaproid OR Orgaran OR Lomoparan OR Fondaparinux OR Penta OR Quixidar OR Arixtra OR sulodexid* OR Aterina OR Luzone OR "glucuronyl glucosamine glycan sulfate" OR "glucuronyl glucosaminoglycan sulfate" OR Dociparastat) AND (random* OR placebo OR trial OR groups OR "phase 3" or "phase3" or p3 or "pIII")

→ excluding databases: MEDLINE, ICTRP, EMBASE, Scopus, PubMed, PMC, Web of Science

= 250 references

ResearchSquare

(<https://www.researchsquare.com>)

Article type: Research Article

Abstract:

- Anticoagulant = 35
- antithrombotic = 2
- thrombin = 2

= selected on website: 1 relevant reference

VI. DANKSAGUNG

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit für all jene ausdrücken, die mich während meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Stephanie Weibel, die mich während der gesamten Forschungsarbeit angeleitet und inspiriert hat. Ihre wertvollen Ratschläge, ihre fachliche Kompetenz und unermüdliche Unterstützung waren von unschätzbarem Wert für mich und haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Forschungsarbeit zum Erfolg geführt wurde. Ihre Unterstützung, ihre Klarheit und ihre inspirierende Art haben mir die notwendige Orientierung und Motivation gegeben.

Ich möchte mich auch bei meinem Partner Norman bedanken, der mich in jeder Phase der Arbeit unterstützt hat. Seine Beharrlichkeit, seine kritischen Rückmeldungen und konstruktiven Beiträge haben dazu beigetragen, dass diese Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Besondere Anerkennung und Dank möchte ich meiner Familie aussprechen, die mich auf meinem Weg stets bedingungslos unterstützt hat. Ihr Verständnis, ihre Geduld und ständige Ermutigung haben mir die nötige Motivation gegeben, um durchzuhalten. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank für all eure Unterstützung.

VIII. PUBLIKATIONEN

Folgende Publikation ist im Rahmen dieser Dissertation entstanden:

Reis, S.; Popp, M.; Schmid, B.; Stegemann, M.; Metzendorf, M.-I.; Kranke, P.; Meybohm, P.; Weibel, S.; Safety and Efficacy of Intermediate- and Therapeutic-Dose Anticoagulation for Hospitalised Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 57. <https://doi.org/10.3390/jcm11010057>