

Corona-Patienten mit Thrombose haben „dickes Blut“

Forscherteam aus Gießen, Marburg, Frankfurt, Berlin, Hannover, Graz und Paris findet neue Ursachen für das Thromboserisiko bei Sars-CoV2-Patienten

Es vergeht keine Minute in diesen Tagen, in der wir nicht über Funk, Fernsehen oder andere Nachrichtendienste mit dem neuesten Stand der mittlerweile bedrohlich steigenden Infektions- und Todeszahlen in der Corona-Epidemie konfrontiert werden. Dies ist gut so und hilft vielleicht, die noch nicht geimpften Personen dazu zu bewegen, sich auf die positiven Erfahrungen in der Medizin zu verlassen und den entscheidenden Piks mit dem Impfstoff zuzulassen. Denn eine Sars-CoV2-Infektion kann nicht nur aufgrund einer schweren Lungenentzündung mit akutem Lungenversagen tödlich verlaufen, sondern ist auch in hohem Maße mit einer gesteigerten Gerinnselbildung und daraus resultierender thromboembolische Komplikation mit oft katastrophalem Ausgang verbunden. Dies äußert sich u.a. durch die Entwicklung einer Lungenembolie, eines Schlaganfalls oder Herzinfarkts bis hin zum Multiorganversagen in Verbindung mit einem COVID-19 Krankheitsbild. Das bedeutet, dass diese Patienten nicht nur bezüglich ihrer Infektion sondern auch wegen ihrer Thrombose intensiv behandelt werden müssen.

Es besteht nämlich ein klarer signifikanter Zusammenhang zwischen Sars-CoV2-Infektion und Thrombosen und Embolien: Venöse Thromboembolien, einschließlich tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, treten bei bis zu jeder dritten Sars-CoV2-infizierten Person in der Intensivstation auf, selbst wenn eine prophylaktische Antikoagulation angewandt wurde. Autopsiestudien haben gezeigt, dass solche Ereignisse offensichtlich sogar noch häufiger sind, d.h. klinisch oft nicht erkannt werden, und dass sie nicht selten die Todesursache bei Sars-CoV2-infizierten Patienten darstellen. Auch arterielle Thrombosen, die sich beispielsweise als Schlaganfall oder Herzinfarkt zeigen können, werden bei Sars-CoV2-infizierten Patienten häufig nachgewiesen.

Während aus medizinischer Sicht eine Infektion mit dem Coronavirus eine generalisierte Entzündung im Körper auslösen kann, führt diese auch zu einer Überreaktion weiterer Abwehrmechanismen, eingeschlossen das Blutgerinnungssystem. So wurde schon zu Beginn der Pandemie aus klinischen Studien berichtet, dass erhöhte Spiegel des Gerinnungsproteins Fibrinogen und weiterer spezifischer Thrombose-Biomarker im Blut der Infizierten nachweisbar waren, was auf eine gesteigerte Aktivierung der Blutgerinnung hinwies. Genau an diesem Punkt greifen die Autorinnen und Autoren der gerade bei „BLOOD Advances“ akzeptierten Publikation mit dem Titel: "Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19" mit ihrer Forschungsarbeit an. Dabei wurden von Corona- und Influenza (=Grippe)-Patienten die Gerinnungsparameter im Blutplasma und seine „Gerinnbarkeit“ untersucht sowie die Struktur der gebildeten Fibrinthromben mithilfe mikroskopischer und funktioneller Verfahren analysiert. Hier zeigte sich, dass „Coronathromben“ viel effektiver gebildet wurden und ein sehr dichtes und stabileres Gerinnsel-Netzwerk aufwiesen als solche von Influenza-Patienten oder der gesunden Kontrollgruppe.

Aufgrund von Vorarbeiten der Gießener Forscher um Prof. Malgorzata Wygrecka (Center for Infection and Genomics of the Lung, Fachbereich Medizin der JLU) und Prof. em. Klaus T. Preissner (der mittlerweile als Senior Scientist an das Kerckhoff-Herzforschungs-Institut, Kardiologie, Fachbereich Medizin der JLU gewechselt ist) rückte der Gerinnungsfaktor XII ins Zentrum der weiteren Untersuchungen: „Die durch negative Oberflächen wie extrazelluläre Nukleinsäuren im Körper aktivierte Protease Faktor XIIa kann die Blutgerinnung zusätzlich anheizen und so zur gesteigerten Gerinnungsbildung beitragen, wie wir es in Corona-Patientenplasmen beobachten“ erläutert Prof. Wygrecka. Hinzu kam, dass die gebildeten *ex vivo* Thromben aus den Corona-Patientenplasmen sehr resistent gegenüber einer Auflösung (Fibrinolyse) waren, da die Sars-CoV2-Patienten auch erhöhte Spiegel von Fibrinolyse-Inhibitoren in ihrem Blut aufwiesen. Zusammen spricht dies dafür, dass „Coronathromben“ eine längere Lebenszeit haben können und damit zu thromboembolischen Komplikationen in den betroffenen Personen beitragen können. Schließlich fanden sich im Lungengewebe von verstorbenen Corona-Patienten massive Thrombus-Ablagerungen in Gefäßen und Lungenbläschen, an die Faktor XII/XIIa gebunden war, was die bisherigen Ergebnisse unterstützt.

Die Untersuchungen des aus Gießen koordinierten Forscherteams, das schon seit Jahren zusammenarbeitet und in mehreren Forschungsverbänden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert wird, lassen folgendes Fazit zu: Die schon aus Arbeiten anderer Autoren bekannte „Hyperkoagulation“ im Blut von mit Coronaviren infizierten Personen lässt sich vor allem auf die Aktivierung des Faktors XII und die beschriebenen Folgereaktionen zurückführen. Die durch medizinische Fachgesellschaften empfohlenen Leitlinien zur Thrombose-Prophylaxe und -Therapie von Corona-Patienten sollten daher den Faktor XII/XIIa als einen Kausalfaktor für Thrombose in ihre Betrachtungen einbeziehen. „Da die Möglichkeit besteht, Faktor XIIa durch bereits erforschte spezifische Inhibitoren zu hemmen, könnte so eine wirksame antithrombotische Therapie bei Corona-Patienten erfolgen, ohne dass deren physiologische Hämostase und Wundheilung beeinträchtigt ist“, erklärt Prof. Preissner abschließend. Inwieweit sich diese Schlussfolgerungen aus der wissenschaftlichen Arbeit auch klinisch umsetzen lassen, soll in naher Zukunft durch weitere Studien überprüft werden.

Originalpublikation:

Malgorzata Wygrecka, Anna Birnhuber, Benjamin Seeliger, Laura Michalick, Oleg Pak, Astrid Schultz, Fabian Schramm, Martin Zacharias, Gregor Gorkiewicz, Sacha David, Tobias Welte, Julius Schmidt, Norbert Weissmann, Ralph T. Schermuly, Guillermo Barreto, Liliana Schaefer, Philipp Markart, Markus Brack, Stefan Hippenstiel, Florian Kurth, Leif E. Sander, Martin Witzenrath, Wolfgang Kuebler, Grazyna Kwapiszewska, Klaus T. Preissner

Altered fibrin clot structure and dysregulated fibrinolysis contribute to thrombosis risk in severe COVID-19. BLOOD Advances 2021 (PMID: 34861681; DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004816)

Kontakt:

Prof. Dr. Malgorzata Wygrecka
Center for Infection and Genomics of the Lung (CIGL)
Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität
Aulweg 132, 35392 Giessen
Tel: +49(0)641-99-36460

E-mail: malgorzata.wygrecka@innere.med.uni-giessen.de