

Aus der Klinik III für Innere Medizin – Allgemeine und interventionelle Kardiologie,
Elektrophysiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin der
Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. Stephan Baldus

Durchgeführt im:
MVZ Franzen Institut
Professor Dr. med. D. Franzen

Thrombosehäufigkeit bei ambulanten Post- COVID-Patienten

**Prospektive Beobachtungsstudie in einer phlebologischen
Schwerpunktpraxis**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Laurenz Flavius Alexander Murena-Schmidt
aus Köln

promoviert am 04. November 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. D. Franzen
2. Gutachter: Professor Dr. med. B. Böll

Erklärung der Dissertation:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit in der Praxis für Gefäßerkrankungen Dr. med. Renate Murena-Schmidt erhoben.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden mit meiner Mitarbeit in der Praxis für Gefäßerkrankungen Dr. med. Renate Murena-Schmidt ermittelt.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet. Die Nachuntersuchungen der Patientinnen und Patienten wurden gemeinsam mit Fr. Dr. med. Renate Murena-Schmidt durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 13.06.2025

Unterschrift:

Danksagung

Meinen größten Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Franzen aussprechen, dass er es mir ermöglichte, diese Doktorarbeit unter seiner professionellen Anleitung und kollegialen Zusammenarbeit zu schreiben.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten Team der Praxis für Gefäßerkrankungen, ohne deren Fleiß und Geduld bei der Erhebung der Daten diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke den Mitarbeiter/innen der wissenschaftlichen Zeitschrift „Phlebologie“ des Thieme Verlags für die Unterstützung bei der Veröffentlichung der Studie.

Auch Dir, Achim, möchte ich für die spannenden und anregenden Diskussionen zur Phlebologie danken. Diese haben mich stets für das Thema motiviert und neue spannende Ansätze hervorgebracht.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Frau Laura und meiner Mutter für die großartige Unterstützung und die guten Ratschläge bedanken. Für das Vertrauen, dass ich bekommen habe und die vielen Stunden, die Ihr beim Korrektur lesen verbracht habt.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG	6
1.1. Hintergrund und Ziele	6
1.2. Methodik	6
1.3. Ergebnisse	7
1.4. Schlussfolgerung	7
2. EINLEITUNG	9
3. PUBLIKATION	12
4. DISKUSSION	21
5. LITERATURVERZEICHNIS	24
6. ANHANG	26
6.1. Abbildungsverzeichnis	26
6.1.1. Abbildung 1 Patientenfragebogen	26
6.1.2. Abbildung 2 Ärztlicher Fragebogen (3 Seiten)	27

Abkürzungsverzeichnis

APS	Antiphospholipidsyndrom
ACE-2	Angiotensin converting enzyme 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus disease 19
DAMPs	Damage-associated-patterns
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
ID	Identifikationsnummer
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenarterienembolie
OAK	Orale Antikoagulation
OVT	Oberflächliche Beinvenenthrombose
PAMPs	Pathogen-associated-patterns
PCR	Polymerase chain reaction
PCS	Post-COVID-Syndrom
PTS	Postthrombotisches Syndrom
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System
SARS-CoV2	Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus type 2
SPSS	Statistical software for social sciences
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TMPRSS-2	Transmembrane Serinprotease 2
TF	Tissue factor
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

1.1. Hintergrund und Ziele

Bereits zu Beginn der Pandemie mit SARS-CoV-2 zeigte sich, dass die Infektion mit einer hohen Inzidenz thromboembolischer Komplikationen einhergeht [1-9]. Die entsprechenden Daten wurden überwiegend bei hospitalisierten Patient/innen mit schwerer Erkrankung gewonnen. Auf ein ambulantes Patientengut mit leichterem Krankheitsverlauf waren die so gewonnenen Erkenntnisse nur eingeschränkt übertragbar.

Auch über die Langzeitfolgen im ambulanten Versorgungsbereich waren zu Beginn nur wenige Daten vorhanden. Insbesondere Patient/innen mit einem schweren SARS-CoV-2 Infektionsverlauf zeigen gehäuft eine Thromboseneigung mit dem Risiko einer konsekutiven Lungenembolie (LE) mit einer Prävalenz von 20-30% [2].

Insbesondere für phlebologische Schwerpunktpraxen, die bei der Aufdeckung thromboembolischer Erkrankungen eine große Rolle spielen, interessierte die Frage, inwieweit die Langzeitfolgen einer durchgemachten SARS-Cov-2 Infektion das Thromboserisiko erhöhen.

Die vorgelegte Dissertation soll einen Beitrag dazu leisten, diese Wissenslücke zu schließen. Im Rahmen dieser Pilotstudie sollten Daten für die Planung einer multizentrischen Studie gewonnen werden.

1.2. Methodik

In einer phlebologischen Schwerpunktpraxis in Köln wurden im Zeitraum April 2021 bis Februar 2023 137 konsekutive Patient/innen im ambulanten Versorgungsbereich 2-4 Monate nach einer SARS-CoV-2 Infektion in die Studie eingeschlossen.

Entsprechend der Einschlusskriterien konnten 103 Patient/innen in die prospektive Beobachtungsstudie aufgenommen und in die beiden Gruppen milder ($\leq$ zwei Tage Bettlägerigkeit) und schwerer Krankheitsverlauf ($>$ zwei Tage Bettlägerigkeit) unterteilt werden.

Primäres Studienziel war die Erfassung von Thrombosen an den unteren Extremitäten. Hierzu erfolgte eine vollständige Kompressions- und Farbduplexsonographie des tiefen und oberflächlichen Beinvenensystems. Darüber hinaus wurde klinisch der Wells-Score (s. Anhang Abbildung 2) [10] ermittelt und die D-Dimere bestimmt. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte anhand eines standardisierten Untersuchungsprotokolls (siehe Anhang Abbildung 1 und 2) mit ausführlicher Anamnese, Erfassung der Risikofaktoren für thromboembolischer Ereignisse, Medikation insbesondere in Hinblick auf die gerinnungshemmende Medikation und

des SARS-CoV-2 Impfstatus. Die Thrombosehäufigkeit aus den Jahren vor der COVID-Pandemie diene als Vergleichswert für die ermittelten Daten.

Statistisch erfolgte eine Datenauswertung mittels SPSS 26. Die Signifikanztestung wurde mittels Chi-Quadrat Test für die nominalen und t-Test für die intervallskalierten Variablen durchgeführt, wobei ein $p \leq 0,05$ als signifikant gewertet wurde.

1.3. Ergebnisse

Die Auswertung der Anamnese und Risikofaktoren ergab ein durchschnittliches Patientenalter von 53,8 Jahren mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 von 26,7. Bezüglich des Risikoprofils für eine venöse Thromboembolie wiesen 62,14% der Studienteilnehmenden eine chronische venöse Insuffizienz (CVI) auf, 4,9% der Studienteilnehmenden hatten eine bekannte Thrombophilie und 9,7% eine venöse Thromboembolie in der Vergangenheit.

Hinsichtlich der Medikation erhielten 9,7% der Studienteilnehmenden während der COVID-Infektion eine Antikoagulation, bei 4,9% dieser Studienteilnehmenden bestand bereits zuvor eine dauerhafte Antikoagulation. 12,6 % der Studienteilnehmenden erhielten eine dauerhafte Thrombozyten-Aggregationshemmung (TAH).

Die Erfassung des Impfstatus ergab, dass 84,2% der Studienteilnehmenden bereits vor der Infektion mindestens einmal gegen COVID-19 geimpft waren.

Bei den 103 untersuchten Patient/innen konnten mittels Kompressions- und Farbduplexsonographie insgesamt vier Thrombosen (3,9%) objektiviert werden. Zwei Thrombosen betrafen das tiefe (1,9%) und zwei das oberflächliche (1,9%) Beinvenensystem. Die laborchemische Bestimmung der D-Dimere ergab positive Werte bei 35 der untersuchten Patient/innen.

Im historischen Vergleich mit den Daten vor der COVID-Pandemie (TVT-Häufigkeit von 1,48 %) konnte damit ein Anstieg der Thromboserate beobachtet werden, dieser wies jedoch keine statistische Signifikanz auf ($p=0,69$).

1.4. Schlussfolgerung

Erwartungsgemäß ist die Thromboseinzidenz nach durchgemachter Infektion mit dem SARS-CoV-2 in der phlebologischen Schwerpunktpraxis deutlich niedriger als bei hospitalisierten Patient/innen. Auch im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung konnte eine erhöhte Inzidenz thromboembolischer Ereignisse nachgewiesen werden[11-13].

In Bezug auf die Daten vor der COVID-Pandemie ist bei den Studienteilnehmenden 2-4 Monate nach durchgemachter Infektion eine Zunahme der Inzidenz zu verzeichnen. Die statistisch fehlende Signifikanz dieser Beobachtung ist wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl im Studienkollektiv zurückzuführen. Zur definitiven Erfassung der Thromboseinzidenz nach durchgemachter COVID-Infektion sind weitergehende Studien mit multizentrischer Datenerfassung erforderlich.

Als wesentlichen Einflussfaktor sehen wir im bereits vorselektierten Patientengut einer phlebologischen Schwerpunktpraxis hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse.

Zusammenfassend schlussfolgern wir aus den erhobenen Daten, dass Patient/innen mit erhöhtem Thromboserisikoprofil nicht nur in der Akutphase der COVID-Infektion, sondern auch noch nach zwei bis vier Monaten Post-COVID einer vermehrten Aufmerksamkeit bedürfen, um thromboembolische Ereignisse frühzeitig zu erkennen und den Krankheitsprozess der Entwicklung einer Lungenarterienembolie oder systemischen Thrombosen adäquat vorzubeugen.

2. Einleitung

Zu Beginn der Studie im April 2021 gab es nur wenige Daten zur Inzidenz thromboembolischer Ereignisse und durchgemachter Infektionen mit SARS-CoV-2 (Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Besonders spärlich war die Datenlage für leichtere Krankheitsverläufe von SARS-CoV-2-Infektionen. Die vorhandenen Studien betrafen vor allem die Verläufe nach schweren Krankheitsverläufen mit stationärer Behandlung.

Es gab Hinweise in der Literatur, dass auch bei ambulanten Patient/innen das Risiko für die Entstehung eines thromboembolischen Ereignisses über den akuten Zeitraum hinaus erhöht ist [1]. Hintergrund dieser Dissertation war es, die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse auch für die leichteren Verläufe im ambulanten Versorgungsbereich nach einer Infektion mit SARS-CoV-2 zu beschreiben. Hierzu sollte die Versorgungsrealität in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis abgebildet werden.

Wir begannen eine prospektive Pilotstudie mit der Fragestellung: Ist bei ambulanten Patient/innen einer phlebologischen Schwerpunktpraxis im Intervall 2-4 Monate post Covid mit einer erhöhten Inzidenz thromboembolischer Ereignisse zu rechnen?

Es erfolgt zunächst eine Einordnung der Hauptthemen COVID-19 Infektion und der Entstehung einer Phlebothrombose in den wissenschaftlichen Kontext.

Als Covid-19 Infektion (corona virus disease 2019) bezeichnet man die Infektion mit dem Coronavirus - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) -, welche u.a. zu einer akuten infektiösen Lungenerkrankung bzw. zu einem akuten respiratorischen Syndrom führen kann [14].

Am 11. März 2020 begann die, offiziell durch die WHO erklärte, durch das Covid-19-Virus ausgelöste, Pandemie. Im Dezember 2019 wurde eine Infektion durch SARS-CoV-2 erstmalig in Wuhan/China beschrieben.

Neben dem zumeist milden Krankheitsverlauf ist jedoch die Entstehung von akuten sowie postinfektiösen Komplikationen möglich.

Persistierende Veränderungen und somit auch klinische Beschwerden können durch das SARS-CoV-2 hervorgerufen werden. Diese betreffen unter anderem Veränderungen des Immunsystems und des Gefäß-Systems [15, 16].

Die akute COVID-19 Infektion dauert bis zu 4 Wochen an. Mit einer postakuten COVID-19 Infektion ist ein Verlauf bis zu 12 Wochen gemeint, welche auch als Long-COVID betitelt wird. Bestehen die Beschwerden über 12 Wochen spricht man vom Post-COVID-Syndrom (PCS) [17].

Pathophysiologisch kommt es zunächst zur Replikation und Freisetzung des Virus. Dies resultiert im programmierten Zelltod der Wirtszelle durch die unten beschriebenen Mechanismen der direkten und indirekten Zellschädigung. Konsekutiv werden Zytokine freigesetzt, welche zu einer verstärkten Immunreaktion führen. Eine Dysregulation des Immunsystems kann zu einer überschießenden Immunantwort mit Hyperinflammation führen. So ist es möglich, dass es einen zweiphasigen Verlauf von COVID-19 mit einem Zytokinsturm gibt. Bei schweren Verläufen tritt dieser Zytokinsturm gehäuft auf und ist ein wichtiger Ansatzpunkt für die Therapie mit antiinflammatorischen Medikamenten.

Die Virusreplikation und -freisetzung führt zu einer direkten Zellschädigung. Von dieser Zellschädigung sind vor allem Zellen, die das Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2) und die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS-2) exprimieren, betroffen, da das Virus das ACE-2 als Rezeptor benutzt, um in die Wirtszellen zu gelangen. Die ACE-2-Rezeptoren werden überwiegend im Atemwegstrakt, im Darm sowie in Gefäßzellen exprimiert.

Gelangt das SARS-CoV-2 in das Alveolarepithel, kann dies eine COVID-19-Pneumonie auslösen.

Kommt es zur Bindung des SARS-CoV-2 über den ACE-2-Rezeptor an Endothelzellen, kann dies zu einer Dysregulation des RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System), zur Vaskulitis der kleinen Gefäße, zu Gerinnungsstörungen und zu möglichen thromboembolischen Komplikationen führen [16].

Die beschriebene direkte Schädigung der Endothelzellen führt zu einem Verlust der Barrierefunktion, es entsteht eine erhöhte Permeabilität derselben, resultierend in einer mikrovaskulären Leckage [18].

Bei stationär behandelten Patient/innen mit einer SARS-CoV-2 Infektion ließen sich Gefäßschäden durch eine erhöhte Anzahl an zirkulierenden Endothelzellen nachweisen. Auch nach dem akuten Krankheitsverlauf fand man erhöhte Biomarker für endotheliale Läsionen sowie eine pathologische Gerinnung. Somit kann durch eine chronische Entzündung der Endothelzellen, eine fortbestehende Koagulopathie sowie die Ausbildung von Mikrothromben ausgelöst werden [16, 19].

Auch Zellen anderer Organsysteme, wie des Myokards, des Nierenepithels, des zentralen Nervensystems, Enterozyten sowie Hepatozyten können betroffen sein. Abhängig vom Manifestationsort erklärt sich somit die vielfältige Klinik der COVID-19 Infektion.

Eine indirekte Schädigung entsteht durch die Immundysregulation und die Hyperinflammation. Die Zytokin- und Chemokinfreisetzung führt zur Chemotaxis und zur Aktivierung von Makrophagen, Monozyten und T-Zellen, welches in einer verstärkten Entzündungsreaktion resultiert. Dieser Zytokinsturm (überschießende Freisetzung einzelner Zytokine (bspw. IL-6)), sowie Veränderungen im Gerinnungssystem mit Aktivierung der Gerinnungskaskade führen zu einer Hyperkoagulabilität und der Entstehung thromboembolischer Komplikationen [16, 20-24].

Hierdurch kann die SARS-CoV-2 Infektion zu einer erhöhten Thromboseinzidenz führen. Aus der Literatur ist bekannt, dass schwere COVID-19-Infektionsverläufe mit thromboembolischen Komplikationen und erhöhter Sterblichkeit assoziiert sind [25, 26].

3. Publikation

Thrombosehäufigkeit bei ambulanten Post-COVID-Patienten

Prospektive Beobachtungsstudie in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis

Incidence of Thrombosis in Post-COVID Outpatients

Prospective Observational Study in a Phlebology-focused Practice

Autorinnen/Autoren

Laurenz Murena-Schmidt^{1‡}, Renate Murena-Schmidt^{1‡}, Damian Franzen²

Institute

1 Praxis für Gefäßerkrankungen, Köln, Deutschland

2 Herz- und Lungenpraxis, Köln, Deutschland

Schlüsselwörter

venöse Thromboembolie (VTE), Thrombosehäufigkeit, Post-COVID-Syndrom (PCS), ambulante Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

Keywords

venous thromboembolism (VTE), incidence of thrombosis, post-COVID syndrome (PCS), outpatients with SARS-CoV-2 infection

Bibliografie

Phlebologie 2024; 53: 153–161

DOI 10.1055/a-2212-9676

ISSN 0939-978X

© 2024. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Laurenz Murena-Schmidt
Praxis für Gefäßerkrankungen, Hansaring 102–104,
50670 Köln, Deutschland
info@dr-murena-schmidt.de

Dr. med. Renate Murena-Schmidt

Praxis für Gefäßerkrankungen, Hansaring 102–104,
50670 Köln, Deutschland
info@dr-murena-schmidt.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Studie Ziel dieser prospektiven Pilotstudie war es, im ambulanten Krankengut einer phlebologischen Schwerpunktpraxis zu ermitteln, ob im Intervall 2–4 Monate post-COVID mit einer erhöhten Inzidenz thromboembolischer Ereignisse zu rechnen ist.

Methodik Im Rahmen einer systematischen Nachuntersuchung von COVID-Folgeerkrankungen wurden 103 konsekutive Patienten zur Teilnahme an einer phlebologischen Untersuchung eingeschlossen. Diese umfasste nach einem

standardisierten Untersuchungsprotokoll neben der Anamnese die Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit nach Wells, die komplette Kompressions- und Farbduplexsonografie und die laborchemische Bestimmung der D-Dimere.

Ergebnisse Insgesamt ließen sich 4 thrombotische Ereignisse nachweisen (3,9%). Davon betrafen 2 das tiefe (1,9%) und 2 das oberflächliche (1,9%) Beinvenensystem. In Bezug auf das durchschnittliche Patientengut der phlebologischen Schwerpunktpraxis (TVT-Häufigkeit von 1,48%) ergab sich jedoch keine signifikante TVT-Häufung in dem hier untersuchten Kollektiv ($p=0,69$).

Schlussfolgerung Die auffällige, aber insgesamt relativ niedrige Inzidenz von Thrombosen als Folge einer SARS-CoV-2-Infektion stützt die Annahme, dass Patienten mit erhöhtem Thromboserisikoprofil nicht nur in der Akutphase der COVID-Infektion, sondern auch noch nach 2–4 Monaten post-COVID einer vermehrten Aufmerksamkeit bedürfen.

ABSTRACT

Purpose The aim of this prospective pilot study was to evaluate whether an increased incidence of thromboembolic events can be expected in the interval of two to four months post-COVID in the outpatient population of a phlebology-focused practice.

Methods As part of a systematic follow-up study of COVID sequelae, 103 consecutive patients were included for participation in a phlebological examination. Following a standardized examination protocol, this included the medical history, the determination of clinical probability according to Wells, complete compression (CCUS) and colour coded duplex ultrasound as well as the determination of D-dimers.

Results A total of four thrombotic events could be detected (3.9%). Of these, two involved the deep (1.9%) and two involved the superficial (1.9%) leg vein system. In relation to the average patient population of the phlebological specialized practice (DVT frequency of 1.48%), there was no significant increase of DVT in this study group ($p=0.69$).

Conclusion The striking but in total relatively low incidence of thrombosis secondary to survived SARS-CoV-2 infection supports the hypothesis that patients with an increased thrombosis risk profile require increased attention not only in the acute phase of COVID infection, but also 2–4 months post-COVID.

‡ Diese Autorinnen/Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

Einleitung

Infektionen mit dem SARS-CoV-2-Virus sind mit einem erhöhten Risiko thromboembolischer Ereignisse assoziiert. Diese Erkenntnis basiert in erster Linie auf Untersuchungen stationär behandelter Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf. Bereits im Februar 2021 wiesen Ho et al. anhand der Daten des schottischen Gesundheitssystems (5,5 Millionen Einwohner) ein erhöhtes thromboembolisches Risiko bei hospitalisierten und ambulanten Patienten bis 56 Tage nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion nach [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Unklar ist bis dato, ob die bekannten Zusammenhänge auch für das Krankengut in phlebologischen Schwerpunktpraxen gelten. Hier interessierte uns insbesondere das Post-COVID-Intervall von 2–4 Monaten, für das es zum Beginn unserer Studie keine Daten zu ambulanten Patienten gab.

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie sollte der Frage nachgegangen werden, ob in unserem Krankengut eine Häufung von Thrombosen 2–4 Monate post-COVID feststellbar ist.

Material und Methoden

Zwischen April 2021 und Februar 2023 wurden in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis konsekutiv alle in der Praxis vorstelligen Patienten (unabhängig davon, ob symptomatisch oder asymptomatisch, Notfallvorstellung oder geplanter Termin) gefragt, ob sie zuvor an einer PCR-gesicherten COVID-19-Infektion erkrankt waren. Alle Patienten, deren COVID-Infektion 2–4 Monate zurücklag und die ausschließlich ambulant behandelt worden waren, wurden nach entsprechender mündlicher und schriftlicher

Aufklärung sowie Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Die Planung und Durchführung der Studie wurden im Rahmen einer Promotionsarbeit erstellt.

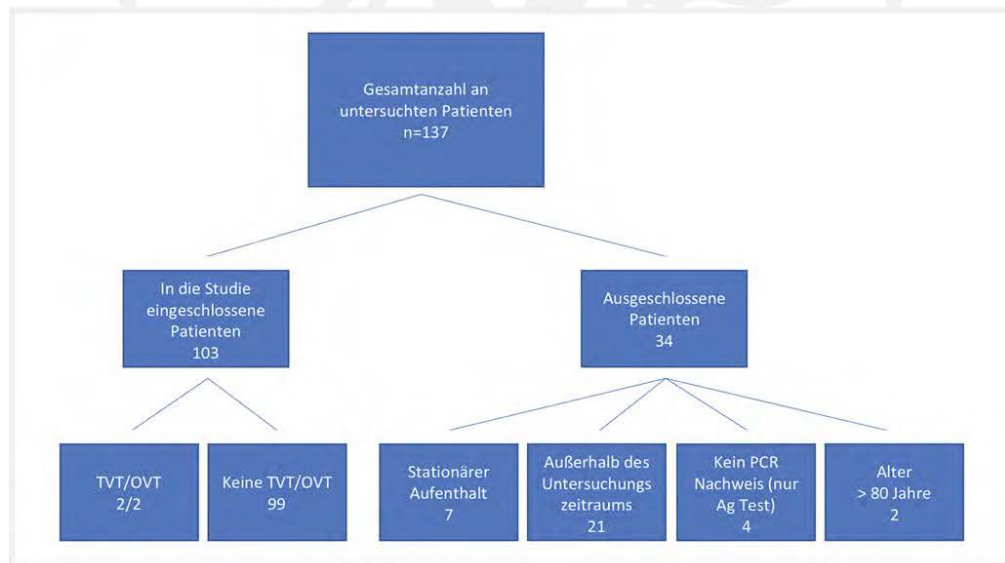
Primäres Studienziel war es, alle Patienten der phlebologischen Schwerpunktpraxis konsekutiv auf das Vorliegen einer tiefen oder oberflächlichen Beinvenenthrombose klinisch und mit einer kompletten Kompressions- und Farbduplexsonografie zu untersuchen. Ein positives Ethikvotum wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein erteilt (Nr. 2021123). Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien unter der DRKS-ID: DRKS00024963 gelistet.

Von den 137 untersuchten Patienten konnten 103 Patienten entsprechend dem Studiendesign eingeschlossen werden (► **Abb. 1**).

Erhoben wurden anamnestische und demografische Daten, der Wells-Score, D-Dimere, gerinnungshemmende Medikation, Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Komorbiditäten, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und der SARS-CoV-2-Impfstatus (► **Tab. 1**) [10, 11].

Alle Patienten erhielten einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung von Krankheitssymptomatik, Risikofaktoren und aktueller Medikation. Die Daten wurden anonymisiert in einen Studiendokumentationsbogen übertragen und ausgewertet.

Bei allen Patienten wurde der Venenstatus klinisch erhoben. Darüber hinaus erfolgte eine Bildgebung mittels kompletter Kompressionssonografie und farbduplexsonografischer Untersuchung des tiefen und oberflächlichen Beinvenensystems, inklusive eines Mappings der oberflächlichen Venen. Zudem wurden die D-Dimere quantitativ im Citratblut mittels Turbidimetrie bestimmt und in



► **Abb. 1** Patienteneinschluss.

► **Tab. 1** Datenauswertung der ambulant untersuchten Patienten 2–4 Monate nach COVID-19-Infektion (n=103).

Patientendaten	Anzahl
Tage bis Untersuchung (MW (±SD))	93 (±16)
min.–max. Tage bis Untersuchung	58–120
Grunddaten	
Alter in Jahren	18–79
Alter in Jahren (MW (±SD))	53,8 (±14,2)
Alter ≥ 60 Jahre	42 (40,8%)
Geschlecht weiblich	71 (68,9%)
Geschlecht männlich	32 (31,1%)
BMI in kg/m ² (MW (±SD))	26,7 (±5,0)
BMI in kg/m ² ≥ 30	20 (19,4%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Diabetes mellitus	5 (4,9%)
art. Hypertonie	27 (26,2%)
Hypercholesterinämie	22 (21,4%)
Nikotinabusus	15 (14,6%)
periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	2 (1,9%)
Risikofaktoren für Thromboembolien	
klinisch relevante Varikose	60 (58,3%)
chronische venöse Insuffizienz (CVI)	64 (62,14%)
Kontrazeption/Hormonersatztherapie (n = 71)	8 (11,3%)
Steroidtherapie	0 (0%)
bekannte Thrombophilie	5 (4,9%)
anamnestisch bekannte Thromboembolie	10 (9,7%)
anamnestisch TVT	6 (5,8%)
anamnestisch OVT	3 (2,9%)
anamnestisch Lungenembolie	1 (1,0%)
gerinnungshemmende Medikation	
Antikoagulation während der COVID-Infektion	10 (9,7%)
vorbestehende dauerhafte Antikoagulation in therapeutischer Dosis (VKA, DOAK) Phenprocoumon (n. INR), Rivaroxaban 20 mg (1 × 1 p. o.) o. Edoxaban 60 mg (1 × 1 p. o.)	3 (2,9%)
vorbestehende dauerhafte Antikoagulation in prophylaktischer Dosis (Pentasaccharid, DO-AK) Fondaparinux 2,5 mg (1 × 1 s. c.) o. Rivaroxaban 10 mg (1 × 1 p. o.)	2 (1,9%)
medikamentöse VTE-Prophylaxe aufgrund der COVID-19-Infektion mit niedermolekularen Heparinen (NMH) in standardisierter prophylaktischer Dosis	5 (4,9%)
dauerhafte TAH (ASS 100 mg, Clopidogrel 75 mg)	13 (12,6%)
ASS 100 mg	12 (11,7%)
Clopidogrel 75 mg	1 (1,0%)

► **Tab. 1** (Fortsetzung)

Patientendaten	Anzahl
COVID-19	
Impfung COVID (n = 101)	85 (84,2%)
Bettlägerigkeit (> 2 Tage) bei Infektion	45 (43,7%)
klinische Symptome bei Infektion	83 (80,6%)
akute Thrombose bei Infektion	0 (0%)
Lungenembolie (LE) bei Infektion	0 (0%)
58–120 Tage nach COVID-19-Infektion	
Wells-Score ≥ 2	4 (3,9%)
D-Dimere positiv (n = 101)	35 (34,7%)
> 0,5–1 mg/l	28 (27,7%)
> 1–1,5 mg/l	4 (3,96%)
> 1,5 mg/l	3 (2,97%)
Thrombose bei Untersuchung	
tiefe Beinvenenthrombose (TVT)	2 (1,9%)
oberflächliche Beinvenenthrombose (OVT)	2 (1,9%)

4 Untergruppen eingeteilt (≤ 0,5 mg/l; > 0,5–1 mg/l; > 1–1,5 mg/l; > 1,5 mg/l).

Die Patienten wurden bezüglich der klinischen Symptomatik zur SARS-CoV-2-Erkrankung in milde (≤ 2 Tage Bettlägerigkeit) und schwere Krankheitsverläufe (> 2 Tage Bettlägerigkeit) unterteilt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung wurden einer historischen Vergleichsgruppe derselben phlebologischen Schwerpunktpraxis gegenübergestellt, um die Problematik des Selection Bias zu begrenzen.

Die Patienten der Vergleichsgruppe mit tiefer Beinvenenthrombose wurden anhand der ICD-Codes aus den Jahren 2018 und 2019 ermittelt.

Statistik

Die Daten wurden mit Excel (Microsoft) bearbeitet, in SPSS 26 (IBM) exportiert und ausgewertet. Die Deskription umfasste Anzahl und Prozent für die nominalen Variablen und Mittelwert und Standardabweichung (SD) für die intervallskalierten Variablen. Die Unterschiede der Gruppen ohne und mit Varikose wurden mittels Chi-Quadrat-Tests für die nominalen und t-Tests für die intervallskalierten Variablen überprüft. Als signifikant wurde ein 2-seitiges $p \leq 0,05$ betrachtet.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der 103 Patienten lag bei 53,8 Jahren. Die Patienten waren zwischen 18 und 79 Jahre alt. Die Kohorte bestand aus 71 Patientinnen und 32 Patienten.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) in kg/m² lag bei 26,7. 20 der Patienten hatten einen BMI über 30 kg/m².

Bei allen Patienten wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren erfasst. Einen Diabetes wiesen 5 Patienten (4,9%), eine arterielle Hypertonie 27 Patienten (26,2%), eine Hypercholesterinämie 22 Patienten (21,4%) und einen Nikotinabusus 15 Patienten (14,6%) auf. An einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) waren 2 Patienten (1,9%) erkrankt.

Bezüglich des Risikoprofils für eine venöse Thromboembolie innerhalb der untersuchten Gruppe wiesen 64 Patienten (62,14%) eine chronische venöse Insuffizienz (CVI) auf, hiervon hatten 60 Patienten (58,3%) eine klinisch relevante Varikose (als Risiko für die OVT). Acht der Patienten (11,3%) erhielten eine orale Kontrazeption oder eine Hormonersatztherapie (HET). Fünf der Patienten (4,9%) hatten eine bekannte Thrombophilie. Zehn Patienten (9,7%) hatten bereits eine venöse Thromboembolie in der Vergangenheit. Hiervon hatten 6 (5,8%) eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT), 3 (2,9%) eine oberflächliche Beinvenenthrombose (OVT) und 1 Patientin (1,0%) eine Lungenembolie (LE).

Zehn der Patienten (9,7%) erhielten während der COVID-Infektion eine Antikoagulation.

Von diesen Patienten hatten 5 (4,9%) eine vorbestehende dauerhafte Antikoagulation. Hiervon erhielten 3 Patienten (2,9%) eine dauerhafte Antikoagulation in therapeutischer Dosis bei Vorhofflimmern und 2 Patienten (1,9%) eine dauerhafte Antikoagulation in prophylaktischer Dosis.

Die anderen 5 Patienten erhielten aufgrund der COVID-19-Infektion eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in standardisierter prophylaktischer Dosis (► Tab. 1).

13 der Patienten (12,6%) erhielten eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung (TAH).

Während der COVID-Infektion waren 45 Patienten (43,7%) bettlägerig (> 2 Tage), 83 Patienten (80,6%) hatten klinische COVID-Symptome, 85 Patienten (84,2%, n = 101) waren bereits vor der Infektion mindestens 1-mal gegen COVID-19 geimpft und keiner der Patienten hatte eine akute Thromboembolie (0%) zum Infektionszeitpunkt.

Bei 101/103 Patienten wurden die D-Dimere quantitativ bestimmt; diese waren bei 35 Studienteilnehmenden positiv. In den 4 D-Dimer-Untergruppen ($\leq 0,5$ mg/l; $> 0,5$ – 1 mg/l; > 1 – $1,5$ mg/l; $> 1,5$ mg/l) wurden folgende Daten erhoben; $> 0,5$ – 1 mg/l: 28 Patienten (27,7%), > 1 – $1,5$ mg/l: 4 Patienten (3,96%) $> 1,5$ mg/l: 3 Patienten (2,97%).

Von den insgesamt 103 in die Studie eingeschlossenen ambulanten Patienten fand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 2 Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose und bei 2 Patienten eine oberflächliche Beinvenenthrombose.

Die oben beschriebenen Ergebnisse und die Datenauswertung sind in ► Tab. 1 zusammengefasst.

Alle Patienten mit einer oberflächlichen Beinvenenthrombose hatten auch eine Varikose und wiesen die typischen OVT-Symptome auf. Nur die Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose hatten einen auffälligen Wells-Score zum Untersuchungszeitpunkt und damit eine erhöhte klinische Wahrscheinlichkeit (> 2) für das Vorliegen einer Thrombose. Die Patientin mit der 3-Etagen-TVT war symptomatisch und kam notfallmäßig auf Überweisung des Hausarztes mit dem V. a. eine TVT. Der Patient mit der Unterschenkel-TVT war auch symptomatisch und kam elektiv zur phlebologischen Diagnostik in die Praxis. Auffällig war, dass die Patienten mit

einer tiefen Beinvenenthrombose keine positive VTE (venöse Thromboembolie) -Anamnese aufwiesen, sie hatten keine Thrombophilie und nahmen keine thrombogenen Medikamente (wie Hormonersatztherapie, orale Kontrazeptiva oder Steroide) ein.

In ► Tab. 2 werden die anamnestischen und klinischen Daten der Patienten mit nachgewiesener Thrombose zur weiterführenden Einschätzung detailliert aufgezeigt.

Der Verdacht auf eine erhöhte Anzahl von oberflächlichen Beinvenenthrombosen in der Gruppe der Patienten mit Varikose ließ sich in der Datenauswertung nachvollziehen. Im Gruppenvergleich gab es verschiedene signifikante Unterschiede. Diejenigen Patienten mit Varikose waren im Durchschnitt älter. Interessanterweise wies diese Patientengruppe anamnestisch eine erhöhte Anzahl für Thromboembolien auf.

Hervorzuheben ist die größere Anzahl an Patienten mit klinischen Symptomen und Bettlägerigkeit (> 2 Tage) während der COVID-Infektion in der Non-Varikose-Gruppe.

In ► Tab. 3 werden die anamnestischen und klinischen Daten bei Patienten mit vorliegender oder nicht vorliegender Varikose dargestellt. Unterschieden wurden diese beiden Gruppen, um mögliche Zusammenhänge zur Ätiologie der oberflächlichen und tiefen Thrombosen zu untersuchen.

Die wenigen Patienten mit Thromboseprophylaxe bei Infektion hatten auch zum Zeitpunkt der Untersuchung 2–4 Monate post-COVID keine Thrombose.

Die Patienten mit einer nachgewiesenen Thrombose erhielten weder zum Zeitpunkt der Infektion noch bis zum Untersuchungszeitpunkt eine Thromboseprophylaxe. Bei diesen Patienten waren die quantitativen D-Dimere zum Untersuchungszeitpunkt erhöht. Eine Patientin hatte eine 3-Etagen-Thrombose und einen D-Dimer-Wert von 5,22 mg/l. Der andere TVT-Patient hatte eine Unterschenkelthrombose und einen D-Dimer-Wert von 0,73 mg/l.

In den beiden Vergleichsgruppen der Patienten mit und ohne Varikose gab es keinen Unterschied bezüglich eines positiven D-Dimer-Wertes.

In ► Tab. 4 werden die Patientengruppen mit und ohne Thromboseprophylaxe während der COVID-Infektion verglichen.

Im Vergleich zu unseren Studienergebnissen fand sich in derselben phlebologischen Schwerpunktpraxis in den Jahren vor der Corona-Pandemie eine geringere Häufung einer TVT (1,74% im Jahr 2018 und 1,22% im Jahr 2019).

In ► Tab. 5 wird die TVT-Inzidenz mit der Vergleichsgruppe prä-COVID aus den Jahren 2018 und 2019 dargestellt.

Diskussion

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis zur Inzidenz von Thrombosen als Folge einer COVID-Erkrankung hatten 3,9% der 103 mit SARS-CoV-2 infizierten und ausschließlich ambulant behandelten Patienten ein thrombotisches Ereignis (OVT o. TVT) im Zeitraum 2–4 Monate nach nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion.

Die 2 Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose (1,9%) und die 2 Patienten mit einer oberflächlichen Beinvenenthrombose (1,9%) erhielten keine Thromboseprophylaxe während der COVID-Infektion.

► Tab.2 Fallprofile der 4 Patienten mit nachgewiesener Thrombose.

Daten zu den Patienten mit TVT/OVT	TVT	TVT	OVT	OVT
	Patientin ID 13	Patient ID 57	Patient ID 74	Patientin ID 133
Alter in Jahren	74	59	70	38
Geschlecht	weiblich	männlich	männlich	weiblich
BMI in kg/m²	28,2	28,4	23	25,2
Bettlägerigkeit	> 2d (4 Wochen)	nein	nein	> 2d (4d)
klinische COVID-Symptome	ja	ja	nein	ja
Wells-Score zum Untersuchungszeitpunkt	> 2	> 2	< 2	< 2
D-Dimere quantitativ zum Untersuchungszeitpunkt	5,22 mg/l	0,73 mg/l	0,62 mg/l	0,9 mg/l
HET/orale Kontrazeption	nein	nein	nein	nein
Steroidtherapie	nein	nein	nein	nein
Thrombophilie	nein	nein	ja*	nein
klinisch relevante Varikose	nein	nein	ja	ja
CVI	ja	nein	ja	ja
frühere TVT	nein	nein	ja	nein
frühere OVT	nein	nein	ja	nein
frühere LE	nein	nein	nein	nein
TAH	nein	ja (ASS)	ja (Clopidogrel)	nein
volle Antikoagulation	nein	nein	nein	nein
Thromboseprophylaxe bei Infektion	nein	nein	nein	nein
Thromboseprophylaxe nach Infektion	nein	nein	nein	nein
Impfstatus COVID-19	nein	3-mal	3-mal	3-mal
pAVK	nein	nein	nein	nein
Hypertonie	nein	nein	nein	nein
Hypercholesterinämie	nein	ja	nein	nein
Diabetes	nein	nein	ja	nein
Nikotinabusus	ja	nein	nein	Nein

* (Faktor-V-Leiden heterozygot, Lupus-Antikoagulans positiv, Hyperhomocysteinämie)

In den Prä-COVID-Jahren fand sich in unserer Vergleichsgruppe derselben phlebologischen Schwerpunktpraxis eine geringere Häufung einer TVT (1,74% im Jahr 2018 und 1,22% im Jahr 2019). Die Häufigkeit von Thrombosen ist in der Studie im Vergleich zu den Prä-Corona-Jahren in der phlebologischen Schwerpunktpraxis nicht signifikant (mit $p=0,69$) erhöht. Jedoch scheint sich im Vergleich zur Gesamtbevölkerung insgesamt eine Häufung abzuzeichnen, wie es in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis zu erwarten war.

Für die akute Infektionsphase mit SARS-CoV-2 wurden bereits in der frühen Pandemiezeit Daten zu erhöhten VTE-Raten bei hospitalisierten Patienten veröffentlicht [12, 13, 14, 15, 16, 17].

In der Literatur ließen sich zu Beginn unserer Beobachtungsstudie auch Daten zur erhöhten VTE-Inzidenz bei Patienten bis 56 Tage nach COVID-19-Infektion finden [1].

Serielle Untersuchungen von Katsoularis et al. zeigen noch eine erhöhte Thromboseinzidenz nach 3 Monaten nach einer COVID-19-Erkrankung. Sie beschreiben in einer selbstkontrollierten Fallserie und abgestimmten Kohortenstudie an unselektionierten Patienten aus dem schwedischen nationalen Gesundheitsregister, dass das Thromboserisiko für 3 Monate erhöht ist und das Lungenembolierisiko sogar bis zu 6 Monate erhöht ist. Das TVT-Inzidenzratenverhältnis nach 3 Monaten wird hier mit 1,42 angegeben. Von den 1057174 untersuchten Patienten hatten im Zeitraum von 61–90 Tagen 70 Patienten eine TVT, im Zeitraum von 91–180 Tagen hatten 131 Patienten eine TVT [9].

Es gab zu Beginn unserer Studie keine Daten zur TVT-Inzidenz post-COVID bei ausschließlich ambulanten Patienten.

Im Juli 2022 veröffentlichten Goßlau et al. eine prospektive monozentrische Studie, in der sie 461 ambulante COVID-19-positive Patienten über das Gesundheitsamt rekrutierten und diese

► Tab.3 Vergleich Patienten ohne und mit Varikose (n=103).

Patientendaten	keine Varikose (n=43)	Varikose (n=60)	p
Tage bis Untersuchung (MW (±SD))	92 (±17)	94 (±15)	0,548
Alter (MW (±SD))	48,0 (±16,3)	58,0 (±10,9)	0,000
Alter ≥ 60	13 (30,2%)	29 (48,3%)	0,065
Geschlecht weiblich	30 (69,8%)	41 (68,3%)	0,877
BMI in kg/m ² (MW (±SD))	25,6 (±4,3)	27,4 (±5,4)	0,069
BMI in kg/m ² ≥ 30	6 (14,0%)	14 (23,3%)	0,235
HET/Kontrazeption (n=30 vs. 41)	6 (20,0%)	2 (4,9%)	0,047
anamnestisch bekannte Thromboembolie	1 (2,3%)	9 (15%)	0,032
Anamnese TVT	1 (2,3%)	5 (8,3%)	0,199
Anamnese OVT	0 (0%)	3 (5,0%)	0,137
Anamnese LE	0 (0%)	1 (1,7%)	0,395
Thrombophilie	0 (0%)	5 (8,3%)	0,052
dauerhafte Antikoagulation	0 (0%)	5 (8,3%)	0,052
Sekundärprophylaxe	0 (0%)	2 (3,3%)	0,227
volle Antikoagulation	0 (0%)	3 (5,0%)	0,137
dauerhafte TAH (ASS, Clopidogrel)	6 (14,0%)	7 (11,7%)	0,730
ASS 100 mg	6 (14,0%)	6 (10,0%)	0,537
Clopidogrel 75 mg	0 (0%)	1 (1,7%)	0,395
Thromboseprophylaxe bei COVID-Infektion	2 (4,7%)	8 (13,3%)	0,142
COVID-Impfung	33 (80,5%)	52 (86,7%)	0,404
Bettlägerigkeit (>2Tage) COVID	25 (58,1%)	20 (33,3%)	0,012
klinische Symptome COVID	41 (95,3%)	42 (70,0%)	0,001
Wells-Score ≥ 2	3 (7%)	1 (1,7%)	0,169
D-Dimere positiv	13 (31,7%)	22 (36,7%)	0,607
Thrombose (TVT) bei Untersuchung	2 (4,7%)	0 (0%)	0,092
Thrombose (OVT) bei Untersuchung	0 (0%)	2 (3,3%)	0,227

Patienten 2 Wochen nach der COVID-19-Infektion mittels CCUS untersuchen. Hierbei ließen sich nur 2 Thrombosen nachweisen (0,43%) [5].

Auch Xie et al. veröffentlichten 2022 Daten zur erhöhten VTE-Inzidenz bei ambulanten Patienten bis zu 30 Tage nach COVID-19-Infektion [7].

In unserer Beobachtungsstudie über 56 Tage nach COVID-19-Infektion waren 1,9% der Patienten mit einer TVT betroffen.

Typischerweise hatten die 2 Patienten mit einer TVT klinische Symptome und einen Wells-Score über 2. Nur die eine Patientin mit der 3-Etagen-TVT kam notfallmäßig auf Überweisung des Hausarztes mit dem V. a. eine TVT, der andere Patient mit der Unterschenkel-TVT kam elektiv zur phlebologischen Diagnostik in die Praxis.

Die OVTs traten bei Patienten mit Varikose auf, die TVT-Patienten hatten keine Varikose.

In unserer Studie konnte der schon in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen einer OVT und einer bestehenden Varikose gefunden werden [18].

Die COVID-19-assozierte Koagulopathie (CAC) verursacht eine laborchemisch nachweisbare D-Dimer-Wert-Erhöhung. Somit ist ein signifikant erhöhter D-Dimer-Wert ein guter Marker zur Risikostratifizierung der VTE bei akuter COVID-19-Erkrankung [19, 20, 21].

In unserer Beobachtungsstudie hatten diejenigen Patienten mit einer TVT positive D-Dimere. Wie zu erwarten, hatte die Patientin mit der 3-Etagen-Thrombose einen deutlich erhöhten D-Dimer-Wert. Der Patient mit einer Unterschenkelthrombose hatte jedoch nur einen gering erhöhten D-Dimer-Wert.

Atalay et al. untersuchten 222 poststationäre COVID-19-Patienten 12 Monate nach. Sie schlussfolgerten in ihrer Publikation, dass erhöhte D-Dimer-Werte assoziiert sind mit einem ca. 60% erhöhten Risiko der 1-Jahres-Mortalität [22].

Etwa ein Drittel unserer Studienteilnehmer hatte zum Untersuchungszeitpunkt positive D-Dimer-Werte. Diese könnten auf ein erhöhtes Thromboserisiko hinweisen. Hierzu fehlen jedoch in der Literatur Daten bei ambulant behandelten Post-COVID-Patienten. Somit wäre eine weitere Untersuchung dieses möglichen Zusammenhangs auch im ambulanten Bereich wünschenswert.

► **Tab.4** Vergleich Patienten ohne und mit Thromboseprophylaxe bei COVID-Infektion (n = 103).

Patientendaten	keine Prophylaxe (n = 93)	Prophylaxe (n = 10)	p
Tage bis Untersuchung (MW (±SD))	93 (±16)	95 (±12)	0,729
Alter (MW (±SD))	53,3 (±14,0)	58,1 (±16,9)	0,315
Alter ≥ 60	35 (37,6 %)	7 (70 %)	0,048
BMI in kg/m ² (MW (±SD))	26,6 (±5,2)	27,6 (±3,5)	0,556
BMI in kg/m ² ≥ 30	17 (18,3 %)	3 (30 %)	0,373
Varikose	52 (55,9 %)	8 (80 %)	0,142
anamnestisch bekannte Thromboembolie	8 (8,6 %)	2 (20 %)	0,247
Anamnese TVT	5 (5,4 %)	1 (10 %)	0,553
Anamnese OVT	3 (3,2 %)	0 (0 %)	0,564
Anamnese LE	1 (1,1 %)	0 (0 %)	0,742
Thrombophilie	4 (4,3 %)	1 (10 %)	0,426
TAH (ASS, Clopidogrel)	13 (14 %)	0 (0 %)	0,206
Impfung COVID	78 (85,7 %)	7 (70 %)	0,196
Bettlägerigkeit (>2Tage) COVID	41 (44,1 %)	4 (40 %)	0,804
klinische Symptome COVID	77 (82,8 %)	6 (60 %)	0,083
Wells-Score ≥ 2 zum Untersuchungszeitpunkt	4 (4,3 %)	0 (0 %)	0,504
D-Dimere positiv zum Untersuchungszeitpunkt	30 (33 %)	5 (50 %)	0,283
Thrombose (TVT) bei Untersuchung	2 (2,2 %)	0 (0 %)	0,640
Thrombose (OVT) bei Untersuchung	2 (2,2 %)	0 (0 %)	0,640

► **Tab.5** Statistik der TVT-Inzidenz im Vergleich zu prä-COVID.

Jahr	n gesamt	n TVT	n Andere	% TVT		Statistik
2018–2019	6302	93	6209	1,48 %	df	1
Studie	103	2	101	1,94 %	X ²	0,15
n	6405	95	6310		p	0,698

Laut der deutschen Leitlinie zur VTE fehlen exakte bundesdeutsche Daten zur Inzidenz der VTE. Jedoch werden in europäischen und amerikanischen Daten Inzidenzen von 100–200/100000 Patientenjahre in der Allgemeinbevölkerung genannt [11].

Laut Ohlmeier et al. liegt die geschätzte Inzidenz für VTE im deutschen Gesundheitswesen bei 0,14 % (Analyse der DaTraV-Daten) bzw. laut HRI-Daten bei 0,17–0,20 % und laut IMS Disease Analyzers hingegen bei 0,32 % [23].

Somit zeigte sich im Vergleich zu den bisherigen Daten der Allgemeinbevölkerung in unserer untersuchten Patientengruppe eine erhöhte Häufigkeit für das Vorliegen von Thrombosen [24, 25, 26]. Dies ist möglicherweise auf ein unterschiedliches Patientengut zurückzuführen, das in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis vorgestellt und untersucht wird, wie auch die erhöhte TVT-Prävalenz in den Jahren 2018 und 2019 zeigt.

Im Gruppenvergleich der Patienten mit bzw. ohne eine Thromboseprophylaxe während der akuten COVID-Infektion kann das

Signifikanzniveau nicht ausreichend interpretiert werden, da das zugrunde liegende n der Gruppe mit Thromboseprophylaxe zu klein ist. Die Signifikanz gibt nur einen Hinweis auf relevante Unterschiede. Erstaunlich ist die Tatsache, dass nur 2 von 10 Patienten mit einer Thrombosevergangenheit eine Thromboseprophylaxe während ihrer COVID-Erkrankung erhielten.

Die ISTH-Guidelines 2022 und die neueren Daten der Gruppe von Xie et al. 2022 zeigen einen möglichen Handlungsbedarf bei ambulanten COVID-Patienten auf, insbesondere bei bekannter Thrombophilie [7, 27, 28, 29].

Limitationen

Die Patientenzahl in dieser Pilotstudie ist zu gering, um eine valide Aussage bezüglich einer Empfehlung zur Thromboseprophylaxe bei COVID-Infektion in einer phlebologischen Schwerpunktpraxis auszusprechen. Jedoch lässt sich anhand der erhobenen Daten

ein Zusammenhang vermuten, und die Literatur zeigt dies ebenso zumindest in den ersten 56 Tagen nach COVID-Infektion [1, 7].

Bei denjenigen Patienten aus unserem untersuchten Patientengut, die eine Thromboseprophylaxe erhielten, konnte keine Thrombose nach der COVID-Infektion nachgewiesen werden. Daraus folgernd scheint eine Empfehlung zur Thromboseprophylaxe bei erhöhtem Risikoprofil für Thrombosen in der Akutphase und auch nach einer COVID-19-Infektion sinnvoll.

Um mit einer statistischen Power von 0,8 einen Inzidenzunterschied von 1,48% versus 1,94% signifikant nachweisen zu können (1-seitiges $p=0,05$), wären 2 Gruppen von 9821 Patienten notwendig.

Schlussfolgerung

In dieser Pilotstudie zeigte sich auffällig, wenn auch insgesamt relativ niedrig, mit 1,9% eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen infolge einer COVID-19-Infektion auch noch nach 2–4 Monaten post-COVID. Dies stützt die Annahme, dass diejenigen Patienten mit einem erhöhten Thromboserisikoprofil nicht nur in der Akutphase der COVID-19-Infektion, sondern auch danach noch einer vermehrten Aufmerksamkeit bedürfen [1, 7, 9].

In Bezug auf das durchschnittliche Patientengut der phlebologischen Schwerpunktpraxis (TVT-Häufigkeit von 1,48%) zeigte sich jedoch keine signifikante Häufung von Beinvenenthrombosen in dem hier untersuchten Kollektiv ($p=0,69$).

Dennoch erscheint es sinnvoll, in dem Krankengut einer phlebologischen Schwerpunktpraxis ein möglicherweise vorliegendes Thromboserisiko im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms zu erfassen. Es sollten zielgerichtet eine Eigen- und Familienanamnese erfolgen, klinische Symptome erfasst werden, bekannte Thrombophilien dokumentiert und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Thrombose mit dem Wells-Score erhoben werden.

Aufgrund der erhöhten VTE-Gefahr im Rahmen einer COVID-Infektion scheint es sinnvoll, den D-Dimer-Wert zu bestimmen. So wäre es möglich, die Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko zusätzlich zu den oben genannten Faktoren genauer zu identifizieren, weitere Diagnostik zu ergänzen und eventuell eine Thromboseprophylaxe einzuleiten. Bei erhöhtem D-Dimer-Wert kann somit die Durchführung einer Kompressionssonografie der tiefen Beinvenen zum Ausschluss einer TVT sinnvoll sein. Hinweise zu diesem Vorgehen bei stationären Patienten findet man in der Literatur von Zerwes et al. [30].

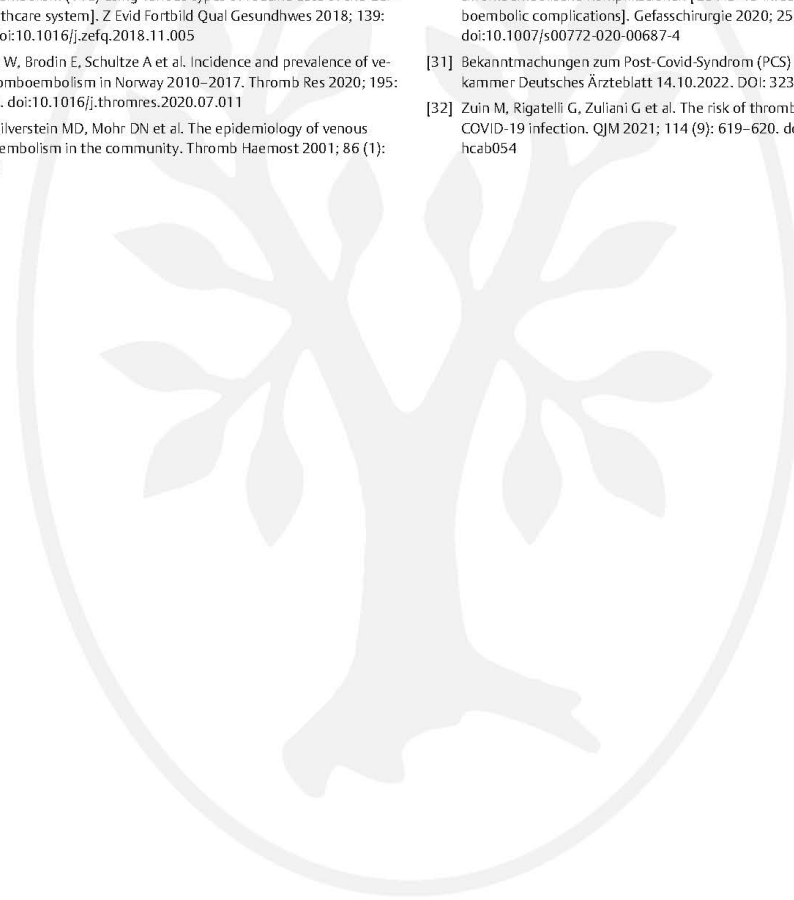
Individuell sollte eine Primärprophylaxe erwogen werden, um ein thromboembolisches Ereignis auch in der Post-COVID-Phase zu verhindern. Bei dem V.a. Vorliegen einer Thrombose sollte nach dem Diagnosealgorithmus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie vorgegangen werden [7, 11, 26, 27, 31, 32].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ho FK, Kenneth KC, Toshner M et al. Thromboembolic Risk in Hospitalized and Nonhospitalized COVID-19 Patients: A Self-Controlled Case Series Analysis of a Nationwide Cohort. *Mayo Clin Proc* 2021; 96 (10): 2587–2597
- [2] Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra L et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 763–771. doi:10.1055/s-0040-1715456
- [3] Zhang L, Feng X, Zhang D et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* 2020; 142 (2): 114–128
- [4] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191: 148–150
- [5] Goßlau Y, Warm TD, Hernandez Cancino EF et al. The prevalence of vascular complications in SARS-CoV-2 infected outpatients. *Wien Med Wochenschr* 2023; 173: 168–172. doi:10.1007/s10354-022-00954-x
- [6] Nopp S, Moik F, Jilma B et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4 (7): 1178–1191. doi:10.1002/rth2.12439
- [7] Xie J, Prats-Uribé A, Qi Feng et al. Clinical and genetic risk factors for acute incident venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Covid-19. *JAMA Intern Med* 2022; 182 (10): 1063–1070
- [8] Zerwes S, Hernandez Cancino F, Liebetrau D et al. Erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen bei Intensivpatienten mit CoVid-19-Infektion? – Erste Daten. *Chirurg* 2020; 91 (7): 588–594. doi:10.1007/s00104-020-01222-7
- [9] Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* 2022; 377: e069590. doi:10.1136/bmj-2021-069590
- [10] Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl. 1): 41–50. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x
- [11] Linnemann B, Blank W, Doest T et al. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie S2k-Leitlinie AWMF online AWMF Register Nr.065/002 Stand 11.01.2023
- [12] Linnemann B, Bauersachs R, Grebe M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) – a position paper of the German Society of Angiology (DGA). *Vasa* 2020; 49 (4): 259–263. doi:10.1024/0301-1526/a000885
- [13] Tholin B, Ghanima W, Einvik G et al. Incidence of thrombotic complications in hospitalised and non-hospitalised patients after COVID-19 diagnosis. *Br J Haematol* 2021; 194 (3): 542–546. doi:10.1111/bjh.17522
- [14] Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9–14. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.024
- [15] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1995–2002. doi:10.1111/jth.14888
- [16] Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (7): 1743–1746. doi:10.1111/jth.14869
- [17] Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020; 192: 23–26
- [18] Stücker M, Reich-Schupke S. Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie der Oberflächenthrombose des Beines. *Phlebologie* 2018; 47: 329–333. doi:10.12687/phleb2434-6-2018

- 
- [19] Shah S, Shah K, Patel SB et al. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev* 2020; 28 (6): 295–302. doi:10.1097/CRD.0000000000000330
- [20] Cui S, Chen S, Li X et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1421–1424. doi:10.1111/jth.14830
- [21] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- [22] Atalay B, Cesur A, Agirbasli M. Discrepancy between biomarkers of lung injury and 1-year mortality in COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2022; 52 (9): e13827. doi:10.1111/eci.13827
- [23] Ohlmeier C, Leverkus F, Kloss S et al. Schätzung der Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) anhand verschiedener Routinedaten des Gesundheitswesens in Deutschland [Estimating the incidence of venous thromboembolism (VTE) using various types of routine data of the German healthcare system]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2018; 139: 46–52. doi:10.1016/j.zefq.2018.11.005
- [24] Ghanima W, Brodin E, Schultze A et al. Incidence and prevalence of venous thromboembolism in Norway 2010–2017. *Thromb Res* 2020; 195: 165–168. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.011
- [25] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86 (1): 452–463
- [26] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41 (1): 3–14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
- [27] Fang MC, Reynolds K, Tabada GH et al. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Nonhospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Network Open* 2023; 6 (3): e232338. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.2338
- [28] Vanassche T, Orlando C, Vandenbosch K. et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belg* 2022; 77 (2): 280–285. doi:10.1080/17843286.2020.1829252
- [29] Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2022; 20 (10): 2214–2225. doi:10.1111/jth.15808
- [30] Zerwes S, Steinbauer M, Gossiau Y et al. COVID-19-Infektion – Risiko für thromboembolische Komplikationen [COVID-19 infection-Risk of thromboembolic complications]. *Gefasschirurgie* 2020; 25 (6): 397–402. doi:10.1007/s00772-020-00687-4
- [31] Bekanntmachungen zum Post-Covid-Syndrom (PCS) der Bundesärztekammer Deutsches Ärzteblatt 14.10.2022. DOI: 3238/ärztebl.2022
- [32] Zuñi M, Rigatelli G, Zuliani G et al. The risk of thrombosis after acute COVID-19 infection. *QJM* 2021; 114 (9): 619–620. doi:10.1093/qjmed/hcab054

4. Diskussion

Ziel dieser Dissertation war es, das Auftreten eines thromboembolischer Ereignisse im Gefolge einer systemischen Infektionserkrankung durch den Erreger SARS-CoV-2 (Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) herauszuarbeiten. Konsekutive Patient/innen einer phlebologischen Schwerpunktpraxis wurden zwei bis vier Monate nach einer gesicherten SARS-CoV-2 Infektion in die Studie eingeschlossen. Alle waren zum Zeitpunkt der Erkrankung ambulant behandelt worden. Davon hatten 3,9 % der 103 Studienteilnehmenden ein thrombotisches Ereignis (OVT o. TVT) in dem oben genannten Zeitraum. Hiervon wurde bei 1,9 % der Studienteilnehmenden eine tiefe Beinvenenthrombose objektiviert. Die betroffenen Studienteilnehmenden erhielten keine Thromboseprophylaxe während und nach der COVID Infektion.

Basierend auf unseren Daten sind weitere Studien notwendig. Deren Zielsetzung wäre eine validierte Handlungsempfehlung zur Thromboseprophylaxe bei ambulanten phlebologischen Patient/innen post Covid Infektion zu erhalten.

In der Literatur fanden sich zu Beginn der COVID-Pandemie erhöhte Inzidenzen der VTE im Zeitraum bis zu 56 Tagen post-COVID [1]. Im Jahre 2022 gab es neue Daten zu ambulanten Patient/innen durch die Arbeitsgruppe Goßlau et al. Diese untersuchten, beim regionalen Gesundheitsamt gemeldete, Patient/innen 14 Tage nach Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion inklusive einer Kompressionssonographie. Von diesen 461 Patient/innen wurden bei 0,43% eine Thrombose objektiviert [5]. Xi et al. veröffentlichen im selben Jahr Daten zur erhöhten VTE-Inzidenz bei ambulanten Patient/innen im Zeitraum bis zu 30 Tage nach einer Covid Infektion. Von den 18818 mit Covid 19 infizierten Patient/innen erlitten 73 (0,39%) eine VTE innerhalb der ersten 30 Tage [7]. Eine weitere Veröffentlichung im Jahre 2022 durch Katsoularis et al. aus dem schwedischen Gesundheitsregister zeigte ein erhöhtes Thromboserisiko bis zu 3 Monate nach einer Covid Infektion, ein erhöhtes Lungenembolierisiko bis zu 6 Monate. Insgesamt hatten im Zeitraum 61-180 Tage nach einer Covid Infektion 201 von den 1057174 Patient/innen (0,02%) eine Thrombose [9].

Ausschließlich ambulante Patientendaten zur TVT-Inzidenz post Covid gab es zu Beginn der Studie nicht. Als Grundlage der Studie diente der Vergleichswert der allgemeinen Thromboseinzidenz sowie der Thromboseinzidenz der Patient/innen der phlebologischen Schwerpunktpraxis der Vorjahre. In den Prä-Covid-Jahren 2018 und 2019 fand sich hier eine geringere Häufung einer TVT (1,74% 2018 und 1,22% 2019).

Somit war die Thromboseinzidenz in dieser post Covid Studie leicht erhöht im Vergleich zu der Thromboserate in derselben phlebologischen Schwerpunktpraxis (in den Jahren 2018 u. 2019). Die statistische Auswertung ergab jedoch keine signifikante Häufung, $p=0,69$.

Die Patient/innen dieser Studie, welche eine Thromboseprophylaxe erhielten, entwickelten post Covid keine Thrombose. Individuell sollte eine Primärprophylaxe erwogen werden, um ein thromboembolisches Ereignis auch in der post-COVID-Phase zu verhindern [1, 7, 9]. Bei einem vorliegenden Thromboseverdacht sollte nach dem Diagnosealgorithmus der S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie vorgegangen werden [27].

Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang einer bestehenden Varikose und einer erhöhten Inzidenz für oberflächliche Venenthrombosen, ist für die Patientengruppe der phlebologischen Schwerpunktpraxis von besonderem Interesse. Bei diesen Patient/innen zeigte sich in unserer Studie ein erhöhtes - wenn auch nicht signifikantes - Risiko, nach einer Covid Infektion eine OVT zu entwickeln [28]. Somit bedürfen diese Patient/innen einer erhöhten Aufmerksamkeit, um thromboembolischen Ereignissen adäquat vorzubeugen [27].

Eine Covid Infektion kann durch die virusassoziierte Koagulopathie zur Ausbildung einer Thrombose führen. Dies führt zu einer Erhöhung der, laborchemisch nachweisbaren, D-Dimer Werte. Ein signifikant erhöhter D-Dimere Wert kann daher zur Risikostratifizierung einer VTE bei akuter Covid Infektion heran gezogen werden [16, 29-31]. In unserer Studie waren bei 35 Studienteilnehmenden die D-Dimer Werte positiv. Diese wurden in 3 Untergruppen eingeteilt: $\leq 0,5$ mg/l 28 Patient/innen (27,7%); $>1-1,5$ mg/l 4 Patient/innen (3,96%); $>1,5$ mg/l 3 Patient/innen (2,97%). Die D-Dimer Erhöhungen sind für sich allein betrachtet unspezifisch. Auch wenn die hier gemessenen Werte überwiegend nur gering erhöht waren, bleibt die Ursache für die Erhöhung der D-Dimere jedoch ungeklärt. Im Zusammenhang mit der o.g. Literatur kann es sinnvoll sein, nach einer COVID-Infektion den D-Dimer Wert zu bestimmen um die Patient/innen mit einem erhöhten Thromboserisiko genauer identifizieren zu können und eine weiterführende Diagnostik zu ergänzen. In Anlehnung an die Daten aus dem stationären Bereich sollte in Abhängigkeit der Befunde die Durchführung einer Thromboseprophylaxe auch im ambulanten Bereich erwogen werden [32].

Exakte deutsche Daten zur Inzidenz von VTE fehlen laut der deutschen VTE-Leitlinie. Inzidenzen von 100-200/100.000 Patientenjahren in der Allgemeinbevölkerung werden jedoch in europäischen und amerikanischen Daten genannt. Nach C. Ohlmeier et al. beträgt die geschätzte VTE-Inzidenz im deutschen Gesundheitswesen 0,14% (DaTraV-Datenanalyse) bzw. 0,17-0,20% nach HRI-Daten und 0,32% nach IMS Disease Analyzers [33]. So zeigte sich im Vergleich zu bisherigen Daten aus der Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Thrombosehäufigkeit (1,9 %) in unserer untersuchten Patientengruppe [11-13]. Dies unterstützt die Annahme, dass Patient/innen mit einem erhöhten Thromboserisikoprofil nicht nur in der akuten Phase der COVID-19-Infektion, sondern auch 2-4 Monate danach einer erhöhten Aufmerksamkeit bedürfen [1, 7, 9]. Es erscheint daher sinnvoll, das Thromboserisiko im Rahmen eines Post-COVID-Syndroms bei Patient/innen einer phlebologischen Schwerpunktpraxis zu erfassen. Es sollte eine gezielte Eigen- und Familienanamnese erfolgen, klinische Symptome erfasst, bekannte Thrombophilien dokumentiert und die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose mit dem Wells-Score erhoben werden. Die Bestimmung des D-Dimers erscheint aufgrund des erhöhten VTE-Risikos im Rahmen einer COVID-Infektion sinnvoll, um zusätzlich zu den oben genannten Faktoren Patient/innen mit einem höheren Thromboserisiko genauer zu erfassen, die weitere Diagnostik zu ergänzen und eine Thromboseprophylaxe zu erwägen. Die Durchführung einer Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen zum TVT-Ausschluss kann daher bei erhöhten D-Dimeren sinnvoll sein. Hinweise zu diesem Vorgehen bei stationären Patient/innen finden sich in der Literatur bei Zerwes et al. [32]. Eine Primärprophylaxe sollte individuell erwogen werden, um ein thromboembolisches Ereignis auch in der Post-COVID-Phase zu verhindern. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Thrombose sollte nach dem diagnostischen Algorithmus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der venösen Thrombose und Lungenembolie vorgegangen werden [7, 13, 19, 27, 34, 35].

Zusammenfassend lassen sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einer SARS-CoV-2 Infektion und einer erhöhten thromboembolischen Inzidenz über einen verlängerten Zeitraum vermuten. Daher sind weitergehende Studien mit multizentrischer Datenerfassung und einer größeren Fallzahl erforderlich.

5. Literaturverzeichnis

1. Ho, F.K., et al., *Thromboembolic Risk in Hospitalized and Nonhospitalized COVID-19 Patients: A Self-Controlled Case Series Analysis of a Nationwide Cohort*. Mayo Clin Proc, 2021. **96**(10): p. 2587-2597.
2. Di Minno, A., et al., *COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies*. Semin Thromb Hemost, 2020. **46**(7): p. 763-771.
3. Zhang, L., et al., *Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome*. Circulation, 2020. **142**(2): p. 114-128.
4. Klok, F.A., et al., *Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis*. Thromb Res, 2020. **191**: p. 148-150.
5. Gossiau, Y., et al., *The prevalence of vascular complications in SARS-CoV-2 infected outpatients*. Wien Med Wochenschr, 2023. **173**(7-8): p. 168-172.
6. Nopp, S., et al., *Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. Res Pract Thromb Haemost, 2020. **4**(7): p. 1178-1191.
7. Xie, J., et al., *Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19*. JAMA Intern Med, 2022. **182**(10): p. 1063-1070.
8. Zerwes, S., et al., *[Increased risk of deep vein thrombosis in intensive care unit patients with CoViD-19 infections?-Preliminary data]*. Chirurg, 2020. **91**(7): p. 588-594.
9. Katsoularis, I., et al., *Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study*. BMJ, 2022. **377**: p. e069590.
10. Wells, P.S., *Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism*. J Thromb Haemost, 2007. **5 Suppl 1**: p. 41-50.
11. Ghanima, W., et al., *Incidence and prevalence of venous thromboembolism in Norway 2010-2017*. Thromb Res, 2020. **195**: p. 165-168.
12. Heit, J.A., et al., *The epidemiology of venous thromboembolism in the community*. Thromb Haemost, 2001. **86**(1): p. 452-63.
13. Heit, J.A., F.A. Spencer, and R.H. White, *The epidemiology of venous thromboembolism*. J Thromb Thrombolysis, 2016. **41**(1): p. 3-14.
14. Adil, M.T., et al., *SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19*. Postgrad Med J, 2021. **97**(1144): p. 110-116.
15. Gawaz, M. and R.E. Scharf, *COVID-19: Cardio-pulmonary and Vascular Manifestations*. Hamostaseologie, 2021. **41**(5): p. 347-348.
16. Jing, H., et al., *Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 992384.
17. Schieffer, E., Hilfiker-Kleiner, D., Schlitt, A. et al, *Positionspapier zum Post-COVID-Syndrom*. Kardiologie, 2025.
18. Targosz-Korecka, M., et al., *Endothelial glycocalyx shields the interaction of SARS-CoV-2 spike protein with ACE2 receptors*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 12157.
19. Fang, M.C., et al., *Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Nonhospitalized Patients With COVID-19*. JAMA Netw Open, 2023. **6**(3): p. e232338.
20. Offergeld, R., et al., *Monitoring the SARS-CoV-2 Pandemic: Prevalence of Antibodies in a Large, Repetitive Cross-Sectional Study of Blood Donors in Germany-Results from the SeBluCo Study 2020-2022*. Pathogens, 2023. **12**(4).
21. Markov, P.V., et al., *The evolution of SARS-CoV-2*. Nat Rev Microbiol, 2023. **21**(6): p. 361-379.
22. Meyerowitz, E.A., et al., *Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors*. Ann Intern Med, 2021. **174**(1): p. 69-79.

23. Ziegler, C.G.K., et al., *SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues*. Cell, 2020. **181**(5): p. 1016-1035 e19.
24. Scherr, J., *Pathophysiologie von COVID-19 und deren mögliche Bedeutung für Long-COVID*. Sports Orthopaedics and Traumatology, 2021. **37**(3): p. 205-213.
25. Armstrong, S.M., I. Darwish, and W.L. Lee, *Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection*. Virulence, 2013. **4**(6): p. 537-42.
26. Krautkramer, E., M. Zeier, and A. Plyusnin, *Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure*. Kidney Int, 2013. **83**(1): p. 23-7.
27. B. Linnemann, W.B., T. Doenst, C. Erbel, P. Isfort, U. Janssens, C. Kalka, R. Klamroth, J. Kotzerke, S. Ley, J. and K.M. Meyer, O. J. Müller, T. Noppeney, C. Opitz, H. Riess, E.-F. Solomayer, T. Volk, J. Beyer-Westendorf, *Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie*. AWMF online, 2023.
28. Stücker M, R.-S.S., *Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie der Oberflächenthrombose des Beines*. Phlebologie 2018; 47 329–333. .
29. Shah, S., et al., *Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cardiol Rev, 2020. **28**(6): p. 295-302.
30. Cui, S., et al., *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia*. J Thromb Haemost, 2020. **18**(6): p. 1421-1424.
31. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
32. Zerwes, S., et al., *[COVID-19 infection-Risk of thromboembolic complications]*. Gefasschirurgie, 2020. **25**(6): p. 397-402.
33. Ohlmeier, C., et al., *[Estimating the incidence of venous thromboembolism (VTE) using various types of routine data of the German healthcare system]*. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2018. **139**: p. 46-52.
34. Dr. med. (I) K. Reinhardt, P.D.m.D.h.c.P.C.S., Prof. Dr. med. M. Hallek, *Bekanntmachungen zum Post-Covid-Syndrom (PCS) der Bundesärztekammer Deutsches Ärzteblatt* 2022.
35. Zuin, M., et al., *The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection*. QJM, 2021. **114**(9): p. 619-620.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

6.1.1. Abbildung 1 Patientenfragebogen

*Untersuchung zur Inzidenz von Thrombosen bei Patienten drei Monate nach
nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion*

Studiendokumentationsbogen

(Patient)

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich ☐ anders	ID:
---	-----

Größe:

Gewicht:

Alter:

	Ja	Nein
War dies Ihre erste Infektion mit SARS-CoV-2?		
Wurde die Infektion mittels PCR des Nasen-Rachen-Abstrich festgestellt?		
Wann genau wurde der Abstrich, mit dem Sie positiv getestet wurden, durchgeführt?		
Waren Sie im Rahmen Ihrer Covid-Erkrankung bettlägerig?		
Wurden Sie wegen Ihrer Covid-Erkrankung in ein Krankenhaus stationär aufgenommen?		
Waren Sie wegen Ihrer Covid-Erkrankung auf der Intensivstation?		
- falls ja, wurden Sie beatmet?		
Hatten Sie während der Covid-Erkrankung klinische Symptome?		
Hatten Sie während der Covid-Erkrankung eine Thrombose?		
Hatten Sie während der Covid-Erkrankung eine Lungenembolie?		
Hatten Sie nach der Covid-Erkrankung eine Thrombose?		
Hatten Sie nach der Covid-Erkrankung eine Lungenembolie?		
Haben Sie eine Gerinnungsneigung?		
Nehmen Sie gerinnungshemmende („blutverdünnende“) Medikamente?		
Hatten Sie früher schon einmal eine Thrombose oder Lungenembolie?		
Haben Sie während der Covid-Erkrankung eine Thromboseprophylaxe (gerinnungshemmende Medikamente/„Blutverdünner“) erhalten?		

Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein?

Welche weiteren Vorerkrankungen bestehen bei Ihnen?

Haben Sie seit der überstandenen Covid-Erkrankung noch Folgeerscheinungen? ☐ Ja ☐ Nein
Wenn ja, welche?

Studienleitung: Laurenz Murena-Schmidt; 01722325763; l.murena@hotmail.de

6.1.2. Abbildung 2 Ärztlicher Fragebogen (3 Seiten)

*Untersuchung zur Inzidenz von Thrombosen bei Patienten drei Monate nach
nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion*

Studiendokumentationsbogen (Studienleitung)

Geschlecht: ☐ weiblich ☐ männlich ☐ anders

Größe:

Gewicht:

Alter:

Datum der Untersuchung:

ID:

Anamnese und körperliche Untersuchung:

Wells-Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer
Phlebothrombose (TVT):

	Punkte
Aktive Krebserkrankung	1
Frühere Dokumentierte TVT	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1
Bettruhe (> 3 Tage) oder Große chirurgische Operation (< 12 Wochen)	1
Schmerz oder Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Umfang eines Unterschenkels > 3 cm größer als Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Sichtbare Kollateralvenen	1
Alternative Diagnose mind. ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2

Gesamtpunktzahl:

Interpretation:

- ≥ 2 : hohe Wahrscheinlichkeit für eine TVT ☐
- < 2 Wahrscheinlichkeit für eine TVT nicht hoch ☐

*Untersuchung zur Inzidenz von Thrombosen bei Patienten drei Monate nach
nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion*

	Ja		Nein
Gerinnungshemmende Medikation			
Varikosis	Links ☐	Rechts ☐	
Thrombophilie bekannt			
- wenn ja, welche?			

D-Dimere, qualitativ: positiv ☐ negativ ☐

Hatte der Patient/ die Patientin schonmal eine Thromboembolie? Ja ☐ Nein ☐

- falls ja, wo?
 - TVT
 - OVT
 - LE

Lag im Rahmen der Covid-Erkrankung eine Thromboembolie vor? Ja ☐ Nein ☐

- falls ja, wo?
 - TVT
 - OVT
 - LE

Hat der Patient/ die Patientin während der Covid-Erkrankung eine Thromboseprophylaxe erhalten? Ja ☐ Nein ☐

- falls ja, welche?

Komplette-Kompressions-Sonographie/Duplexsonographie:

	Thrombose		Keine Thrombose
Tiefe Beinvenen	Links ☐	Rechts ☐	
Oberflächliche Beinvenen	Links ☐	Rechts ☐	

*Untersuchung zur Inzidenz von Thrombosen bei Patienten drei Monate nach
nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion*

Komplette-Kompressionssonographie/Duplexsonographie

- | | |
|---|--|
| ☐ Ödeme | ☐ Hautveränderungen |
| ☐ Ulcus | ☐ Voroperationen |
| ☐ OVT | ☐ Z.n. Thrombose |
| ☐ familiäre Anamnese | ☐ bekanntes PTS |

	S-sounds	A-sounds	Valsalva	Kompressibilität
re				
V. fem. c.				
li				
re				
V. fem. s.				
li				
re				
V. popl.				
li				
US Leitvenen	re			li
US Muskelvenen	re			li

Zusammenfassender Befund:

Dat.:

Untersucher:

Studienleitung: Laurenz Murena-Schmidt; 01722325763; l.murena@hotmail.de

3