

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Zerebrale Venen- und Sinusthrombose

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend:

Prof. Dr. Tobias Kurth, Berlin

Prof. Dr. Christian Weimar, Essen

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie



**Deutsche Gesellschaft
für Neurologie**

Version

Vollständig überarbeitet: Mai 2018

Gültig bis: nach dem Standard der AWMF für S2k-Leitlinien bzw. nach Publikation der RE-SPECT-CVT Studie, welche den Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen in der Post-Akutphase untersucht.

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

Zitierhinweis

Weimar C. Kurth T., et al., Zerebrale Venen- und Sinusthrombose, S2k-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

christian.weimar@uk-essen.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

- [Patienten mit akuter zerebraler Sinus-/Venenthrombose (CVST) können vorzugsweise mit niedermolekularem statt unfractioniertem Heparin behandelt werden.
- [Eine randomisierte Studie (TO-ACT) zwischen endovaskulärer Thrombolysen und therapeutischer Antikoagulation bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis wurde vorzeitig ohne positives Ergebnis beendet.
- [Die Ergebnisse der RE-SPECT-CVT-Studie werden im Laufe des Jahres 2018 Aufschluss geben über den Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren oder Thrombin-Inhibitoren) in der Post-Akutphase.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik

- [Bei klinischem Verdacht auf eine zerebrale Sinus-/Venenthrombose (CVST) muss unverzüglich eine bildgebende Diagnostik erfolgen.
- [Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), jeweils mit venöser Angiographie, sind als gleichwertig bei der Diagnostik der Sinusthrombosen anzusehen. Bei kortikalen Venenthrombosen ist die MRT der CT überlegen. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung soll die MRT bevorzugt bei jüngeren Patienten sowie in der Schwangerschaft eingesetzt werden.
- [Ein Screening auf Gerinnungsstörungen zur Prävention von erneuten venösen Thrombosen, zur Reduktion der Mortalität sowie zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses wird nicht generell empfohlen.

Therapie

- [Erwachsene Patienten mit CVST sollen in der akuten Phase mit Heparin in einer therapeutischen Dosis behandelt werden, unabhängig davon, ob bereits eine intrakranielle Blutung vorliegt oder nicht.
- [Eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten kann für 3 bis 12 Monate gegeben werden zur Prävention einer Rezidiv-CVST und extrazerebraler venöser Thrombosen.
- [Derzeit ist die Datenlage nicht ausreichend, um den Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren oder Thrombin-Inhibitoren) für die Behandlung von CVST-Patienten insbesondere in der akuten Phase zu empfehlen.
- [Eine thrombolytische Therapie wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer akuten CVST, die ein niedriges Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis aufweisen.

- [Trotz der insgesamt geringen Evidenz wird die operative Dekompression bei Patienten mit CVST, Läsionen des Parenchyms (Stauungsödem und/oder Hämorrhagie) und drohender Einklemmung zur Verhinderung von Todesfällen empfohlen.
- [Steroide sollen aufgrund ihrer prothrombotischen Wirkungen und ihrer fehlenden Wirksamkeit nicht gegeben werden. Ausnahmen sind Patienten mit CVST aufgrund autoimmun entzündlicher Erkrankungen wie z.B. M. Behçet oder systemischer Lupus erythematodes.
- [Eine medikamentöse antiepileptische Behandlung sollte bei Patienten mit CVST nur nach stattgehabtem epileptischem Anfall gegeben werden, um erneute epileptische Anfälle zu vermeiden.
- [Frauen mit früherer CVST sollten auf die orale Einnahme kombinierter hormoneller Kontrazeptiva verzichten.
- [Eine frühere CVST stellt wahrscheinlich keine Kontraindikation für eine erneute Schwangerschaft dar.
- [Frauen mit früherer CVST ohne Kontraindikationen für die Anwendung von LMWH sollten in einer erneuten Schwangerschaft/im Wochenbett eine LMWH-Prophylaxe erhalten.

Inhalt

1	Definition und Klassifikation	6
1.1	Begriffsdefinition.....	6
1.2	Klassifikation	6
1.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt	6
2	Diagnostik	7
2.1	Computertomographie	7
2.2	Magnetresonanztomographie	8
2.3	Thrombosescreening mittels D-Dimere	8
2.4	Thrombosespezifische Ursachenabklärung	9
3	Therapie.....	12
3.1	Antikoagulation in der Akutphase.....	12
3.2	Orale Antikoagulation	14
3.3	Thrombolyse.....	16
3.4	Hirndrucktherapie	17
3.5	Antikonvulsive Therapie.....	20
3.6	Rezidivprophylaxe in der Schwangerschaft	21
3.7	Rezidivprophylaxe in anderen Risikosituationen	23
4	Versorgungskoordination	23
5	Redaktionskomitee.....	24
6	Literatur	25

1 Definition und Klassifikation

1.1 Begriffsdefinition

Thrombose der venösen Blutleiter im Gehirn mit Entwicklung einer venösen Abflussstörung

Verwendete Abkürzungen

CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie mit venöser Angiographie
CVST	zerebrale Sinus-/Venenthrombose
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
LP	Lumbalpunktion
MRA	Magnetresonanztomographie mit venöser Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	niedermolekulares Heparin
UFH	unfraktioniertes Heparin
OR	Odds Ratio
RR	relatives Risiko
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	venöse thromboembolische Ereignisse

1.2 Klassifikation

Es wird unterschieden zwischen einer septischen und einer aseptischen zerebralen Sinus-/Venenthrombose.

1.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Epidemiologie, Differenzialdiagnosen, Komorbiditäten

2 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine zerebrale Venen- und Sinusthrombose (CVST) ist eine zerebrale Bildgebung die wichtigste diagnoseweisende Untersuchung.

Schlüsselfrage 1:

Ist bei Patienten mit V.a. CVST die Testgüte der Magnetresonanztomographie mit venöser Angiographie (MRA) vergleichbar zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA)?

Schlüsselfrage 2:

Ist bei Patienten mit V.a. CVST die Testgüte der Computertomographie mit venöser Angiographie (CTA) vergleichbar zur DSA?

Schlüsselfrage 3:

Ist bei Patienten mit V.a. CVST die Testgüte der CTA vergleichbar zur MRA?

Empfehlung

Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT), jeweils mit venöser Angiographie, sind als gleichwertig bei der Diagnostik der Sinusthrombosen anzusehen. Bei kortikalen Venenthrombosen ist die MRT der CT überlegen. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung soll die MRT bevorzugt bei jüngeren Patienten sowie in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Die DSA ist nur noch selten indiziert zum Nachweis von kortikalen Thrombosen. Ansonsten spielt sie heute bei der Diagnostik der CVST praktisch keine Rolle mehr.

2.1 Computertomographie

Die Nativ-CT zeigt mit hoher Genauigkeit selbst kleinere Stauungsblutungen, schließt jedoch eine CVST nicht aus. In der kontrastangehobenen CT sieht man in den großen Sinus gelegentlich ein sog. Empty Triangle Sign als Ausdruck eines kontrastmittelumspülten Thrombus oder ein Cord Sign (Thrombus in kortikalen Venen). Diese indirekten Zeichen einer CVST spielen aufgrund der hohen diagnostischen Sicherheit der CTA keine wesentliche Rolle mehr. Die dynamische, kontrastmittelgehobene CTA sollte mit einer Schichtdicke von 1–1,5 mm in der venösen Phase des Kontrastmittelbolus durchgeführt werden. Die Analyse der Quellenbilder kann durch multiplanare Rekonstruktionen ergänzt werden. In einer kleineren Studie lag die Sensitivität bei 95% und die Spezifität bei 91% gegenüber der DSA (Wetzel et al., 1999).

2.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT in Kombination mit der MRA ist bei Verdacht auf eine CVST die Methode der Wahl (Agid et al., 2008). Eine native MRT schließt allerdings eine CVST nicht aus. Die Interpretation der MRT ist komplex, sie erlaubt aber weitergehende Schlussfolgerungen als die CT. Das Signal von thrombosiertem Blut ist abhängig vom Alter des Thrombus. Deshalb ist es in der Regel notwendig, mehrere Sequenzen und Schichtorientierungen miteinander zu kombinieren. Axiale und sagittale T1- und T2-Bilder zeigen keine Signalauslöschung im thrombosierten Sinus, sondern im Idealfall sogar eine deutliche Signalanhebung durch den Methämoglobingehalt des Thrombus. Der direkte Thrombusnachweis gelingt mit T1- oder T2*-gewichteten bzw. SWI-Aufnahmen (Susceptibility Weighted Imaging) in Abhängigkeit von Thrombuslokalisation und -alter zumeist sehr sensitiv (Leach et al., 2006; Selim et al., 2002). Hiermit lassen sich neben den verschlossenen Sinus auch einzelne thrombosierte Venen als hypointense Strukturen darstellen (Linn et al., 2010). Diese müssen allerdings gegenüber lokalen subpialen oder subarachnoidalen Blutungen abgegrenzt werden, die sich in der T2*-Wichtung ebenfalls hypointens darstellen. Als Ausdruck einer isolierten Brückenvenenthrombose findet sich manchmal eine umschriebene sulkale Subarachnoidalblutung (Urban et al., 2005). Nach Kontrastmittelgabe ist die Kontrastmittelaussparung im thrombosierten Sinus ähnlich wie im Computertomogramm erkennbar. Bei hohem Methämoglobingehalt des Thrombus zeigt die Time-of-Flight-Angiographie in den Quellbildern auch ein hohes Signal im Sinus; dieses darf aber nicht irrtümlich als Flussignal gedeutet werden. In Zweifelsfällen kann eine Phasenkontrastangiographie weiterhelfen. In einer Beobachtungsstudie lag die Übereinstimmung bei 20 Patienten mit MR-tomographisch nachgewiesener CVST im Vergleich zur DSA bei 95% (Qu et al., 2013). An dieser Stelle sei auf die nicht geringe Häufigkeit von Anlagevarianten der Sinus sowie auf den ebenfalls häufigen Nachweis normaler intrasinusoidaler Strukturen (Pacchionische Granulationen, Septen etc.) hingewiesen, die mitunter zu falsch positiven Befunden mit konsekutiver Antikoagulation Anlass geben (Alper et al., 2004; Liang et al., 2002).

2.3 Thrombosescreening mittels D-Dimere

Schlüsselfrage 4:

Ist bei Patienten mit V.a. CVST eine Bestimmung der D-Dimere vor der zerebralen Bildgebung sinnvoll?

Empfehlung

Die Entscheidung für oder gegen eine zerebrale Bildgebung sollte nicht vom Ergebnis eines D-Dimer-Tests abhängig gemacht werden. Diesem kommt daher allenfalls eine unterstützende Funktion mit unklarem Stellenwert im diagnostischen Ablauf zu.

Der diagnostische Wert der Testung der D-Dimere wird unterschiedlich beurteilt. Die Zuverlässigkeit der Vorhersage hängt von dem zu untersuchenden Patientenkollektiv ab und ist

generell nicht ausreichend, um eine CVST ohne zerebrale Bildgebung sicher zu diagnostizieren oder – wichtiger noch - sicher auszuschließen (Tanislav et al., 2011). Für Patienten mit isolierten Kopfschmerzen, d.h. mit einer vergleichsweise niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit für eine CVST, wurde kürzlich in einer Metaanalyse zwar gezeigt, dass D-Dimere einen hohen negativen prädiktiven Wert haben, d.h. eine CVST bei negativen D-Dimeren mit einer Sicherheit von 99,8% ausgeschlossen werden kann. In anderen Studien aber lag das Risiko vergleichsweise hoch, eine CVST bei negativem D-Dimer-Test zu übersehen, insbesondere bei Patienten mit (i) isolierten Kopfschmerzen oder (ii) seit mehr als einer Woche bestehender Beschwerdesymptomatik. Bei positivem D-Dimer-Test ist die Spezifität in diesem Patientenkollektiv aber mit 33% besonders gering (Alons et al., 2015; Dentali et al., 2012b; Lalive et al., 2003). Darüber hinaus wurden für Patienten mit CVST andere Cut-off-Werte für den D-Dimer-Test verwendet als sonst üblich. Das erhöht in der klinischen Routine die Fehlerwahrscheinlichkeit in der Beurteilung des D-Dimer-Tests bei Verdacht auf CVST. Anders als für die tiefe Beinvenenthrombose oder die Lungenembolie stehen bei Verdacht auf CVST keine validierten Skalen zur Verfügung, die es erlauben, anhand klinischer Merkmale oder Risikofaktoren eine Vortestwahrscheinlichkeit zu ermitteln. Dies wäre für eine systematische Verwendung des nachfolgenden D-Dimer-Tests aber erforderlich.

2.4 Thrombosespezifische Ursachenabklärung

Schlüsselfrage 5:

Ist bei Patienten mit CVST ein Screening auf Gerinnungsstörungen wirksam zur Prävention von erneuten venösen Thrombosen, zur Reduktion der Mortalität sowie zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses?

Empfehlung

Ein Screening auf Gerinnungsstörungen zur Prävention von erneuten venösen Thrombosen, zur Reduktion der Mortalität sowie zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses sollte nicht generell durchgeführt werden. Allenfalls kann, analog zum Vorgehen bei Beinvenenthrombose und Lungenembolie, bei Fehlen jedes Risikofaktors für die aktuelle Episode und bei positiver Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse (erstgradige Verwandte) ein Thrombophilie-Screening veranlasst werden, um eine hereditäre Thrombophilie neu zu entdecken.

Es besteht bei der CVST kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer hereditären Thrombophilie und der Häufigkeit eines Rezidivs. Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien und Fallkontrollstudien zeigten widersprüchliche Befunde bezüglich der schweren, aber seltenen thrombophilen Gerinnungsstörungen (Antithrombin-Mangel, Protein-C- oder -S-Mangel). Der Nachweis einer der häufigen, schwachen Thrombophilien (heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-G20210A-Mutation) war nicht mit dem Auftreten eines zweiten CVST oder einer venösen Thromboembolie an anderer

Lokalisation assoziiert (Ferro et al., 2017). Wie auch bei der wesentlich häufigeren Beinvenenthrombose oder der Lungenembolie gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, die die Auswirkung eines systematischen Thrombophiliescreenings auf Rezidivhäufigkeit oder gar Mortalität nach CVST untersuchten. In einzelnen Studien wurde dagegen ein schlechteres funktionelles Langzeitergebnis bei Nachweis einer hereditären Thrombophilie nachgewiesen (Lauw et al., 2013; Dentali et al., 2012a; Gosk-Bierska et al., 2006; Martinelli et al., 2010). Diese Beobachtung dient aber eher einem besseren Verständnis des natürlichen Verlaufs des Krankheitsbildes, als dass sie Grundlage für therapeutische Entscheidungen sein könnte.

Schlüsselfrage 6:

Ist bei Patienten mit CVST ein Screening auf ein okkultes Malignom (einschließlich hämatologischer Malignome) wirksam zur Verbesserung des klinischen Ergebnisses?

Empfehlung

Ein systematisches Screening auf ein okkultes Malignom (einschließlich hämatologischer Malignome) wird bei Patienten mit CVST nicht empfohlen. Allenfalls kann eine aktuelle Episode ohne Trigger ein Anlass sein, die alters- und geschlechtsspezifischen Tumervorsorge-Untersuchungen zu aktualisieren.

Maligne Erkrankungen sind in mehreren Studien an verschiedenen Populationen als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten zerebraler Thrombosen herausgearbeitet worden. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der myeloproliferativen Erkrankungen. Anders als bei der idiopathischen Beinvenenthrombose oder der Lungenembolie wurden aber für die CVST keine randomisierten Studien durchgeführt, um den Wert eines systematischen Tumorscreenings abzuschätzen. Da auch für Erstere kein klarer Nutzen bezüglich des Outcomes der Tumorerkrankung nachgewiesen werden konnte, ist nicht anzunehmen, dass dies bei CVST der Fall wäre (Kaifie et al., 2016; Dentali et al., 2014; Eichinger, 2016).

Angesichts der Vielzahl potenzieller Ursachen bzw. mit CVST assoziierter Krankheitsbilder muss darauf hingewiesen werden, dass eine Komorbidität vor allem mit häufigeren Erkrankungen keineswegs auch immer Kausalität bedeutet. Die Ursachen einer blanden zerebralen Sinus-/ Venenthrombose umfassen (in der Reihenfolge der Häufigkeiten):

- [idiopathisch (20–35% der Fälle)
- [orale Kontrazeptiva (in 10% der Fälle alleiniger Auslöser), postpartal, selten im letzten Trimenon der Schwangerschaft
- [Gerinnungsstörungen:
 - [heterozygote oder homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation (10–25% der Fälle)
 - [heterozygote oder homozygote Prothrombin-Mutation G20210A
 - [angeborener Antithrombin-Mangel
 - [angeborener Protein-C- oder Protein-S-Mangel
 - [persistierend erhöhter Faktor VIII

- [Antiphospholipidantikörper (einschließlich Lupus-Antikoagulanzen, Anticardiolipin IgG, Anticardiolipin IgM, Anti- β 2-Glykoprotein I IgG, Anti- β 2-Glykoprotein I IgM, nur klinisch relevant, bei wiederholt positivem Nachweis mindestens 3 Monate nach dem erstmaligen Nachweis) (Pengo et al., 2009)
- [Hyperhomozysteinämie
- [sehr selten Dysfibrinogenämien, disseminierte intravasale Gerinnung, heparininduzierte Thrombozytopenie

Bei Kindern und Jugendlichen mit venösen Thrombosen einschließlich zerebraler Sinus- und Venenthrombosen ist der Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation einer Thrombose bzw. thromboembolischen Rezidiven und angeborenen thrombophilen Risikofaktoren stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen (Kenet et al., 2007; Kenet et al., 2010; Young et al., 2008).

- [Malignome: Karzinom, Lymphom, Karzinoid, Leukämie
- [hämatologische Erkrankungen: Polyzythämie, Sichelzellanämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, hypochrome bzw. immunhämolytische Anämie, Thrombozythämie
- [Kollagenosen: Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom
- [Vaskulitiden: Morbus Behçet, Wegener-Granulomatose, Sarkoidose

Sehr selten:

- [intrakranielle Hypotension (Liquorunterdrucksyndrom)
- [lumbale Liquorpunktion: CVST können mit zeitlicher Verzögerung nach einer Liquorpunktion auftreten. In diesen Fällen nimmt im Gegensatz zum Liquorunterdrucksyndrom der Kopfschmerz im Liegen zu.
- [lokal: Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgische Operationen, mechanische Abflussbehinderung durch Tumoren
- [Störungen mit venöser Stase: zentralvenöse Katheter, Strangulation, durale arteriovenöse Malformation
- [medikamentös-toxische Ursachen: Androgene, Chemotherapeutika, Kortikosteroide, Erythropoetin, Vitamin-A-Überdosierung, aus *E. coli* gewonnene Asparaginase in Kombination mit Prednison, Drogen
- [metabolische Erkrankungen: Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Urämie, nephrotisches Syndrom
- [Magen-Darm-Trakt: Leberzirrhose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- [kardiale Erkrankungen: Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie

Lokal infektiös:

- [Infektionen im Mittelgesichtsbereich
- [Mastoiditis, Otitis media, Tonsillitis, Sinusitis
- [Stomatitis, Zahnabszesse
- [Hirnabszess, Empyem, Meningitis

Generalisiert infektiös:

- [bakteriell: Septikämie, Endokarditis, Typhus, Tuberkulose
- [viral: Masern, Hepatitis, Enzephalitis (HSV, HIV), Zytomegalie-Virus
- [parasitär: Malaria, Trichinose
- [Pilzinfektionen: Aspergillose

3 Therapie

Analog zur Behandlung extrazerebraler venöser Thrombosen werden CVST in der Akutphase mit Heparin antikoaguliert. Diese Behandlung erfolgt mit dem Ziel, eine Propagation des Thrombus bzw. den erneuten thrombotischen Verschluss von bereits durch die körpereigene Fibrinolyse wieder geöffneten Gefäßabschnitten zu verhindern. Eine Antikoagulation ist auch dann indiziert, wenn bei nachgewiesener CVST eine intrakranielle Blutung vorliegt. Wie auch beim Schlaganfall sollte die Akutbehandlung unter Monitorbedingungen auf einer neurologischen Stroke Unit erfolgen, um eine klinische Verschlechterung oder Komplikationen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Spätestens bei Auftreten von Hirndruckzeichen ist eine Verlegung in ein Zentrum mit interventioneller Neuroradiologie und Neurochirurgie zu empfehlen.

3.1 Antikoagulation in der Akutphase

Schlüsselfrage 7:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST eine Antikoagulation im Vergleich zu keiner Antikoagulation das klinische Ergebnis?

Empfehlung

Erwachsene Patienten mit CVST sollen in der akuten Phase mit Heparin in einer therapeutischen Dosis behandelt werden, unabhängig davon, ob bereits eine intrakranielle Blutung vorliegt oder nicht.

Es existieren zwei randomisierte und placebokontrollierte klinische Studien, die insgesamt 79 erwachsene Patienten einschlossen (Einhäupl et al., 1991; de Bruijn et al., 1999). In einer Metaanalyse dieser Studien zeigte sich, dass eine Antikoagulation mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin das Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis um 54% (Tod oder Pflegebedürftigkeit, 95% CI 0,16–1,31) und das Risiko zu sterben um 67% reduzierte (95% CI 0,08–1,21) (Stam et al., 2008). Allerdings war diese Risikoreduktion statistisch nicht signifikant, was höchstwahrscheinlich an der zu geringen Patientenzahl lag. Es wurde geschätzt, dass eine neue Studie mindestens 300 Patienten einschließen müsste, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Zwei weitere randomisierte Studien wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Patienten nur ein Nativ-CT erhielten oder die Ergebnisse nur als Abstract publiziert wurden.

Randomisierte Studiendaten bei Kindern mit einer CVST existieren nicht.

Schlüsselfrage 8:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) im Vergleich zu unfractioniertem Heparin (UFH) das klinische Ergebnis?

Empfehlung

Patienten mit einer akuten CVST können vorzugsweise mit NMH statt UFH behandelt werden.

Eine randomisierte Studie verglich direkt niedermolekulares Heparin mit unfractioniertem Heparin bei erwachsenen Patienten mit einer CVST (Misra et al., 2012). 66 Patienten wurden eingeschlossen, sechs der 32 mit UFH behandelten Patienten (19%) starben, im Vergleich zu keinem der 34 mit NMH behandelten Patienten (relatives Risiko [RR] NMH vs. UFH 0,073; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,04–1,24). Auch zeigten Patienten, die mit NMH behandelt wurden, häufiger ein besseres klinisches Ergebnis nach drei Monaten (RR 1,37; 95% CI 1,02–1,83). Drei schwere extrakranielle Blutungskomplikationen traten bei den Patienten auf, die mit UFH behandelt wurden. In der Gruppe der mit NMH behandelten Patienten trat keine Blutung auf. Diese Studie wies jedoch einige methodische Schwächen auf, insbesondere waren weder die Behandlung noch die klinischen Endpunkte verblindet, und die Patienten, die mit UFH behandelt worden waren, waren beim Studieneinschluss klinisch schwerer betroffen. Auch war das Studienprotokoll zuvor nicht publiziert worden.

Die Ergebnisse einer nicht randomisierten prospektiven Observationsstudie ergaben ebenfalls, dass die Behandlung mit NMH mit einer besseren Wirksamkeit und weniger Blutungskomplikationen assoziiert sein könnte (adjustierte Odds Ratio [OR] für Tod und Behinderung 0,42; 95% CI 0,18–1,0), was insbesondere das Auftreten neuer intrakranieller Blutungen im Behandlungsverlauf betraf (adjustierte OR 0,29; 95% CI 0,07–1,3) (Coutinho et al., 2010).

Da die Behandlung mit NMH keinen intravenösen Zugang und keine regelmäßigen Laborkontrollen erfordert, ist sie auch in der praktischen Anwendung zu bevorzugen. Die europäische Leitlinie zur Therapie der zerebralen Sinusvenenthrombose empfiehlt daher ebenso wie die AWMF-S2-Therapieleitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren Venenthrombose und der Lungenembolie die Behandlung mit gewichtsadaptierten NMH (AWMF-Leitlinienregister 065/002; Ferro et al., 2017). Für extrazerebrale venöse Thrombosen und Lungenembolien zeigte sich in einer Metaanalyse, dass die Behandlung mit NMH mit einer signifikant niedrigeren Letalität (OR 0,62; 95% CI 0,46–0,84) und erheblich weniger schweren Blutungskomplikationen (OR 0,5; 95% CI 0,29–0,85) im Vergleich zu einer Behandlung mit UFH verbunden war.

Insgesamt ist die Qualität der Evidenz bezüglich des Vergleichs von NMH und UFH bei Patienten mit CVST jedoch niedrig, da die vorgestellte randomisierte Studie und die prospektive Observationsstudie mit einem hohen Risiko für einen Bias verbunden waren und eine systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse aus drei Studien (179 Patienten unter NMH, 352 Patienten unter UFH) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Mortalität sowie besseres funktionelles Ergebnis nachweisen konnte (Qureshi et al., 2017). Einen möglichen Vorteil hat UFH bei intensivpflichtigen Patienten mit eventuell kurzfristig erforderlicher operativer Intervention, da hier nach Beendigung der intravenösen Heparintherapie innerhalb von ein bis zwei Stunden eine Normalisierung der Gerinnung eintritt. Auch Patienten, die eine Kontraindikation für den Einsatz von NMH aufweisen (schwere Niereninsuffizienz), sollten mit UFH behandelt werden.

NMH führen wesentlich seltener zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II als unfraktionierte Heparine. Klinische Probleme mit Thrombozytenabfall und konsekutiven neuen Gefäßverschlüssen sind mit beiden Heparinarten nicht vor dem 5. und selten nach dem 14. Tag zu erwarten, sofern keine Vorbehandlung erfolgte. Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten deshalb bei einer Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen für 2 Wochen vorgenommen werden (AWMF-Leitlinienregister 065/002).

Septische bzw. infektiös bedingte CVST werden je nach zugrunde liegender Krankheit antibiotisch und ggf. operativ (z.B. Mastoiditis, Sinusitis) behandelt. Obwohl kontrollierte, prospektive Studien zur Frage der Antikoagulation bei der septischen CVST bislang fehlen, erscheint aus pathophysiologischen Gründen und vor dem Hintergrund der trotz antiinfektiöser Behandlung höheren Mortalität im Vergleich zur blanden Verlaufsform auch hier die Gabe von Antikoagulanzen nach dem gleichen Schema gerechtfertigt.

3.2 Orale Antikoagulation

Schlüsselfrage 9:

Verbessert bei Patienten mit CVST eine Langzeitantikoagulation > 6 Monate im Vergleich zu einer Kurzzeitantikoagulation < 6 Monate das klinische Ergebnis?

Empfehlung

Eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten kann für 3 bis 12 Monate gegeben werden zur Prävention einer Rezidiv-CVST und extrazerebraler venöser Thrombosen.

Prospektive Daten zur optimalen Dauer einer oralen Antikoagulation liegen nicht vor. Eine retrospektive Studie mit 706 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigte ein CVST-Rezidiv bei 4,4% und eine extrazerebrale venöse Thrombose bei 6,5% der Patienten mit einer Gesamtinzidenz für Rezidive von 23,6 auf 1000 Patientenjahre (95% CI 17,8–28,7) und 35,1 pro 1000 Patientenjahre (95% CI 27,7–44,4) nach Beendigung der oralen

Antikoagulation. Eine venöse Thromboembolie in der Vorgeschichte war der einzige signifikante Prädiktor für ein erneutes Rezidiv in der multivariaten Analyse.

In einer nicht randomisierten prospektiven Observationsstudie mit 624 CVST-Patienten ergab sich ein Risiko für ein CVST-Rezidiv von 2,2% sowie für eine extrazerebrale venöse Thromboembolie von 4,3%. Die Mehrzahl der Patienten war zum Zeitpunkt des Rezidivs antikoaguliert (58,3% für extrazerebrale Thrombosen und 64,3% für ein CVST-Rezidiv), wobei keine Informationen bezüglich der Intensität der Antikoagulation publiziert wurden. 63% der Rezidive traten im ersten Jahr nach dem Indexereignis auf. Zudem zeigte sich in dieser Observationsstudie ein stetiger Anstieg des kumulativen Risikos unabhängig von der Dauer der Antikoagulation (kumulative Inzidenz eines Rezidivs nach 3, 6 und 12 Monaten sowie nach 2 und 3 Jahren jeweils 0,2%, 0,9%, 1,7%, 2,3% und 5,7%). In einer weiteren Studie mit 145 Patienten (mittlere Therapiedauer der oralen Antikoagulation 12 Monate) betrug die Rezidiv-Rate nach Beendigung der oralen Antikoagulation für alle venösen Thrombosen 2,03 pro 100 Personenjahre sowie 0,53 pro 100 Personenjahre für eine CVST.

In Ermangelung klarer Evidenz empfiehlt die aktuelle europäische Leitlinie eine Behandlungsdauer zwischen 3 und 12 Monaten und eine langfristige Antikoagulation unter regelmäßiger Nutzen-Risiko-Bewertung nur bei einer zugrunde liegenden schwerwiegenden Thrombophilie (siehe Schlüsselfrage 11).

Schlüsselfrage 10:

Verbessert bei Patienten mit früherer CVST eine Langzeitantikoagulation > 6 Monate im Vergleich zur Kurzzeitantikoagulation < 6 Monate das Risiko für erneute venöse Thrombosen?

Zu dieser Frage liegen keine belastbaren Daten vor. Hier kann daher analog zu Patienten mit rezidivierenden extrazerebralen Thrombosen oder einer schwerwiegenden Thrombophilie (Antiphospholipid-Syndrom, homozygoter Prothrombin-G20210A-Mutation, homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C-, -S- oder Antithrombinmangel oder bei kombinierten Thrombophilien) unter regelmäßiger Nutzen-Risiko-Bewertung eine Langzeitantikoagulation durchgeführt werden.

Schlüsselfrage 11:

Verbessert bei Patienten mit CVST eine Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) gegenüber einer Antikoagulation mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) das klinische Ergebnis, inklusive Reduktion schwerer Blutungskomplikationen und rezidivierender venöser Thrombosen?

Empfehlung

Derzeit ist die Datenlage nicht ausreichend, um den Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren oder Thrombin-Inhibitoren) für die Behandlung von CVST-Patienten insbesondere in der akuten Phase zu empfehlen.

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) haben in großen Studien bei Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern oder tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten bei vergleichbarer Effektivität ein deutlich besseres Sicherheitsprofil aufgewiesen. Insbesondere bei Patienten mit nichtrheumatischem Vorhofflimmern konnte eine Reduktion intrakranieller Blutungen um 50% gezeigt werden. Daten zum Einsatz von DOAK bei Patienten mit CVST liegen nur kasuistisch oder im Rahmen kleiner Observationsstudien vor.

Ende 2017 wurde die Rekrutierung von 120 Patienten für eine internationale prospektive und randomisierte Vergleichsstudie zwischen Dabigatran und Warfarin (RE-SPECT-CVT) abgeschlossen. Überprüft werden soll der „klinische Nettonutzen“ für einen kombinierten primären Endpunkt, der schwere Blutungen und das Auftreten intra- und extrazerebraler Thrombosen im Behandlungszeitraum von 6 Monaten beinhaltet.

3.3 Thrombolyse

Das invasive Verfahren nutzt eine langsame Fibrinolysebehandlung des Thrombus von arterieller Seite über einen Mikrokatheter, ggf. in Kombination mit transvenöser mechanischer Rekanalisation, z.B. mittels eines Absaugkatheters.

Schlüsselfrage 12:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST eine Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation das klinische Ergebnis?

Empfehlung

Derzeit kann keine generelle Empfehlung für eine Thrombolyse bei Patienten mit CVST abgegeben werden.

Eine randomisierte Studie (TO-ACT), bei der Patienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis mit einer endovaskulären Thrombolyse oder einer therapeutischen Antikoagulation behandelt werden, wurde vorzeitig beendet und zeigte nach ersten Mitteilungen keinen Vorteil der invasiven Behandlung. Die bisher publizierten Daten zur Thrombolyse beruhen auf kleinen retrospektiven und unkontrollierten Fallserien. Ein systematischer Review der vorhandenen Evidenz zur Thrombolyse zeigte eine Inzidenz von

schweren Blutungskomplikationen von 9,8% (95% CI 5,3–15,6%) (Dentali et al., 2010). Symptomatische intrakranielle Blutungen traten bei 7,6% auf, und die Mortalität lag bei 9,2%. Die postinterventionellen Rekanalisationsraten (partiell oder komplett mit mechanischer Thrombektomie) wurden mit 95% angegeben.

Damit weist die Thrombolyse allein oder in Kombination mit einer Thrombektomie zwar hohe Rekanalisationsraten auf, ist jedoch insgesamt mit höheren Blutungskomplikationen assoziiert, ohne dass bisher ein verbessertes klinisches Ergebnis gezeigt werden konnte. Patienten mit einer CVST, die ein niedriges Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis aufweisen, sind daher vermutlich keine geeigneten Kandidaten für eine Thrombolyse. Auch Patienten mit großen raumfordernden hämorrhagischen Infarkten profitieren wahrscheinlich nicht von einer thrombolytischen Therapie, da eine Größenzunahme der Blutung den Prozess der drohenden Einklemmung beschleunigen kann. Hier sollte auf die Ergebnisse der TO-ACT-Studie gewartet werden, die sich explizit auf Patienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis fokussiert.

Bei den übrigen Patienten, die sich unter Best Medical Therapy verschlechtern, kann in Einzelfällen eine endovaskuläre Rekanalisation in einem spezialisierten Zentrum erwogen werden.

3.4 Hirndrucktherapie

Obwohl bei bis zu 50% aller Patienten mit zerebraler Sinus-/Venenthrombose in der Bildgebung ein Hirnödem nachweisbar ist, sind spezifische hirndrucksenkende Maßnahmen nur in einer geringen Anzahl der Fälle notwendig.

Schlüsselfrage 13:

Verbessert bei Patienten mit *akuter* CVST und Hirndruckzeichen eine Lumbalpunktion (LP) das klinische Ergebnis?

Es gibt keine kontrollierten Studien zur Evaluation des Effektes einer LP auf Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung bei Patienten mit akuter CVST, weshalb hierzu keine speziellen Empfehlungen möglich sind. Eine diagnostische oder therapeutische LP bei akuter CVST hatte im Rahmen der International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ICVST) keinen Einfluss auf das akute oder mittelfristige klinische Ergebnis (Ferro et al., 2017). Bei Patienten mit klinischen Symptomen einer intrakraniellen Druckerhöhung, die nicht auf eine Hämorrhagie oder einen Stauungsinfarkt zurückzuführen sind, stellt die therapeutische LP vermutlich eine sichere Methode mit potenziell günstigem Effekt auf Kopfschmerz und bei drohendem Visusverlust dar. Hierzu können ggf. wiederholte Punktionen erforderlich sein.

Die beste Hirndruckbehandlung ist eine ausreichende Antikoagulation, da hier der venöse Abfluss verbessert wird, was zu einer Reduktion des intrakraniellen Drucks führt. Eine Volumenrestriktion zur Hirndrucksenkung ist zu vermeiden.

Schlüsselfrage 14:

Verbessert bei Patienten mit früherer CVST und Hirndruckzeichen eine Lumbalpunktion Kopfschmerzen oder Sehstörungen?

Es gibt keine Studien zur Evaluation des Effektes einer LP auf Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung bei Patienten mit früherer CVST, weshalb hierzu keine speziellen Empfehlungen möglich sind. Klinische Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung können der einzige Hinweis auf eine (chronische) CVST sein, weshalb auch bei Patienten mit sog. Pseudotumor cerebri (PC) bzw. idiopathischer intrakranieller Hypertension eine venöse Abflussstörung ausgeschlossen werden muss. Da sich die Behandlung bei PC und symptomatischem PC nicht prinzipiell unterscheidet, ist eine (ggf. wiederholte) LP zur Verbesserung von Kopfschmerz und/oder Sehstörungen auch bei symptomatischem PC infolge einer früheren bzw. chronischen CVST zu empfehlen.

Schlüsselfrage 15:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST und Hirndruckzeichen eine Therapie mit Carboanhydrasehemmern das klinische Ergebnis?

Schlüsselfrage 16:

Verbessert bei Patienten mit früherer CVST und Hirndruckzeichen eine Therapie mit Carboanhydrasehemmern Kopfschmerzen oder Sehstörungen?

Carboanhydrasehemmer sollten aufgrund fehlender Evidenz zur Behandlung von Hirndruckzeichen bei akuter CVST nicht gegeben werden. Bei Patienten mit früherer CVST und isolierten Hirndruckzeichen in Form von Kopfschmerzen oder Sehstörungen ist mangels Evidenz keine Empfehlung möglich.

Eine systematische Literaturrecherche i.R. der Europäischen CVST-Leitlinie fand keine Studien zur Wirksamkeit von Carboanhydrasehemmern in Bezug auf die Prognose, Kopfschmerzen oder Sehstörungen bei Patienten mit CVST (Ferro et al., 2017).

Die Erfahrung mit Carboanhydrasehemmern bei idiopathischem Pseudotumor cerebri kann aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie nicht auf Patienten mit früherer CVST übertragen werden.

Schlüsselfrage 17:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST und Hirndruckzeichen eine Therapie mit Steroiden das klinische Ergebnis? Verbessert bei Patienten mit akuter CVST aufgrund entzündlicher Erkrankungen (z.B. M. Behçet) eine Therapie mit Steroiden das klinische Ergebnis?

Steroide sollen aufgrund ihrer prothrombotischen Wirkungen und ihrer fehlenden Wirksamkeit nicht gegeben werden. Ausnahmen sind Patienten mit CVST aufgrund auto-immunentzündlicher Erkrankungen wie z.B. M. Behçet oder systemischer Lupus erythematodes.

Lediglich eine nichtrandomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Steroiden in Patienten mit CVST und fand keinen Unterschied in Bezug auf das klinische Ergebnis. Patienten mit Parenchymläsionen hatten in dieser Studie unter Steroiden ein schlechteres klinisches Ergebnis (Canhao et al., 2008). Zu CVST bei M. Behçet oder systemischem Lupus erythematodes existieren Fallserien, welche auf ein gutes Behandlungsergebnis hinweisen (Aguar de Sousa et al., 2011; Vidailhet et al., 1990). Steroide werden bei Patienten mit duraler Sinusthrombose aufgrund eines M. Behçet von der European League Against Rheumatism (EULAR) empfohlen (Hatemi et al., 2008).

Schlüsselfrage 18:

Verbessert bei Patienten mit akuter oder subakuter CVST und Parenchymläsion(en) mit drohender Einklemmung eine Shuntanlage (ohne weitere chirurgische Behandlung) das klinische Ergebnis?

Aufgrund unzureichender Evidenz zum Effekt einer ventrikulären Shuntanlage (ohne weitere chirurgische Intervention) bei Patienten mit akuter oder subakuter CVST und einer Parenchymläsion mit drohender Einklemmung kann ein solcher Eingriff derzeit nicht empfohlen werden.

Schlüsselfrage 19:

Verbessert bei Patienten mit akuter oder subakuter CVST und Hydrozephalus eine Shuntanlage (ohne andere chirurgische Behandlung) das klinische Ergebnis?

Aufgrund unzureichender Evidenz zum Effekt einer ventrikulären Shuntanlage (ohne weitere chirurgische Intervention) bei Patienten mit akuter oder subakuter CVST und Hydrozephalus sind diesbezüglich keine generellen Empfehlungen möglich. Da kein Druckgradient zwischen den Ventrikeln und der Hirnoberfläche entsteht, ist ein Hydrozephalus bei CVST eher selten und meist die Folge einer mechanischen Verlegung, z.B. bei bilateralem Thalamusödem bzw. einer Schwellung in der hinteren Schädelgrube oder Komplikation einer ventrikulären Einblutung. In solchen Einzelfällen kann die Anlage einer Liquordrainage erforderlich sein. Inwieweit hierdurch das klinische Ergebnis beeinflusst wird, ist nicht geklärt, da in der Literatur nur kleinere Fallserien hierzu vorliegen.

Schlüsselfrage 20:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST und Parenchymläsion(en) mit drohender Einklemmung eine dekompressive Operation (Hemikraniektomie und/oder Hämatomausräumung) im Vergleich zur konservativen Behandlung das klinische Ergebnis?

Empfehlung

Trotz der insgesamt geringen Evidenz wird die operative Dekompression bei Patienten mit CVST, Läsionen des Parenchyms (Stauungsödem und/oder Hämorrhagie) und drohender Einklemmung zur Verhinderung von Todesfällen empfohlen.

Hierzu liegen weder aktuell noch absehbar randomisierte Studien vor, jedoch mehrere und teils kontrollierte Fallserien sowie Reviews (Ferro et al., 2011; Mahale et al., 2017; Rajan Vivakaran et al., 2012; Raza et al., 2014; Theaudin et al., 2010; Zuurbier et al., 2012). Auch wenn die Fallzahlen insgesamt klein sind, deuten die Ergebnisse übereinstimmend darauf hin, dass sich bei drohender Einklemmung mittels operativer Dekompression Todesfälle verhindern lassen, ohne gleichzeitig zu einer Zunahme des Anteils schwerstbehinderter Patienten zu führen. Zudem werden einige Fälle berichtet, bei denen trotz fortgeschrittener klinischer Herniationszeichen ein funktionell gutes Ergebnis resultierte.

3.5 Antikonvulsive Therapie

Schlüsselfrage 21:

Verbessern Antikonvulsiva bei Patienten mit akuter oder kürzlicher CVST das klinische Outcome?

Schlüsselfrage 22:

Verhindert eine Behandlung mit Antikonvulsiva bei Patienten mit akuter oder kürzlicher CVST epileptische Anfälle?

Empfehlung

Eine medikamentöse antiepileptische Behandlung sollte nur bei Patienten mit CVST nach stattgehabtem epileptischem Anfall gegeben werden, um erneute epileptische Anfälle zu vermeiden.

Epileptische Anfälle treten bei 40–50% der Patienten mit zerebralen Sinus-/Venenthrombosen auf und können zu einer abrupten und anhaltenden klinischen Verschlechterung führen (Ferro et al., 2008; Masuhr et al., 2006). Insbesondere Patienten mit kortikalen Venenthrombosen, motorischen und/oder sensiblen Defiziten und hämorrhagischen Infarkten sind bezüglich des Auftretens von frühen epileptischen Anfällen besonders gefährdet (Ferro et al., 2003).

Epileptische Anfälle als Erstsymptom und frühe epileptische Anfälle wurden in mehreren Fallserien mit akutem Tod bzw. einem hohen Risiko für einen Status epilepticus in Zusammenhang gebracht (Ferro et al., 2003; Kalita et al., 2012; Korathanakhun et al., 2014; Masuhr et al., 2006; Stolz et al., 2005). Abgesehen von einer großen Fallserie bei Kindern (deVeber et al., 2001) konnten frühe Anfälle nicht als unabhängiger Prädiktor für ein langfristiges schlechtes Outcome nachgewiesen werden. Es existieren keine randomisierten Studien zur Primär- oder Sekundärprävention von epileptischen Anfällen bei Patienten mit CVST. In einer prospektiven Observationsstudie konnte eine frühe antiepileptische Therapie bei Patienten mit CVST und supratentoriellen Läsionen nach einem epileptischen Anfall als klinisches Erstsymptom das Risiko eines weiteren epileptischen Anfalles drastisch (OR 0,006 95%CI 0,001–0,05) verringern (Ferro et al., 2008).

Zusammenfassend gibt es keine Evidenz für eine routinemäßige vorbeugende antiepileptische Behandlung bei CVST, diese kann allenfalls bei Patienten mit hohem Risiko von Anfällen als Einzelfallentscheidung erwogen werden. Die Dauer der antiepileptischen Behandlung ist unklar. Da das Risiko einer persistierenden Epilepsie als gering angenommen wird, wird eine Behandlungsdauer von 3–6 Monaten empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko (kortikalen Venenthrombosen, motorischen und/oder sensiblen Defiziten und hämorrhagischen Infarkten) auch bis zu 12 Monaten.

3.6 Rezidivprophylaxe in der Schwangerschaft

Schlüsselfrage 23:

Verbessert eine Behandlung mit Antikoagulanzen bei Schwangeren und kürzlich entbundenen Frauen mit CVST das klinische Ergebnis für Mutter und Fötus?

Empfehlung

Wir schlagen den Einsatz von subkutan verabreichten LMWH zur Behandlung der CVST in der Schwangerschaft und im Wochenbett vor.

Es gibt keine kontrollierten randomisierten Therapiestudien zur Thematik „CVST in Schwangerschaft und Wochenbett“. Die Literaturrecherche der europäischen Leitlinie (Ferro et al., 2017) kommt aufgrund des Sicherheits- und Effektivitätsprofils der LMWHs (diese sind nicht plazentagängig) zu der Empfehlung, LMWH bei CVST in der Schwangerschaft und im Wochenbett bis 6 Wochen postpartal in Analogie zu nicht schwangeren Frauen einzusetzen. Diese Antikoagulation sollte rund um die Geburt (Spontangeburt, Sectio, Anlage Periduralanästhesie etc.) durch ein Expertenteam gesteuert und überwacht werden. Im Gegensatz dazu werden während der Schwangerschaft die plazentagängigen VKA und DOAK aktuell nicht empfohlen. Im Wochenbett kann anstelle von LMWH auch Warfarin verabreicht werden (geht nur in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über).

Schlüsselfrage 24:

Erhöht die Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva das Risiko für eine erneute CVST oder venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) bei Frauen mit früherer CVST?

Empfehlung

Frauen mit früherer CVST im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Wochenbett oder oraler Kontrazeption sollten auf eine Weiterführung oder den Neubeginn einer oralen Kontrazeption verzichten.

Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöht das relative Risiko, erneut eine CVST zu erleiden, um den Faktor 7,6, wobei diese Assoziation für die Entstehung eines CVST-Rezidivs stärker zu bewerten ist als für ein erneutes Auftreten eines VTE (Ferro et al., 2017). Dieses erhöhte Rezidivrisiko betrifft auch neuere östrogenhaltige Präparate, wobei eine separate Analyse zur Anwendung von Progesteron-Monopräparaten aussteht. Aus diesen Gründen sollten Frauen mit Z.n. CVST über die Möglichkeit eines CVST-Rezidivs unter erneuter Einnahme einer hormonellen Kontrazeption informiert werden.

Schlüsselfrage 25:

Bei Frauen mit früherer CVST, erhöhen spätere Schwangerschaften das Risiko für eine erneute CVST oder andere venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) (tiefe Thrombose der unteren oder oberen Extremitäten, Lungenembolie, Abdominal- oder Beckenvenenthrombose) und für einen ungünstigen Verlauf der Schwangerschaft?

Empfehlung

Das Risiko einer erneuten CVST in Schwangerschaft und Wochenbett ist wahrscheinlich erhöht, wenn die erste Episode ebenfalls im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Wochenbett oder oraler Kontrazeption aufgetreten ist. Bei der Beratung über eine geplante Schwangerschaft sollte dies berücksichtigt werden.

Zu dieser Fragestellung gibt es keine randomisierten/kontrollierten Studien. Im Vergleich zu Gesunden ohne vorherige CVST haben Frauen mit Z.n. CVST in einer Schwangerschaft ein niedriges absolutes Risiko von 9/1000, erneut eine CVST zu erleiden (Aguiar de Sousa et al., 2016). Das Risiko des Auftretens eines anderweitigen VTE in der Schwangerschaft wurde in diesem systematischen Review mit 27/1000 Schwangerschaften angegeben. Die gleiche Arbeit kommt zu dem Schluss, dass eine frühere CVST keinen Risikofaktor für das Auftreten von Spontanaborten darstellt. Frauen mit Z.n. CVST sollten daher 1) über das niedrige Rezidivrisiko, erneut an einer CVST in einer Folgeschwangerschaft zu erkranken, und 2) über die fehlende Assoziation zum Auftreten von Spontanaborten aufgeklärt werden.

Schlüsselfrage 26:

Bei schwangeren Frauen mit früherer CVST, verbessert eine antithrombotische Behandlung das Risiko für thromboembolische Ereignisse oder den Verlauf der Schwangerschaft?

Empfehlung

Frauen mit früherer CVST ohne Kontraindikationen für die Anwendung von LMWH sollten in einer erneuten Schwangerschaft/Wochenbett eine LMWH-Prophylaxe erhalten.

Diese Fragestellung konnte bisher in dem systematischen Review aus 13 Beobachtungsstudien nicht klar beantwortet werden (Aguilar de Sousa et al., 2016), daher werden die Empfehlungen in Analogie zum Auftreten früherer venöser Thrombosereignisse (VTE) bei Frauen abgeleitet (Bain et al., 2014). In diesem Review wird der Einsatz einer antithrombotischen Thromboseprophylaxe ohne Auftreten einer Blutungsgefährdung bei Z.n. VTE in einer nachfolgenden Schwangerschaft als positiver Trend beschrieben. Unsere schwachen Empfehlungen lauten daher, dass Frauen mit früherer CVST ohne Kontraindikation für eine prophylaktische oder therapeutische LMWH-Applikation in einer erneuten Schwangerschaft und im Wochenbett eine subkutan zu verabreichende LMWH-Prophylaxe erhalten sollten.

3.7 Rezidivprophylaxe in anderen Risikosituationen

Kinder und Jugendliche, die bereits eine CVST erlitten haben, sollten in Risikosituationen, wie z.B. bei einer Immobilisierung > 4 Tage, Erkrankungen aus dem rheumatischen und onkologischen Formenkreis, erneuter Exposition von E. coli, Asparaginase und Steroiden, Anlage zentraler Venenkatheter, Flugreisen > 4 Stunden eine Thromboembolieprophylaxe mit gewichtsadaptiertem, niedermolekularem Heparin erhalten (Monagle et al., 2008).

Für Erwachsene mit vorausgehender CVST gilt die entsprechende Empfehlung der aktuellen AWMF-S3-Leitlinien zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie für die Gruppe mit hohem venösem Thromboembolierisiko, d.h., in Risikosituationen sollte eine medikamentöse Prophylaxe mit einem Antikoagulans durchgeführt werden (AWMF-Leitlinienregister 003/001).

4 Versorgungskoordination

Die initiale Diagnostik und Akuttherapie werden in der Regel stationär durchgeführt. Nach klinischer Stabilisierung und Beendigung einer intravenösen Heparinisierung erfolgt eine ambulante Weiterbehandlung mit Kontrolle der Gerinnungswerte sowie Verlaufskontrolle der Rekanalisierung mittels zerebraler Bildgebung.

5 Redaktionskomitee

Dr. Susanne Holzhauer, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

PD Dr. Michael Knoflach, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

PD Dr. Hans-Christian Koennecke, Klinik für Neurologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

Prof. Dr. Tobias Kurth, Institut für Public Health, Charité Universitätsmedizin, Berlin

PD Dr. Florian Masuhr, Abteilung für Neurologie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin

PD Dr. Marie-Luise Mono, Abteilung für Neurologie, Stadtspital Triemli, Zürich

Dr. Thomas Niederstadt, Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. Ulrike Nowak-Göttl, Gerinnungszentrum UKSH (Campus Kiel und Lübeck), Institut für Klinische Chemie, Kiel

Prof. Dr. Sebastian M. Schellong, Medizinische Klinik 2, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden

Prof. Dr. Christian Weimar, Neurologische Universitätsklinik Essen

Federführend:

Prof. Dr. Tobias Kurth, Institut für Public Health, Charité Universitätsmedizin, Berlin

Prof. Dr. Christian Weimar, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Fax: 0201/7235919. E-Mail: christian.weimar@uk-essen.de

Für Österreich: PD Dr. Michael Knoflach, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Für die Schweiz: PD Dr. Marie-Luise Mono, Abteilung für Neurologie, Stadtspital Triemli, Zürich

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

6 Literatur

- [Agid R, Shelef I, Scott JN, Farb RI Imaging of the intracranial venous system. *Neurologist* 2008;14:12-22.
- [Aguiar de Sousa D, Canhao P, Ferro JM Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Stroke* 2016;47:713-718.
- [Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: a systematic review. *J Neurol* 2011;258:719-727.
- [Alons IM, Jellema K, Wermer MJ, Algra A D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol* 2015;15:118.
- [Alper F, Kantarci M, Dane S, Gumustekin K, Onbas O, et al. Importance of anatomical asymmetries of transverse sinuses: an MR venographic study. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:236-239.
- [AWMF-Leitlinienregister 003/001. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Stand: 15.10.2015, gültig bis 14.10.2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>.
- [AWMF-Leitlinienregister 065/002. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Stand: 10.10.2015, gültig bis 09.10.2020. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html
- [Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD001689.
- [Canhao P, Cortesao A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke* 2008;39:105-110.
- [Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010;41:2575-2580.
- [de Bruijn SF, Stam J Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.
- [Dentali F, Ageno W, Rumi E, Casetti I, Poli D, et al. Cerebral venous thrombosis and myeloproliferative neoplasms: results from two large databases. *Thromb Res* 2014;134:41-43.
- [Dentali F, Poli D, Scoditti U, Di Minno MN, De Stefano V, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost* 2012a;10:1297-1302.
- [Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *J Thromb Haemost* 2010;104:1055-1062.
- [Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012b;10:582-589.

- [deVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-423.
- [Eichinger S Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes. *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1:S12-17.
- [Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
- [Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, Coutinho JM, Crassard I, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017;24:1203-1213.
- [Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008;39:1152-1158.
- [Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G, et al. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:78-83.
- [Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011;42:2825-2831.
- [Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD, Jr., Karnicki K, Grill D, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006;67:814-819.
- [Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
- [Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, Maintz C, Hanel M, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* 2016;9:18.
- [Kalita J, Chandra S, Misra UK Significance of seizure in cerebral venous sinus thrombosis. *Seizure* 2012;21:639-642.
- [Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007;6:595-603.
- [Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010;121:1838-1847.
- [Korathanakhun P, Sathirapanya P, Geater SL, Petpichetchian W Predictors of hospital outcome in patients with cerebral venous thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:2725-2729.
- [Lalive PH, de Moerloose P, Lovblad K, Sarasin FP, Mermillod B, et al. Is measurement of D-dimer useful in the diagnosis of cerebral venous thrombosis? *Neurology* 2003;61:1057-1060.

- [Lauw MN, Barco S, Coutinho JM, Middeldorp S Cerebral venous thrombosis and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:913-927.
- [Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shiple MF Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006;26 Suppl 1:S19-41; discussion S42-43.
- [Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Ikushima I, Shigematsu Y, et al. Normal structures in the intracranial dural sinuses: delineation with 3D contrast-enhanced magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo imaging sequence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1739-1746.
- [Linn J, Bruckmann H Cerebral Venous and Dural Sinus Thrombosis: State-of-the-Art Imaging. *Klin Neuroradiol* 2010; **Seitenzahl ?**
- [Mahale R, Mehta A, Varma RG, Hegde AS, Acharya PT, et al. Decompressive surgery in malignant cerebral venous sinus thrombosis: what predicts its outcome? *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:530-539.
- [Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, et al. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation* 2010;121:2740-2746.
- [Masuhr F, Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13:852-856.
- [Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2012;19:1030-1036.
- [Qu H, Yang M Early imaging characteristics of 62 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Exp Ther Med* 2013;5:233-236.
- [Qureshi A, Perera A Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2017;17:22-26.
- [Rajan Vivakaran TT, Srinivas D, Kulkarni GB, Somanna S The role of decompressive craniectomy in cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurosurg* 2012;117:738-744.
- [Raza E, Shamim MS, Wadiwala MF, Ahmed B, Kamal AK Decompressive surgery for malignant cerebral venous sinus thrombosis: a retrospective case series from Pakistan and comparative literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:e13-22.
- [Selim M, Fink J, Linfante I, Kumar S, Schlaug G, et al. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2002;59:1021-1026.
- [Stam J, de Bruijn S, deVeber G Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;CD002005.
- [Stolz E, Rahimi A, Gerriets T, Kraus J, Kaps M Cerebral venous thrombosis: an all or nothing disease? Prognostic factors and long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:99-107.

- [Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N, Allendorfer J, Pabst W, et al. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurol* 2011;11:69.
- [Theaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis? a series of 12 patients. *Stroke* 2010;41:727-731.
- [Urban PP, Muller-Forell W Clinical and neuroradiological spectrum of isolated cortical vein thrombosis. *J Neurol* 2005;252:1476-1481.
- [Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, Bousser MG, Brunet P Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990;21:1226-1231.
- [Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW, Kolbe M, Kaim A, et al. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:249-255.
- [Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008;118:1373-1382.
- [Zuurbier SM, Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA, van den Munckhof P, et al. Decompressive hemicraniectomy in severe cerebral venous thrombosis: a prospective case series. *J Neurol* 2012;259:1099-1105.



Impressum

© 2018 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefärzte), Prof. Dr. med. Claudio L. A. Bassetti (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl, PD Dr. med. Karla Eggert, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Gereon R. Fink, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Lars Timmermann, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller, Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen;
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Sonja van Eys, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538 München;
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt
Kontakt: leitlinien@dgn.org

Erstveröffentlichung: 05/2003

Überarbeitung von: 05/2018

Nächste Überprüfung geplant: 04/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online