

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Zerebrale Venen- und Sinusthrombose

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Christian Weimar, Essen

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnr.: 6.1

Vollständig überarbeitet: 24. Oktober 2023

Gültig bis: 23. Oktober 2028

Kapitel: Vaskuläre Erkrankungen

Zitierhinweis

Weimar C, Beyer-Westendorf J, Bohmann FO, Hahn G, Halimeh S, Holzhauer S, Kalka C, Linnemann B, Masuhr F, Knoflach M, Koennecke H-C, Mono M-L, Nowak-Göttl U, Schlamann M, Scherret E. Zerebrale Venen- und Sinusthrombose, S2k-Leitlinie, 2023; 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@bdh-klinik-elzach.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft e.V. (DSG)
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. (DGNR)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)
- Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e. V. (GTH)
- Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e. V. (GPR)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF)
- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Redaktionskomitee

- Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Medizinische Klinik I – Bereich Hämostaseologie, Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden (GTH)
- PD Dr. Ferdinand O. Bohmann, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt (DGN)
- Prof. Dr. Birgit Linnemann, Klinik für Kardiologie III – Angiologie, Universitätsmedizin Mainz (DGA)
- Dr. med. Gabriele Hahn, Bereich Kinderradiologie, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden (GPR)
- Dr. Susan Halimeh, Universitätsklinikum Essen, gerinnungszentrum rhein-ruhr, Duisburg (DGKJ)
- Dr. Susanne Holzhauer, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- PD Dr. Christoph Kalka, Zentrum für Gefäßmedizin, Aarau (Patientenvertreter)
- PD Dr. Michael Knoflach, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck (ÖGN, ÖGSF)
- PD Dr. Hans-Christian Koennecke, Klinik für Neurologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin (DSG)
- PD Dr. Florian Masuhr, Abteilung für Neurologie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin
- PD Dr. Marie-Luise Mono, Abteilung für Neurologie, Stadtspital Triemli, Zürich (SNG)
- Prof. Dr. Ulrike Nowak-Göttl, Gerinnungszentrum UKSH (Campus Kiel und Lübeck), Institut für Klinische Chemie, Kiel
- Dr. Elise Scherret, Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (DGN, Junge Neurologen)
- Prof. Dr. Marc Schlamann, Sektion Neuroradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum der Universität zu Köln (DGNR)

Federführend

Prof. Dr. Christian Weimar, Universitätsklinikum Essen, BDH Klinik Elzach (DGN)

02.02.2024 – Bitte beachten Sie:

Auf S. 17 wurde der Empfehlungskasten zur Schlüsselfrage 8 ergänzt.

Was gibt es Neues?

- Patienten mit einer zerebralen Venen-/Sinusthrombose (CVST) sollten in der Akutphase (instabile Klinik oder Überwachungspflicht) vorzugsweise mit NMH statt UFH behandelt werden.
- Patienten mit CVST sollten nach der Akutphase mit direkten oralen Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren oder Thrombin-Inhibitoren) behandelt werden.
- CVST, welche in den ersten Wochen nach SARS-CoV-2-Impfungen mit Vektor-Impfstoffen auftreten, können mit einer schweren Thrombozytopenie einhergehen, welche auf das Vorliegen einer prothrombotischen immunogenen Ursache hinweist (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia; VITT).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik

- Bei klinischem Verdacht auf eine CVST soll unverzüglich eine bildgebende Diagnostik erfolgen.
- 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 bei jüngeren Patienten sowie in der Schwangerschaft bevorzugt eingesetzt werden.
- Eine D-Dimer-Testung zum Ausschluss einer CVST kann nicht empfohlen werden und sollte daher nicht routinemäßig veranlasst werden.
- Ein Thrombophilie-Screening wird bei Patienten mit CVST nicht generell empfohlen. Dies kann bei jungen Patienten, bei spontaner CVST, bei Rezidivthrombose und/oder bei positiver Familienanamnese für venöse Thromboembolien erwogen werden, wenn sich aus dem Befund eine Änderung der Therapie ergibt.

Therapie

- Erwachsene Patienten mit CVST sollen in der Akutphase mit Heparin in einer therapeutischen Dosis behandelt werden, unabhängig davon, ob bereits eine intrakranielle Blutung vorliegt oder nicht.
- 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 in der Akutphase (instabile Klinik oder Überwachungspflicht) zu empfehlen.
- Bei Patienten, die sich unter ausreichender Antikoagulation verschlechtern, kann in Einzelfällen eine endovaskuläre Rekanalisation in einem neurointerventionellen Zentrum erwogen werden.
- 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.
- Im Anschluss an die Akutphase sollte eine orale Antikoagulation mit vorzugsweise direkten oralen Antikoagulanzen statt Vitamin-K-Antagonisten für 3 bis 12 Monate erfolgen zur Rekanalisation der CVST und zur Prävention von Rezidiv-CVST und extrazerebraler venöser Thrombosen.
- 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 nach aktuellem Wissensstand keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar.
- Frauen mit früherer CVST ohne Kontraindikationen für die Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) sollten in einer Schwangerschaft/im Wochenbett eine NMH-Prophylaxe erhalten.

Inhalt

1	Definition und Klassifikation.....	7
1.1	Begriffsdefinition	7
1.2	Klassifikation.....	7
1.3	Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt	7
2	Diagnostik.....	8
2.1	Computertomographie	8
2.2	Magnetresonanztomographie.....	9
2.3	Stellenwert der D-Dimere in der Diagnostik der CVST.....	9
2.4	Thrombosespezifische Ursachenabklärung	10
3	Therapie	15
3.1	Antikoagulation in der Akutphase	16
3.2	Orale Antikoagulation	18
3.3	Dauer der Antikoagulation.....	20
3.4	Thrombektomie und Thrombolyse	23
3.5	Hirndrucktherapie.....	24
3.6	Antikonvulsive Therapie	27
3.7	Bedeutung einer CVST für Kontrazeption und Schwangerschaft	28
3.8	Rezidivprophylaxe in anderen Risikosituationen.....	32
4	Versorgungskoordination	32
5	Redaktionskomitee	32
	Literatur.....	34

1 Definition und Klassifikation

1.1 Begriffsdefinition

Thrombose der venösen Blutleiter im Gehirn mit Entwicklung einer venösen Abflussstörung

Verwendete Abkürzungen

APS	Antiphospholipidsyndrom
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie mit venöser Angiographie
CVST	zerebrale Venen-/Sinusthrombose
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 (CVST). Bei der septischen CVST stehen initial die Sanierung des Infektionsfokus sowie die antibiotische Behandlung im Vordergrund, worauf hier nicht näher eingegangen werden kann. Da die übrige Behandlung sich nicht von der der aseptischen CVST unterscheidet, wird auf die septische CVST nicht separat eingegangen.

1.3 Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Epidemiologie, Differenzialdiagnosen, Komorbiditäten

2 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine CVST ist eine zerebrale Bildgebung die wichtigste diagnoseweisende Untersuchung.

Schlüsselfrage 1:

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

Empfehlung	Modifiziert 2023
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 bei jüngeren Patienten sowie in der Schwangerschaft bevorzugt eingesetzt werden.	
Konsensstärke: <i>Konsens</i> 93,3 %	

Eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist nur noch dann indiziert, wenn die anderen bildgebenden Verfahren keine kongruenten Befunde liefern. 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, kontrastmittelangehobene CTA sollte mit einer Schichtdicke von 1–1,5 mm in der venösen Phase des Kontrastmittelbolus durchgeführt werden. Die Analyse der Quellaufnahmen kann durch multiplanare Rekonstruktionen ergänzt werden (Linn and Bruckmann 2010).

2.2 Magnetresonanztomographie

Bei Verdacht auf eine CVST sollte die MRT in Kombination mit einer MRA durchgeführt werden (Agid et al. 2008). Eine native MRT schließt eine CVST nicht aus. Die Interpretation der MRT ist komplex, 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 (i.S. eines flowvoid), 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 (Sadik et al. 2022; Dmytriw et al. 2018). Hiermit lassen sich neben den verschlossenen Sinus auch einzelne thrombosierte Venen als hypointense Strukturen darstellen (Linn and Bruckmann 2010). Nach Kontrastmittelgabe ist die Kontrastmittelaussparung im thrombosierten Sinus ähnlich wie in der CT-Angiographie 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 Flusssignal gedeutet werden. In Zweifelsfällen kann eine Phasenkontrastangiographie weiterhelfen. Bei dieser ist jedoch zu beachten, dass eine hohe Anfälligkeit für pulsatilen Fluss besteht. Die Abhängigkeit der Signalintensität von der Flussgeschwindigkeit kann zu diagnostischen Problemen führen, sodass zur Detektion langsamen Flusses ggf. das Velocity Encoding angepasst werden muss.

2.3 Stellenwert der D-Dimere in der Diagnostik der CVST

Schlüsselfrage 4:

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

Empfehlung	Neu 2023
Eine D-Dimer-Testung zum Ausschluss einer CVST kann nicht empfohlen werden und sollte daher nicht routinemäßig veranlasst werden.	
Lediglich bei ausgewählten Fällen (geringe klinische Wahrscheinlichkeit bei lediglich isoliertem Kopfschmerz, fehlenden neurologischen Symptomen und Symptombdauer < 30 Tage) haben negative D-Dimere einen hinreichend zuverlässigen negativen prädiktiven Wert, der den Verzicht auf eine Schnittbildgebung rechtfertigen kann.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

D-Dimere sind Biomarker, die das Ausmaß der Fibrinbildung und des Fibrinabbaus im Körper widerspiegeln. Als Fibrinolyseprodukte sind sie Indikatoren für eine erhöhte Fibrinolyseaktivität, die meist als Folge einer vorherigen Aktivierung der Gerinnungskaskade auftritt.

Der Wert der Testung der D-Dimere im diagnostischen Ablauf bei Verdacht auf eine CVST 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; Smith and Kumar 2018).

Nachweis erhöhter D-Dimere

Aufgrund der geringen Spezifität ist der Nachweis erhöhter D-Dimere nicht beweisend für das Vorliegen einer CVST und kann daher die Durchführung einer Schnittbildgebung nicht ersetzen.

Nachweis normwertiger D-Dimere

Demgegenüber kann bei ausgewählten Patienten mit einer vergleichsweise niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit für eine CVST der Nachweis normwertiger D-Dimere einen hohen negativen prädiktiven Wert haben. So konnte für Patienten mit isolierten Kopfschmerzen, Symptombeginn < 30 Tage und ansonsten unauffälliger neurologischer Untersuchung gezeigt werden, dass eine CVST bei negativen D-Dimeren mit einer Sicherheit von > 95 % ausgeschlossen werden kann (Lalive et al. 2003; Alons et al. 2015; Dentali, Squizzato et al. 2012; Smith and Kumar 2018).

Der negative prädiktive Wert und damit die Sicherheit eines CVST-Ausschlusses allein auf Basis normwertiger D-Dimere sinkt aber beträchtlich, wenn nur eine geringe Thrombusausdehnung vorliegt oder bereits ältere Thrombusanteile vorliegen. So war in diesen Studien das Risiko falsch negativer D-Dimere vergleichsweise hoch bei Patienten mit (i) Thromben in einzelnen Kortikalvenen oder (ii) seit mehr als 30 Tagen bestehender Beschwerdesymptomatik.

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 exakt zu ermitteln. Dies wäre für eine systematische Verwendung des D-Dimer-Tests als Filter zur Reduktion unnötiger Schnittbildgebung 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	Neu 2023
Ein generelles Thrombophilie-Screening mit dem Ziel der Reduktion der Mortalität oder zur Verbesserung des funktionellen Ergebnisses kann nicht empfohlen werden.	
In Analogie zum Vorgehen bei tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie kann die Kenntnis einer Thrombophilie die Entscheidung über die Art und Dauer einer Antikoagulation im Einzelfall beeinflussen und sollte daher vorzugsweise bei jungen Patienten, bei spontaner CVST, bei Rezidivthrombose und/oder bei positiver Familienanamnese für venöse Thromboembolien erwogen werden, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen.	
Konsensstärke: <i>Konsens</i> 93,3 %	

Bei Personen mit hereditärer oder erworbener Thrombophilie ist das Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien erhöht. Die Prävalenz für thrombophile Gerinnungsstörungen ist bei VTE-Patienten höher als in der gesunden Normalbevölkerung. Dies gilt auch für die CVST. Mindestens einer der etablierten monogenetischen thrombophilen Risikofaktoren oder ein Antiphospholipidsyndrom (APS) lässt sich bei etwa 25–40 % der CVST-Patienten finden (Tab. 1) (Ferro et al. 2004; Duman et al. 2017). Das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-G20210A-Mutation, hereditärer Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S) oder eines APS erhöht nachweislich das Risiko für eine Erst-CVST (Lauw et al. 2013; Marjot et al. 2011).

Trotz dieser Assoziation gibt es keine prospektiven Studiendaten, die zeigen, dass die Kenntnis einer Thrombophilie einen Einfluss auf die Prognose nach CVST hat. Eine Reduktion der Mortalität oder eine Verbesserung des funktionellen Ergebnisses wurde bislang nicht nachgewiesen. Eine aktuelle prospektive Beobachtungsstudie konnte weder für das funktionelle noch für das MR-tomographische Ergebnis einen Unterschied detektieren (Gill, Dhull and Bhardwaj 2022).

Ob Patienten mit CVST und Thrombophilie ein erhöhtes Risiko für ein CVST-Rezidiv oder ein VTE haben, ist bislang nicht ausreichend untersucht (Lauw et al. 2013). Eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie, in der 145 CVST-Patienten über einen Verlauf von bis zu 6 Jahren nachverfolgt wurden, fand allerdings ein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko für Patienten mit schwerer Thrombophilie, d.h. einem Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S, Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern oder kombinierter Thrombophilie ($HR_{adj} 4,71$; 95 % CI 1,34–16,5) (Martinelli et al. 2010). Die betrachtete Fallzahl war klein und die Thrombophilien wurden lediglich nach schweren und milden Formen stratifiziert (Tab. 1).

In dieser Arbeit hatte der Nachweis der heterozygoten Formen einer Faktor-V-Leiden-Mutation oder einer Prothrombinmutation G20210A keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko.

Bei der Suche nach einer Thrombophilie im Nachgang einer manifesten CVST kann eine Thrombophilie zwar als prädisponierender Faktor für das Indexereignis identifiziert werden, hat aber meist keinen Einfluss auf die Therapie, weswegen ein Thrombophilie-Screening in der Phase der Initial- und Erhaltungstherapie in der Regel entbehrlich ist. Wichtige Ausnahmen stellen der Nachweis eines APS oder eines Antithrombin-Mangels dar. Hier können sich Auswirkungen auf die Wahl des Antikoagulans ergeben (Linnemann et al. 2023)

Für die Beantwortung der Frage, wie lange eine Antikoagulation angestrebt werden soll, kann ein Thrombophilie-Screening sinnvoll sein. Insbesondere in Situationen, in denen das Rezidivrisiko nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden kann, sollte die Kenntnis einer hereditären Thrombophilie in die Nutzen-Risiko-Abwägung und Entscheidung für oder gegen eine dauerhafte Sekundärprophylaxe einbezogen werden. So sollte insbesondere bei jungen Patienten, spontaner CVST, Rezidivthrombose oder bei positiver Familienanamnese für VTE-Ereignisse an das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie gedacht werden.

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, sollte Gerinnungsdiagnostik nur von Ärzten mit hämostaseologischer Expertise durchgeführt werden. Auch ist zu beachten, dass bei genetischen

Tests laut deutschem Gendiagnostikgesetz (GenDG) bzw. österreichischem oder Schweizer Gentechnikgesetz eine Aufklärung und fachspezifische Beratung erfolgen sollen.

Tab. 1: Klassische Thrombophilien und Prävalenz bei CVST-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung und unselektierten VTE-Patienten (Weih et al. 2000; Bombeli, Basic and Fehr 2002; Lussana et al. 2007; Lauw et al. 2013)

Thrombophilie	Prävalenz (%)			Relatives Risiko (95 % Konfidenzintervall)	
	Normal-bevölkerung	VTE-Patienten	CVST-Patienten	Erst-CVST	Rezidiv-VTE
Schwere Thrombophilie (high risk)					
Antiphospholipid-Syndrom	1–5	2–7	(?)	40,96 (2,36–709,9)	Schwere Thrombophilie: 4,13 (12,4–13,7)
Antithrombin-Mangel	0,02–0,2	1	1–2	3,75 (1,02–13,82)	
Protein-C-Mangel	0,2–0,4	3	2–5	8,35 (2,61–26,67)	
Protein-S-Mangel	0,03–0,1	2	1–4	6,45 (1,89–22,03)	
Faktor-V-Leiden-Mutation, homozygot	0,02	1,5	(?)	??	??
Prothrombin-G20210A-Mutation, homozygot	0,02	< 1	(?)	??	??
Milde Thrombophilie (low risk)					
Faktor-V-Leiden-Mutation, heterozygot	5	20	14–18	2,89 (2,10–3,97)	Milde Thrombophilie: 0,86 (0,23–3,23)
Prothrombin-G20210A-Mutation, heterozygot	2	6	7–12	6,05 (4,12–8,90)	

Schlüsselfrage 6:

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

Empfehlung	Modifiziert 2023
Ein systematisches Screening auf ein okkultes Malignom kann für Patienten mit CVST nicht empfohlen werden. Allerdings sollte eine aktuelle Episode ohne Trigger Anlass sein, die alters- und geschlechtsspezifischen Tumorstudien zu aktualisieren.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

Maligne Erkrankungen sind in mehreren Studien an verschiedenen Populationen als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten zerebraler Venenthrombosen herausgearbeitet worden (Xian et al. 2019). Dies gilt insbesondere für die Gruppe der myeloproliferativen Erkrankungen (Ferro and Infante 2021; Lim et al. 2016; Dentali et al. 2014). Die Prävalenz maligner Erkrankungen bei Patienten mit CVST ist allerdings gering (Riva and Ageno 2017). Randomisierte kontrollierte Studien, die den Stellenwert eines systematischen Tumor-Screenings bei Patienten mit CVST untersuchen, liegen nicht vor. Bislang konnten auch Studien zur erweiterten Umfelddiagnostik bei tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie keinen eindeutigen Nutzen eines erweiterten Tumorscreenings nachweisen (Linnemann et al. 2023). Da die frühzeitige Erkennung einer malignen Grunderkrankung aber durchaus sinnvoll ist, sollte eine CVST ohne eindeutige Triggerfaktoren zum Anlass genommen werden, zumindest die alters- und geschlechtsspezifischen Vorsorgeuntersuchungen zu aktualisieren (Tab. 2).

Tab. 2: Umfelddiagnostik zur Suche nach Tumorerkrankungen bei venösen Thromboembolien unklarer Ätiologie (Linnemann et al. 2023)

Empfehlungen für ein rationelles Tumor-Screening in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (in Anlehnung an die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der gesetzlichen Krankenversicherungen)			
Für alle Patienten empfohlen		<ul style="list-style-type: none"> Sorgfältige Anamnese inkl. Familienanamnese Komplette körperliche Untersuchung (inkl. Lymphknotenstatus und Untersuchung der Geschlechtsorgane) Labor: Blutbild und maschinelles Differentialblutbild, Na, K, Ca, CRP, ALT/AST, LDH, AP, Urinstatus Röntgen-Thorax in 2 E (sofern keine Schnittbildgebung wie CT/MRT oder PET-CT erfolgt (s.u.)) Abdomen-Sonografie 	
Altersabhängig zunehmendes Untersuchungsprogramm zur Krebsfrüherkennung	Alter	Männer	Frauen
	≥ 20 Jahre	-	<ul style="list-style-type: none"> Gynäkologische Abklärung: Gebärmutterhalsabstrich, Untersuchung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane
	≥ 35 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Hautkrebscreening 	<ul style="list-style-type: none"> Hautkrebscreening, (HPV-Testung im Rahmen der gynäkologischen Abklärung)
	≥ 45 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Digitale rektale Untersuchung mit Abtasten der Prostata (inkl. PSA), der regionären Lymphknoten und der äußeren Genitale 	
	≥ 50 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> Test auf okkultes Blut im Stuhl Darmspiegelung (Koloskopie) 	<ul style="list-style-type: none"> Test auf okkultes Blut im Stuhl Mammografie-Screening
	≥ 55 Jahre	-	<ul style="list-style-type: none"> Darmspiegelung (Koloskopie)
Fakultative bzw. weiterführende Diagnostik (in begründeten Verdachtsfällen)		<ul style="list-style-type: none"> Labor: z.B. Eiweißelektrophorese, spezifische Tumormarker Bildgebung: Sonografie von Schilddrüse und Lymphknoten, CT-Thorax (insbes. bei Rauchern), CT-Abdomen, ggf. PET-CT. 	

Auch wenn Studiendaten fehlen, die den Nutzen einer Umfelddiagnostik belegen, so ist es durchaus sinnvoll, bei jeder CVST die relevanten Risikofaktoren zu identifizieren, die mutmaßlich zum Thrombosegeschehen beigetragen haben, da dies Einfluss auf die Therapie und Sekundärprophylaxe haben kann. Zu den häufigsten Risikofaktoren bzw. Ursachen einer CVST zählen (Riva and Ageno 2017):

- Weibliches Geschlecht (75 % d.F.)
- Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (40–50 % aller Frauen mit CVST)
- Thrombophilie (34–40 %)
- Schwangerschaft (insbesondere im 3. Trimenon) und Wochenbettphase (10–20 %)
- Lokale Infektionen, z. B. Otitis, Mastoiditis, Sinusitis, Stomatitis, Zahnabszesse, Meningitis, Hirnabszess ($\approx 10\%$)
- JAK2V617F-Mutation (6–7 %)
- Myeloproliferative Erkrankung (4 %)
- Hormonersatztherapie (3–4 %)
- Zerebrale Neoplasien ($\approx 2\%$)
- Idiopathisch (10–20 %)

An weiteren selteneren Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten sind zu bedenken:

- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- Vakzin-induzierte prothrombotische immunogene Thrombozytopenie (VITT) (selten)
- Schwere Hyperhomocysteinämie
- Dysfibrinogenämie
- Malignome: Karzinome, Lymphome, Karzinoid, Leukämien
- Sichelzellanämie, hypochrome bzw. hämolytische Anämie
- Kollagenosen: Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom
- Vaskulitiden: Morbus Behçet, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; früher: Wegener-Granulomatose)
- Sarkoidose

Als sehr seltene Ursachen gelten:

- intrakranielle Hypotension (Liquorunterdrucksyndrom)
- lumbale Liquorpunktion: CVST können mit zeitlicher Verzögerung nach einer Liquorpunktion auftreten. In diesen Fällen nimmt im Gegensatz zum Liquorunterdrucksyndrom der Kopfschmerz in der Regel im Liegen zu.
- lokal: Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgische Operationen, mechanische Abflussbehinderung durch Tumore
- 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

Generalisierte infektiöse Erkrankungen:

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

Für Kinder mit CVST werden als Ursachen in der Literatur aufgeführt (Riva and Ageno 2017):

- Thrombophilie
- Dehydratation
- Perinatale Komplikationen
- Infektionen
- Solide Tumore
- Hämato-onkologische Erkrankungen

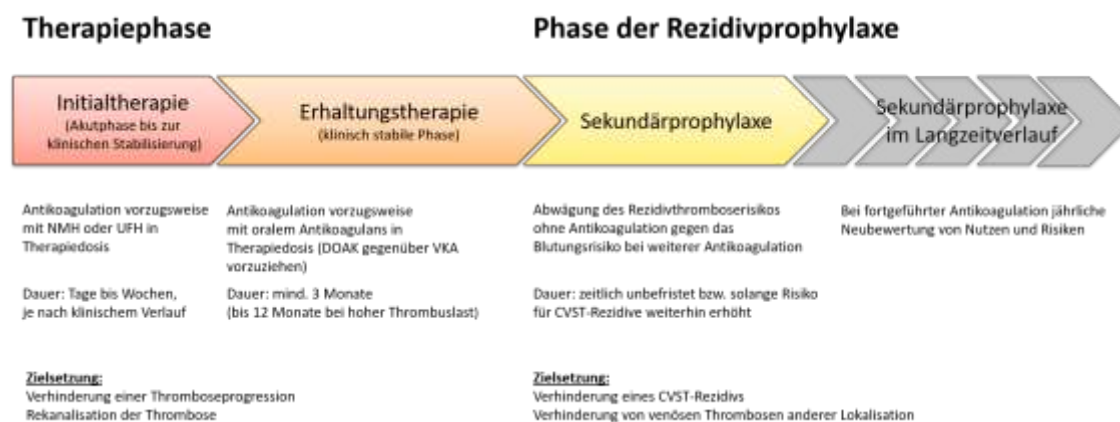
Bei Kindern und Jugendlichen mit venösen Thrombosen einschließlich zerebraler Sinus- und Venenthrombosen ist der Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation einer Thrombose bzw. thromboembolischen Rezidiven und angeborenen thrombophilen Risikofaktoren stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen (Kenet et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

3 Therapie

Die Einleitung einer Antikoagulationstherapie ist wesentlicher Bestandteil der Therapie einer CVST. 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.

Es ist inzwischen etabliert, bei der Antikoagulationstherapie von venösen Thrombosen 3 Therapiephasen zu unterscheiden (Abb. 1) (Linnemann et al. 2023). Die Therapie der CVST wird in der Regel mit einem parenteralen Antikoagulans eingeleitet (Initialphase), bevor auf die therapeutische Erhaltungsdosis, meist mit einem oralen Antikoagulans, umgestellt wird. Am Ende der Erhaltungstherapie wird die Therapie entweder beendet oder bei erhöhtem Rezidivrisiko zeitlich unbefristet eine Antikoagulation fortgeführt (Sekundärprophylaxe).

Abb. 1: Therapiephasen in der Behandlung der CVST



Während der Akutphase sollte die Behandlung unter Monitorbedingungen auf einer Stroke Unit (oder ggf. auch Intensivstation) 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. Aufgrund individueller Verläufe mit mehr oder weniger ausgeprägter neurologischer Symptomatik sowie unterschiedlichem Blutungs- und Rezidivrisiko ist die Akutphase zeitlich nicht definiert. Stabile oder oligosymptomatische (z. B. isolierte Kopfschmerz-) Patienten ohne Blutungsnachweis können dagegen im Rahmen der Erhaltungstherapie auf Normalstation oder primär auch ambulant behandelt werden.

3.1 Antikoagulation in der Akutphase

Schlüsselfrage 7:

Verbessert bei Patienten mit CVST in der Akutphase eine Antikoagulation im Vergleich zu keiner Antikoagulation das klinische Ergebnis?

Empfehlung	Modifiziert 2023
Patienten mit CVST sollen in der Akutphase mit Heparin in einer therapeutischen Dosis behandelt werden, unabhängig davon, ob bereits eine intrakranielle Blutung vorliegt oder nicht.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

Es existieren zwei randomisierte und placebokontrollierte klinische Studien, die insgesamt 79 erwachsene Patienten einschlossen (Einhaupl et al. 1991; de Bruijn and Stam 1999). Eingeschlossen waren auch Patienten mit CVST, die zum Zeitpunkt der Diagnose, also vor der Behandlung, Hirnblutungen oder hämorrhagische Infarkte aufwiesen (nämlich 25 % bzw. 49 %). In einer Metaanalyse dieser Studien zeigte sich, dass eine Antikoagulation mit unfractioniertem (UFH) oder niedermolekularem Heparin (NMH) 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) (Coutinho et al. 2011). 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.

Obwohl kontrollierte, prospektive Studien zur Frage der Antikoagulation bei der septischen CVST bislang fehlen, erscheint aus pathophysiologischen Gründen und vor dem Hintergrund der trotz antiinfektöser Behandlung höheren Mortalität im Vergleich zur blanden (nicht septischen) CVST auch hier die Gabe von Antikoagulanzen nach dem gleichen Schema gerechtfertigt.

Schlüsselfrage 8:

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

Empfehlung	Modifiziert 2023
Patienten mit einer CVST sollten in der Akutphase vorzugsweise mit NMH statt UFH behandelt werden.	
Vor anstehender operativer oder endovaskulärer Intervention oder bei Vorliegen von Kontraindikation für den Einsatz von NMH sollten in der Akutphase dagegen UFH bevorzugt werden.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

Eine randomisierte Studie verglich direkt NMH mit UFH 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 Beobachtungsstudie 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, da sie sich in Einzelstudien und Metaanalysen als effektiver und sicherer erwiesen hat als UFH (Erkens and Prins 2010; Garcia et al.

2012). Vorteile sind die einfachere Anwendung durch ein- oder zweimal tägliche subkutane Injektionen (Bhutia and Wong 2013), die fehlende Notwendigkeit von Laborkontrollen und Dosisadjustierung sowie ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Die europäische Leitlinie zur Therapie der CVST empfiehlt daher ebenso wie die AWMF-S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie die Behandlung mit gewichtsadaptiertem NMH (Ferro et al. 2017; Linnemann et al. 2023). Eine wesentliche Einschränkung der Anwendung von NMH besteht bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Insgesamt ist die Evidenz bezüglich des Vergleichs von NMH und UFH bei Patienten mit CVST jedoch niedrig. Die vorgestellte randomisierte Studie und die prospektive Beobachtungsstudie waren mit einem hohen Risiko für einen Bias verbunden und eine systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse aus drei Studien (179 Patienten unter NMH, 352 Patienten unter UFH) konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Mortalität oder funktionelles Ergebnis nachweisen (Qureshi and Perera 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.

Zum Einsatz direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) in der Akutphase einer CVST existieren bisher keine randomisierten Studien. Im Gegensatz zur Behandlung der VTE kann daher derzeit keine Empfehlung zu deren Einsatz in der Akutphase einer CVST gegeben werden. Stattdessen sollte erst eine klinische Stabilisierung unter Heparinbehandlung abgewartet werden.

3.2 Orale Antikoagulation

Die Dauer der Akutphase einer CVST ist unterschiedlich, die damit verbundenen Antikoagulationsentscheidungen sind individuell zu treffen und abhängig von den Symptomen und Komplikationen des Patienten. Die Erhaltungstherapie beginnt daher nach klinischer Stabilisierung und in der Regel nach Ende der Überwachungsphase des Patienten. Zu diesem Zeitpunkt wird im klinischen Alltag die Umstellung von einer parenteralen auf eine orale Antikoagulation angestrebt. Hierfür stehen direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung.

Schlüsselfrage 9:

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

Empfehlung	Neu 2023
DOAK sollten bei der oralen Antikoagulation von CVST-Patienten gegenüber den VKA bevorzugt werden. Ausnahme sind Patienten mit triple-positivem Antiphospholipidsyndrom, bei denen bevorzugt eine VKA-Therapie eingesetzt werden sollte.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

DOAK haben in großen Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern oder tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien im Vergleich zu VKA bei vergleichbarer Effektivität ein deutlich besseres Sicherheitsprofil aufgewiesen. So konnten zahlreiche Metaanalysen der großen DOAK-Zulassungsstudien je nach Indikation – d.h. Vorhofflimmern bzw. tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie – Risikoreduktionen für klinisch relevante Endpunkte wie ischämischen Schlaganfall, VTE-Rezidiv, Hirnblutung, schwere Blutung oder Tod belegen (Ruff et al. 2014; Chai-Adisaksopha et al. 2015; Morimoto et al. 2015; Fox et al. 2012).

Zum Vergleich von DOAK mit VKA liegen neben zahlreichen prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien inzwischen auch die Ergebnisse von zwei randomisierten Studien vor. In der RE-SPECT-CVT-Studie wurden 120 Patienten mit akuter (nicht chronischer) CVST und einer Heparinvorbehandlung von 5–15 Tagen zu den Therapiearmen Dabigatran 2x 150 mg/d vs. Warfarin (INR-Ziel 2,0–3,0) randomisiert und für 6 Monate therapiert (Ferro et al. 2019). Dabei wiesen jeweils 20 Patienten in beiden Armen zu Therapiebeginn eine Hirnblutung auf. Keiner der 120 eingeschlossenen Patienten erlitt einen VTE-Progress oder ein CVST-Rezidiv. Drei schwere Blutungen traten auf (1 Darmblutung unter Dabigatran und 2 Subduralhämatome unter Warfarin). Für 107 Patienten erfolgte eine Verlaufsbildgebung am Ende der Antikoagulation, die für beide Therapiearme vergleichbare Rekanalisationsraten (60 % unter Dabigatran; 95 % CI 45,9–73,0 vs. 67,3 % unter Warfarin; 95 % CI, 52,9–79,7) erbrachte.

Die zweite randomisierte Studie ist eine Subgruppenanalyse einer VTE-Therapiestudie bei pädiatrischen Patienten (Connor et al. 2020). In der EINSTEIN-Junior-Studie wurden insgesamt 500 Kinder und Jugendliche aller Altersklassen mit einer akuten VTE jedweder Lokalisation zu einer Therapie mit körpergewichtsadjustiertem Rivaroxaban oder Standard-of-Care (SOC; parenterale Antikoagulation oder Warfarin) im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und für 3 Monate antikoaguliert. In diese Studie wurden insgesamt 114 Kinder mit CVST eingeschlossen (73 erhielten Rivaroxaban und 41 wurden mittels SOC behandelt; davon 14 mit VKA). Von diesen wiesen 7 (Rivaroxaban) bzw. 3 (SOC) Patienten zu Therapiebeginn eine Hirnblutung auf. Unter Rivaroxaban trat kein CVST-Progress oder -Rezidiv auf. Auch wurden keine schweren Blutungskomplikationen registriert (jeweils 1 VTE-Ereignis und ein Subduralhämatom unter SOC).

In einer Metaanalyse dieser beiden Studien lag die Risk Ratio für jedwede VTE-Komplikation bei 0,17 (95 % CI 0,02–1,71) und für ein CVST-Rezidiv bei 0,37 (95 % CI 0,03–4,3) zugunsten einer DOAK-Therapie (Nepal et al. 2022). Gleichzeitig zeigte die Metaanalyse einen Trend zur Reduktion schwerer Blutungen (Risk Ratio 0,35; 95 % CI 0,05–2,36). Die Rate der vollständigen CVST-Rekanalisation war in beiden Armen vergleichbar (Risk Ratio 1,08; 95 % CI 0,98–1,82).

In der gleichen Metaanalyse wurden auch 15 nicht randomisierte retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien von unterschiedlicher Kohortengröße und Studienqualität ausgewertet (Nepal et al. 2022). Tendenziell zeigten sich zu den RCTs vergleichbare Beobachtungen bezüglich der Rate von thromboembolischen Komplikationen (alle VTE: Risk Ratio 1,2; 95 % CI 0,48–2,98; CVST-Rezidive: Risk Ratio 1,57; 95 % CI 0,5–4,92), bezüglich einer vollständigen Rekanalisation (Risk Ratio 1,45; 95 % CI 0,97–2,17) und des Risikos schwerer Blutungen (Risk Ratio 0,6; 95 % CI 0,2–1,79).

Weder in den beiden randomisierten Studien noch in den gepoolten Beobachtungsstudien zeigte sich für die DOAK-Therapie ein Nachteil hinsichtlich der modifizierten Rankin-Skala oder der Mortalität. Insgesamt belegen die verfügbaren Daten zur DOAK-Therapie bei CVST deren Wirksamkeit und Sicherheit. Aufgrund der Daten, aber auch aufgrund der höheren Patientenakzeptanz sollten DOAK daher in der Erhaltungstherapie bevorzugt eingesetzt werden, wobei die Evidenzlage bei Erwachsenen mit CVST für Dabigatran am besten ist.

Die antikoagulatorische Therapie mit NMH bei Kindern mit CVST jenseits der Akutphase wurde in zahlreichen Beobachtungsstudien sowie einer Subgruppe einer randomisierten Studie über eine Dauer zwischen 3 und 6 Monaten ohne signifikant assoziierte Blutungs- und/oder Rethromboseereignisse durchgeführt (deVeber et al. 2001; Kenet et al. 2007; Ichord et al. 2015; Musgrave et al. 2017; Glonnegger et al. 2022; Sanchez van Kammen et al. 2022). Hieraus ergibt sich die Empfehlung, dass NMH bei einer kurzzeitigen antikoagulatorischen Therapie über im Median 3 Monate bei Kindern mit Z.n. CVST eingesetzt werden können. Ergebnisse aus der randomisierten EINSTEIN-Junior-Studie lassen vermuten, dass Rivaroxaban dieser Standardtherapie nicht unterlegen ist. Weitere DOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban) wurden bisher bei Kindern mit CVST nicht in Studien geprüft.

Bei der Auswahl einer geeigneten oralen Antikoagulation für CVST-Patienten ist zu beachten, dass die Datenlage bei Patienten mit adäquat gesichertem dreifach-positivem Antiphospholipidsyndrom (APS; positiv für Lupusantikoagulans, Cardiolipin-IgG und β_2 -Glykoprotein-IgG) bei VTE-Patienten gegen einen Einsatz von DOAK spricht (Pengo et al. 2021; Pengo et al. 2018). Auch wenn es keine dezidierten Studien zu CVST-Patienten gibt, sollte der Transfer dieser Studienergebnisse von Beinvenenthrombosen- und Lungenemboliepatienten auch bei CVST-Patienten mit dreifach-positivem APS zur Bevorzugung von VKA führen.

3.3 Dauer der Antikoagulation

Erfahrungen von Thrombosen anderer Lokalisation zeigen, dass ein Thrombus innerhalb von Wochen entweder komplett regredient ist und eine vollständige Rekanalisation der Vene eintritt. Oder es treten narbig-fibrotische Umbauprozesse ein mit partieller oder ausbleibender Rekanalisation der Vene. Im Langzeitverlauf ist daher zunehmend weniger mit einer weiteren Rekanalisation der stattgehabten Venenthrombose zu rechnen, weshalb die Antikoagulation immer weniger auf die Behandlung des Indexereignisses abzielt und mehr auf die Verhinderung von Rezidiven ausgerichtet ist. Die Einschätzung des Rezidivrisikos ist daher entscheidend für die Frage, ob, wann und bei welchen Patienten die Antikoagulation beendet werden kann bzw. wer von einer verlängerten Erhaltungstherapie profitiert.

Die Entscheidung über die Art, Intensität und Dauer einer Sekundärprophylaxe nach CVST ist schwierig und sollte möglichst immer gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden, da in jedem Fall potenzielle Risiken für den Patienten entstehen: Die Beendigung einer Antikoagulation erhöht prinzipiell das VTE-Rezidivrisiko, während aus der Fortsetzung der Antikoagulation ein fortbestehend erhöhtes Blutungsrisiko resultiert. Beide Risiken – VTE-Rezidivrisiko und Blutungsrisiko – sind daher bei allen Entscheidungsprozessen für oder gegen einer verlängerten Sekundärprophylaxe gegeneinander abzuwägen.

Rezidivrisiko einer CVST bzw. einer extrazerebralen Venenthrombose

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 mit Vitamin-K-Antagonisten (Dentali, Poli et al. 2012). Eine venöse Thromboembolie in der Vorgeschichte war der einzige signifikante Prädiktor für ein erneutes Rezidiv in der multivarianten Analyse. In einer nicht randomisierten prospektiven Beobachtungsstudie 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 (Miranda et al. 2010). 63 % der Rezidive traten im ersten Jahr nach dem Indexereignis auf. Zudem zeigte sich in dieser Beobachtungsstudie 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 Rezidivrate nach Beendigung der oralen Antikoagulation für alle venösen Thrombosen 2,03 pro 100 Personenjahre sowie 0,53 pro 100 Personenjahre für eine CVST (Martinelli et al. 2010).

Blutungsrisiko bei einer verlängerten Sekundärprophylaxe

Unter fortgeführter Antikoagulation besteht ein höheres Blutungsrisiko als nach Therapiebeendigung. Da Langzeit-Sicherheitsdaten bei CVST fehlen, kann das Risiko einer fortgeführten Antikoagulation am besten mit Therapiedaten von Patienten mit extrazerebralen venösen Thrombosen abgeschätzt werden, da grundsätzlich die gleichen Antikoagulanzen zum Einsatz kommen. In einer Metaanalyse, die Daten aus 14 VTE-RCTs und 13 Kohortenstudien analysierte, ergab sich für die Sekundärprophylaxe mit VKA (n = 9982) eine Inzidenz für schwere Blutungen von 1,74 (95 % CI 1,34–2,20) pro 100 Personenjahre im Vergleich zu 1,12 (95 % CI 0,72–1,62) unter einem DOAK-Regime (n = 7220) (Sindet-Pedersen et al. 2015). Dabei sollte aber berücksichtigt werden, dass auch in den Placeboarmen randomisierter DOAK-Studien schwere Blutungen mit einer Rate von ca. 0,45 (95 % CI 0,29–0,64) pro 100 Personenjahre auftraten. Da für die VTE-Sekundärprophylaxe mit Apixaban oder Rivaroxaban neben der Therapiedosis jeweils auch deutlich reduzierte Prophylaxedosierungen verfügbar sind, verschiebt sich die Risiko-Nutzen-

Bewertung bei der extrazerebralen VTE aktuell deutlich in Richtung einer verlängerten Erhaltungstherapie. In Ermangelung von Daten zur CVST wird hierzu jedoch auf die Leitlinie bei extrazerebralen Thrombosen verwiesen (Linnemann et al. 2023).

Patientenpräferenz

- Die Präferenz des Patienten soll bei jeder Reevaluation in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Nach Ablauf der ersten 3 Therapiemonate haben Patienten meist eine klare Vorstellung von der Bedeutung eines möglichen CVST-Rezidivs für ihr weiteres Leben, können aber auch die Erfahrungen und Einschränkungen einer Antikoagulationstherapie in die Abwägung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis einbeziehen (Linnemann et al. 2023).
- Die gemeinsame Abwägung für oder gegen eine Fortführung, individuelle Risikofaktoren für Rezidive und Blutungen sollten nachvollziehbar dokumentiert werden.

Schlüsselfrage 10:

Verbessert bei Patienten mit CVST eine Antikoagulation über die Phase der Erhaltungstherapie hinaus (> 3–12 Monate) das klinische Ergebnis?

Empfehlung	Neu 2023
Bei CVST-Patienten soll die Antikoagulationsdauer 3 Monate nicht unterschreiten. Die Dauer der Antikoagulation sollte nicht über die Erhaltungstherapiephase (3 bis 12 Monate) verlängert werden mit dem alleinigen Ziel, eine weitere Rekanalisation oder eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses des Indexereignisses zu erreichen.	
Konsensstärke: <i>Konsens</i> 93,3 %	

In einem systematischen Review wurden die Rekanalisationsraten nach CVST untersucht (Aguiar de Sousa et al. 2018). Dabei zeigte sich bei 818 CVST-Patienten aus 19 Studien eine Rekanalisationsrate von 85 % (95 % CI 80–89 %) und in den Studien mit hoher methodologischer Qualität eine Rekanalisationsrate von 77 % (95 % CI 70–825). In dieser Metaanalyse hatten Patienten mit einer rekanalisierten CVST zudem eine etwa 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein gutes neurologisches Behandlungsergebnis (modified Rankin Scale, 0–1), wobei die Primärdaten zu diesem Punkt widersprüchlich sind.

Verfügbare Studien zeigen zudem, dass ein Großteil der Rekanalisation in den ersten 3–6 Monaten stattfindet (Rezoagli et al. 2018) und dass nach > 12 Monaten kaum noch eine weitere Rekanalisation erfolgt (Dentali et al. 2006; Arauz et al. 2016; Herweh et al. 2016).

Schlüsselfrage 11:

Verbessert bei Patienten mit CVST eine Antikoagulation über die Phase der Erhaltungstherapie hinaus (> 3–12 Monate) das Risiko für erneute venöse Thrombosen?

Empfehlung	Neu 2023
Bei CVST-Patienten mit einem niedrigen Risiko für eine Rezidiv-CVST oder extrazerebrale venöse Thrombosen soll die Antikoagulation nach 3 (bis 12) Monaten beendet werden.	
Bei CVST-Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Rezidiv-CVST oder extrazerebrale venöse Thrombosen sollte die Antikoagulation langfristig als Sekundärprophylaxe fortgeführt werden, um VTE-Rezidive zu verhindern.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

Für die Einschätzung, wie hoch das individuelle VTE-Rezidivrisiko für den Patienten ist, liegen keine evidenzbasierten CVST-spezifischen Kriterien vor. Es empfiehlt sich daher, analog zu den Abwägungen bei extrakraniellen VTE-Manifestationen vorzugehen (Linnemann et al. 2023). Im ersten Schritt sollte der mögliche Auslöser der Index-CVST identifiziert und bewertet werden. Sollte es einen klaren Auslöser (Infektion, Hormontherapie o.Ä.) gegeben haben und ist dieser inzwischen beseitigt, wird das VTE-Rezidivrisiko als annehmbar niedrig eingeschätzt, um ein Absetzen der Antikoagulation zu rechtfertigen. Besteht der Auslöser jedoch fort (bspw. Tumorerkrankung, schwere Thrombophilie, aktive Autoimmunerkrankungen o.Ä.), ist von einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko auszugehen und eine verlängerte Sekundärprophylaxe im Einzelfall auch für länger als 12 Monate zu erwägen, insbesondere dann, wenn die Antikoagulation gut vertragen wird, das Blutungsrisiko niedrig ist und der Patient eher zu einer Fortführung der Antikoagulation neigt.

In jedem Fall empfiehlt es sich aber, bei fortgeführter Sekundärprophylaxe regelmäßig diese Nutzen-Risiko-Bewertung zu wiederholen, um eine Änderung des Risikoprofils zu erkennen und die Antikoagulationsentscheidung entsprechend anpassen zu können. Dies beinhaltet auch die Entscheidung zur Antikoagulationsintensität einer Sekundärprophylaxe. Da es auch zu dieser Frage keine randomisierten Studiendaten bei CVST-Patienten gibt, kann die Dosierung einer fortgeführten Sekundärprophylaxe in Analogie zu den Abwägungen bei extrakraniellen VTE-Manifestationen gewählt werden (Linnemann et al. 2023).

3.4 Thrombektomie und Thrombolyse

Die neuroradiologisch interventionelle Therapie stützt sich auf die transvenöse mechanische Thrombektomie unter Verwendung von Stentretrievern und/oder Aspirationskathetern. Eine transarterielle Lysetherapie wird nicht mehr durchgeführt.

Im Ermessen des Neurointerventionalisten kann ggf. im Einzelfall unterstützend eine lokale venöse Lysetherapie während der mechanischen Thrombektomie erfolgen.

Schlüsselfrage 12:

Verbessert bei Patienten mit akuter CVST eine endovaskuläre Thrombektomie und/oder Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation das klinische Ergebnis?

Empfehlung	Neu 2023
Bei Patienten, die sich unter ausreichender Antikoagulation verschlechtern, kann in Einzelfällen eine endovaskuläre Rekanalisation in einem neurointerventionellen Zentrum erwogen werden.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

Eine randomisierte Studie (TO-ACT) in Patienten mit einem hohen Risiko für ein schlechtes klinisches Ergebnis (definiert als mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörung, parenchymatöse Einblutung oder Thrombose der tiefen Hirnvenen) wurde vorzeitig beendet und zeigte keinen Vorteil einer endovaskulären Thrombolyse mit oder ohne Thrombektomie versus einer therapeutischen Antikoagulation (Coutinho et al. 2020). Die weiteren bisher publizierten Daten beruhen auf retrospektiven und unkontrollierten Fallserien und untersuchten meist lokale Thrombolyse mit Alteplase oder Urokinase, teilweise mit Thrombektomie mittels Aspiration, Stent-Retriever-Thrombektomie, Balloon-guided Thrombektomie/Angioplastie sowie AngioJet mit Stentanlage (Bucke et al. 2022). Eine Metaanalyse konnte keinen Unterschied zwischen den verwendeten Verfahren nachweisen (Lewis et al. 2019).

Somit weist die lokale 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 lokale Thrombolyse. Bei Patienten mit großen raumfordernden hämorrhagischen Infarkten kann eine thrombolytische Therapie zu einer Größenzunahme der Blutung führen und damit den Prozess der drohenden Einklemmung beschleunigen.

Bei den übrigen Patienten, die sich unter ausreichender Antikoagulation verschlechtern, kann in Einzelfällen eine endovaskuläre Rekanalisation, entweder als alleinige venöse Thrombektomie oder in Kombination mit einer Thrombolyse, als individueller Heilversuch in einem spezialisierten (neurointerventionellen) Zentrum erwogen werden.

3.5 Hirndrucktherapie

Obwohl bei bis zu 50 % aller Patienten mit CVST 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 Effekts 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. 2004). 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. Der Nutzen dieser Behandlung ist gegen das Risiko der hierfür notwendigen vorübergehenden Unterbrechung der Antikoagulation abzuwägen.

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 (LP) Kopfschmerzen oder Sehstörungen?

Es gibt keine Studien zur Evaluation des Effekts 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 bei 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 autoimmun-entzündlicher Erkrankungen wie z. B. M. Behçet oder systemischer Lupus erythematoses.

Lediglich eine nicht randomisierte 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 erythematoses existieren Fallserien, welche auf ein gutes Behandlungsergebnis hinweisen (Aguiar de Sousa, Mestre and Ferro 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. 2009).

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	Neu 2023
Trotz der insgesamt geringen Evidenz sollte eine operative Dekompression bei Patienten mit akuter CVST, Läsionen des Parenchyms (Stauungsödem und/oder Hämorrhagie) und drohender Einklemmung zur Verhinderung von Todesfällen erfolgen.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100%</i>	

Hierzu liegen weder aktuell noch absehbar randomisierte Studien vor, jedoch mehrere und teils kontrollierte Fallserien sowie aktuelle Reviews (Avanali et al. 2019; Mohamed et al. 2020). 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.

3.6 Antikonvulsive Therapie

Schlüsselfrage 21:

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

Schlüsselfrage 22:

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

Empfehlung	Geprüft 2023
Eine medikamentöse antiepileptische Behandlung sollte nur bei Patienten mit CVST nach stattgehabtem epileptischem Anfall gegeben werden, um erneute epileptische Anfälle zu vermeiden.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100%</i>	

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). Ein Drittel der Patienten mit CVST erleiden einen frühen epileptischen Anfall innerhalb der ersten 7 Tage (Lindgren et al. 2020). Insbesondere Patienten mit oberflächlichen Thrombosen, fokalen neurologischen Defiziten, sulkalen/subarachnoidalen Blutauflagerungen, Hirnparenchymläsionen und hämorrhagischen Infarkten sind bezüglich des Auftretens von frühen epileptischen Anfällen gefährdet (Lindgren et al. 2020; Ferro et al. 2003). In keiner Subgruppe war das Risiko jedoch so erhöht, um eine prophylaktische antiepileptische Behandlung zu rechtfertigen (Lindgren et al. 2020). Nach einem akut symptomatischen Anfall ist das Risiko eines weiteren epileptischen Anfalls ca. 5fach erhöht (Gasparini et al. 2022).

Späte Anfälle (mehr als 7 Tage) traten bei ca. 11% aller Patienten auf, im Median nach 5 Monaten (Lindgren et al. 2020). In einer großen Kohorte war das Risiko, nach einem späten Anfall einen weiteren Anfall zu bekommen, 70% (Sanchez van Kammen et al. 2020). Prädiktoren für späte epileptische Anfälle sind frühe epileptische Anfälle, ein Status epilepticus, dekompressive Hemikraniektomie, fokale neurologische Defizite, reduzierte Wachheit, Beteiligung des Sinus sagittalis superior, ein subdurales Hämatom oder eine intrazerebrale Blutung in der Akutphase (Gasparini et al. 2022; Sanchez van Kammen et al. 2020).

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, Chandra and Misra 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 Anfalls 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 nach einem frühen epileptischen Anfall als gering angenommen wird, wird eine Behandlungsdauer von 3–6 Monaten empfohlen, bei Patienten mit hohem Risiko (siehe oben) kann diese auch auf bis zu 12 Monate ausgedehnt werden.

3.7 Bedeutung einer CVST für Kontrazeption und Schwangerschaft

Schlüsselfrage 23:

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

Empfehlung	Neu 2023
Eine in der Schwangerschaft oder Wochenbettphase eingetretene CVST sollte mit subkutan verabreichtem NMH in Therapiedosis behandelt werden.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100%</i>	

Bis dato sind keine kontrollierten randomisierten Therapiestudien zu CVST während der Schwangerschaft und Wochenbettphase publiziert worden. Trotzdem kann man davon ausgehen, dass eine Antikoagulation für Schwangere genauso wie für Nicht-Schwangere in der Akutphase die Prognose verbessert (siehe 3.1), zumal eine physiologische schwangerschaftsbedingte

Hyperkoagulabilität zum Thrombosegeschehen beiträgt. Die Evidenz aus Beobachtungsstudien und kleineren Fallserien von Schwangeren wurde in der europäischen Leitlinie der *European Stroke Association* (ESO) zur Diagnostik und Therapie der zerebralen Venen- und Sinusthrombose zusammengetragen (Ferro et al. 2017). Dabei ergaben sich Hinweise für eine bessere klinische Prognose unter einer Antikoagulation mit NMH. Das Risiko für Blutungskomplikationen unter NMH-Therapie war hingegen sehr gering (Nagaraja et al. 1999; Demir et al. 2013; Gao et al. 2011; Misra et al. 2012). Da Heparine die Plazenta nicht passieren können, sind sie ohne Risiken für den Fötus anwendbar. Heparine sind daher die Mittel der Wahl, wenn in der Schwangerschaft eine Antikoagulation erforderlich ist. DOAK und VKA hingegen können transplazentar auf den Fötus übergehen, weswegen sie zur Behandlung venöser Thromboembolien in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden sollen.

Studien zur optimalen Therapiedauer liegen nicht vor. Aufgrund des im Schwangerschaftsverlauf steigenden VTE-Risikos und eines Maximums in der frühen Postpartalphase wird in Analogie zur tiefen Venenthrombose und Lungenembolie eine Antikoagulation bis mindestens 6 Wochen post partum empfohlen (Linnemann et al. 2016), wobei eine Gesamttherapiedauer von 3 Monaten nicht unterschritten werden sollte (siehe 3.3).

Besonderer Aufmerksamkeit bedarf es in der Peripartalphase. Hierzu verweisen wir auf die Empfehlungen zur peripartalen Antikoagulation bei schwangerschaftsassoziierter VTE in der kürzlich aktualisierten AWMF-S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie (Linnemann et al. 2023). Das peripartale Management von Frauen mit CVST sollte idealerweise durch ein multidisziplinär besetztes Team mit hämostaseologischer Expertise erfolgen.

In der Stillzeit gelten neben NMH auch Fondaparinux und VKA als unbedenklich. Unter VKA-Therapie sollte bei Neugeborenen auf eine adäquate Vitamin-K-Zufuhr in den ersten Lebenswochen geachtet werden (www.embryotox.de). Die Anwendung von DOAK in der Stillzeit wird nicht empfohlen, da nicht ausreichend untersucht ist, in welchem Ausmaß diese Substanzen oder ihre Metabolite in die Muttermilch übergehen (Daei, Khalili and Heidari 2021).

Schlüsselfrage 24:

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

Empfehlung	Neu 2023
Frauen mit früherer CVST im Zusammenhang mit der Einnahme kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder einer Schwangerschaft sollen aufgrund eines erhöhten Rezidivrisikos auf eine Fortführung oder den Neubeginn einer Kontrazeption mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen verzichten, wenn keine Antikoagulation mehr erfolgt.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens</i> 100 %	

In unselektierten Kollektiven liegt die Rezidivrate für eine CVST im ersten Jahr nach Beendigung der Antikoagulation bei 2–5 % (Riva et al. 2013; Palazzo et al. 2017; Shu et al. 2022). Die Einnahme von

kombinierten hormonellen Kontrazeptiva geht einem systemischen Review zufolge mit einem 7,6-fach erhöhten Risiko (95 % CI 3,82–15,09) einher, eine CVST zu erleiden (Amoozegar et al. 2015). Das erhöhte Risiko für venöse Thromboembolien ist dabei abhängig vom Östrogengehalt und der Gestagenkomponente in Kombinationspräparaten. Orale Gestagen-Monopräparate oder Levonorgestrel-haltige Intrauterindeices erhöhen hingegen das Thromboserisiko nicht und können daher auch nach vorausgegangener VTE bzw. CVST sicher angewandt werden. Für Depotpräparationen gibt es keine ausreichenden Erfahrungen bei VTE-Patienten – sie sollten daher ebenfalls vermieden werden.

Die aktuelle AWMF-S3-Leitlinie zur hormonellen Empfängnisverhütung (AWMF-Registernr. 015/015) fordert für Frauen in gebärfähigem Alter unter Therapie mit einem oralen Antikoagulans eine effektive Kontrazeption zur Vermeidung ungeplanter Schwangerschaften und der damit verbundenen Risiken (z. B. Thromboembolien, embryonale Fehlbildungen) (Beyer-Westendorf et al. 2020; Hormonal Contraception Guideline 2019; Huttel et al. 2017). Bei Frauen mit proximaler Venenthrombose und/oder Lungenembolie kann unter therapeutischer Dosierung auch eine kombinierte hormonelle Kontrazeption zunächst fortgesetzt werden. Eine Subgruppenanalyse der EINSTEIN-DVT/-PE-Studie mit Frauen vor dem 60. Lebensjahr hat gezeigt, dass die Fortsetzung einer Hormontherapie mit kombinierten Östrogen-Gestagen-Präparaten unter dem Schutz einer therapeutisch dosierten Antikoagulation nicht mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko einhergeht im Vergleich zu Frauen, die keine Hormone einnehmen (Martinelli, Lensing et al. 2016). Eine fortgeführte kombinierte hormonelle Kontrazeption ist aber mindestens 6 Wochen vor geplanter Beendigung der Antikoagulation zu beenden. Auch wenn für Frauen mit CVST keine entsprechenden Daten vorliegen, scheint die Übertragung dieser bei klassischer VTE etablierten Vorgehensweise auf CVST sinnvoll.

Bei Frauen mit CVST in der Vorgeschichte, bei denen die Antikoagulation beendet wurde, sollte eine östrogenfreie Verhütungsmethode gewählt werden, um das Risiko für eine Rezidiv-CVST zu minimieren.

Frauen mit CVST und laufender Antikoagulationstherapie sollen über die Risiken einer ungewollten Schwangerschaft und die Notwendigkeit einer effizienten Empfängnisverhütung unter oraler Antikoagulation aufgeklärt werden. Frauen mit einer CVST in der Vorgeschichte und nach Absetzen der Antikoagulation sollen über das erhöhte Rezidivrisiko bei erneuter Einnahme einer Östrogen-Gestagen-Kombination zur hormonellen Kontrazeption bzw. bei einer perimenopausalen Hormonersatztherapie aufgeklärt werden.

Schlüsselfrage 25:

Ist bei Frauen mit einer CVST in der Vorgeschichte das Risiko für eine erneute CVST oder andere venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) (tiefe Thrombose der unteren oder oberen Extremitäten, Lungenembolie, Abdominal- oder Beckenvenenthrombose) im Rahmen einer Schwangerschaft erhöht?

Empfehlung	Neu 2023
Inwieweit eine Schwangerschaft das Risiko für eine Rezidiv-CVST steigert, ist nicht hinreichend untersucht. Frauen sollten dahingehend beraten werden, dass das Risiko für das Auftreten einer Rezidiv-CVST bzw. anderweitigen VTE gering ist, wenn keine zusätzlichen VTE-Risikofaktoren vorliegen.	
Konsensstärke: <i>Konsens 93,3 %</i>	

Es liegen mehrere Kohortenstudien mit niedriger Fallzahl vor, die die Prognose von Schwangeren mit vorausgegangener CVST analysierten (Aguiar de Sousa, Canhao and Ferro 2016; Martinelli, Passamonti et al. 2016; Abbattista, Capecchi and Martinelli 2019; Rottenstreich et al. 2020; Poli et al. 2017). In diesen Studien war das Rezidivrisiko niedrig und lag bei 0–1,2 %, wobei anzumerken ist, dass ein Großteil der Frauen mit einer CVST in der Vorgeschichte eine Sekundärprophylaxe mit einem NMH erhielt (83–100 %). Das Risiko für das Auftreten einer anderweitigen VTE in der Schwangerschaft lag bei 0–3,2 %. Schwere Blutungskomplikationen wurden nicht berichtet. Den einzelnen Studien fehlt allerdings eine Kontrollgruppe; daher lässt sich das Rezidivrisiko von schwangeren vs. nicht schwangeren Frauen sowie von Frauen mit vs. ohne NMH-Prophylaxe nicht beurteilen.

Frauen mit einer CVST in der Vorgeschichte sollten daher über das niedrige Risiko, erneut eine CVST oder anderweitige VTE in einer Folgeschwangerschaft zu erleiden, aufgeklärt werden. In Analogie zum Vorgehen bei tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie kann eine schwangerschaftsbegleitende medikamentöse Sekundärprophylaxe erwogen werden.

Schlüsselfrage 26:

Senkt bei schwangeren Frauen mit einer CVST in der Vorgeschichte eine antithrombotische Behandlung das Risiko für thromboembolische Ereignisse während der Schwangerschaft?

Empfehlung	Neu 2023
Angesichts der niedrigen Raten für das Auftreten einer Rezidiv-CVST bzw. anderweitigen VTE unter einer NMH-Prophylaxe sollte eine solche – in Analogie zum Vorgehen nach anderweitiger VTE – schwangerschaftsbegleitend und bis mindestens 6 Wochen post partum erwogen werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Eine Indikation zur NMH-Prophylaxe während Schwangerschaft und Stillzeit besteht insbesondere dann, wenn die stattgehabte CVST spontan oder in Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder unter einer kombinierten hormonellen Kontrazeption aufgetreten ist oder wenn weitere VTE-Risikofaktoren vorliegen. Bei der Beratung im Rahmen einer geplanten Schwangerschaft sollte dies berücksichtigt werden.	
Konsensstärke: <i>Starker Konsens 100 %</i>	

Aufgrund fehlender Studiendaten kann diese Frage nicht sicher beantwortet werden. Die hier ausgesprochenen Empfehlungen orientieren sich daher an denen zur VTE-Prophylaxe bei Schwangeren nach vorausgegangener tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie (Hart et

al. 2020). Da die Schwangerschaft physiologischerweise einen Zustand der Hyperkoagulabilität darstellt, ist anzunehmen, dass das CVST-Rezidivrisiko im Schwangerschaftsverlauf in vergleichbarer Weise ansteigt wie das VTE-Risiko und auch in den ersten Wochen post partum erhöht ist. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2021, in dem Nutzen und Risiken einer medikamentösen NMH-Prophylaxe bei Schwangeren mit erhöhtem VTE-Risiko analysiert wurden, kommt zu dem Schluss, dass die Datenlage nicht ausreicht, um einen Nutzen einer NMH-Prophylaxe nachzuweisen (Middleton, Shepherd and Gomersall 2021). Auf Basis einer schwachen Evidenz sollte für Frauen mit vorausgegangener hormon- bzw. schwangerschaftsassoziierter CVST eine medikamentöse Sekundärprophylaxe mit einem NMH in einer Dosierung, die für die Hochrisikoprophylaxe zugelassen ist, für die Dauer der Schwangerschaft und bis 6 Wochen post partum erwogen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

3.8 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 AWMF-S3-Leitlinie 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-Registernr. 003/001).

4 Versorgungskoordination

Die initiale Diagnostik und Akuttherapie werden in der Regel stationär durchgeführt. Nach klinischer Stabilisierung und Beendigung einer intravenösen Heparinisierung erfolgen eine ambulante Weiterbehandlung sowie klinische Verlaufskontrolle. Eine zerebrale Bildgebung zur Kontrolle der Rekanalisierung ist bei asymptomatischen Patienten nicht erforderlich. Zur Indikationsstellung, Durchführung und Auswertung einer eventuell notwendigen Thrombophilietestung sowie bei Problemen mit der Antikoagulation sollte die interdisziplinäre Einbeziehung von Gerinnungsspezialisten erfolgen.

5 Redaktionskomitee

Prof. Dr. Jan Beyer-Westendorf, Medizinische Klinik I – Bereich Hämostaseologie,
Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden (GTH)

PD Dr. Ferdinand O. Bohmann, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Goethe-Universität
Frankfurt (DGN)