

Behandlungsstandard (SOP)

Zerebrale Sinus- und Venenthrombose (CVST)

1. Ziel und Zweck

Ziel dieses Standards ist die leitlinienentsprechend und an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierte Behandlung von Patienten mit einer CVST unter Berücksichtigung deren Ätiologie.

2. Geltungsbereich

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

3. Verantwortlichkeit

Ärzte und Ärztinnen der Klinik für Neurologie und der Klinik für Neurochirurgie

4. Abkürzungen

CVST	zerebrale Sinus-/Venenthrombose
DOAK	direktes orales Antikoagulanz
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
INR	International Normalized Ratio
LMWH	niedermolekulares Heparin
PF4-AK	Plättchenfaktor 4-Antikörper
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SOP	Standard Operating Procedure
VITT	Vakzin-induzierte immunogene thrombotischen Thrombozytopenie
VKA	Vitamin K-Antagonisten

5. Hintergrund

5.1 Diagnostik

Die Diagnose einer CVST wird nicht selten erst mit einer Latenz nach dem Eintritt der ersten Symptome gestellt. Dies liegt zum einen daran, dass der in über 90 % der Fälle als führendes Symptom auftretende Kopfschmerz keine spezifische Charakteristik und keine spezifische zeitliche Dynamik besitzt. Zum anderen kommt dem D-Dimer als Indikatorparameter einer Thrombose im Vergleich zu peripheren Venenthrombosen eine geringere allgemeine Screeningsensitivität zu (s.u.). Für den Nachweis bzw. Ausschluss einer CVST ist eine zerebrale Schnittbilddiagnostik, d.h. ein CT mit CT-Angiographie oder ein MRT mit MR-Angiographie erforderlich. Aufgrund der anatomischen Variabilität der intrakraniellen Sinus und Hirnvenen mit häufig vorliegenden Asymmetrien/Hypoplasien ist dabei der Nachweis des Thrombus und nicht dessen indirekte Vermutung aufgrund eines fehlenden venösen Flusssignals bei beiden Methoden das entscheidende diagnostische Kriterium. Fehlende indirekte, wie z.B. Hirndruckzeichen in der zerebralen Schnittbilddiagnostik schließen eine CVST

ebenso wenig aus, da es sich bei dem dabei auftretenden Kopfschmerz zumindest initial um einen Venendehnungsschmerz handelt.

Trotz der gegenüber peripheren Venenthrombosen geringeren diagnostischen Bedeutung des D-Dimers, scheint im Fall einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit für eine CVST ein nicht erhöhtes D-Dimer einen hohen negativen prädiktiven Wert zu besitzen. Ein normaler D-Dimer-Wert schloss in einer Metaanalyse bei Patienten mit isolierten Kopfschmerzen, d.h. niedriger CVST-Vortestwahrscheinlichkeit, eine CVST in über 99 % der Fälle aus. Dies scheint nach bisherigen Erkenntnissen auch für Patienten mit einem durch Kopfschmerzen begründeten Verdacht auf eine nach Covid19-Impfung beobachtete Vakzin-induzierte CVST ohne sonstige Risikofaktoren für eine venöse Thrombose zuzutreffen. Es erscheint daher plausibel, Patienten, die nach einer Covid19-Impfung über Kopfschmerzen klagen und keine weiteren Risikofaktoren für eine CVST haben, mittels Bestimmung des D-Dimers und der Thrombozytenzahl auf das mögliche Vorliegen einer Vakzin-induzierten CVST zu screenen und eine CT-/CT-Angiographie- bzw. MRT/MR-Angiographie-Diagnostik bei Vorliegen eines erhöhten D-Dimers und/oder einer erniedrigten Thrombozytenzahl anzuschließen.

5.2 Behandlungsziele

Primäres Ziel der Akuttherapie einer CVST ist die Verhinderung der Thrombuspropagation, die Förderung der Sinus-/Gefäßrekanalisation und die Verhinderung der Re-Thrombosierung bereits rekanalisierter Sinus und Hirnvenen. Beim Vorliegen einer sog. blanden (nicht septischen/infektiösen und nicht Vakzin-induzierten) CVST erfolgt dies medikamentös mit Antikoagulanzen. Da eine Antikoagulation auch im Fall einer Stauungshämorrhagie indiziert ist, ist der Nachweis einer CVST als Ursache einer vorliegenden intrazerebralen Hämorrhagie essentiell.

Kommt es unter den initialen antithrombotischen Maßnahmen zur Progression des Stauungsinfarkts/der Stauungshämorrhagie mit (drohender) Schädigung von nicht durch die Thrombose betroffenem Hirnparenchym (z.B. durch Herniation), wird eine direkte Hirndrucksenkung in Form einer operativen Dekompression empfohlen.

Zur Sekundärprävention wird bei dauerhaft erhöhtem oder in Phasen eines passager erhöhten CVST-Risikos ebenfalls eine Antikoagulation empfohlen.

Zur Akutbehandlung septischer/infektiöser und Vakzin-induzierter CVST siehe 5.2.1.

5.2.1 Antithrombotische Akuttherapie

Blande CVST

Vergleichbar zu extrazerebralen venösen Thrombosen ist bei einer blanden CVST die Antikoagulation Verfahren der Wahl zur Verhinderung einer Thrombuspropagation. Zur initialen Antikoagulation kommen unfraktioniertes Heparin, LMWH und Heparinoide zum Einsatz. Dabei wird empfohlen, CVST-Patienten vorzugsweise mit LMWH statt mit unfraktioniertem Heparin zu behandeln. Grund hierfür ist die unter LMWH geringere Inzidenz auch zerebraler Blutungen.

Tritt unter einer Antikoagulation eine klinische Verschlechterung ein, könne lt. aktueller Leitlinie (2018) in Einzelfällen eine endovaskuläre venöse Thrombektomie erwogen werden („Rescue“-Therapie). Allerdings konnte dadurch in zwei dazu zwischenzeitlich vorliegenden Studien bei klinisch bereits schwer betroffenen Patienten (Sopor/Koma, nicht-fokale mentale Störungen) und/oder bei Patienten mit Schnittbildbefunden eines Infarkts, einer Stauungsblutung oder einer über lokale Ver-

änderungen hinausgehenden Raumforderung) kein klinischer Vorteil gezeigt werden trotz erzielter hoher Rekanalisationsraten von 75 % (vollständig) bzw. 95 % (mindestens partiell). Der Nutzen einer venösen Thrombektomie beim Vorliegen bereits derartiger sekundärer Komplikationen einer Sinusthrombose erscheint auch pathophysiologisch nicht plausibel. In Analogie zur endovaskulären Thrombektomie beim ischämischen Schlaganfall könnte dagegen ein im Krankheitsverlauf frühzeitiger Einsatz der venösen Thrombektomie zukünftig eine Behandlungsoption darstellen, insbesondere da die Rate neuer/progredienter Hämorrhagien bei Patienten nach einer venösen Thrombektomie nicht über der von „nur“ antikoagulierten Patienten lag. Von einer lokalen Thrombolyse wird aufgrund der damit einhergehenden Blutungskomplikationen ohne bisherigen Nachweis eines „Netto-“Nutzens abgeraten.

Vergleichbar einer peripheren venösen Thrombose wird die Fortsetzung der Antikoagulation in der postakuten Phase, i.d.R. mit einem VKA, für 3 bis 12 Monate empfohlen. In Ausnahmefällen kann auch das DOAK Dabigatran (Pradaxa®) erwogen werden. Letzteres hatte in einer randomisierten Studie gegenüber VKA kein höheres Blutungsrisiko und keine höhere Rate an Re-Thrombosen gezeigt, auch wenn die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten für den formalen Nachweis der Nichtunterlegenheit nicht ausreichte. Die retrospektive Analyse einer multizentrischen Beobachtungsstudie, bei der DOAK – zur Anwendung kamen Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) – mit VKA verglichen wurden, zeigte keinen Unterschied hinsichtlich Rezidivthrombosen, Mortalität und Rekanalisationsrate. Blutungskomplikationen traten unter DOAK seltener auf, was auf eine niedrigere Zahl intrakranieller Blutungen zurückzuführen war. Demzufolge könnten auch andere DOAK als Dabigatran (Pradaxa®) als VKA-Alternative erwogen werden.

Während einer Schwangerschaft und im Wochenbett bis 6 Wochen postpartal wird zur Antikoagulation einer akuten CVST nicht plazentagängiges LMWH empfohlen, VKA und DOAK sollen in diesen Situationen nicht gegeben werden.

Septische/infektiöse CVST

Eine septische bzw. infektiös bedingte CVST infolge eines lokal infektiösen Prozesses (z.B. des Gesichts, Pharynx, Mastoids, der paranasalen Sinus, intrakraniell) oder einer generalisierten Infektion (z.B. bei Endokarditis, Septikämie oder Virämie) bedarf primär einer antiinfektiösen Akuttherapie und - im Fall eines lokal infektiösen Prozesses - einer operativen Herdsanierung. Eine zusätzliche Antikoagulation vergleichbar der bei einer blanden CVST wird aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und der trotz antiinfektiöser Therapie höheren Mortalität der septischen gegenüber der blanden Verlaufsform als gerechtfertigt angesehen.

Vakzin-induzierte CVST

Eine CVST nach einer Covid19-Impfung kann Folge einer Autoimmunreaktion durch Heparin-unabhängige Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 sein. Der immunologische Prozess ähnelt dem einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II, weshalb von einer Vakzin-induzierten immunogenen thrombotischen Thrombozytopenie (VITT) gesprochen wird. Kopfschmerzen ab 4 Tage nach einer Covid19-Impfung in Verbindung mit einem erhöhten D-Dimer und einer Thrombozytopenie sollten eine zerebrale Schnittbilddiagnostik und eine PF4-Antikörperbestimmung zur Verifizierung/Falsifizierung einer CVST bzw. einer Vakzin-Induktion nach sich ziehen. Therapeutisch wird bei einer durch eine VITT verursachten CVST die intravenöse Gabe von Immunglobulinen empfohlen. Die Plasmaphere-

rese könnte eine alternative bzw. Eskalationstherapie sein, wenn sich VITT/CVST in Form einer persistierenden Thrombozytopenie bzw. progredienten Thrombose unter Immunglobulinen therapierefraktär zeigen. Alle so behandelten Patienten wurden zusätzlich antikoaguliert.

Eine endovaskuläre venöse Thrombektomie kam auch bei einer geringen Zahl von Patienten mit einer therapierefraktären Vakzin-induzierten CVST zum Einsatz. Dabei waren Indikation, Rekanalisationsraten und klinische Behandlungsergebnisse denen bei Patienten mit einer blanden Sinusthrombose vergleichbar.

5.2.2 Hirndruck

Direkte hirndrucksenkende Maßnahmen sind nur bei einer geringen Zahl der Patienten mit CVST notwendig. Kommt es infolge von Stauungsinfarkt/-hämorrhagie zu einer Herniation, wird zur Reduzierung der Mortalität eine operative Dekompression empfohlen, auch wenn die dafür vorliegende Evidenz gering ist.

Nicht empfohlen aufgrund fehlender Evidenz werden in einer derartigen Situation die isolierte Anlage einer externen Ventrikeldrainage, eine Steroidgabe zur Behandlung des Stauungsödems, eine therapeutische Liquorpunktion und die Gabe eines Carboanhydrasehemmers (z.B. Diamox®).

5.2.3 Epileptische Anfälle

Bei CVST-Patienten wird eine antikonvulsive Primärprophylaxe nicht empfohlen. Nach einem epileptischen Anfall sollte eine medikamentöse antikonvulsive Prophylaxe begonnen werden.

5.2.4 Sekundärprophylaxe

Für Erwachsene, die bereits eine CVST erlitten hatten und ein dauerhaft erhöhtes Thromboserisiko haben, wird eine (dauerhafte) Antikoagulation empfohlen.

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

In Analogie zu den Empfehlungen bei peripheren venösen Thrombosen wird Frauen mit einer früheren CVST während der Schwangerschaft oder im Wochenbett, die keine Kontraindikationen für eine prophylaktische oder therapeutische Gabe von LMWH haben, während einer erneuten Schwangerschaft und im Wochenbett eine Prophylaxe mit einem subkutan verabreichten LMWH empfohlen.

6. Durchführung

6.1 Vor Beginn der antithrombotischen Akuttherapie

- Anamnese mit thrombotischen Vorereignissen/-erkrankungen, gerinnungsrelevanter Vormedikation und Risikofaktoren (Schwangerschaft, orale Kontrazeption, Migräne, Nikotinabusus, genetische Disposition, Covid19-Vakzination)
- Blutlabor mit Gerinnungsparametern (Thrombozyten, INR, PTT) und für ggf. spätere Thrombophilie-Diagnostik
- CVST-Diagnosesicherung mittels CT mit CT-Angiographie oder MRT mit MR-Angiographie
- *Bei CVST-Nachweis und Thrombozytopenie:* Screening-Test auf Heparin-unabhängige PF4-AK
- *Bei positivem Screening-Test:* Bestätigungstest auf Heparin-unabhängige PF4-AK
- Aufnahme des Patienten auf die Stroke Unit und Monitorüberwachung.

6.2 Antithrombotische Akuttherapie

Antithrombotische Akuttherapie der zerebralen Venen- und Sinusthrombose (CVST)	
Blande CVST	
<i>Unfraktioniertes Heparin</i>	Heparin 5000 IE i.v.-Bolus bei fehlender/maximal kleiner Stauungsblutung, <u>danach</u> Heparin-Perfusor i.v. 18 IE/kg Körpergewicht/Std. (Ziel-PTT 70-80 s), erste PTT-Kontrolle nach 4 Std. (kein Heparin-Bolus) bzw. 6 Std. (Start mit Heparin-Bolus)
<i>LMWH</i>	Enoxaparin (Clexane®) s.c. 100 IE/kg Körpergewicht 2x täglich <u>oder</u> Tinzaparin (Innohep®) s.c. 175 IE/kg Körpergewicht 1x täglich
<i>VKA</i>	Phenprocoumon (Falithrom®, Marcumar®) p.o., Ziel-INR 2-3
<i>DOAK</i>	Dabigatran (Pradaxa®) p.o. 150 mg 2x tägl. (bei Alter < 80 J. und GFR ≥ 50 ml/min) 110 mg 2x tägl. (bei Alter ≥ 80 J. oder GFR ≥ 30 und < 50 ml/min) Umsetzung auf Dabigatran ab 5. Tag der Antikoagulation Apixaban (Eliquis®) p.o. 5 mg 2x tägl. (GFR ≥ 30 ml/min und 2 der 3 Kriterien Alter < 80 J., Körpergewicht > 60 kg, Kreatinin < 133 mmol/l) Umsetzung auf Apixaban ab 8. Tag der Antikoagulation
Septische/infektiöse CVST	
<i>Antiinfektiva</i>	http://www2/pub/ZE/zap/Antiinfektiva-Leitfaden.pdf
<i>Herdsanierung</i>	Entsprechend des infektiösen Herdes/Fachgebiets
<i>Antikoagulation</i>	Siehe blande CVST
Vakzin-induzierte CVST	
<i>Immunglobuline</i>	Octagam i.v. 1 g/kg Körpergewicht
<i>Antikoagulation</i>	Siehe blande CVST

6.3 Endovaskuläre venöse Thrombektomie

Eine endovaskuläre venöse Thrombektomie kann bei einem antizipiert schlechten klinischen Verlauf und/oder bei anhand des Schnittbilds antizipierten sekundären Komplikationen eine individuelle Behandlungsoption darstellen. Die Durchführung entspricht formal einem Heilversuch mit entsprechenden Anforderungen an die Aufklärung und Dokumentation.

6.4 Hirndruckbehandlung

Nach neurochirurgischer Indikation entsprechend den Behandlungsroutinen der Klinik für Neurochirurgie.

6.5 Epileptische Anfälle

- Levetiracetam (Keppra®) 2 x 750 mg bis 2 x 1500 mg/Tag

6.6 Sekundärprophylaxe

Bei dauerhaft erhöhtem Thromboserisiko

- VKA bzw. DOAK, siehe 6.2.1 blande CVST

Bei erneuter Schwangerschaft und CVST während vorangegangener Schwangerschaft/Wochenbett

- Enoxaparin (Clexane®) s.c. 1 x 40 mg/Tag abends oder
- Tinzaparin (Innohep®) s.c. 1 x 4500 IE/Tag abends

7. Mitgeltende Unterlagen

SOP *Interner Leitfaden zur Anwendung von niedermolekularen Heparinen und Heparinanaloga* des UKMD; Online: https://intra1.imed.uni-magdeburg.de/pub/ZE/AED/ZAP/Interner_Leitfaden_niedermolekulare_Heparine.pdf

Antinfektiva-Leitfaden des UKMD; Online: <http://www2/pub/ZE/zap/Antiinfektiva-Leitfaden.pdf>

8. Referenzen

- Althaus K, Bakchoul T, Müller J, Sachs UJ, Scholz U, Tiede A. Empfehlung zur Testung bei Verdacht auf Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie. In: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (Hrsg.). Online https://gth-online.org/covid-19-info-2021/Algorithmus-HIT-VIPIT-Version5_04a.pdf.
- Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021.
- Campello E, Simion C, Bulato C, Radu CM, Gavasso S, Sartorello F, et al. Absence of hypercoagulability after nCoV-19 vaccination: An observational pilot study. *Thromb Res.* 2021;205:24-8.
- Chew HS, Al-Ali S, Butler B, Rajapakse D, Nader K, Chavda S, et al. Mechanical Thrombectomy for Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022 Jan;43(1):98-101. doi: 10.3174/ajnr.A7381. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34949591; PMCID: PMC8757551.
- Coutinho JM, Zurbier SM, Bousser MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, et al. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):966-973. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022. PMID: 32421159; PMCID: PMC7235912.
- Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhao P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1457-65.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-101.
- Patriquin CJ, Laroche V, Selby R, Pendergrast J, Barth D, Cote B, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021.
- Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zurbier SM, Johnson M, Stam J, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke.* 2015 May;46(5):1263-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007465. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25899238.
- Weimar C, Kurth T, Knoflach M, Koennecke HC, Masuhr F, Mono ML, 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 05.07.2021).
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bazner H, Henkes H. Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" Exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8).
- Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi Omran S, Giles JA, Amar JY, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke.* 2022 Mar;53(3):728-738. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037541. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35143325.