

Betroffene Patienten erkennen und behandeln

Zerebrale Venenthrombosen im Zeitalter der COVID-19-Pandemie

Frank Stachulski, Klinik für Neurologie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin

Zerebrale Venenthrombosen (CVT) stellen eine wichtige Differenzialdiagnose juveniler Schlaganfälle dar. Richtig und früh diagnostiziert ist die Prognose sehr günstig. Bei der COVID-19-Pandemie sind auch zwei besondere Patienten-Gruppen betroffen: Die mit einer akuten COVID-19-Infektion, die ein erhöhtes infektionsassoziiertes Risiko für CVT aufweisen, und jene, die nach einer COVID-19-Impfung eine vakzininduzierte thrombotische Thrombozytopenie (VITT) entwickeln.

Als zerebrale Venenthrombose (CVT) wird eine partielle oder komplette Okklusion der tiefen oder oberflächlichen Hirnvenen und der duralen Sinusvenen bezeichnet. Sie ist eine Erkrankung, die vorwiegend in jüngeren und mittleren Altersgruppen (20–50 Jahre) auftritt und dabei proportional mehr Menschen weiblichen Geschlechts betrifft (im Verhältnis 3:1). Die Inzidenz in Westeuropa wird gegenwärtig mit schätzungsweise 1/100.000 Einwohner pro Jahr beziffert [1].

Im globalen Maßstab bedingen die Verfügbarkeit der Diagnostik und die Häufigkeit von Risikofaktoren deutliche Inzidenzunterschiede. In unselektierten Schlaganfallkollektiven wird die CVT bei 0,5–1 % der Patienten diagnostiziert, wobei sie aufgrund der erwähnten Alters- und Geschlechtsverteilung einen bedeutsamen Risikofaktor juveniler Schlaganfälle darstellt [2].

Pathophysiologisch bestehen keine wesentlichen konzeptionellen Unterschiede zu anderen venösen Thrombosen bzw. venösen thromboembolischen Erkrankungen. Veränderungen in der Virchow-Trias (Blutgerinnung, Blutfluss, Gefäßwandeigenschaften) führen zu einem lokalen Ungleichgewicht zwischen prothrombotischen und fibrinolytischen Faktoren, was letztlich zur Entste-

hung der Thrombose führt. Bei einer CVT kommt es dabei trotz flexibler Kolateralisation häufig zur Entstehung eines vasogenen Gewebeödems, was die lokale Perfusion behindert und zu Stauungsinfarkten führt. Zudem führt der venöse Rückstau nicht selten zu einer Störung der Liquorzirkulation, was einen Anstieg des intrakraniellen Drucks und entsprechende Symptome (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Vigilanzstörung) begründet.

Risikofaktoren

Das Spektrum der Risikofaktoren für eine CVT weist große Überschneidungen zu anderen venösen Thrombosen auf (**Abb. 1**).

Im Hinblick auf die Therapiedauer ist insbesondere zwischen transienten und permanenten Risikofaktoren zu differenzieren. In der ISCVT-Studie („International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis“) wurde bei ca. 85 % der Patienten mit CVT mindestens ein Risikofaktor verifiziert [3]. Eine parainfektive Genese bei Infektionserkrankungen, die nicht lokoregionär assoziiert waren oder das ZNS direkt betrafen, fand man bei immerhin 4,2 % der Patienten. Das Erregerspektrum wurde durch die Autoren nicht berichtet.

COVID-19-assoziierte CVT

Bereits in frühen Fallserien von chinesischen Patienten mit COVID-19 fiel eine Häufung von arteriellen und venösen thromboembolischen Komplikationen auf. Diese werden im Beitrag von S. Drahn ausführlicher behandelt (CardioVasc. 2021;21(5):39–42; <https://doi.org/10.1007/s15027-021-3568-3>). Pathophysiologisch sind vorrangig eine virusassoziierte Endothelopathie und eine parainfektive Koagulopathie relevant. In einer Metaanalyse wurde die Häufigkeit einer CVT mit 0,8 Fällen auf 1.000 hospitalisierte COVID-19-Patienten berechnet [4]. Zudem waren 4,8 % aller Schlaganfälle in dieser Gruppe Folge einer CVT. Insgesamt war jedoch eine hohe Variabilität zwischen den Fallserien festzustellen, was die Aussagekraft der Modellierung einschränkt.

Interessanterweise wurde die CVT häufiger bei Patienten mit milden bis moderaten Krankheitssymptomen beobachtet. Die Krankenhausmortalität in der CVT-Kohorte lag dennoch bei 40 %. Bei 30–40 % der Patienten lag zudem mindestens ein weiterer Risikofaktor für eine CVT vor. Nach Auswertung von elektronischen Gesundheitsdaten von über 500.000 an COVID-19 erkrankten amerikanischen Patienten unter 81 Mio. Datensätzen wird die CVT-Prävalenz im Rahmen der COVID-19-Infektion als mehr als 100-mal so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung angesehen [5]. Im Vergleich zur VITT war sie immerhin noch 10-mal so häufig.

Vakzininduzierte thrombotische Thrombozytopenie (VITT)

Anfang März 2021 erschienen die ersten Berichte über Patienten, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung

des Vektorimpfstoffes ChAdOx1 (Vaxzevria®, Oxford-AstraZeneca) unerklärte thrombotische Komplikationen bei flankierender Thrombozytopenie entwickelt hatten [6]. Etwas später wurden auch erste Fälle nach der Impfung mit Ad26.COV2.S (COVID-19 Vaccine Janssen®, Johnson & Johnson) detektiert.

Bereits am 9.4.2021 veröffentlichte das New England Journal of Medicine eine Fallserie mit insgesamt 39 europäischen Patienten sowie den Nachweis eines immunologischen Pathomechanismus in Anlehnung an die heparininduzierte Thrombozytopenie [7, 8]. Danach kommt es zur Bildung von IgG-Antikörpern gegen einen auf der Oberfläche von Thrombozyten präsentierten Komplex aus Plättchenfaktor 4 (PF-4) und einem Polyanion in Analogie zum Heparin, das bei dem als VITT bezeichneten Syndrom allerdings durch Bestandteile oder Reaktionsprodukte des Impfstoffs ersetzt wird. Dies führt zu einer Aktivierung der Thrombozyten und letztlich zur Thrombose.

Ein britischer Vorschlag für die Klassifikation und die Diagnosekriterien einer VITT berücksichtigt dementsprechend vor allem laboridiagnostische und radiologische Kriterien [9]. Als Alternative wird in Publikationen auch die Abkürzung TTS („thrombosis with thrombocytopenia syndrome“) verwendet, um die Kausalität vorläufig nicht auf das Vakzin zu begrenzen. Nach den Kriterien der Brighton Collaboration werden dementsprechend alle Erkrankungen mit einer Thrombozytopenie < 150.000/µl, ohne Heparinexposition in den letzten 100 Tagen und dem radiologischen, chirurgischen oder autoptischen Beweis einer Thrombose als TTS gewertet [10]. Der wesentliche Unterschied zwischen den klinischen Kriterien von VITT und TTS liegt also im Stellenwert der Laboridiagnostik, insbesondere des Nachweises von Antikörpern gegen den PF-4-Polyanion-Komplex.

Nachdem initial nur Fälle nach Einsatz von vektorbasierten Impfstoffen gemeldet worden waren, wurde Ende Juni erstmalig der Fall eines Patienten publiziert, der die Kriterien der VITT/TTS nach Impfung mit dem mRNA-1273-Impfstoff (Spikevax®, Moderna) erfüllte [11]. Da im klinischen Verlauf auch ein MRSA-Nach-

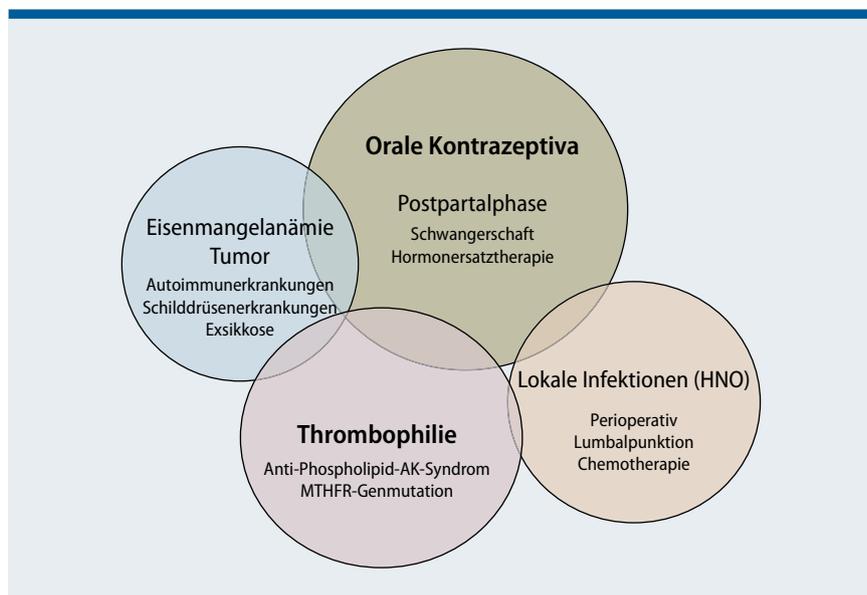


Abb. 1: Risikofaktoren der zerebralen Venenthrombose (CVT) und ihre proportionale Häufigkeit in der ISCVT-Studienkohorte.

weis in der Blutkultur gelang, spekulieren die Autoren des zugehörigen Editorials, ob es sich um einen Fall einer „spontanen HIT“, wie er z. B. nach chirurgischen Eingriffen beobachtet wurde, handelt. Die britische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde MHRA („Medicines and Healthcare products Regulatory Agency“) gibt in ihrer Datenbank (Stand: 11.8.2021) insgesamt 2 Fälle von VITT nach Impfung mit Spikevax®, aber auch 15 Fälle von VITT und 5 Fälle von TTS nach Impfung mit der mRNA-Vakzine BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer-BioNTech) an. Aufgrund der allerdings sehr niedrigen Inzidenz trotz intensivem Einsatz des Impfstoffs im gleichen Zeitraum (36,5 Mio. Dosen Comirnaty®, Stand: 11.8.2021) wird hier jedoch eine Monokausalität überwiegend als fraglich bewertet.

Sowohl in den englischen Daten als auch einer Fragebogenstudie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie trat die VITT deutlich häufiger nach der 1. Impfung und vermehrt bei jüngeren Patienten auf [12]. Dies führte in vielen Ländern zu veränderten Zulassungsaufgaben. Aufgrund schlecht vergleichbarer nationaler Pharmakovigilanzprogramme wird aktuell eine VITT-Häufigkeit von 1:20.000–50.000 Impfungen bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres angenommen.

Klinik

Die klinischen Symptome der CVT sind zwar auf den ersten Blick vielfältig, können aber in 4 syndromale Gruppen unterteilt werden (**Tab. 1, Tab. 2**) [9, 13].

Kopfschmerzen stellen das häufigste und zumeist erste Symptom einer CVT dar. Bei ca. 25% sind sie das alleinige Symptom der Erkrankung [14]. Sind die Kopfschmerzen von hoher, ungekannter Intensität oder treten als Thunderclap-Headache auf (Erreichen der maximalen Schmerzintensität innerhalb weniger Minuten), ist die Differenzialdiagnose einer CVT neben der Subarachnoidalblutung und der arteriellen Dissektion meist nicht anspruchsvoll. Sind die Kopfschmerzen jedoch davon abweichend, muss nach zusätzlichen Red Flags (fehlende Responsivität auf Analgetika, nächtliches Erwachen, Zunahme unter Valsalva/Lageänderung) gefragt werden.

Epileptische Anfälle treten bei bis zu einem Drittel der Patienten auf. Bei der Erstevaluation von Schlaganfallsymptomen sind flankierende epileptische Anfälle und Kopfschmerzen hochsuggestiv für das Vorliegen einer CVT im Vergleich zur intrazerebralen Blutung oder einem ischämischen Hirninfarkt.

Typische Schlaganfallsymptome wie Aphasie, Hemiparese oder Heminanopsie sind in Regel bereits Zeichen ei-

Tab. 1: Vorschlag einer VITT-Klassifikation und der entsprechenden diagnostischen Kriterien [9]

VITT-Klassifikation	Kriterien
definitive VITT	Alle der folgenden Kriterien werden erfüllt: 1. Symptombeginn 5–30 Tage nach COVID-19-Impfung (bis zu 42 Tage bei tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie) 2. Nachweis einer Thrombose 3. Thrombozytopenie (< 150.000/µl) 4. Positiver Anti-PF-4-Antikörperrnachweis im ELISA 5. D-Dimere > 2.000 ng/ml
wahrscheinliche VITT	Die Kriterien 1–4 werden mit einer Ausnahme erfüllt, und Ergebnis D-Dimere > 2.000 ng/ml. ODER Die Kriterien 1–4 werden alle erfüllt, und D-Dimere nicht bestimmt oder Ergebnis 1.000–2.000 ng/ml.
mögliche VITT	Die Kriterien 1–4 werden mit einer Ausnahme erfüllt, und D-Dimere nicht bestimmt oder Ergebnis 1.000–2.000 ng/ml. ODER Die Kriterien 1–4 werden mit zwei Ausnahmen erfüllt.
unwahrscheinliche VITT	Thrombozytopenie (< 150.000/µl) ohne Thrombose bei D-Dimer Ergebnis < 1.000 ng/ml; Thrombose mit Thrombozyten > 150.000/µl und D-Dimer Ergebnis < 1.000 ng/ml, unabhängig vom positiven Anti-PF4-Antikörperrnachweis; alternative Diagnose ist wahrscheinlicher

Tab. 2: Leitsymptome und -syndrome der CVT

1. Kopfschmerzen (60–90%), davon — akut (< 2 Tage) = 30 % — subakut (2–30 Tage) = 50 % — chronisch (> 30 Tage) = 20 %
2. epileptische Anfälle (30%)
3. fokalneurologische Symptome (40%)
4. quantitative und qualitative Bewusstseinsstörung (Enzephalopathie)
5. Sinus-cavernosus-Syndrom

nes Stauungsinfarcts und damit einer schweren lokalen Abflussbehinderung.

Schwierigkeiten in der differenzialdiagnostischen Zuordnung treten häufig bei quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen auf. Eine CVT der tiefen Hirnvenen (z. B. Vena basalis Rosenthal, Galen-Vene) imponiert so unter Umständen nur als progrediente schwere Vigilanzstörung (Sopor/Koma). Enzephalopathische Symptome (Verlangsamung, Orientierungsstörung, Störung der Aufmerksamkeit und Konzentration) können bei dieser Lokalisation frü-

he Zeichen der CVT tiefer Hirnvenen sein. Ansonsten sind sie klassische Symptome eines steigenden intrakraniellen Drucks, was eher eine späte Komplikation bei Stauungsinfarcten oder sekundären Einblutungen darstellt. Eine wichtige Einschränkung muss für Patienten an beiden Enden des Altersspektrums gemacht werden, in denen enzephalopathische Symptome auch als frühe Symptome beobachtet werden.

Als Sinus-cavernosus-Syndrom bezeichnet man die Kombination aus orbitalen Schmerzen, Proptosis/Chemosis und Störung der Okulomotorik durch

Paresen der entsprechenden Hirnnerven (III, IV, VI).

Grundsätzlich sind die Symptome auch für Patienten mit COVID-19-assoziiertes CVT und VITT charakteristisch. Aufgrund der Pathophysiologie treten jedoch häufig auch Symptome extrazerebraler Thrombosen auf. In der bislang größten Fallserie von 220 britischen Patienten mit VITT traten extrazerebrale Thrombosen im Sinne der tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) oder Lungenarterienembolie (LAE) bei 37 % der Patienten mit CVT auf [15]. Da die Diagnose einer CVT der Diagnose einer COVID-19-Infektion selten um wenige Tage vorausgeht, sind wiederholte PCR-Untersuchungen und im Zweifel auch eine CT-Untersuchung des Thorax bei Hospitalisierung sinnvoll.

In den publizierten Fallserien der COVID-19-assoziierten CVT waren bezüglich der neurologischen Symptome Patienten mit isolierten Kopfschmerzen äußerst selten, während hingegen schwere Verläufe mit enzephalopathischen Symptomen bei ca. 60 % beobachtet wurden [4].

Anhand von 11 deutschen VITT-Patienten mit CVT konnten Neurologen des IGNITE-Netzwerks zeigen, dass Kopfschmerzen als Erstsymptom bereits vor der radiologischen Nachweismöglichkeit der CVT zur klinischen Erstvorstellung führten. Sie schlagen den Begriff eines Prä-VITT-Syndroms vor, also einer VITT ohne nachweisbare thrombotische Manifestation [16].

Diagnostik

Wird aus der Anamnese der Verdacht auf eine CVT abgeleitet, sollte ohne zeitliche Verzögerung eine radiologische Diagnostik eingeleitet werden. Laboruntersuchungen, wie D-Dimere oder andere Gerinnungsparameter sind weder in der Lage, die Diagnose zu beweisen noch sie hinreichend sicher auszuschließen. Unauffällige D-Dimere in der Akutsituation (Dauer der Symptome < 7 Tage) eines isolierten Kopfschmerzsyndroms hatten zwar laut einer Metaanalyse einen hohen negativ prädiktiven Wert, in den nationalen und internationalen Leitlinien spielen sie allerdings keine entscheidende Rolle [1].

Für die Diagnostik einer CVT stehen sowohl die CT- als auch die MRT-basier-

te Venografie (CTV/MRV) als exzellente Methoden zur Verfügung und sind im Zweifelsfall komplementär zu benutzen. Ihr Stellenwert in der Praxis wird im Allgemeinen als gleichrangig angesehen, wobei hochwertige Studien zur Vergleichbarkeit fehlen oder von niedriger Qualität sind (retrospektiv, Selektionsbias, kleine Fallzahlen; [1, 17]). Neben der geringeren Strahlenbelastung besitzt die Kernspintomografie den Vorteil einer besseren und frühen Visualisierbarkeit von Stauungsödem/-infarkten sowie kleiner kortikaler Venenthrombosen. Gleichzeitig ist sie die sensitivste Methode in der direkten Thrombusdarstellung. Eine CT-Venografie stellt eine auf venöse Flussgeschwindigkeiten abgestimmte hochsensitive Untersuchung dar, besitzt eine zur MRT vergleichbare Sensitivität, ist kosteneffektiver und unter schwierigen Bedingungen (beatmete oder unruhige Patienten) gut und schnell durchführbar (Sensitivität 95 %, Spezifität 91 %; **Abb. 2**) [18].

Beide Methoden fordern gleichermaßen profunde neuroanatomische Kenntnisse und Erfahrungen in der Befundung, da einige anatomische Varianten (Sinusatriesie, ausgedehnte arachnoidale Granulationen als Ursache einer nur partiellen Füllung der Sinusvene) Fallstricke in der Diagnostik darstellen. Insbesondere in der Unterscheidung von lokaler Venenthrombose und einseitiger Hypoplasie bzw. Asymmetrie des Sinus transversus (20–50 % in der Normalbevölkerung) sind flusssensitive Sequenzen (CTV oder Phasen-Kontrast-MRA) von Vorteil.

Eine nachgeordnete Rolle spielt gegenwärtig der einstige Goldstandard der Diagnostik, die digitale Subtraktionsangiografie. Ihr Stellenwert liegt aktuell noch in der Differenzialdiagnostik, bei Unklarheiten nach Auswertung der CTV/MRV sowie bei Durchführung von interventionellen Verfahren.

Bei der COVID-19-assoziierten CVT und der VITT werden aufgrund der Häufigkeit extrazerebraler Thrombosen und der damit notwendigen extensiven Diagnostik primär häufiger CT-Verfahren zur Anwendung kommen. Neben der Bildgebung hat die Labordiagnostik bei der VITT einen herausragenden Stellenwert [19]. Konsentiertere hämostaseologische Empfehlungen legen eine algo-

rhythmische Stufendiagnostik und die ausschließliche Verwendung geeigneter ELISA-Verfahren im Gegensatz zu den verbreiteten RIA/CLIA nahe, wie sie z. B. konsiliarisch von der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin der Uni Greifswald angeboten werden [20, 21]. Zudem sollten Patienten mit klinischem Verdacht auf eine VITT kurzfristige Laborkontrollen erhalten.

Therapie

Die Therapie der klassischen CVT beruht auf drei wesentlichen Säulen: 1. Behandlung der Risikofaktoren, 2. antithrombotische Therapie und 3. symptomatische Therapie der Komplikationen.

Standard der antithrombotischen Therapie war lange Zeit eine überlappende Therapie mit vorzugsweise niedermolekularem Heparin in der Akutphase und Vitamin-K-Antagonisten zur Rezidivprophylaxe. Nach den Ergebnissen der RE-SPECT-CVT-Studie und einer Metaanalyse kann die alternative Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) mittlerweile als gleichwertig angesehen werden [22, 23]. In der RE-SPECT-CVT-Studie waren 120 Patienten mit CVT in einem randomisierten Design einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) oder Dabigatran (300 mg/Tag) zugeordnet worden. Hinsichtlich der primären Endpunkte hatte sich nach einem Follow-up von 25 Wochen kein Unterschied hinsichtlich eines thromboembolischen Rezidivs (0 in beiden Gruppen) und schwerwiegender Blutungskomplikationen gezeigt (DOAK 1,7%; 95%-KI 0,0–8,9 vs. VKA 3,3%; 95%-KI 0,4–11,5). Die Rekanalisierungsrate der CVT demonstrierte ebenso keinen signifikanten Unterschied. Leitlinien schlagen eine Therapiedauer von 3 bis 12 Monaten nach Erstereignis vor, wobei in Abhängigkeit von permanenten Risikofaktoren auch eine lebenslange Sekundärprophylaxe indiziert sein kann.

Zeigt sich im Rahmen der Akutbehandlung ein Progress oder Komplikationen wie eine sekundäre ICB, sollten neurochirurgische Therapien (dekompressive Hemikraniektomie) bei den zu meist jüngeren Patienten eher niedrigschwellig eingesetzt werden. Fallserien, nicht randomisierte und eine randomisierte Studie zu neuroradiologischen

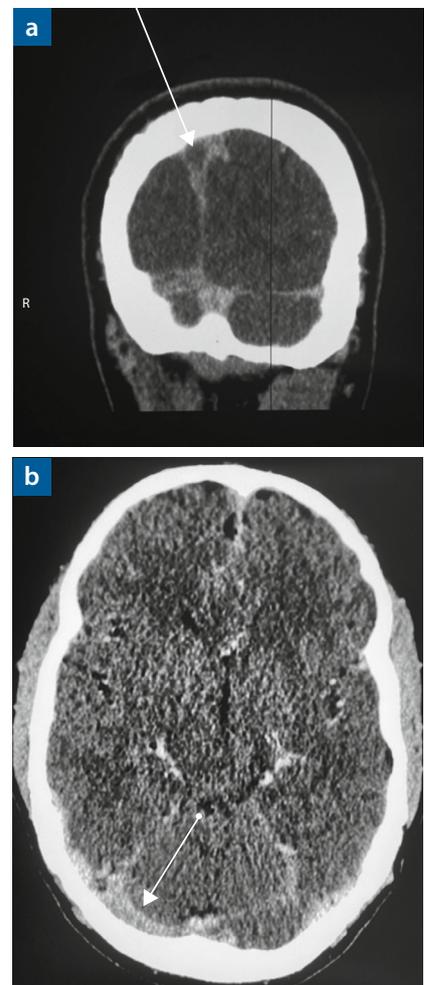


Abb. 2: Thrombotischer Füllungsdefekt im Sinus sag. superior (**a**, Pfeil) und Sinus transversus links (**b**, Pfeil) in der CT-Venografie eines Patienten mit VITT-assoziiertes CVT.

© F. Stachulski

Verfahren (lokale i.v.-Lyse, Thrombusaspiration etc.) konnten in der Vergangenheit trotz hoher Rekanalisationsraten bis 90 % keine eindeutige Überlegenheit im Hinblick auf Mortalität, Behinderungsraten und Blutungskomplikationen zeigen. Sie bleiben jedoch ein Ultima-Ratio-Verfahren im individuellen Fall [1].

Hinsichtlich der COVID-19-assoziierten CVT liegen über die allgemeinen Empfehlungen hinaus wenig spezifische evidenzbasierte Daten vor. Eine prospektiv randomisierte Studie, die bei intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patienten den Effekt einer prophylaktischen therapeutischen Antikoagulation gegenüber einer Standard-Throm-

boseprophylaxe untersuchte, wurde bei schlechterem Outcome in der therapeutisch behandelten Heparin-Gruppe abgebrochen [24].

Bei Patienten mit einer VITT muss neben den o. g. Therapiesäulen auch zwingend eine konsequente immunologische Therapie eingesetzt werden, die den spezifischen Pathomechanismus adressiert. Die Erstlinientherapie mit intravenösen Immunglobulinen in Standarddosierung (1–2 g/kg KG i.v.) sollte bereits bei dringendem Verdacht trotz ausstehender Antikörperbefunde erfolgen [7]. Daneben gibt es auch positive Fallberichte für den Einsatz der Plasmapherese bei refraktären VITT-Patienten [25]. Vitamin-K-Antagonisten und Heparin sollten nicht eingesetzt werden. Der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten ist auf lebensbedrohliche Blutungen oder notwendige Operationen zu begrenzen. DOAK oder Fondaparinux stellen gute Alternativen in der antithrombotischen Therapie dar.

Prognose

Die Prognose der „klassischen“ CVT kann als günstig angesehen werden. Mehr als 80 % der Patienten erholen sich vollständig. Die 30-Tages-Mortalität beträgt 5 %. Bei ca. 15 % verbleiben alltagsrelevante neurologische Defizite. Die Hälfte der Patienten berichteten allerdings auch 2 Jahre nach der Erkrankung noch über regelmäßige oder sogar chronische Kopfschmerzen. Bei den COVID-19-assoziierten Erkrankungen zeigt die CVT in der Regel einen schweren Krankheitsverlauf an.

In den ersten kleineren Fallserien von VITT-Patienten mit CVT lag die Mortalität der Erkrankung noch bei über 70 %. Durch eine ergänzende Immuntherapie mit IVIG konnte diese in einer größeren englischen Kohorte zwar nahezu halbiert werden (40 %, 22/55 vs. 70 %, 11/15; $p=0,022$). Dennoch zeigte die Auswertung auch im Vergleich mit dem historischen Kollektiv der ISCVT-Studie eine deutlich geringere Zahl an Überlebenden mit Restitution ad integrum bzw. ohne alltagsrelevante Defizite.

Fazit für die Praxis

Patienten mit schweren und therapieresistenten Kopfschmerzen sollten nach

individueller Risikostratifizierung niedrigschwellig einer CT- oder MRT-Diagnostik zum Ausschluss einer CVT zugeführt werden, da diese bei frühzeitiger Diagnosestellung eine Erkrankung mit günstiger Prognose darstellt. Tritt sie hingegen im Rahmen einer COVID-19-Infektion auf, zeigt sie unabhängig von den pulmonalen Symptomen eine ungünstigere Prognose. Eine CVT bei VITT verlangt eine konsequente und rasche duale Behandlungsstrategie mit einer antithrombotischen und immun-suppressiven Komponente. Zur Früherkennung sollten wiederholte Laboruntersuchungen entsprechend eines Algorithmus durchgeführt werden.

Literatur

1. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J.* 2017;2(3):195-221
2. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):162-70
3. Ferro JM, Canhão P, Stam J et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664-70
4. Baldini T, Asioli GM, Romoli M et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021; <https://doi.org/10.1111/ene.14727>
5. Taquet M, Husain M, Geddes JR et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine.* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101061>
6. See I, Su JR, Lale A et al. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56
7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-101
8. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(8):720-728
9. Pavord S, Scully M, Hunt BJ et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med.* 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109908>
10. <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/05/TTS-Interim-Case-Definition>
11. Sangli S, Virani A, Cheronis N et al. Thrombosis With Thrombocytopenia After the Mes-

12. Schulz JB, Berlit P, Diener HC et al. COVID-19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany. *Ann Neurol.* 2021; <https://doi.org/10.1002/ana.26172>
13. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-565
14. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral Venous Thrombosis Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(7):47
15. Pavord S, Scully M, Hunt BJ et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med.* 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109908>
16. <https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/prae-vitt-syndrom-starke-kopfschmerzen-koennen-vorbote-von-hirnenvenenthrombose-sein-15447/>
17. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, Poon CS. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology.* 2018;60(7):669-85
18. Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW et al. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:249-55
19. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1585-8
20. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Stellungnahme-Astra-Zeneca_4-1-2021.pdf
21. <https://www2.medizin.uni-greifswald.de/transfus/index.php?id=380>
22. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F 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
23. Lee GKH, Chen VH, Tan CH et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):724-31
24. REMAP-CAP Investigators et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-89
25. Patriquin CJ, Laroche V, Selby R et al. Therapeutic Plasma Exchange in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;385(9):857-9



Dr. med. Frank Stachulski
 Klinik für Neurologie
 Bundeswehrkrankenhaus
 Berlin
 Scharnhorststraße 13
 10115 Berlin
frankstachulski@bundeswehr.org