

Thrombosen in atypischer Lokalisation - Wahl und Dauer der Antikoagulation

Prof. Dr. med. Markus Bosmann

FA Innere Medizin, FA Laboratoriumsmedizin

Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)

Universitätsmedizin Mainz / Boston University School of Medicine

Interessenkonflikte

- Keine

Atypische Lokalisationen von Thrombosen

*“Once the rockets are up,
who cares where they come down?
That’s not my department,
says Wernher von Braun.”*

Satirical song by Tom Lehrer about von Braun

- Kaum randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) → Leitlinien oft konsensbasiert

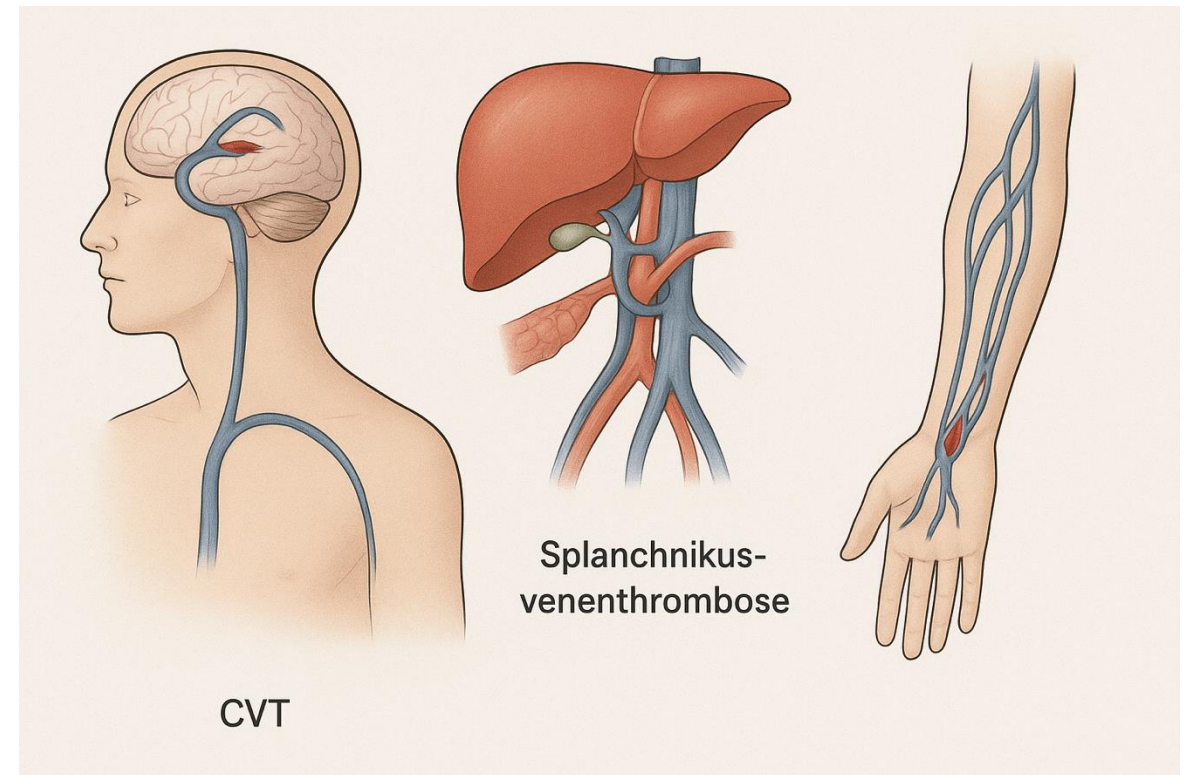
Lernziele:

- Welche Thrombosen gelten als „atypisch“?
- Was sind Besonderheiten der Pathogenese?
- Welche **Antikoagulationsstrategie** (DOAK vs. VKA vs. Heparin)?
- Wie lange behandeln – **3 Monate, 12 Monate, dauerhaft?**
- Wo bestehen **Evidenzlücken?**

Definition

Atypische Lokalisationen:

- Zerebrale Venen-/ Sinusthrombose (CVST)
- Splanchnikus-Venen-Thrombose: Pfortader, Mesenterial-, Milzvene, Budd-Chiari-Syndrom
- Thrombose bei myeloproliferativen Neoplasien (MPN)
- Katheter-assoziierte Thrombosen
- Venenthrombose Obere Extremität
- Nierenvenenthrombose



Zerebrale Venen-/Sinusthrombose (CVST)

- **Unverzögliches MRT** oder **CT** mit venöser Angiographie.
- Keine **D-Dimer-Testung** zum Ausschluss einer CVST empfohlen.
- Anamnese: Kombinierten **hormonellen Kontrazeptiva** gehen mit einem ca. 8-fach erhöhten Risiko einher (95%; CI 3,82–15,09; Amoozegar et al. 2015).
- Therapie: NMH initial (auch bei begleitender Hirnblutung) → DOAKs für 3-12 Monate.
- Sekundärprophylaxe: Ein **Thrombophilie-Screening** wird bei Patienten mit CVST **nicht generell empfohlen**. Ausnahmen: junge Patienten, spontane CVST, Rezidivthrombose, + Familienanamnese, Therapieänderung durch Befund.

Thrombophilie-Diagnostik – was und wann sinnvoll?

Tab. 4.1: Thrombophilie-Häufigkeit und relatives Risiko bei VTE und Rezidiv-VTE (494–499)

Thrombophilie	Prävalenz (%)		Relatives Risiko	
	Normal-bevölkerung	VTE-Patienten	Erst-VTE	Rezidiv-VTE (ohne AK)

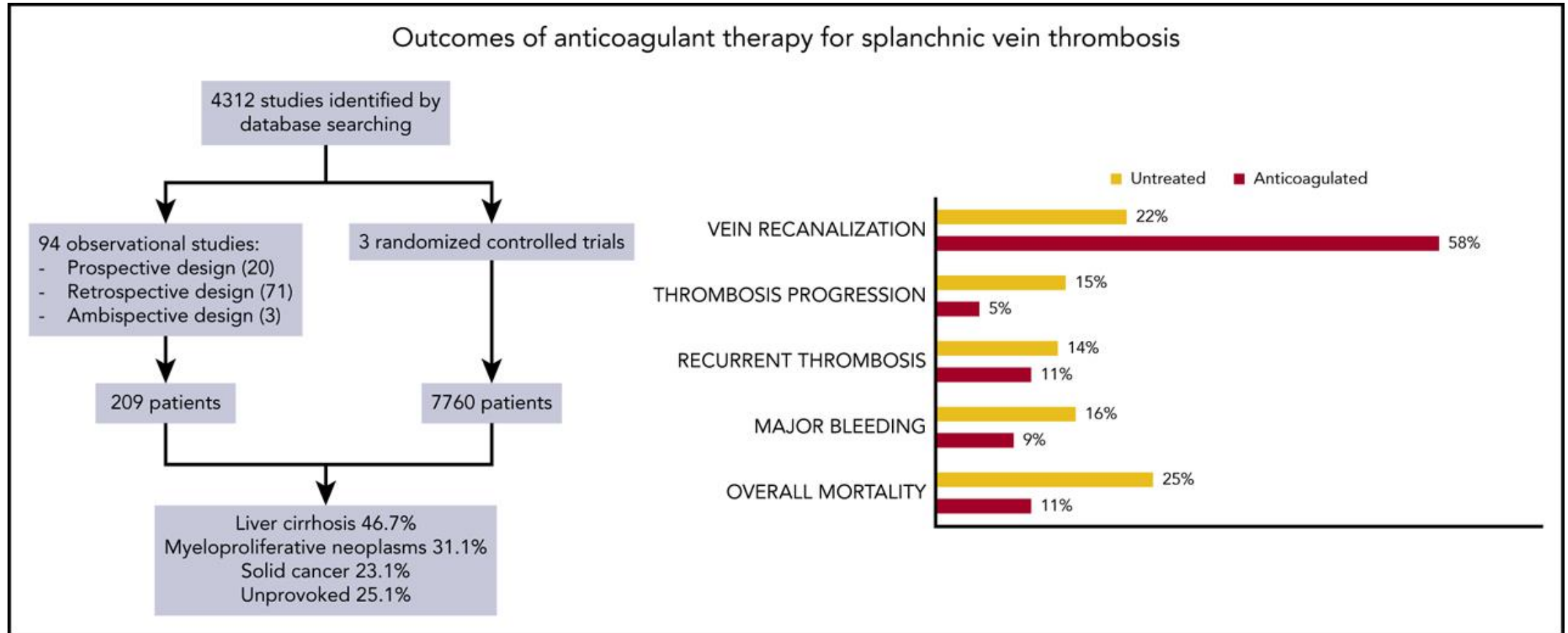
Empfehlung 4.1

Ein Thrombophilie-Screening soll bei Patienten mit venöser Thromboembolie nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen.
(*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

PT-G20210A-Mutation, homozygot	0,02	<1	20-30	(?)
Milde Thrombophilie (<i>low risk</i>)				
FVL-Mutation, heterozygot	5	20	5-7	1,5
PT-G20210A-Mutation, heterozygot	2	6	3-4	1,5
Persistierende Faktor-VIII-Erhöhung	-	-	5	1,5 (?)
Blutgruppe A, B oder AB („non-0“)	55-57	75	2	2

S2k Leitlinie Venenthrombose & Lungenembolie, AWMF-Nr.: 065/002, 2023-2028

Splanchnikus-Venen-Thrombosen



Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis (Valeriani et al., Blood, 2021.)

JAK2-V617F-Mutation: Ein Treiber für Atypische Thrombosen bei Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

1. Pathophysiologische Relevanz

- Mechanismus: Somatische Gain-of-function-Mutation der Januskinase 2.
- Effekt: Konstitutive Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs führt zur Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen und multi-mechanistische Thrombogenität.

2. Klinisches Spektrum atypischer Thrombosen

- Splanchnikus-Venen-Thrombosen (SVT): Häufigste Manifestation (Pfortader-, Leber-, [Budd-Chiari], Milz- oder Mesenterialvenen).
- Prävalenz: ca. 20–33 % aller SVT-Patienten sind JAK2-positiv.
- Zerebrale Venenthrombosen (CVST): Seltener, aber bei unklarer Ätiologie klinisch wegweisend.
- Okkulte MPN: Die Thrombose ist oft das Erstmanifest einer „latenten“ Myeloproliferativen Neoplasie (PV, ET, PMF).

Häufigkeit von JAK2 Mutationen bei Polycythaemia Vera

Tabelle 1: JAK2-Mutationen bei der Polycythaemia Vera (Treibermutationen)

Gen	Lokalisation	Mutation	Häufigkeit bei PV
JAK2	Exon 14	V617F	95%
JAK2	Exon 12	unterschiedlich	ca. 3%
JAK2	Exon 12 bis 15	unterschiedlich	Einzelfälle

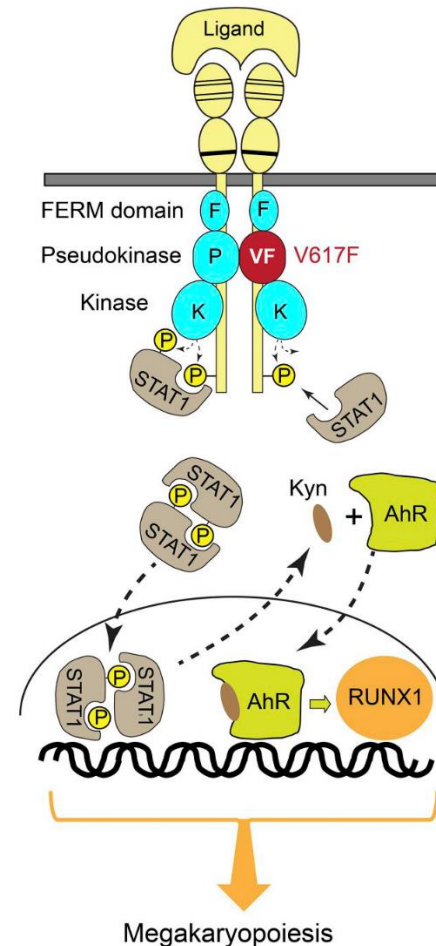
Erstmanifestation Thrombose bei MPN mit JAK2-V617F-Mutation

“...Abdominelle Thrombosen (Pfortader, Milzvene, Lebervenen (Budd-Chiari Syndrom), Mesenterial- und Nierenvenen) können auch bei normalen Blutwerten Erstmanifestation einer Myeloproliferativen Neoplasie sein. Insbesondere bei Lebervenen- oder Pfortaderthrombose sind die Laborbefunde oft nicht wegweisend, da das klinische Bild der MPN und die Laborparameter (Blutbild) sekundär durch die Folgen der vaskulären Erkrankung (portale Hypertension mit Ascites, Leberzirrhose, Blutungen, Splenomegalie) überlagert werden können. Die zu Grunde liegende MPN wird deshalb häufig nicht primär erkannt...“

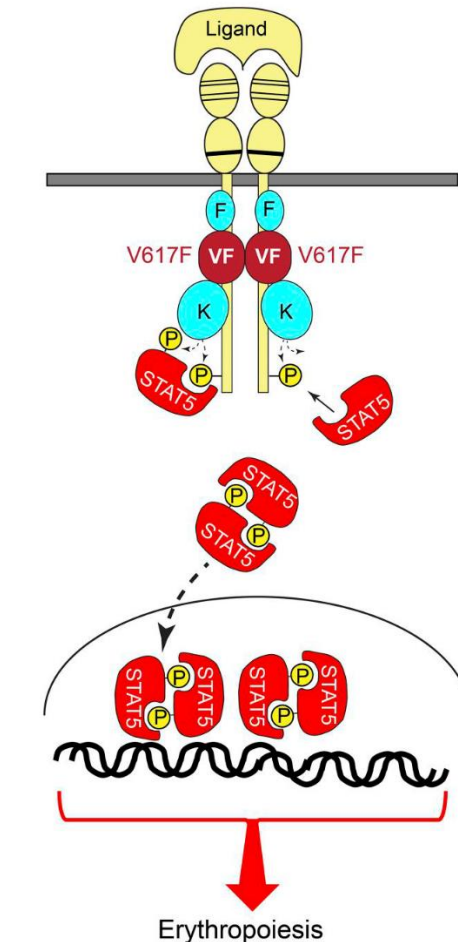
Warum verursachen heterozygote bzw. homozygote JAK2-V617F-Mutationen unterschiedliche MPN-Krankheitsbilder?

- Heterozygot JAK2-V617F:
→ Essentielle Thrombozytose (ET)
- Homozygot JAK2-V617F:
→ Polycythaemia Vera (PV)

A MEP heterozygous for JAK2V617F



B MEP homozygous for JAK2V617F



Leitliniengerechte Therapie bei MPN-Patienten mit Thrombosen

“...Bei MPN-Pat. mit venösen Thrombosen orientiert sich die Wahl der Medikamente in der Akuttherapie und Sekundärprophylaxe im Wesentlichen an den allgemeinen Therapieempfehlungen für venöse Thrombosen ohne MPN. Bei Pat. mit MPN ist auch die Anwendung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) neben den bisher üblichen Vitamin-K Antagonisten möglich. Insgesamt ist die Datenlage dazu zwar noch begrenzt, bisher publizierte retrospektive Analysen haben jedoch gezeigt, dass DOAKs im Vergleich zu oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten zumindest äquieffektiv, wenn nicht wirksamer sind. Bei insgesamt hohem Risiko für Rethrombosen besteht im Allgemeinen die Tendenz eine dauerhafte Antikoagulation durchzuführen. Allerdings fehlen klare Evidenzen bzgl. der Dauer der Antikoagulation, insbesondere in Abwägung des antithrombotischen Vorteils und des Blutungsrisikos, weshalb die Entscheidung individuell zu treffen ist...“

Atypische Thrombosen bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

- Luzzatto et al.: „*Wir können mit Sicherheit sagen, dass die PNH die bösartigste erworbene thrombophile Erkrankung ist, die in der Medizin bekannt ist.*“
- Thromboembolien bedingen 40-70% der Todesfälle bei PNH-Patienten.
- Somatische PIG-A-Mutation → GPI-Biosynthese gestört → Mangel aller GPI-verankerter Proteine auf Zellmembran.
- Fehlen der Komplement-Regulatoren CD55/CD59 → erhöhte Komplementempfindlichkeit → intravasale Hämolyse → Thrombosen.
- Therapie des Grundproblems: C3/C5 Komplementblockade (z.B. Eculizumab)
- Antikoagulation nach Thromboembolien: DOAKs (dauerhaft)

Wann können DOAKs nicht angewendet werden?

Antikoagulation bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)

Tab. 4.4: Antithrombotische Therapieoptionen bei Antiphospholipid-Syndrom in Abhängigkeit von der thrombotischen Manifestation und der Antiphospholipid-Antikörper-Diagnostik

	DOAK-Therapie	VKA-Therapie
APS mit stattgehabter arterieller Thrombose	nicht empfohlen*	Mittel der Wahl, ggf. zusätzlich ASS
APS mit venösen Thrombosen und Tripelpositivität (d.h. Nachweis von LA, ACL <u>und</u> b2GPI)	nicht empfohlen*	Mittel der Wahl
APS mit venösen Thrombosen, Nachweis von ACL und/oder b2GPI und fehlendem Nachweis von LA	möglich	möglich
APS mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie	nicht empfohlen †	Mittel der Wahl

* Es liegen Studien vor mit erhöhter thromboembolischer Ereignisrate (Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter DOAK vs. VKA. † ESC/ERS-Leitlinienempfehlung bei fehlenden Vergleichsstudien in dieser Indikation. Abk.: APS = Antiphospholipid-Syndrom, DOAK = direktes orales Antikoagulans, LA = Lupusantikoagulans, ACL = anti-Cardiolipin-AK, b2GPI = beta-2-Glykoprotein-I-AK, VKA = Vitamin-K-Antagonist

Zusammenfassung – Atypische Thrombosen:

- Atypische Thrombosen ≠ atypische Prinzipien
- Antikoagulation fast immer indiziert und wirksam
- DOAKs zunehmend Standard („off-label“) – aber nicht für alle Patienten (z.B. APS)
- Interventionelle Therapieoptionen bei Gefahr der Organschädigung möglich
- Dauer abhängig von Trigger (MPN, PNH) und Thrombophilie, nicht von Bildgebung
- Evidenzlücken aufgrund von mangelnder Studienlage werden bleiben

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Elon Musk: „*AI will not take your job. The person who uses AI will.*“

Kontakt:

Prof. Dr. med. Markus Bosmann

FA Innere Medizin, FA Laboratoriumsmedizin

Notfallmedizin, Immunologie, Labordiagnostik

Fachimmunologe DGfI

Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)

Universitätsmedizin Mainz / Boston University School of Medicine

Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Tel. +49 6131 17 – 0

E-Mail: mbosmann@bu.edu / markus.bosmann@unimedizin-mainz.de



Katheterassoziierte Thrombosen – Portthrombosen

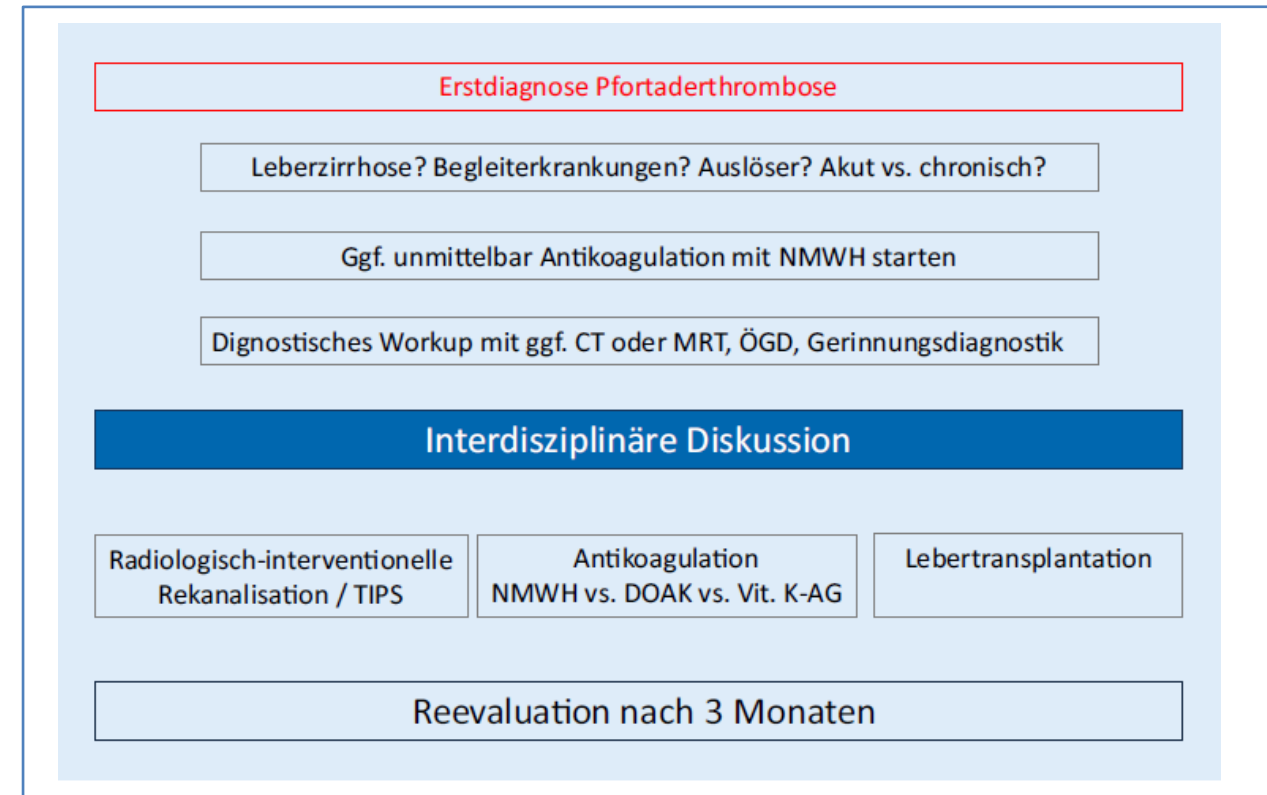
- **Risiko:** 70 % aller Portthrombosen treten innerhalb der ersten 30-100 Tage nach der Implantation auf.
- **Langzeitrisiko:** Nach Abschluss Chemotherapie und inaktivem Port: 2% pro Jahr
- Spülung des Ports alle 12 Wochen.
- **Lage des Ports:** Eine korrekte Platzierung der Katheterspitze (ideal am Übergang von der oberen Hohlvene zum rechten Vorhof) reduziert das Risiko für mechanische Reizungen und daraus resultierende Thrombosen.
- **Symptomatisch vs. Asymptomatisch:** Nur ca. 3-5 % der Patienten entwickeln klinische Symptome wie eine Schwellung des Arms oder Halses.
- **Diagnostik:** Der Goldstandard ist der Kompressionsultraschall der Arm- und Halsvenen.
- **Therapeutische Antikoagulation:** DOAKs, NMH für min. 3 Monate

Therapie der zerebralen Venen-/Sinusthrombose (CVST)

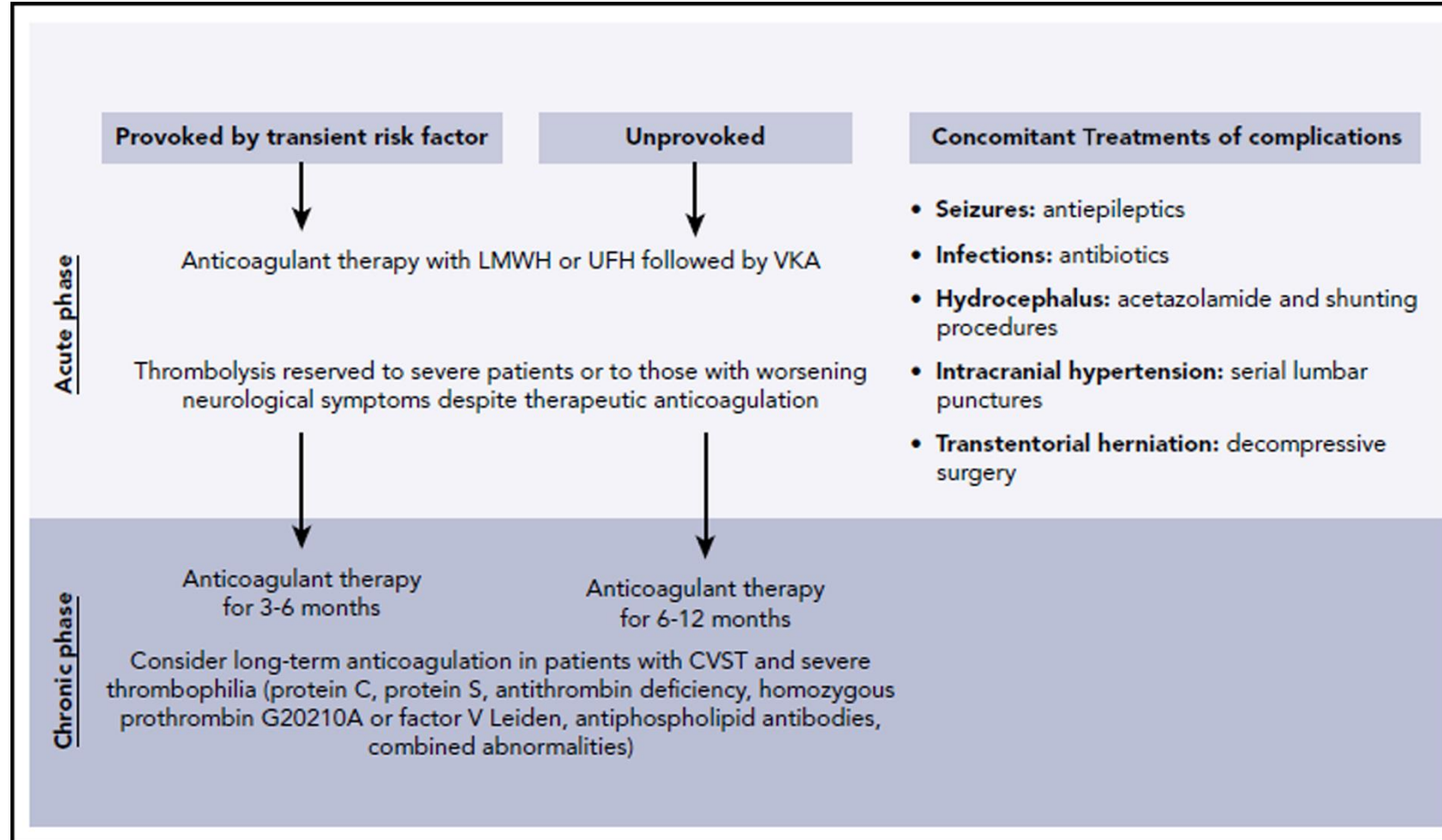
- Erwachsene Patienten mit CVST sollen in der Akutphase mit Heparin in einer therapeutischen Dosis behandelt werden, unabhängig davon, ob bereits eine intrakranielle Blutung vorliegt oder nicht.
- Derzeit ist die Datenlage nicht ausreichend, um den Einsatz von direkten oralen Antikoagulanzen (Faktor-Xa-Inhibitoren 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 erythematoses.
- 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. Prospektive Daten zur optimalen Dauer einer oralen Antikoagulation liegen nicht vor.
- 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.
- Frauen mit früherer CVST ohne Kontraindikationen für die Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) sollten in einer Schwangerschaft/im Wochenbett eine NMH-Prophylaxe erhalten.

Pfortaderthrombose

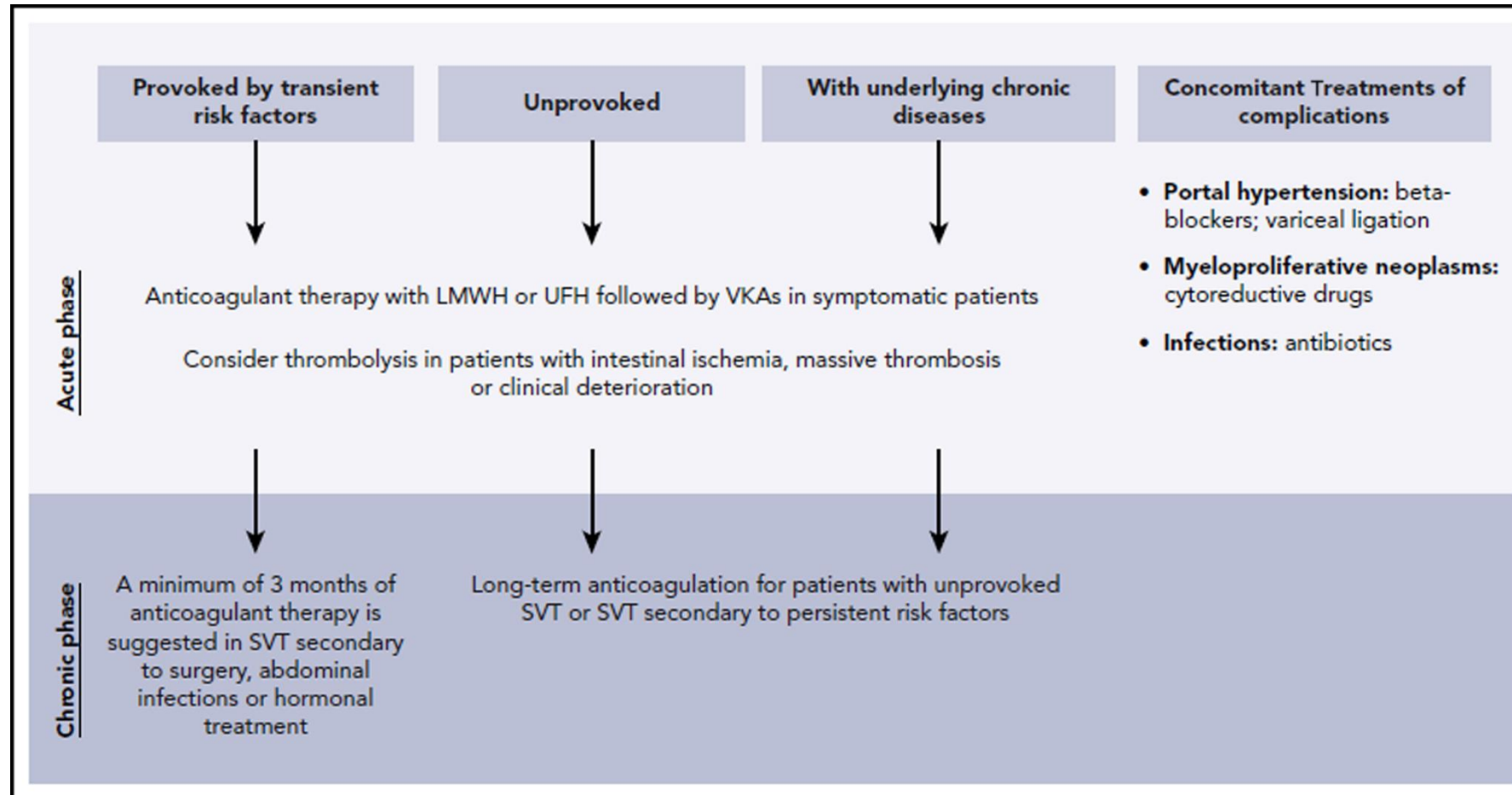
» Der Einsatz oraler Antikoagulanzen erfolgt stets „off label“



Therapieschema der CVST



Therapieschema der Splanchnikusvenenthrombose

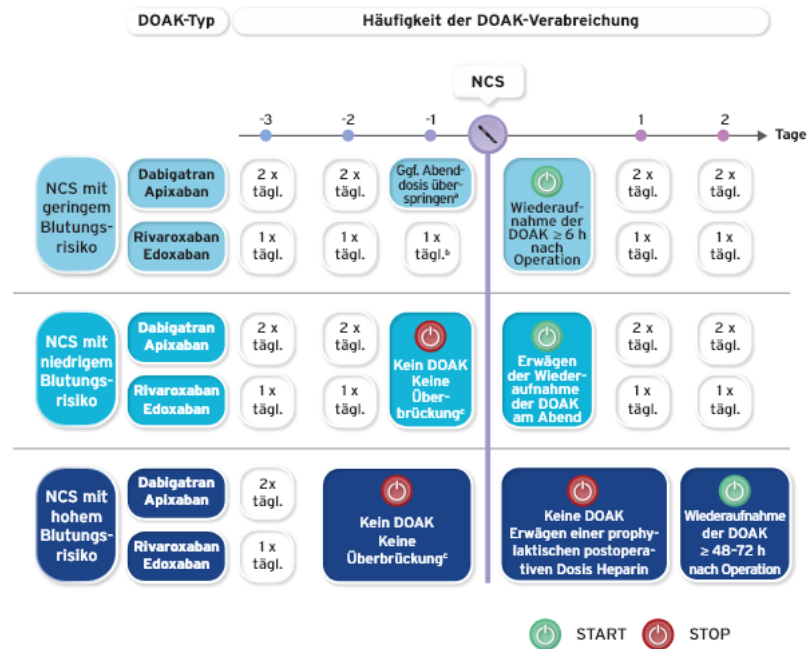


Dauer der Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe

- Index-Ereignis: Lokalisation (proximal/distal, LE, atypische VTE), provoziert (major/minor) vs. unprovokiert, Erstereignis vs. Rezidiv.
- Persistierende Hochrisiko-Faktoren: aktive Krebserkrankung, schwere Thrombophilie, männliches Geschlecht, chronische Erkrankungen.
- Weitere persistierende Faktoren: Adipositas, Rauchen, Varikosis, Hormone, eingeschränkte Mobilität.
- Blutungsrisiko (Alter, Nieren-/Leberfunktion, frühere Blutungen, Komedikationen, VTE-BLEED/HAS-BLED).
- Sekundärprophylaxe mit DOAK (Standard- vs. reduzierte Dosis; ggf. lebenslang bei hohem Rezidiv- und niedrigem Blutungsrisiko).
- Patientenpräferenz nach strukturierter Aufklärung.

Pausierung von DOAKs vor OP.

Absetzen und Wiederaufnahme der DOAK-Therapie bei elektivem NCS in Abhängigkeit vom periprozeduralen Blutungsrisiko bei Patienten mit normaler Nierenfunktion



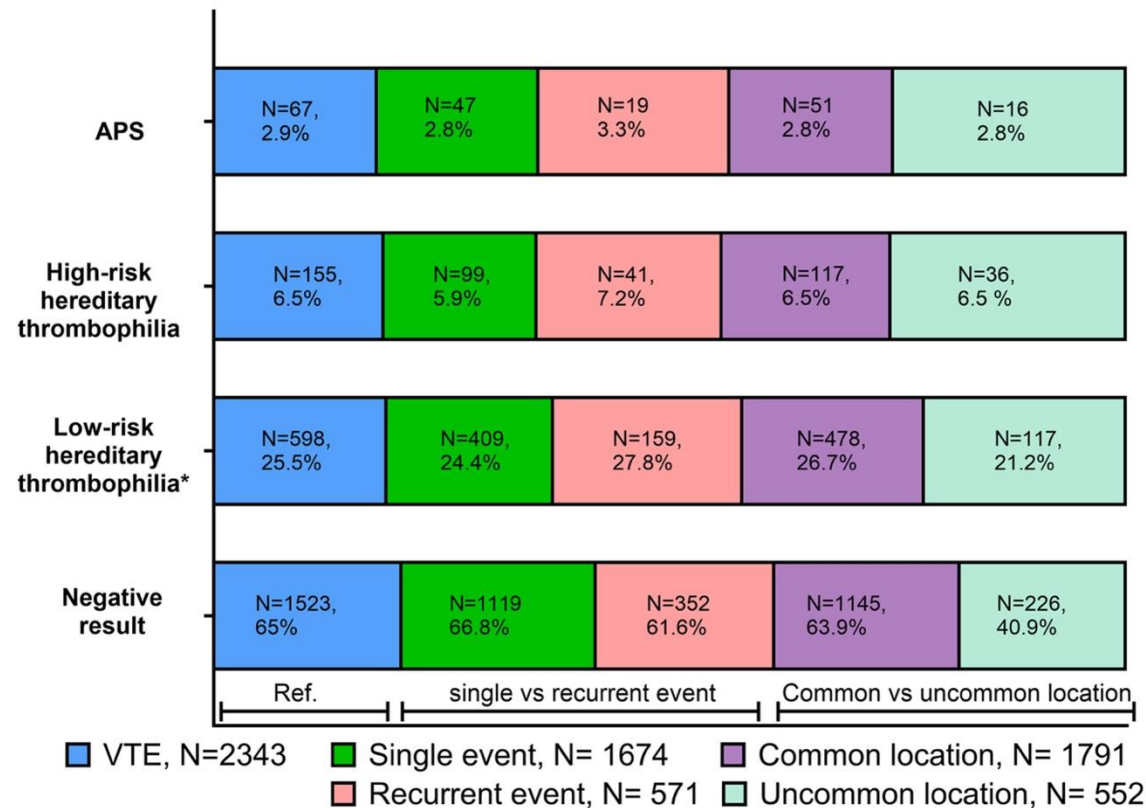
NCS = nichtkardialer chirurgischer Eingriff; DOAK = (direkte) nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen.

^aBei Patienten/Umständen, die eine DOAK-Akkumulation begünstigen (z. B. Nierenfunktionsstörung, höheres Alter, Begleitmedikation), sollten die DOAK 12-24 Stunden früher pausiert werden.

https://leitlinien.dgk.org/files/impl_02_2025_master_pocket_leitlinie_n_akutversorgung_version_2025_ii.pdf

Häufigkeit von Thrombophilien bei Patienten mit VTE

C Thrombophilia prevalence in patients with different VTE location and history



<https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102864>

Risikofaktoren der CVT

Table 2. Risk factors for CVT

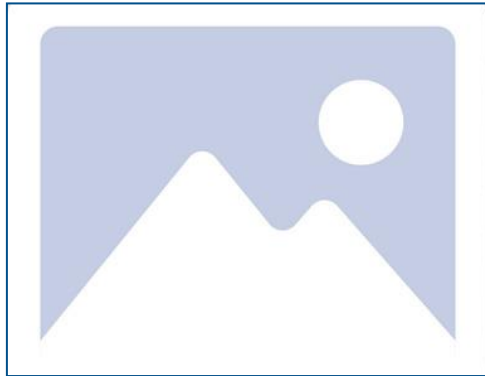
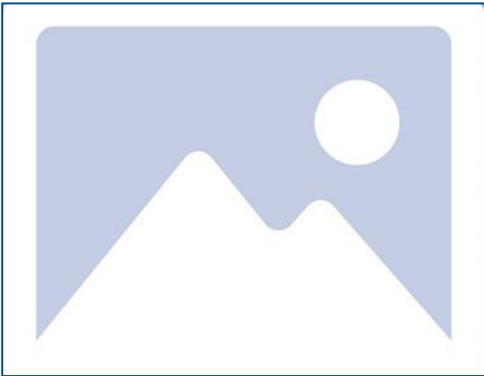
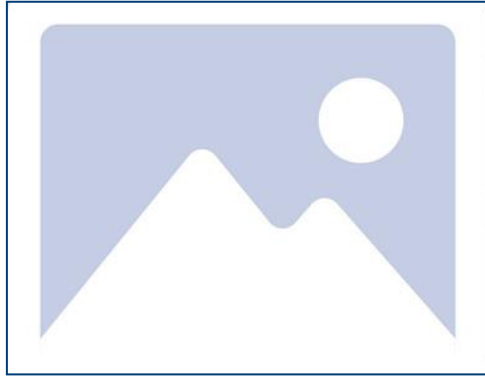
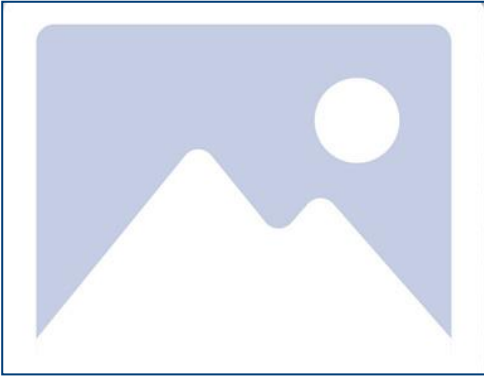
Local risk factors (8%-12%)	Mechanical causes (2%-5%)	CNS disorders (2%)	Systemic risk factors
Infections involving the ears, sinuses, mouth, face, neck, CNS	Trauma, lumbar puncture, jugular vein catheterization, neurosurgical interventions	Arteriovenous malformation, dural fistulae, CNS malignancies	Pregnancy/puerperium (10%-17% women), hormonal treatment (50%-53% women), thrombophilia (approx. 33%), myeloproliferative neoplasms (3%-4%), COVID-19 infection, COVID-19 vaccines (AstraZeneca, J&J)

Therapie der zerebralen Venen-/Sinusthrombose (CVST)

- 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 erythematoses.
- 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. Prospektive Daten zur optimalen Dauer einer oralen Antikoagulation liegen nicht vor.
- 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.
- Frauen mit früherer CVST ohne Kontraindikationen für die Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH) sollten in einer Schwangerschaft/im Wochenbett eine NMH-Prophylaxe erhalten.

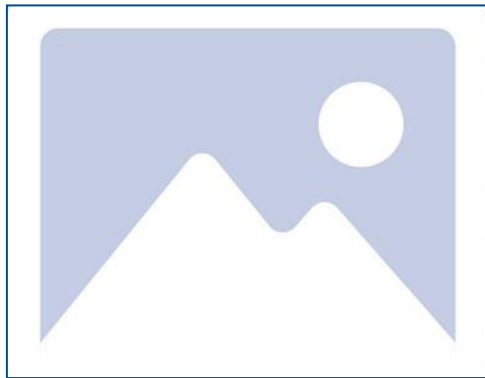
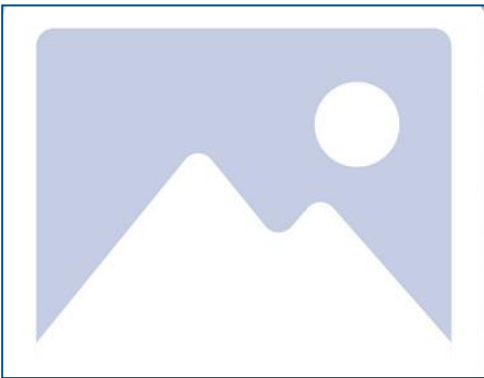
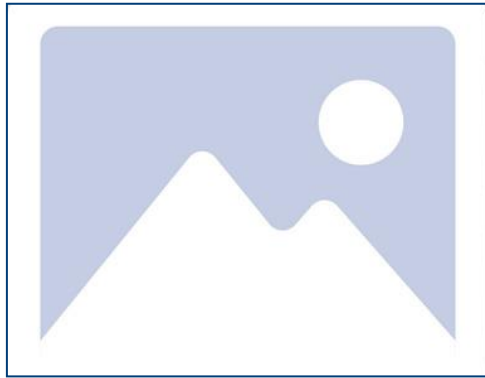
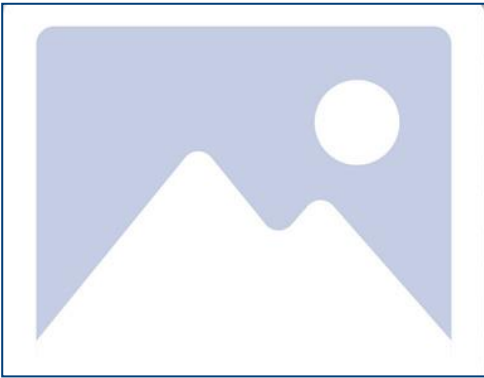
Mein Titel

Zweite Zeile des Titels



Mein Text Occum fuga. Et ut ut volor adisciumqui aut magniscius ipsae cuptat fugitia nonseque latium fuga. Ducium et am ut as vellupi tianim ipsae consequid exerum, se doluptati si di dent experiae quatur, tem re nus magnist rumque occuptaerrum repudam ea culpa voluptur? Qui tem nit illic tenist, officipsae minci ad que lam qui dolupti nit expedi berumquid etur rem. Tur molenda doleniet volores aliqui bea volecus ipsa ea sa velit adiorep erest, sum fugitatem facius assimol uptatem volupta voluptat alitis et voloreperi dem a quid que voles ellupissit utati culparu mquate eatiur? Num aut incium int, sitia aliquo nos exerum

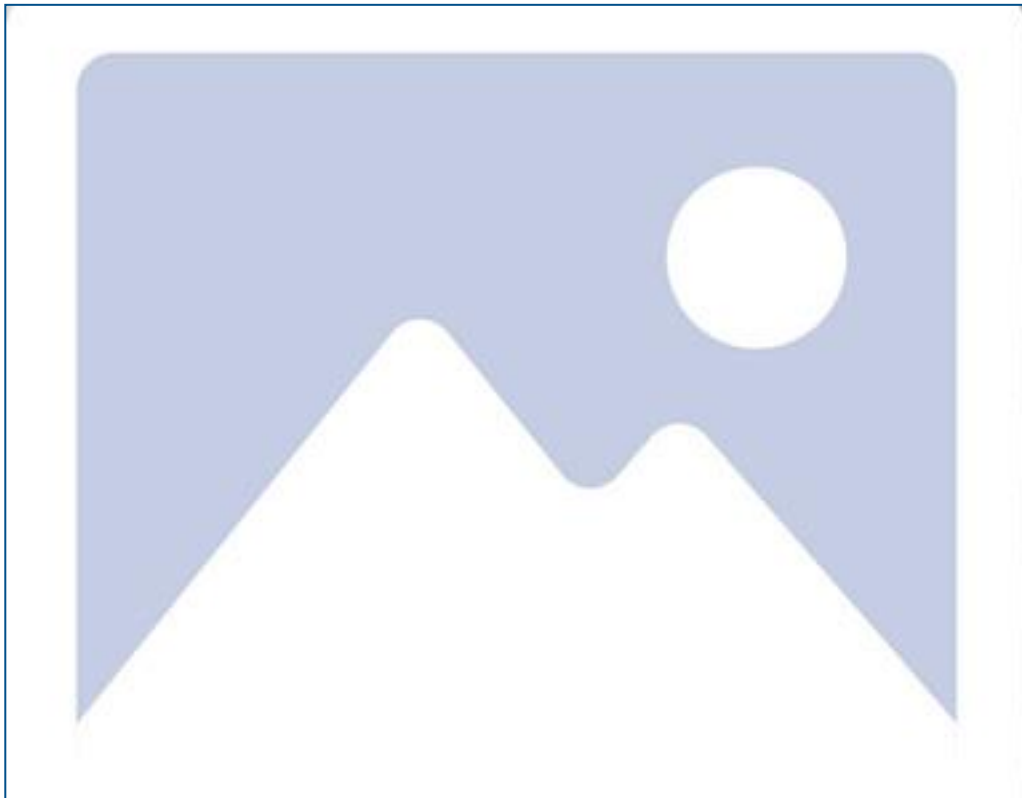
Thrombophilie-Diagnostik – was und wann sinnvoll?



Mein Text Occum fuga. Et ut ut dolor adisciumqui aut magniscius ipsae cuptat fugitia nonseque latium fuga. Ducium et am ut as vellupi tianim ipsae consequid exerum, se doluptati si di dent experiae quatur, tem re nus magnist rumque occuptaerrum repudam ea culpa voluptur? Qui tem nit illic tenist, officipsae minci ad que lam qui dolupti nit expedi berumquid etur rem. Tur molenda doleniet volores aliqui bea volecus ipsa ea sa velit adiorep erest, sum fugitatem facius assimol uptatem volupta voluptat alitis et voloreperi dem a quid que voles ellupissit utati culparu mquate eatiur? Num aut incium int, sitia aliquo nos exerum

Mein Titel

Zweite Zeile des Titels



Mein Text Occum fuga. Et ut ut volor adisciumqui aut magniscius ipsae cuptat fugitia nonseque latium fuga. Ducium et am ut as vellupi tianim ipsae consequid exerum, se doluptati si di dent experiae quatur, tem re nus magnist rumque occuptaerrum repudam ea culpa voluptur? Qui tem nit illic tenist, officipsae minci ad que lam qui dolupti nit expedi berumquid etur rem. Tur molenda doleniet volores aliqui bea volecus ipsa ea sa velit adiorep erest, sum fugitatem facius assimol uptatem volupta voluptat alitis et voloreperi dem a quid que voles ellupissit utati culparu mquate eatiur? Num aut incium int, sitia aliquo nos exerum