

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

News-Screen Neurologie

Baumgartner C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2025; 26 (3), 78-80

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

■ Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for cerebral venous thrombosis (DOAC-CVT): an international, prospective, observational cohort study

van de Munckhof A. et al. *Lancet Neurol* 2025; 24: 199–207

Abstract

Background: There is an unmet need for high-quality data from prospective studies on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants (DOACs) for the treatment of cerebral venous thrombosis (CVT). We aimed to compare the safety and effectiveness of DOACs versus vitamin K antagonists (VKAs) for the treatment of CVT in a setting that reflects daily clinical practice.

Methods: DOAC-CVT was an international, prospective, observational cohort study done in 65 hospitals in 23 countries across five continents. Eligible patients were adults (aged ≥ 18 years) with radiologically confirmed CVT starting oral anticoagulant treatment with either DOACs or VKAs, as per local practice, within 30 days after diagnosis. Exclusion criteria were previous use of anticoagulants at the time of CVT diagnosis or an absolute contraindication to DOACs (eg, pregnancy and lactation, or severe renal or liver

disease). Data were collected during routine clinical visits or telephone consultations at CVT diagnosis (baseline) and at 3 months, 6 months, and 12 months after CVT diagnosis. The primary endpoint was a composite of symptomatic venous thromboembolism and major bleeding events (International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria) at 6 months. Main outcomes were adjusted for the confounders age, renal function, active cancer, CNS infections, concomitant antiplatelet use, country of inclusion's income status, Glasgow Coma Scale score, intracranial haemorrhage, antiphospholipid antibodies, previous major bleeding, and previous venous thromboembolism using inverse probability-of-treatment weighting. This study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT04660747) and is ongoing. **Findings:** Between Jan 27, 2021, and Jan 15, 2024, 619 patients were included; 401 (65%) patients started DOAC treat-

ment, and 218 (35%) patients started VKA treatment. 390 (63%) of 619 patients were female and 229 (37%) of 619 patients were male. Patients' median age was 41 years (IQR 28–51). 6-month follow-up data were available for 617 (>99%) of 619 patients. 12 (3%) of 401 patients in the DOAC group and seven (3%) of 218 patients in the VKA group had a primary outcome event (weighted odds ratio [OR] 0.99 [95% CI 0.37–3.38]). Three (1%) of 401 patients in the DOAC group died versus three (1%) of 218 patients in the VKA group (weighted OR 0.55 [95% CI 0.11–2.80]).

Interpretation: The rate of recurrent thrombosis and major bleeding did not differ between patients with CVT treated with DOACs versus VKAs. This study adds to the increasing evidence that DOACs are a reasonable treatment option for CVT alongside VKAs.

Funding: Netherlands Thrombosis Foundation

Fazit für die Praxis

Die zerebrale Venenthrombose (CVT) ist eine seltene, aber schwerwiegende Ursache für Schlaganfälle, insbesondere bei Erwachsenen jungen und mittleren Alters (18–50 Jahre), mit einer höheren Prävalenz bei Frauen. Obwohl etwa 40 % der Patienten bei Diagnosestellung eine intrakranielle Blutung aufweisen, ist die Behandlung mit niedermolekularem Heparin in der Akutphase, gefolgt von einer oralen Antikoagulation für 3–12 Monate, Standard. Bis vor kurzem wurden für die orale Antikoagulation Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) empfohlen [1]. In den rezenten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [2] sowie seitens der American Heart Association [3] wird den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) gegenüber den VKAs der Vorzug gegeben. Diese Empfehlungen gründen sich auf 5 kleine randomisierte Studien [4–8], auf eine große retrospektive Beobachtungsstudie (ACTION-CVT) [9] und auf eine Metaanalyse [10].

In der RE-SPECT CVT-Studie [4] war die Rate schwerer Blutungen oder erneuter venöser Thromboembolien (VTE) sowohl bei Patienten, die DOAKs erhielten (einer [2 %] von 60 Patienten), als auch bei Patienten, die VKAs erhielten, niedrig (2 [3 %] von 60 Patienten). In der SECRET-Studie [5] und CHOICE-CVT-Studie [6] war die Rate von schweren Blutun-

gen und von VTEs bei den mit DOAKs behandelten Patienten höher (2 von 26 [8 %] bzw. 8 von 44 [18 %]) als bei jenen, die mit VKAs behandelt wurden (0 von 27 [0 %] bzw. 3 von 45 [7 %]). Allerdings waren die Stichprobengrößen in allen randomisierten Studien zu gering für belastbare Analysen.

In einer großen Beobachtungsstudie, der ACTION-CVT-Studie [9] (n = 845), zeigte sich ein ähnliches Risiko für ein erneutes Auftreten von VTEs und ein geringeres Risiko für schwere Blutungen bei den mit DOAKs behandelten Patienten als bei den mit VKAs behandelten Patienten. Allerdings war die ACTION-CVT-Studie eine retrospektive Studie, zudem wurden die Endpunkte nicht zentral bewertet [9].

Eine Metaanalyse unter Einbeziehung sowohl der randomisierten Studien als auch der Beobachtungsstudie kam zu dem Schluss, dass Sicherheit und Wirksamkeit von DOAKs und VKAs vergleichbar zu sein scheinen [10].

Die aktuellen Empfehlungen zur Anwendung von DOAKs zur Behandlung der CVT sind allerdings zurückhaltend. So wird in der Stellungnahme der American Heart Association der Einsatz von DOAKs als vertretbar angesehen, jedoch wird auf das Fehlen hochwertiger Daten hingewiesen [3].

Es bestand deshalb der Bedarf für eine große prospektive Studie zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von DOAKs bei CVT [9, 11]. Diese Lücke wurde nun in der DOAC-CVT-Studie geschlossen. Die DOAC-CVT-Studie war eine multizentrische, prospektive, beobachtende Kohortenstudie mit einem pragmatischen Design, das die tägliche klinische Praxis widerspiegelt. Die Studie wurde in 65 Zentren in 23 Ländern auf fünf Kontinenten durchgeführt. 619 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit radiologisch bestätigter CVT, bei denen innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung eine orale Antikoagulation (DOAK oder VKA) begonnen wurde, wurden im Zeitraum zwischen Januar 2021 und Januar 2024 eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren die vorherige Anwendung von Antikoagulanzen zum Zeitpunkt der Diagnose oder absolute Kontraindikationen für DOAKs (z. B. Schwangerschaft, schweres Nieren- oder Leberversagen). Die Daten wurden bei der Diagnosestellung (Baseline) sowie nach 3, 6 und 12 Monaten erhoben, entweder bei klinischen Besuchen oder im Rahmen telefonischer Konsultationen. Der primäre Endpunkt war ein Kompositum aus symptomatischen venösen Thromboembolien (VTE einschließlich neuer CVT, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und andere venöse Thrombosen) und schweren Blutungsereignissen (nach Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis) nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte umfassten die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, die Gesamtmortalität, klinisch relevante nicht-schwere Blutungen, arterielle thrombotische Ereignisse, funktionelle Ergebnisse (modifizierte Rankin-Skala, mRS) und die Rekanalisationsrate der Hirnvenen.

Die Analyse erfolgte nach dem Intention-to-Treat-Prinzip, basierend auf der initial gewählten Antikoagulation. Um Verzerrungen durch Unterschiede in den Baseline-Merkmalen zu minimieren, wurde ein „Inverse Probability-of-Treatment Weighting“ (IPTW) angewendet, das Confounder wie Alter, Nierenfunktion, aktiven Krebs, ZNS-Infektionen, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Einkommensstatus des Landes, Glasgow Coma Scale- (GCS-) Score, intrakranielle Blutung, Antiphospholipid-Antikörper, frühere schwere Blutungen und frühere VTE berücksichtigte. Die Ereignisse wurden von einem unabhängigen, verblindeten Komitee bewertet, um den Bias zu reduzieren. Sensitivitätsanalysen, einschließlich eines Worst-Case-Szenarios und einer Überlebensanalyse, wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen.

Von 915 gescreenten Patienten wurden 619 eingeschlossen, davon 401 (65 %) in der DOAK-Gruppe und 218 (35 %) in der VKA-Gruppe. Die Kohorte bestand zu 63 % aus Frauen, das mediane Alter betrug 41 Jahre (IQR 28–51). Die DOAK-Gruppe umfasste häufiger Patienten aus Ländern mit hohem Einkommen (67 % vs. 42 %; $p < 0,0001$), was wahrscheinlich auf die höheren Kosten und die eingeschränkte Verfügbarkeit von DOAKs in Ländern mit mittlerem Einkommen zurückzuführen war. Die Baseline-Merkmale waren weitgehend vergleichbar, jedoch hatten Patienten in der VKA-Gruppe häufiger fokale neurologische Defizite (50 % vs. 35 %; $p = 0,0002$) und Papillenödeme (25 % vs. 15 %; $p = 0,0039$).

Nach 6 Monaten kam es bei 12 von 401 Patienten (3 %) in der DOAK-Gruppe und bei 7 von 218 (3 %) Patienten in der VKA-Gruppe zu einem primären Endpunkt-Ereignis (gewichtete OR 0,99; 95 % KI: 0,37–3,38), was keinen signifikanten Unterschied bedeutete. Die Risikodifferenz betrug 0 % (95 % KI: -2,9–2,7). Symptomatische VTEs traten bei 1 % der Patienten in beiden Gruppen auf (gewichtete OR 1,45; 95 % KI: 0,33–9,39), schwere Blutungen bei 1 % in der DOAK-Gruppe bzw. 2 % in der VKA-Gruppe (gewichtete OR 0,89; 95 % KI: 0,24–3,74). Die Gesamtmortalität war niedrig (1 % in beiden Gruppen; gewichtete OR 0,55; 95 % KI: 0,11–2,80). Ein schlechter funktioneller Outcome (mRS 3–6) zeigte sich bei 5 % der Patienten in der DOAK-Gruppe bzw. bei 7 % der Patienten in der VKA-Gruppe (gewichtete OR 0,71; 95 % KI: 0,35–1,36). Die teilweise Rekanalisationsrate war in beiden Gruppen ähnlich (82 % vs. 85 %; $p = 0,48$), die vollständige Rekanalisationsrate war hingegen in der VKA-Gruppe signifikant höher (58 % vs. 38 %; $p = 0,0002$).

In der explorativen Datenanalyse zeigten sich keine Unterschiede für Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom ($n = 13$, keine Ereignisse). Eine Post-hoc-Analyse nach DOAK-Typ deutete auf ein niedrigeres Ereignisrisiko bei Faktor-Xa-Inhibitoren (gewichtete OR 0,13; 95 % KI: $< 0,01$ –1,75) im Vergleich zu Dabigatran (gewichtete OR 1,54; 95 % KI: 0,46–4,37) gegenüber VKAs hin, jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund kleiner Fallzahlen vorsichtig zu interpretieren.

Die Stärken der DOAC-CVT-Studie können wie folgt zusammengefasst werden: Es handelt sich um die bisher größte prospektive Kohortenstudie zur Behandlung von CVT mit DOAKs, die eine hohe externe Validität durch die Einbindung von 65 Zentren in 23 Ländern bietet. Die breiten Einschlusskriterien und die internationale Kohorte spiegeln die Vielfalt der klinischen Praxis wider. Die nahezu vollständige Datenerfassung (Follow-up-Daten für > 99 % der Patienten) und die Verblindung des Ereignisbewertungskomitees erhöhen die Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Die Verwendung von IPTW zur Berücksichtigung von Confoundern stärkt die Robustheit der Analyse. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Konsistenz der Ergebnisse. Die Studie ergänzt somit frühere kleinere randomisierte Studien [4] und die retrospektive ACTION-CVT-Studie [9], indem sie prospektive, hochwertige Daten liefert.

Schwächen der DOAC-CVT-Studie umfassen das Risiko von verbleibenden Confoundern, trotz IPTW-Anpassung, insbesondere durch sozioökonomische Unterschiede oder Unterschiede zwischen Zentren, die nicht in die Analyse einfließen. Die Stichprobengröße ($n = 619$) war für eine Non-Inferiority-Studie unzureichend; eine solche würde etwa 2000 Patienten erfordern, was bei der Seltenheit von CVT unrealistisch ist. Die Daten hinsichtlich der Rekanalisation waren nicht für alle Patienten verfügbar (69 % in der DOAK-Gruppe, 63 % in der VKA-Gruppe) und wurden nicht zentral bewertet, was die Aussagekraft einschränkt. Für Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom sind die Daten begrenzt, da diese Gruppe sehr klein war ($n = 13$). Schließlich wurden die INR-Werte bei VKA-Patienten nicht erfasst, sodass die Zeit im therapeutischen Bereich nicht bewertet werden konnte, was die Beurteilung der VKA-Wirksamkeit einschränkt.

Zusammenfassend liefert die DOAC-CVT-Studie überzeugende Evidenz, dass DOAKs eine sichere und wirksame Alternative zu VKAs für die Behandlung von CVT sind, mit vergleichbaren Raten an symptomatischen VTEs und schweren Blutungen. Die Ergebnisse unterstützen die Empfehlungen der American Heart Association, DOAKs als vernünftige Option zu betrachten, und tragen zur wachsenden Evidenzbasis bei, die eine breitere Anwendung von DOAKs bei CVT rechtfertigt [3]. Der geringere Anteil an vollständiger Rekanalisation in der DOAK-Gruppe erfordert weitere Untersuchungen, da die klinische Relevanz unklar ist.

Die Studie betont die Notwendigkeit einer individualisierten Therapieentscheidung, insbesondere in Ländern mit eingeschränktem Zugang zu DOAKs. Zukünftige Studien sollten die Langzeiteffekte (nach 12 Monaten), die Rolle von DOAKs bei spezifischen Subgruppen (z. B. Antiphospholipid-Syndrom) und die optimale Dauer der Antikoagulation klären. Insgesamt stärkt die Studie das Vertrauen in DOAKs als praktikable Behandlungsoption für CVT.

Literatur:

1. Ferro JM, Boussier MG, Canhã P, Coutinho JM, Crassard J, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017; 24: 1203–13.
2. Weimar C, Beyer-Westendorf J, Bohmann FO, Hahn G, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Zerebrale Venen- und Sinusthrombose, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien [abgerufen am 09.06.2024].
3. Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, Field TS, Furie KL, Galadanci N, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* 2024; 55: e77–e90.
4. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhã 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: 1457–65.
5. Field TS, Dizonno V, Almekhlafi MA, Bala F, Alhabli I, Wong H, et al. Study of rivaroxaban for cerebral venous thrombosis: a randomized controlled feasibility trial comparing anticoagulation with rivaroxaban to standard-of-care in symptomatic cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2023; 54: 2724–36.
6. Ma H, Gu Y, Bian T, Song H, Liu Z, Ji X, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in cerebral venous thrombosis in Chinese patients (CHOICE-CVT): an open-label, randomized controlled trial. *Int J Stroke* 2024; 19: 635–44.
7. Khorvash F, Farajpour-Khanaposhtani MJ, Hemasian H, Saadatnia SM. Evaluation of rivaroxaban versus warfarin for the treatment of cerebral vein thrombosis: a case-control blinded study. *Curr J Neurol* 2021; 20: 125–30.
8. Maqsood M, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess* 2020; 10: 1–6.
9. 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; 53: 728–38.
10. Ranjan R, Ken-Dror G, Sharma P. Direct oral anticoagulants compared to warfarin in long-term management of cerebral venous thrombosis: a comprehensive meta-analysis. *Health Sci Rep* 2024; 7: e1869.
11. Coutinho JM, van de Munkhof A, Aguiar de Sousa D, Poli S, Aaron S, Arauz A, et al. Reducing the global burden of cerebral venous thrombosis: an international research agenda. *Int J Stroke* 2024; 19: 599–610.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner
Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie
Medizinische Fakultät, Sigmund Freud-Privatuniversität
A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1
E-mail: christoph.baumgartner@gesundheitsverbund.at



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)