

Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
Prof. Dr. med. Birgit Linnemann  
Fachärztin für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und  
Diabetologie DDG

Langzeitoutcome nach früher Revaskularisation versus alleiniger Antikoagulation  
bei akuter Beckenbeinvenenthrombose

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Jessica Bizuga

2025



Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
Prof. Dr. med. Birgit Linnemann  
Fachärztin für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und  
Diabetologie DDG

Langzeitoutcome nach früher Revaskularisation versus alleiniger Antikoagulation  
bei akuter Beckenbeinvenenthrombose

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Jessica Bizuga

2025

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Birgit Linnemann

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Karin Pfister

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2025

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Venöse Thromboembolien .....	5
1.2	Grundlagen .....	6
1.2.1	Tiefe Beckenbeinvenenthrombose .....	6
1.2.1.1	Pathologie .....	6
1.2.1.2	Klinische Präsentation und Komplikationen .....	7
1.2.1.2.1	Lungenarterienembolie .....	8
1.2.1.2.2	Postthrombotisches Syndrom .....	8
1.2.1.2.3	Lebensqualität .....	9
1.2.1.3	Therapie.....	9
1.2.1.3.1	Standardtherapie .....	9
1.2.1.3.2	Revaskularisation in der Akutphase.....	10
1.2.1.4	Risiko für Rezidiv-VTE .....	11
1.3	Fragestellung und Zielsetzung .....	12
2	Methodik .....	13
2.1	Studiendesign .....	13
2.1.1	Studientyp und Patientenkollektiv .....	13
2.1.2	Studienorganisation und Ablauf .....	14
2.1.3	Anpassungen im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie .....	14
2.2	Untersuchungsmethoden .....	15
2.2.1	Datenerfassung zur Beckenbeinvenenthrombose.....	15
2.2.2	Verlaufsanamnese .....	17
2.2.3	Nachuntersuchung .....	17
2.2.3.1	Klinische Untersuchung .....	18
2.2.3.2	Apparative Diagnostik .....	19

2.2.3.2.1	Duplexsonografie der Vena cava inferior sowie der Becken- und Beinvenen	19
2.2.3.2.2	Digitale Photoplethysmografie (D-PPG)	20
2.2.3.3	Venenverschlussplethysmografie (VVP)	21
2.3	Statistische Methodik	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenverteilung und Studiendesign	24
3.2	Thromboseereignis	26
3.2.1	Basischarakteristika	26
3.2.2	Risikofaktoren für venöse Thromboembolien	28
3.2.3	Diagnostik in der Akutphase der Thrombose	31
3.3	Therapie	32
3.3.1	Invasive Revaskularisationstherapie und Re-Eingriffe	32
3.3.1.1	Invasive Revaskularisationstherapie	32
3.3.1.2	Re-Eingriffe	33
3.3.2	Medikamentöse Therapie nach der IF-TVT	33
3.4	Outcome im Langzeitverlauf	36
3.4.1	Beobachtungszeitraum	36
3.4.2	Outcome: Gesamtkollektiv	37
3.4.2.1	Rezidiv-VTE und Mortalität	37
3.4.2.2	Ulcus cruris	41
3.4.2.3	Mortalität	41
3.4.2.4	Lebensqualität	42
3.4.2.5	Medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Nachverfolgung	42
3.4.3	Outcome: klinisch nachuntersuchte Patienten	44
3.4.3.1	Postthrombotisches Syndrom (PTS)	44
3.4.3.2	Venöse Duplexsonografie (VDUS)	46

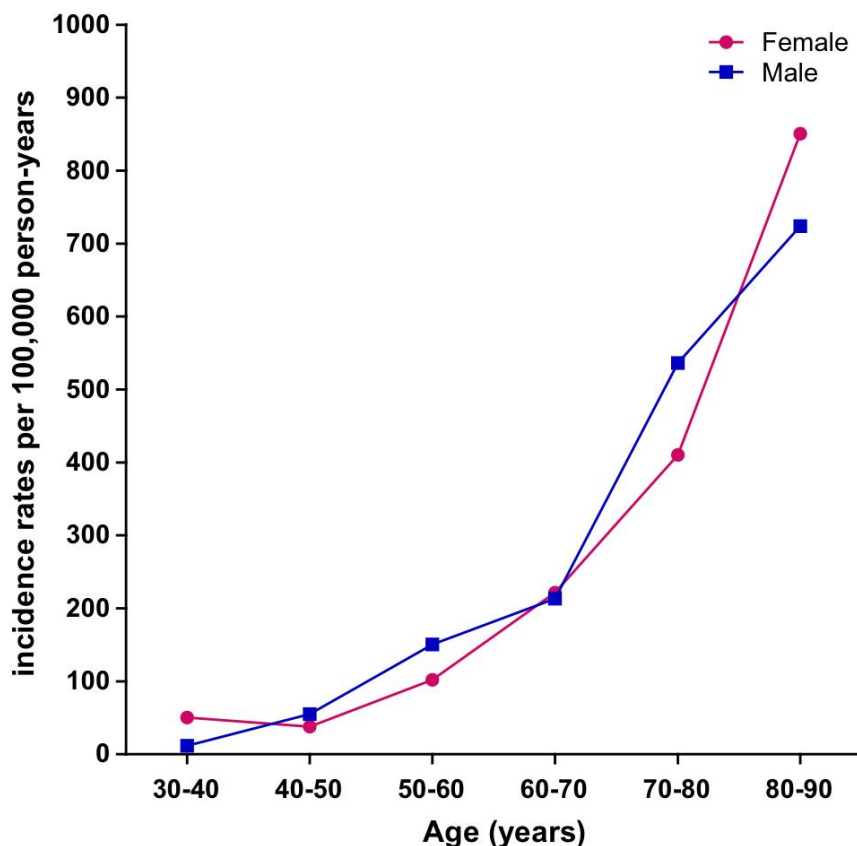
3.4.3.3	Digitale Photoplethysmografie (D-PPG).....	48
3.4.3.4	Venenverschlussplethysmografie (VVP).....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Ätiologische Faktoren.....	50
4.2	Beobachtungszeitraum.....	52
4.3	Häufigkeit von Langzeitfolgen nach Beckenbeinvenenthrombose .....	53
4.3.1	Rezidiv-VTE .....	53
4.3.2	Postthrombotisches Syndrom .....	55
4.3.3	Ulcus cruris .....	56
4.4	Langzeitfolgen im Vergleich von invasiver zu konservativer Therapie .....	56
4.4.1	Rezidiv-VTE und Reinterventionen .....	56
4.4.2	Postthrombotisches Syndrom .....	59
4.4.3	Ulcus cruris .....	61
4.4.4	Offenheitsrate in der venösen Duplexsonografie .....	62
4.4.5	Lebensqualität.....	64
4.5	Limitationen.....	65
4.6	Schlussfolgerung.....	67
5	Zusammenfassung.....	68
6	Literatur.....	71
7	Anhang.....	81
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	81
7.2	Formulare und Protokolle .....	84
8	Selbstständigkeitserklärung .....	98
9	Danksagung.....	99



# 1 Einleitung

## 1.1 Venöse Thromboembolien

Venöse Thromboembolien (VTE) sind häufig. Sie sind nach koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall die dritthäufigste lebensbedrohliche kardiovaskuläre Erkrankung <sup>1,2</sup>. Die Inzidenz für VTE wird zwischen 62-143 pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben <sup>2</sup>. Am häufigsten manifestiert sich eine VTE als tiefe Venenthrombose oder Lungenarterienembolie (LAE). 86-94% der tiefen Venenthrombosen sind in der unteren Extremität lokalisiert <sup>3,4</sup>. Die proximale tiefe Beinvenenthrombose stellt wiederum eine Entität mit besonderer klinischer Relevanz dar, da sie mit größerem Risiko der Entwicklung einer LAE einhergeht <sup>5</sup>. Die Inzidenz steigt vor allem mit dem Alter (siehe Abb. 1) und ist trotz verbesserter Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten in den letzten zwei Jahrzehnten annähernd gleich geblieben <sup>2</sup>. So sind VTE nicht nur vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ein Krankheitsbild mit Relevanz für das Gesundheitssystem.



**Abb. 1** Alter- und geschlechtsspezifische Inzidenz der VTE <sup>2</sup>

## 1.2 Grundlagen

### 1.2.1 Tiefe Beckenbeinvenenthrombose

#### 1.2.1.1 Pathologie

Venöse Thrombosen lassen sich in der Regel auf die **Virchow-Trias**, also Störung des Blutflusses, der Gerinnung oder Schädigung des Endothels zurückführen.

#### Störung der Hämodynamik

Zu Stase kommt es in Situationen, in denen die Extremität teilweise oder gänzlich immobilisiert ist, da dann die nach zentral transportierende Wadenmuskelpumpe fehlt. Das ist vor allem der Fall bei langen Reisen, angelegten gelenküberschreitenden Verbänden oder Situationen in welchen Bettruhe gehalten werden muss <sup>6</sup>. In diesem Zusammenhang ebenfalls von Bedeutung ist das sogenannte May-Thurner-Syndrom bzw. Iliakalvenenkompressionssyndrom. May und Thurner beschrieben 1957, dass die linke Vena iliaca communis zwischen der Lendenwirbelsäule und der überkreuzenden rechten Arteria iliaca communis komprimiert wird. In 430 Obduktionen fanden sie bei 22% der Erwachsenen an dieser Stelle eine Venenwandverdickung und intraluminale fibrotische Veränderungen <sup>7</sup>. Dies führt an dieser Stelle zur Beeinträchtigung des Blutflusses und begünstigt somit die Bildung venöser Thromben <sup>8</sup>. Es ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt, welcher Grad der Kompression einen Risikofaktor für die Entstehung einer tiefen Venenthrombose darstellt <sup>9</sup>.

#### Gerinnung

Das Gerinnungssystem wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst und die Entstehung einer Hyperkoagulabilität kann verschiedenste Ursachen haben. Eine wichtige Rolle können angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen spielen. Zu den hereditären Gerinnungsstörungen zählt man die Faktor-V-Leiden- (FVL) und die Prothrombin-G20210A-Mutation (PT) sowie angeborene Mangelzustände der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S <sup>10</sup>. Häufiger als in der angeborenen Form vorliegend, treten diese Mangelzustände bei verschiedenen Pathologien auf, wie beispielsweise bei der disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC, Verbrauchskoagulopathie), bei Lebererkrankungen, Entzündungs- und Infektionszustände, nephrotischem Syndrom oder tumorösen Prozessen <sup>10</sup>. Außerdem können eine Schwangerschaft, Operationen oder die Anwendung hormoneller

Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie zu Mängeln an einzelnen Gerinnungsinhibitoren führen<sup>10</sup>. Zu den erworbenen Thrombophilien zählt das Antiphospholipid-Syndrom (APS). Es stellt eine seltene Autoimmunerkrankung dar, bei welcher es zur Bildung von Antikörpern, wie Lupusantikoagulanzen, anti-Cardiolipin- und anti-β<sub>2</sub>-Glycoprotein-I-Antikörpern kommt. Diese Antikörper richten sich gegen Phospholipid-Protein-Komplexe, man spricht deshalb von Antiphospholipid-Antikörpern (APLA)<sup>10,11</sup>. Erhöhte Titer dieser Antikörper können beispielsweise durch Infektionen, maligne Prozesse oder Medikamente vorübergehend vorkommen. Für die Diagnose eines APS ist, neben klinisch typischen Symptomen, wie Schwangerschaftskomplikationen oder venösen oder arteriellen Thrombosen, die Persistenz der APLA für mindestens zwölf Wochen nötig<sup>12–16</sup>.

### Endothelalterationen

Entzündungsmediatoren, Noxen oder temporär herrschende Hypoxie können Endothelschäden der Gefäßwand hervorrufen. Hierbei kommt es durch die Freilegung kollagenhaltigen Gewebes zur Thrombozytenaggregation. Aus dem Gewebe freiwerdender Tissue Factor aktiviert die Gerinnungskaskade und es kommt schließlich zur Thrombusbildung<sup>6,17</sup>. Ebenso kann es bei lokaler Manipulation zu Endothelschäden kommen, wie zum Beispiel bei Operationen oder endovaskulären Eingriffen. Die durch diesen lokalen Endothelschaden ausgelösten Reparaturvorgänge führen zu neointimalen Verdickungen und können so auch nach therapeutischen Eingriffen zur Rethrombosierung des Gefäßes führen<sup>18,19</sup>.

#### **1.2.1.2 Klinische Präsentation und Komplikationen**

Eine Beinvenenthrombose kann sich klinisch sehr unterschiedlich darstellen. Häufig sind Symptome wie Schwellung, lokaler Schmerz und livide Verfärbung. Je mehr Venenabschnitte betroffen sind und je weiter sich das Thrombosegeschehen nach proximal ausdehnt, desto ausgeprägter ist die klinische Symptomatik. Aber sowohl asymptomatische Verläufe wie auch besonders schwere Verläufe, bei welchen es durch eine fast vollständige Verlegung des venösen Abstroms und eine konsekutive Druckerhöhung im Gewebe auch zu einer Beeinträchtigung der arteriellen Durchblutung kommt (Phlegmasia coerulea dolens), sind beschrieben.

#### 1.2.1.2.1 Lungenarterienembolie

Eine gefürchtete Komplikation der Beinvenenthrombose in der Akutphase ist die LAE. Durch Verschleppung des Thrombus, oder eines Teils davon, wird die arterielle Lungenstrombahn partiell oder komplett verlegt, was je nach betroffenem Segment und Quantität der Obstruktion im schlimmsten Fall zu pulmonaler Hypertonie mit Rechtsherzversagen und Kreislaufkollaps führen kann. Die Inzidenz wird für Europa mit ca. 250.000 bis 350.000 pro Jahr angegeben <sup>20</sup>.

#### 1.2.1.2.2 Postthrombotisches Syndrom

Das postthrombotische Syndrom (PTS) ist die häufigste Langzeitkomplikation tiefer Venenthrombosen. Es wird eine Prävalenz von 20-50% in den ersten zwei Jahren nach tiefer Venenthrombose angegeben <sup>21</sup>. Hierbei kommt es durch venöse Hypertension <sup>21</sup> zur Dekompensation des Venensystems, hervorgerufen durch mangelnde Rekanalisation und/oder durch die inflammatorisch bedingte Zerstörung der Venenklappen <sup>22-25</sup>. Insbesondere nach ausgedehnten Thrombosen, die die Becken- und Beinvenen betreffen, ist ein PTS häufig. Es wird vor allem die Obstruktion der iliofemorale Strombahn für die Symptomatik verantwortlich gemacht, weshalb der Rekanalisation dieser Gefäße eine große Bedeutung beigemessen wird <sup>26</sup>. Typische Symptome sind unter anderem Schwellung, Spannungsgefühl und Krämpfe. Darüber hinaus kann es zu klinisch sichtbaren Zeichen wie Hyperpigmentation oder trophischen Hautveränderungen kommen. In schweren Fällen kann sich schon durch ein geringes Trauma ein Ulcus cruris entwickeln. Diese trophische Störung geht in der Regel mit einer reduzierten Lebensqualität, einem langen Heilungsprozess unter aufwendiger Therapie und häufigen Rezidiven einher <sup>21,27,28</sup>.

Nicht jedes PTS führt zu einer reduzierten Lebensqualität. Ein schweres PTS, welches häufig mit einschränkenden klinischen Symptomen einher geht, entwickelt sich nur in 3-10% der Fälle und ist damit eher selten <sup>28,29</sup>. In der Akutphase ist es schwer einzuschätzen welcher Patient eine schwere Verlaufsform entwickelt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTS sind eine proximale Lokalisation der Thrombose, eine vorbestehende primäre venöse Insuffizienz, vorangegangene tiefe Venenthrombosen ipsilateral, Übergewicht und höheres Alter. Die Lokalisation betreffend ist das Risiko vor allem bei Beteiligung der V. iliaca oder der V. femoralis communis zwei- bis

dreifach erhöht <sup>21</sup>. Die Diagnose sollte erst nach der Therapiephase der tiefen Venenthrombose, d.h. frühestens nach 3-6 Monaten klinisch gestellt werden <sup>29</sup>. Hierbei ist das Vorhandensein von sowohl klinischen Zeichen, mindestens Schwellung und Ödementwicklung <sup>24</sup>, als auch von vom Patienten wahrgenommenen Symptomen wichtig <sup>29,30</sup>.

In Studien ist als Standard-Diagnose-Instrument für die Evaluation des Schweregrades eines PTS der Villalta-Score etabliert <sup>22,31,32</sup>. Der Villalta-Score ist ein 1992 von Prandoni et al. vorgestelltes Instrument <sup>30</sup> um anhand der Ermittlung eines Scores die Diagnose und Einschätzung des Schweregrades des PTS zu ermöglichen <sup>29,30</sup>. Hervorzuheben ist, dass der Villalta-Score, im Vergleich zu anderen Messinstrumenten, sowohl klinische Zeichen als auch subjektiv vom Patienten wahrgenommener Symptome erfasst <sup>29</sup>.

Vor allem im Sinne des Patienten, aber auch unter sozioökonomischen Aspekten, denn die Therapie ist mitunter sehr kostenintensiv <sup>27,33–35</sup>, sollte die Verhinderung des PTS ein wichtiges Ziel sein.

#### 1.2.1.2.3 Lebensqualität

Komplikationen und bestehende Beschwerden können im Krankheitsverlauf die Lebensqualität beeinflussen. In klinischen Studien kann die Lebensqualität mit Scores wie dem VEINES-QOL abgebildet werden. Der VEINES-QOL/Sym-Fragenkatalog wurde 2003 entwickelt, um die praktikable und vergleichbare Erhebung der Lebensqualität unter Patienten mit chronisch venösen Beschwerden zu ermöglichen <sup>36</sup>. Er stellte sich als valides Tool heraus <sup>37,38</sup>. Der VEINES-QOL/Sym-Fragenkatalog hat sich seither als Werkzeug in klinischen Studien etabliert <sup>31,39–41</sup>.

Die Verwendung standardisierter Scores dient dazu, klinische Beschwerden und Symptome des Patienten zu quantifizieren und die Bewertung zu objektivieren.

### 1.2.1.3 Therapie

#### 1.2.1.3.1 Standardtherapie

Die Hauptsäule der Therapie und damit die Standardtherapie stellt die Antikoagulationstherapie dar. Antikoagulantien können Thromben zwar nicht auflösen<sup>42</sup>, es kommt aber zu einer Verschiebung des Gerinnungsgleichgewichts

zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren, was den Thrombusabbau über das körpereigene Fibrinolyse-System fördert<sup>43</sup>. Dabei werden eine Initial-, Erhaltungs- und verlängerte Erhaltungstherapie unterschieden. Hierbei folgt nach der Initialtherapie eine drei bis sechs Monate andauernde Erhaltungstherapie. Bei persistierenden Risikofaktoren und hohem Rezidiv-Thromboserisiko schließt sich eine verlängerte Erhaltungstherapie an, wobei Nutzen und Risiken (u.a. Blutungsrisiko) gegeneinander abgewogen werden müssen. Die verlängerte Erhaltungstherapie hat zum Ziel Rezidiv-VTE-Ereignisse zu verhindern und kann bei persistierend hohem Rezidivrisiko zeitlich unbefristet erforderlich sein. Zur Anwendung kommen Heparine, Fondaparinux, Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK). In der Therapie mit NOAK sind Apixaban und Rivaroxaban bereits für die Initialtherapie, Edoxaban und Dabigatran im Anschluss an eine Initialtherapie mit parenteral verabreichten Antikoagulantien zugelassen<sup>44,45</sup>. Zudem erleichtert die frühe Anwendung der Kompressionstherapie mit Kompressionsverband oder angepasstem Kompressionsstrumpf der Klasse II die Beschwerden des Patienten in der Akutphase und trägt zur Prävention eines postthrombotischen Syndroms bei<sup>44,45</sup>.

#### 1.2.1.3.2 Revaskularisation in der Akutphase

Eine interventionelle Rekanalisation betroffener Venenabschnitte kann bei sehr ausgedehnten proximalen Thrombosen wie der iliofemorale Thrombose in Erwägung gezogen werden. Dies kann vor allem bei jungen Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko sinnvoll sein und sollte dann so früh wie möglich in der Akutphase durchgeführt werden<sup>22,45,46</sup>. Man unterscheidet offen operative von endovaskulären Verfahren, welche zusätzlich zur Standardtherapie angewandt werden, um den Blutfluss im betroffenen Gefäß wieder herzustellen, mit dem Ziel drohende Phlegmasie in der Akutphase bzw. ein PTS im Langzeitverlauf zu verhindern.

In einer offenen Operation wird durch einen Hautschnitt und Eröffnung des betroffenen Gefäßabschnitts der Thrombus unter Sicht entfernt. Seit einigen Jahren kommen vermehrt Katheter-gestützte Verfahren zum Einsatz. Hierbei wird nach perkutaner Einführung des Kathetersystems mittels Rotation, Hydrodynamik oder ähnlicher Verfahren der Thrombus im Gefäß gelöst und abgesaugt<sup>47,48</sup>. Ein weiteres Verfahren zur Reduktion der Thrombuslast ist die lokale Thrombolyse, bei der mittels eines

perkutan eingebrachten Katheters ein Fibrinolytikum direkt in den Thrombus appliziert werden kann. Die sogenannte pharmakomechanische Thrombektomie kombiniert beide Verfahren <sup>47</sup>. Mit der Intention der Unterstützung der Offenhaltung des revascularisierten Gefäßes kann beispielsweise in komprimierte Venenabschnitte, wie dies beim May-Thurner-Syndrom der Fall ist, die Implantation eines oder mehrerer Stents erfolgen <sup>7,49</sup>. Eine Stentimplantation kann sowohl beim offen-operativen Eingriff als auch im Rahmen einer endovaskulären Thrombektomie bzw. Thrombolyse durchgeführt werden.

#### **1.2.1.4 Risiko für Rezidiv-VTE**

Nach stattgehabter VTE besteht das Risiko für eine Rezidiv-Venenthrombose. Zur Einschätzung des Risikos für ein Rezidiv hat es sich etabliert zu betrachten, ob sich das Index-Thromboseereignis provoziert oder unprovoziert ereignete, wobei unprovoziert die Abwesenheit von persistierenden oder transienten Risikofaktoren bedeutet <sup>50</sup>. Nach einer Metaanalyse von Khan et al. <sup>51</sup> beträgt das Rezidivrisiko bei Patienten nach dem ersten unprovozierten Thromboseereignis, bei welchen die Therapie mindestens drei Monate Antikoagulation umfasste, nach Beendigung der Antikoagulation im ersten Jahr 10%, im zweiten Jahr 16%, im fünften Jahr 25% und im zehnten Jahr 36%. In diesem Kollektiv hatten Patienten mit proximaler Venenthrombose eine höhere Rate an Rezidiv-Thromboseereignissen im Vergleich zu distalen Venenthrombosen <sup>51</sup>. Prandoni et al. <sup>52</sup> betrachteten isoliert das Rezidivrisiko bei Patienten mit proximalen tiefen Venenthrombosen (TVT) und/oder LAE (84% TVT mit oder ohne LAE, 16% alleinig LAE). Bei unprovozierten Index-VTE betrug die kumulative Rezidiv-VTE-Inzidenz nach einem Jahr 15% und nach 10 Jahren sogar 52,6%. Bei provoziertem Indexereignis traten Rezidiv-Thromboseereignisse nach einem Jahr mit einer kumulativen Inzidenz von 6,6% auf und nach 10 Jahren mit einer kumulativen Inzidenz von 22,5% <sup>52</sup>. Yoo et al. <sup>53</sup> untersuchten die Rezidiv-VTE-Rate in Abhängigkeit von persistierender Obstruktion der Venensegmente. Als Obstruktion wurde eine Verringerung des Durchmessers um mehr als 40% oder ein chronisch persistierender postthrombotischer Gefäßverschluss gewertet. Die Rate der Rezidiv-Thrombosen lag bei Patienten mit persistierender Obstruktion von Venensegmenten signifikant höher als bei Patienten ohne persistierende Obstruktion <sup>53</sup>.

Die Rate an Rezidiv-VTE scheint also mit der Zeitdauer nach dem Indexereignis und bei unprovozierten mehr als bei provozierten Thrombosen zu steigen. Als Risikofaktoren gelten eine proximale Lokalisation und persistierende Obstruktion der Venensegmente.

### 1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Es wird kontrovers diskutiert, ob zusätzlich durchgeführte Revaskularisationsverfahren in der Akutphase, Katheter-basiert oder offen operativ, einer alleinigen konservativen Therapie, bestehend aus Antikoagulation, früher Mobilisation und Kompressionstherapie, bei der Prävention von Folgeschäden wie PTS oder Rezidiv-VTE nach tiefer Venenthrombose überlegen sind. Die konservative Therapie gilt auch bei iliofemorale Thrombosen, bei welchen das Risiko eines PTS aufgrund der proximalen Lokalisation besonders hoch ist<sup>28,40</sup>, als Standardtherapie. Trotz adäquater konservativer Therapie entwickeln etwa 20-50% aller Patienten mit iliofemorale Thrombose ein PTS<sup>21,28,54</sup>. Trotz technisch möglicher Wiedereröffnung lieferten die bis dato vorliegenden Studien keine überzeugenden Argumente für ein invasives Vorgehen in der Akutphase<sup>31,39</sup>. Zwar ließ sich in einigen Arbeiten eine geringere Rate an PTS nachweisen<sup>22,55</sup>. Hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte wie Mortalität, LAE oder Rezidiv-VTE fanden sich allerdings keine Unterschiede<sup>22,31,39</sup>.

In Anbetracht der aktuellen Forschungsergebnisse werden folgende **Fragen** aufgeworfen:

- Welche Ätiologie liegt Thrombosen der Beckenbeinvenen zugrunde?
- Wie häufig sind Komplikationen (PTS, Rezidiv-VTE, Ulcus cruris) im Langzeitverlauf nach Beckenbeinvenenthrombose?
- Gibt es Unterschiede im Hinblick auf die venöse Offenheit, das Auftreten von Rezidiv-VTE, Langzeitfolgen wie PTS bzw. Ulcus cruris oder die Lebensqualität bei Patienten, die in der Akutphase eine endovaskuläre oder offen chirurgische Rekanalisation der Beckenbeinvenen erhielten im Vergleich zu konventionell therapierten Patienten?

Im Hinblick darauf ist weitere Recherche und Forschung in der Frage nach der optimalen Therapie bei Beckenbeinvenenthrombosen nötig<sup>31,39,56,57</sup>.

Die **ILIAKAL-VT-Studie** verfolgte das Ziel, diese Fragen im Rahmen einer Nachverfolgung möglichst aller am Universitätsklinikum Regensburg behandelten Patienten mit iliofemoraler Thrombose zu beantworten. Hierfür wurde das Outcome nach invasiver Revaskularisationstherapie, entweder operativ oder endovaskulär, mit dem nach alleiniger medikamentöser bzw. konservativer Therapie verglichen.

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

#### **2.1.1 Studientyp und Patientenkollektiv**

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Ergebnisse einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie. Hierbei handelt es sich um eine Längsschnittstudie, die eine Untergruppe der Beobachtungsstudie darstellt. Der Vorteil besteht darin, dass durch die Retrospektive ein mitunter langer Nachbeobachtungszeitraum betrachtet werden konnte, was die Wahrscheinlichkeit heraufsetzte, Spätfolgen umfangreicher zu erfassen. Weiterhin vorteilhaft wirkte sich im Falle dieses Studientyps aus, dass die Therapieentscheidung alleinig im Sinne des Patientenwohls erfolgte.

Das Patientenkollektiv bildeten alle Patienten, die im Zeitraum von Januar 2008 bis Juni 2020 mit einer akuten oder stattgehabten tiefen Beckenbeinvenenthrombose im Rahmen der Diagnostik und Therapie oder zur Verlaufsbeurteilung am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) vorstellig wurden und die Einschlusskriterien erfüllten. Identifiziert wurden Patienten anhand der ICD-10-verschlüsselten Diagnose I80.20 für Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der Beckenvenen bzw. OPS-Codes für eine venöse Thrombektomie der iliofemorale Beckenstrombahn 5-380.98, 5-380.99, 5-380.9a und 5-380.9b. Ein Großteil der Patienten entstammte der gefäßchirurgisch-angiologischen Sprechstunde des universitären Gefäßzentrums und der Gerinnungsambulanz der Klinik für Innere Medizin III. Das Kollektiv umfasste insgesamt 151 Patienten. Nach der primären Behandlungsstrategie zum Zeitpunkt des Thromboembolieereignisses erfolgte die Zuteilung in einen von zwei Studienarmen. Es wurde ein Arm, in dem die Patienten alleinig medikamentös, also konservativ therapiert wurden, im Folgenden „konservativer Arm“ genannt, von einem Arm unterschieden, in dem die Therapie aus der Revaskularisation in der Akutphase mittels

eines operativen oder invasiven Verfahrens bestand, im Folgenden „invasiver Arm“ genannt.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht einwilligungs- oder auskunftsfähig waren, deren Lebenserwartung auf weniger als zwölf Monate geschätzt wurde und solche, bei denen keine ausreichenden Befunde zu Art und Ausdehnung der Thrombose recherchierbar waren.

### **2.1.2 Studienorganisation und Ablauf**

Das Studienprotokoll wurde bei der Ethikkommission der Universität Regensburg eingereicht. Das Ethikvotum (Nr. 20-1695-101) bestätigte, dass keine ethischen Bedenken bestanden. Anschließend wurden alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, telefonisch oder per Post eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich zu Hintergrund, Ziel und Ablauf der Studie und zu Risiken und Nutzen für den Patienten informiert. Eine Studienteilnahme war nur nach Erteilung eines schriftlichen Einverständnisses möglich.

### **2.1.3 Anpassungen im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie**

Die Zielsetzung der Studie war es, von allen Studienpatienten Informationen über aktuelle Beschwerden und klinische Symptome im Sinne eines PTS zu erhalten. Darüber hinaus sollte eine standardisierte Nachuntersuchung erfolgen, die einen kompletten venösen Gefäßstatus einschließlich farbkodierter Duplexsonografie und venösen Funktionstests (digitale Photoplethysmografie (D-PPG), Venenverschlussplethysmografie (VVP)) umfassen sollte. Darüber hinaus sollten Informationen zu Rezidiv-Thrombosen/-Lungenembolien erhoben werden. Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie musste der Studienplan modifiziert werden. Zur Reduzierung von Kontakten konnte ein Teil der Patienten nicht vor Ort nachuntersucht werden, sondern wurde telefonisch nach persistierenden Beschwerden und Folgeerkrankungen (z.B. Rezidiv-VTE, Ulcus cruris) befragt. Die Befragung erfolgte strukturiert mit einem standardisierten Fragebogen. Die Durchführung von Sonografie und Funktionstestung fand nur dann statt, wenn die Patienten sich ohnehin für eine

Therapie-relevante Verlaufskontrolle oder zur Diagnostik bei erneuten oder persistierenden Beschwerden vorstellten.

## **2.2 Untersuchungsmethoden**

Neben einer ausführlichen Anamnese und der Einsichtnahme in alle verfügbaren Vorbefunde und Arztbericht erfolgte – soweit die Patienten dafür zur Verfügung standen – eine standardisierte körperliche Untersuchung und apparative Diagnostik. Für die apparativen Untersuchungen und venösen Funktionstests wurden über den gesamten Zeitraum jeweils die gleichen Geräte verwendet. Die Untersuchung der Beinvenen mittels farbkodierter Duplexsonografie, D-PPG und VVP, sowie die klinische Untersuchung wurden von einer erfahrenen Fachärztin, von Gefäßassistentinnen oder einer Doktorandin standardisiert durchgeführt. Alle Angaben zu klinischen Ereignissen wurden durch Einsichtnahme in entsprechende ärztliche Befundberichte objektiviert.

### **2.2.1 Datenerfassung zur Beckenbeinvenenthrombose**

Anhand der Krankenakte sowie externer stationärer und ambulanter Arztbriefe und Befunde wurden folgende Basischarakteristika extrahiert und in einer Microsoft Excel®-Tabelle (Firma Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) gespeichert:

- Zeitpunkt und Ausdehnung der tiefen Beckenbeinvenenthrombose
- Art und Umfang der Diagnostik und Therapie
- LAE im Rahmen der akuten Thrombose
- ätiologisch bedeutsame Risikofaktoren
- Thrombophiliescreening
- Vorangegangene VTE-Ereignisse

## Anamnese zur Index-VTE mittels Fragebogen

Der Fragebogen ermöglichte eine standardisierte Erfassung der grundlegenden Parameter, die anamnestisch zu erheben waren. Er fragte ergänzend folgende Informationen ab:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Gewicht, Größe
- ätiologisch bedeutsame Risikofaktoren
- Familienanamnese
- Einzelheiten zur Diagnostik
- Einzelheiten zur Therapie

Die Risikofaktoren wurden wie folgt definiert.

Die Familienanamnese wurde als Risikofaktor gewertet, wenn mindestens ein erstgradiger Verwandter, also Eltern, Geschwister oder Kinder, ebenfalls mindestens ein venöses Thromboembolieereignis erlitt.

Eine als Risikofaktor zu wertende Flug-, Auto-, oder Busreise hatte eine Dauer von über 6 Stunden und lang weniger als zwei Wochen zurück.

Ein Trauma oder ein Verband, der gelenküberschreitend angebracht werden musste, galt als Risikofaktor, wenn seit dem jeweiligen Ereignis weniger als vier Wochen vergangen waren.

Bettruhe im Sinne einer Immobilisation galt als risikobehaftet, wenn sie mindestens drei Tage gehalten werden musste.

Das Vorliegen einer Inflammation als Risikofaktor wurde gewertet, wenn eine akute Infektion oder eine entzündliche Systemerkrankung bzw. Autoimmunerkrankung in zeitlichem Zusammenhang (< 4 Wochen) mit der Diagnose der Thrombose vorlag.

Eine aktive Tumorerkrankung wurde als solche definiert, wenn sie weniger als sechs Monate vor oder wenige Monate nach dem Thromboembolieereignis diagnostiziert wurden, wenn die Tumorthherapie als nicht abgeschlossen oder nicht kurativ galt, oder wenn Metastasen vorlagen.

Kompression war gegeben, wenn eine unphysiologischerweise vorhandene Raumforderung von außen die Becken- oder Femoralvene komprimierte, wie beispielsweise bei einer Lymphadenopathie, einer Zyste oder einem Tumorbalk.

Katheter, die intravenös zum Beispiel bei einer Katheteruntersuchung, als verweilender zentraler Venenkatheter (ZVK) oder bei einer extrakorporalen

Membranoxygenierung (ECMO) in die V. femoralis eingebracht wurden, konnten als Risikofaktor wirken.

### **2.2.2 Verlaufsanamnese**

Im Rahmen der Verlaufsanamnese wurden folgende Informationen aus der Krankengeschichte des Patienten eruiert:

- Status des Patienten
- Auftreten von Rezidiv-VTE
- Ulcus cruris
- eventuelle Todesursachen

Außerdem wurde im Rahmen des Fragebogens die Lebensqualität anhand des **VEINES-QOL/Sym-Fragenkataloges** (VEnous INsuficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES) - Quality of Life / Symptoms) erfasst. Bei der Erhebung lassen sich zwei Scores bilden. Zum einen der VEINES-Sym-Score, welcher anhand von 10 Fragen (5-stufige oder 6-stufige Likert-Skala) die Schwere der Symptome misst. Der zweite Score enthält auch den VEINES-Sym-Score und misst als VEINES-QOL/Sym-Gesamtscore den Einfluss der chronisch venösen Erkrankung auf das Leben des Patienten insgesamt. Anhand von 26 Fragen werden Symptome, Einschränkung in täglichen Aktivitäten, Veränderungen im letzten Jahr und psychische Belastung auf mehrstufigen Likert-Skalen erhoben. Zur Score-Bildung werden 3 Fragen umgekehrt skaliert, sodass insgesamt höhere Punktzahlen ein besseres Ergebnis darstellen<sup>36,38</sup>. Die jeweils pro Frage ermittelten Punktzahlen werden nicht addiert. Zur Score-Ermittlung wird die Standardmethode zur Punktzahlermittlung bei Fragebögen mit unterschiedlichen Skalen verwendet<sup>58</sup>.

### **2.2.3 Nachuntersuchung**

Die Nachuntersuchung konnte aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie nur bei einem Teil des ursprünglichen Patientenkollektivs durchgeführt werden (s. 2.1.3). Es wurde mit dem Villalta-Score gearbeitet, die Wadenumfangsdifferenz gemessen und apparative Diagnostik durchgeführt.

### 2.2.3.1 Klinische Untersuchung

Zu Beginn befand sich der Patient in Rückenlage auf der Untersuchungsfläche, die Beine in ca. 90 Grad Flexion im Kniegelenk angestellt. Es wurde der maximale Wadenumfang gemessen und die Differenz zwischen dem Umfang des erkrankten Beins zum gesunden Bein gebildet. In beschriebener Position wurde weiterhin auf prätibiales Ödem und Schmerz bei Wadenkompression getestet. Anschließend wurden die Beine und das Abdomen des stehenden Patienten sowohl von ventral als auch von dorsal inspiziert. Es wurde auf Venektasien, Besenreiser, Varizen, Pathologien des Hautbildes, Indurationen der Haut und Ulzerationen geachtet.

Zur Erhebung von Vorhandensein und Ausprägung eines PTS anhand des Villalta-Scores werden fünf Symptome (Schmerzen, Krämpfe, Schweregefühl, Parästhesien und Juckreiz) vom Patienten und sechs klinische Zeichen (prätibiales Ödem, Induration der Haut, Hyperpigmentation, Rötung, Venektasien und Schmerzen bei Wadenkompression) vom Untersucher auf Vorhandensein und Stärke bewertet und daraus ein Score ermittelt <sup>29</sup>. Ein PTS liegt vor, wenn eine Punktzahl von  $\geq 5$  von maximal 33 möglichen Punkten erreicht wird, oder wenn ein Ulcus cruris vorliegt. Dabei ist es üblich, ein PTS wie folgt in Schweregrade einzuteilen: 5-9 Punkte klassifizieren ein mildes, 10-14 Punkte ein mittelgradiges und  $\geq 15$  Punkte oder das Vorliegen eines Ulcus cruris ein schweres PTS <sup>29</sup> (Abb. 2).

Tab. 1 Villalta-Score				
	Keine	Mild	Moderat	Schwer
<b>Subjektive Symptome</b>				
Schmerz	0	1	2	3
Krämpfe	0	1	2	3
Schwere Beine	0	1	2	3
Parästhesien	0	1	2	3
Juckreiz	0	1	2	3
<b>Klinische Zeichen</b>				
Prätibiale Ödeme	0	1	2	3
Hautinduration	0	1	2	3
Hyperpigmentation	0	1	2	3
Rötungen	0	1	2	3
Venöse Ektasien	0	1	2	3
Schmerzen bei Wadenkompression	0	1	2	3
Venöses Ulcus	nicht vorhanden		vorhanden	
Ergebnis der Bewertung: 0–4: kein PTS, 5–9: leichtes PTS, 10–14: mäßiges PTS, 15–33: schweres PTS.				

Abb. 2 Elemente des Villalta-Scores und Punktesystem <sup>59</sup>

### 2.2.3.2 Apparative Diagnostik

Patienten, die für eine Nachuntersuchung zur Verfügung standen, wurden routinemäßig mittels Duplexsonografie und venöser Funktionsdiagnostik untersucht.

#### 2.2.3.2.1 Duplexsonografie der Vena cava inferior sowie der Becken- und Beinvenen

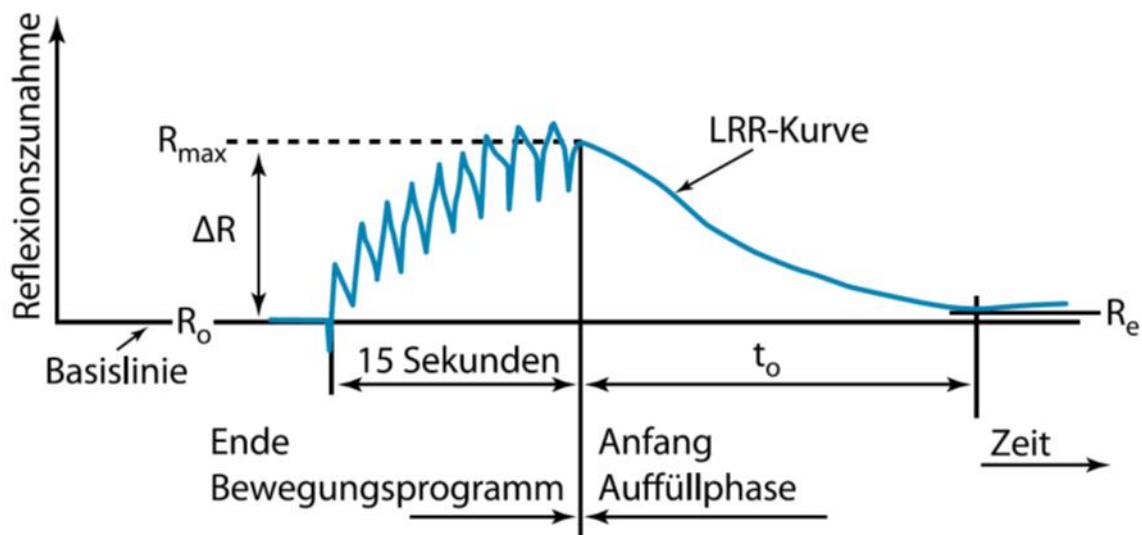
Bei allen Patienten wurde ein vollständiger Venenstatus des tiefen Leitvenensystems des von der Thrombose betroffenen Beines erhoben. Die venöse Duplexsonografie (VDUS) kombiniert die B-Bild-Sonografie mit der Doppler-Sonografie. Hierbei wird durch den Doppler-Effekt die Blutströmung abhängig von Richtung und Geschwindigkeit farbig kodiert dargestellt. Untersucht wurden die Vena cava inferior sowie die tiefen und oberflächlichen Venen der betroffenen Seite/n. Die Untersuchung erfolgte für die Becken- und Oberschenkelvenen am liegenden Patienten; die Popliteal- und Unterschenkelvenen wurden im Sitzen mit herabhängenden Beinen untersucht. Eingesetzt wurde das Ultraschallsystem EPIQ Elite (Firma Philips, Bothwell, USA) und die Schallköpfe C5-1 und L12-3.

Die Vena cava inferior und die Beckenvenen (V. iliaca communis und V. iliaca externa) wurden mit dem 1-5 MHz Konvexschallkopf C5-1 dargestellt und anhand der Farbkodierung auf Durchgängigkeit und Restthromben untersucht. Es wurde dokumentiert, ob die Venen vollständig rekanalisiert oder teilrekanalisiert mit Restthromben darstellbar waren. Wenn sich kein Fluss in einer Vene nachweisen bzw. provozieren ließ, wurde diese als verschlossen betrachtet <sup>60</sup>.

Für die Untersuchung der Ober- und Unterschenkelvenen wurde der Linear-Schallkopf L12-3 verwendet. Die Venen wurden im Querschnitt dargestellt und in regelmäßigen Abständen von proximal nach distal wandernd auf Kompressibilität geprüft. Bei nicht vollständig komprimierbaren Abschnitten wurde der Schallkopf um 90° gedreht und im Längsschnitt untersucht, ob ein Fluss innerhalb der Vene nachweisbar war. Dabei wurden die V. femoralis communis, die Mündungsregion von V. profunda femoris und von V. saphena magna, die V. femoralis superficialis und die V. saphena magna im Oberschenkel und die Vv. tibiales anteriores und posteriores und die Vv. fibulares im Unterschenkel untersucht <sup>60</sup>.

### 2.2.3.2.2 Digitale Photoplethysmografie (D-PPG)

Die D-PPG dient der Beurteilung hämodynamisch wirksamer Klappenschäden des Beinvenensystems und damit dem Nachweis einer chronisch venösen Insuffizienz. Mit diesem nicht-invasiven Verfahren kann konkret die venöse Wiederauffüllzeit der Unterschenkelvenen nach Muskelarbeit gemessen werden. Verwendet wurde das Vasolab 320 Gefäßdiagnostik-Center (Firma ELCAT GmbH, Wolfratshausen, Deutschland). Über Sensoren an der Innenseite der Unterschenkel wird die Reflexion von Infrarotlicht gemessen, die sich umgekehrt proportional zur Hautdurchblutung verhält. Mit steigender Muskelarbeit und zunehmendem venösen Abstrom sinkt also die Durchblutung der Haut und die Reflexion steigt. Abb. 3 stellt eine schematische Beispielkurve dar. Die venöse Drainage ist als  $\Delta R$  ( $R_0 - R_{max}$ ) dargestellt. Nach Beendigung der Muskelarbeit, in der Phase des arteriellen Einstroms, fällt mit steigender Durchblutung der Hautgefäße die Infrarotlichtreflexion ab, was sich in einem Abfall der Messkurve ausdrückt. Die Kurve ist im Diagramm zwischen der x-Achse, welche die Wiederauffüllzeit  $t_0$  in Sekunden aufzeigt, und der y-Achse, welche die Reflexionszunahme angibt, aufgetragen<sup>61,62</sup>.



$R_0$	Startwert	$t_0$	venöse Auffüllzeit in Sekunden
$R_{max}$	Maximalwert	$\Delta R$	Reflexionsdifferenz in Millivolt
$R_e$	Endwert		

**Abb. 3** Schematische Darstellung einer D-PPG-Kurve<sup>63</sup>

Bei insuffizientem Klappenschluss ist in der Ruhephase nach Muskelarbeit ein rascher Rückfluss des venösen Blutes in Richtung der Schwerkraft und damit eine verkürzte Wiederauffüllzeit die Folge. Dahingegen zeigt sich bei suffizient schließenden Venenklappen eine lange venöse Wiederauffüllzeit, welche den Einstrom aus dem arteriellen Gefäßsystem abbildet.

Zur Durchführung nahm der Patient eine sitzende Position mit 110° Flexion im Kniegelenk ein. An der Innenseite des entkleideten Unterschenkels wurden ca. 10 cm oberhalb des Knöchels die Lichtreflexions-Sensoren angebracht. Der Patient führte im durch das Gerät angezeigten Takt acht maximale Dorsalextensionen im Sprunggelenk durch und betätigte hierbei die Wadenmuskelpumpe. Darauf folgte die Phase der Wiederauffüllung, in welcher der Patient die Füße flach auf dem Boden ließ, bis die Kurve wieder die Eichlinie erreichte <sup>61-63</sup>.

Als physiologisch gelten Werte >25 s. Wiederauffüllzeiten von 20-25 s sprechen für eine venöse Funktionsstörung I°, von 10-19 s für eine venöse Funktionsstörung II° und von <10 s für eine schwere venöse Funktionsstörung III° <sup>61-63</sup>.

Im Rahmen der apparativen Diagnostik wurden beide Beine mittels D-PPG auf venöse Funktionsstörungen getestet und die Werte des betroffenen Beins wurden zur statistischen Auswertung herangezogen.

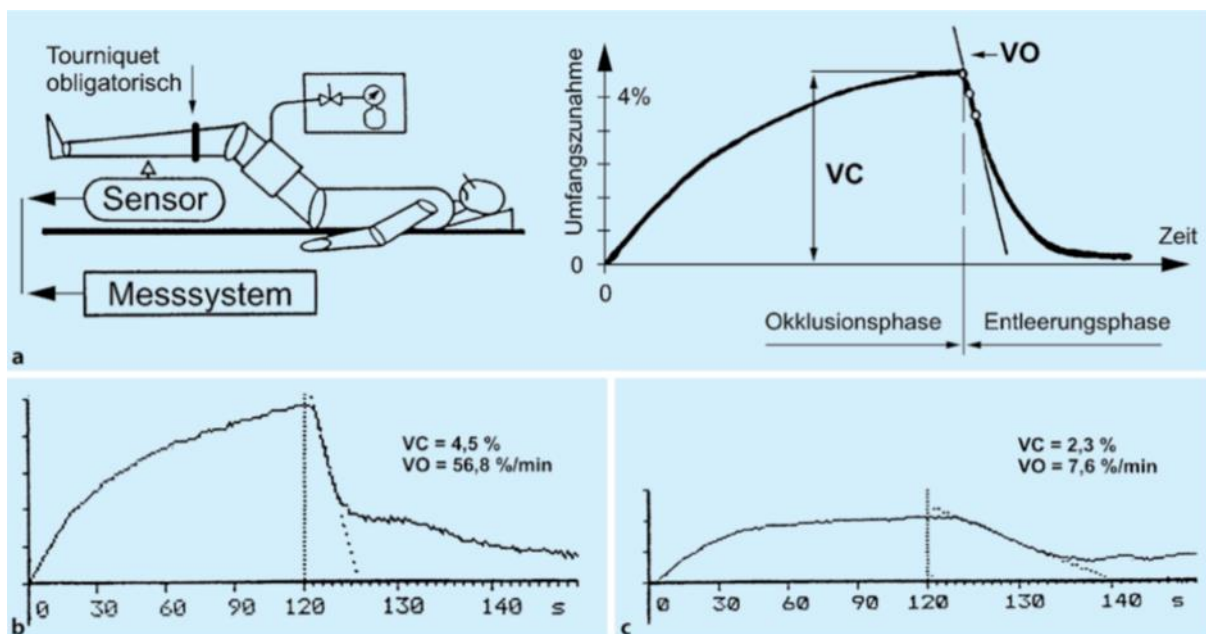
### **2.2.3.3 Venenverschlussplethysmografie (VVP)**

Das Venensystem der unteren Extremität dient unter anderem als Blutreservoir. So kann es im Stehen bis zu 500 ml zusätzlich aufnehmen.

Die Venenverschlussplethysmografie (VVP) dient der Erfassung von Blutvolumenschwankungen. Zur Messung wird ebenfalls die Infrarotlichtreflexion genutzt. Es kann der arterielle Einstrom, die venöse Kapazität und der venöse Abstrom gemessen werden. Auch hier kam, wie bei der D-PPG, das Vasolab 320 Gefäßdiagnostik-Center zum Einsatz.

Der Patient befand sich während der Durchführung in liegender Position, die Beine wurden mit ca. 45 Grad Flexion im Kniegelenk gelagert (siehe Abb. 4a). Die Lichtreflexions-Sensoren wurden an der Innenseite des Unterschenkels an der Stelle des maximalen Wadendurchmessers aufgeklebt. Durch kontinuierliches Aufpumpen

von an beiden Oberschenkeln angelegten Blutdruckmanschetten auf 80 mmHg wurde der venöse Abfluss unterbunden. Da der arterielle Einstrom ungehindert blieb, füllt sich das Venensystem und die maximale venöse Kapazität (VC) wurde dann erfasst, wenn die Kurve ein Plateau erreichte. Durch plötzliches Lösen der venösen Stauung wurde der venöse Abstrom (VO) nach zentral wieder ermöglicht. Währenddessen lag der Patient still und die venöse Drainage wurde gemessen. Der Wert hierfür errechnete sich durch Anlegen der Tangente an dem Punkt, an dem sich die Kurve das erste Mal wieder in die Waagerechte begab. Es ergab sich die in Abbildung 4 a-c) dargestellte Kurve. Auf der x-Achse ist die Zeit und auf der y-Achse die Umfangszunahme angegeben <sup>62-64</sup>.



**Abb. 4** a) Schematische Darstellung der Venenlagerung des Patienten (links) und einer VVP-Kurve (rechts). b) & c) Typische Kurvenformen bei normalem (b) und experimentell gestörtem (c) venösen Abstrom <sup>63</sup>.

Als normwertig wird eine venöse Kapazität zwischen 2,5 – 5 <sup>62</sup> oder 3,4 – 9,0 <sup>65</sup> % (ml / 100ml Gewebe) angegeben. Ist der venöse Abstrom behindert, beispielsweise bei chronischer Obstruktion, zeigt sich die venöse Kapazität erhöht. Im Falle eines postthrombotischen Syndroms ist die Kapazität der Beinvenen verringert. Der venöse Abstrom wird als normwertig mit 20 – 30 <sup>62</sup> oder 62 – 158 <sup>65</sup> %/min (ml / 100ml Gewebe / Minute) angegeben. Niedrigere Werte sprechen für den Zustand unzureichender Rekanalisation nach tiefer Venenthrombose und höhere Werte zeigen eine chronisch venöse Insuffizienz mit deutlich erhöhtem Abstrom an.

## 2.3 Statistische Methodik

Für die tabellarische Datenerfassung und -speicherung wurde das Programm Microsoft Excel® (Firma Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verwendet. Nach Abschluss der Datenerfassung erfolgte ein Übertrag in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25® (Firma IBM, Armonk, New York, USA), mit welchem anschließend die statistischen Analysen ausgearbeitet wurden.

Es wurden Angaben zum Gesamtkollektiv gemacht, welche außerdem unterteilt wurden in Angaben zum Patientenkollektiv des invasiven und des konservativen Studienarms.

Zunächst erfolgte eine ausführliche deskriptive Datenanalyse.

Dabei wurden beschreibende statistische Verfahren angewendet, die sowohl bei metrischen als auch bei parametrischen Variablen die Darstellung der Häufigkeiten einbezog. Bei metrischen Daten wurden die statistischen Kenngrößen Mittelwert, Standardabweichung, Konfidenzintervall, Median, Spannweite und Interquartilenabstand bestimmt.

Zur Berechnung des VEINES-Sym-Scores und des VEINES-QOL/Sym-Gesamtscores wurden aus den so genannten raw-Scores der Likert-Skalen mit gleicher Stufenanzahl zuerst z-Scores und dann T-Scores gebildet.

Die statistische Signifikanz wurde für parametrische Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Bei erwarteten Häufigkeiten kleiner fünf wurde der exakte Test nach Fisher interpretiert. Metrische Daten wurde anhand des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Das Auftreten von Rezidiv-VTE wurde anhand einer Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Um den Einfluss von Risikofaktoren abschätzen zu können, wurden mit einer Cox-Regressionsanalyse relative Risiken und 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

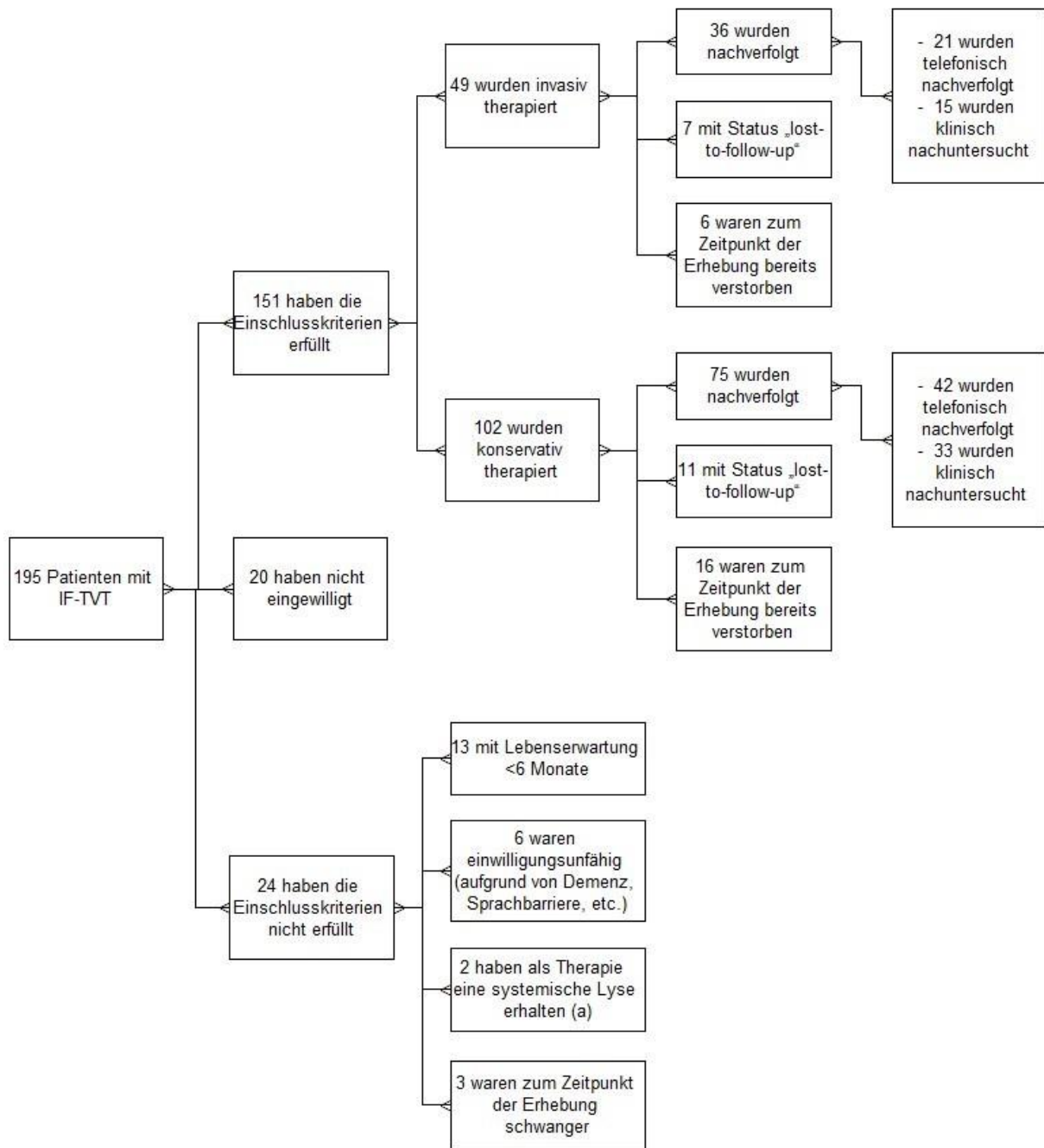
Alle Prozentangaben sind als gültige Prozentwerte angegeben, fehlende Werte wurden nicht in die Analysen eingeschlossen.

Diagramme wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25® (Firma IBM, Armonk, New York, USA) oder dem Programm Diagram Designer (Firma MeeSoft, Thailand) erstellt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientenverteilung und Studiendesign**

Von den 195 Patienten, die im universitären Gefäßzentrum Ostbayern mit einer Beckenbeinvenenthrombose vorstellig wurden, erfüllten 171 die Einschlusskriterien. Zwanzig Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab, so dass 151 Patienten eingeschlossen werden konnten. Im invasiven Arm ergab sich eine Anzahl von 49 Patienten, hiervon wurden 36 Patienten (73,5%) nachverfolgt. 21 Patienten wurden telefonisch befragt, 15 Patienten wurden zusätzlich am Universitätsklinikum Regensburg klinisch nachuntersucht. 102 Patienten bildeten die Gruppe im konservativen Arm, hiervon wurden 75 Patienten (73,5%) nachverfolgt. Es wurden hier 42 Patienten telefonisch befragt und 33 Patienten wurden zusätzlich am Universitätsklinikum Regensburg klinisch nachuntersucht. Die genaue Patientenverteilung ist Abbildung 5 zu entnehmen.



**Abb. 5** Patientenverteilung und Studiendesign

(a) Aufgrund von Kreislaufinstabilität bei LAE war eine systemische Lyse-Therapie indiziert.

## 3.2 Thromboseereignis

### 3.2.1 Basischarakteristika

Tabelle 1 gibt genaue Angaben zu den Basischarakteristika. Im Gesamtkollektiv betrug der Alters-Median 36 Jahre und 72,2% der Patienten waren weiblich. In beiden Patientengruppen überwog somit der Anteil an Patienten mit weiblichem Geschlecht mit 75,5%, bzw. 70,6%. Auch bezüglich der Lokalisation der tiefen Beckenbeinvenenthrombose unterschieden sich die Gruppen in den beiden Therapiearmen unwesentlich. Der überwiegende Anteil war bei 57,1% der Patienten, bzw. bei 53,9% der Patienten links lokalisiert. Insgesamt gab es, die Basischarakteristika betreffend, zwischen den Gruppen der beiden Studienarme keine wesentlichen Unterschiede.

Bei 25,9% der Patienten im Gesamtkollektiv lag eine Beteiligung der Vena cava inferior vor, bei 69,4% eine Beteiligung der Vena poplitea und bei 46,3% eine Beteiligung der Unterschenkelvenen.

Hervorzuheben ist, dass bei 42,9% der Patienten im invasiven Arm die Vena cava inferior beteiligt war. Im konservativen Arm lag bei 17,0% der Patienten eine Vena-cava-inferior-Beteiligung vor. Somit wurde bei Beteiligung der Vena cava inferior vermehrt eine invasive Therapiestrategie verfolgt.

Der Anteil der Patienten mit Unterschenkelbeteiligung war hingegen bei konservativ therapierten Patienten höher als bei invasiv therapierten Patienten (50,5% vs. 37,8%). Bei 40,4% der Patienten des Gesamtkollektivs trat eine LAE auf. Diese war im Gesamtkollektiv bei 29,5% der Patienten zentral lokalisiert, bei 44,3% segmental und bei 11,5% subsegmental.

Weitere Basischarakteristika zum Gesamtkollektiv bzw. zu beiden Therapiegruppen können Tabelle 1 entnommen werden.

**Tab. 1** Basischarakteristika

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Invasive Therapie</b>	<b>Konservative Therapie</b>
	<b>n = 151</b>	<b>n = 49</b>	<b>n = 102</b>
Weiblich; n (%)*	109 (72,2)	37 (75,5)	72 (70,6)
Alter bei IF-TVT-Ereignis, median [min-max]	36 [15-85]	34 [15-70]	36 [15-85]
IF-TVT Seitenlokalisation			
links; n (%)*	83 (55,0)	28 (57,1)	55 (53,9)
rechts; n (%)*	40 (26,5)	14 (28,6)	26 (25,5)
beidseits; n (%)*	28 (18,5)	7 (14,3)	21 (20,6)
IF-TVT Ausdehnung			
V. cava inferior-Beteiligung; n (%)*	37 (25,9)	21 (42,9)	16 (17,0)
V. poplitea-Beteiligung; n (%)*	100 (69,4)	31 (63,3)	69 (72,6)
US-Beteiligung; n (%)*	63 (46,3)	17 (37,8)	46 (50,5)
Lungenarterienembolie; n (%)*	61 (40,4)	29 (59,2)	32 (31,4)
Symptomatisch; n (%)*	35 (22,5)	17 (32,7)	18 (17,6)
Asymptomatisch; n (%)*	26 (17,2)	12 (24,5)	14 (13,7)
Rechtsherzbelastungszeichen; n (%)*	12 (19,7)	3 (10,3)	9 (28,1)
Lokalisation: zentral; n (%)*	18 (29,5)	11 (37,9)	7 (21,9)
Lokalisation: segmental; n (%)*	27 (44,3)	12 (41,4)	15 (46,9)
Lokalisation: subsegmental; n (%)*	7 (11,5)	3 (10,3)	4 (12,5)
Lokalisation nicht angegeben; n (%)*	9 (14,8)	3 (10,3)	6 (18,8)

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

IF-TVT = iliofemorale tiefe Venenthrombose; US = Unterschenkel

### 3.2.2 Risikofaktoren für venöse Thromboembolien

Bei der Untersuchung der VTE-Risikofaktoren konnte bei 106 Patienten (70,2%) des Gesamtkollektivs mehr als ein Risikofaktor identifiziert werden. Häufigkeiten und Prozentwerte können Tabelle 2 und 3 entnommen werden.

Eine Anomalie der Vena cava inferior (VCI) lag bei 7 Patienten des Gesamtkollektivs vor. Bei einem Patienten im invasiven Arm lag eine VCI-Atresie (d.h. Aplasie bzw. chronische Okklusion) vor. Im konservativen Arm fand sich bei 5 Patienten eine VCI-Hypoplasie und bei einem Patienten eine VCI-Atresie. Ein May-Thurner-Syndrom wurde signifikant häufiger bei invasiv therapierten Patienten diagnostiziert als bei konservativ therapierten Patienten (20,4% vs. 0,98%,  $p < 0,001$ ).

Eine Immobilisation als Risikofaktor lag im invasiven Arm bei 36,7% der Patienten vor, im konservativen Arm bei 17,6% der Patienten, was einen signifikanten Unterschied darstellte ( $p=0,010$ ).

Thrombophilien bildeten eine weitere Gruppe der Risikofaktoren. Die Prozentangaben hier beziehen sich auf die Anzahl der auf Thrombophilie gescreenten Patienten. Es wurden insgesamt 101 Patienten (66,9%) auf das Vorliegen einer Thrombophilie untersucht. Im Gesamtkollektiv lag eine hereditäre Thrombophilie bei 37,6% vor und bei 5,0% konnte das Antiphospholipid-Syndrom beobachtet werden. Das Vorkommen von Faktor-V-Leiden-Mutation, Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel unterschied sich in beiden Therapiearmen unwesentlich voneinander. Hervorzuheben ist allerdings, dass die Prothrombin-G20210A-Mutation im konservativen Arm häufiger vertreten war als im invasiven Arm (16,4% vs. 6,1%). Auch ein Antiphospholipid-Syndrom lag im konservativen Arm etwa doppelt so häufig vor wie im invasiven Arm (6,9% vs. 2,9%).

Auffällig ist der hohe Anteil an Frauen (73/109 bzw. 67,0%), die hormon-assoziiert, d.h. unter dem Einfluss von Hormonpräparaten oder in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft bzw. im Wochenbett, ihre Thrombose erlitten (Tabelle 3). Es wurden signifikant mehr Patientinnen, bei denen eine Hormoneinnahme (hormonelle Kontrazeption oder Hormonersatztherapie) vorlag, invasiv therapiert als konservativ (59,5% vs. 38,9%,  $p=0,041$ ). Bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Thrombose schwanger waren, verhielt es sich gegensätzlich, ohne dass dies – bei kleiner Fallzahl – statistisch signifikant war (2,7% vs. 9,7%,  $p=0,261$ ).

Betrachtete man das **Gesamtkollektiv**, so waren die häufigsten zum Thrombosegeschehen beitragenden Risikofaktoren die Einnahme von Hormonen (orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie) (45,9% der Frauen), das Vorliegen einer Thrombophilie (44,6%), eine positive Familienanamnese für VTE-Ereignisse (32,6%), eine aktive Tumorerkrankung (28,0%), eine Adipositas (BMI  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup> in 25,4%) und Schwangerschaft oder Wochenbett (21,1% der Frauen). Dabei war ein großer Teil der Thrombosen multifaktoriell bedingt. In etwa 70% der Fälle ließ sich mehr als ein Risikofaktor identifizieren.

**Tab. 2** VTE-Risikofaktoren und Thrombophilien

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Invasive Therapie</b>	<b>Konservative Therapie</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n = 151</b>	<b>n = 49</b>	<b>n = 102</b>	
mehr als ein Risikofaktor pro Patient; n (%)*	106 (70,2)	40 (81,6)	66 (64,7)	
V. cava inferior-Anomalie; n (%)*	7 (4,6)	1 (2)	6 (5,9)	0,429
May-Thurner-Syndrom; n (%)*	11 (7,3)	10 (20,4)	1 (0,98)	< 0,001
Positive FA; n (%)*	41 (32,6)	14 (32,6)	27 (32,5)	0,997
BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ; n (%)*	32 (25,4)	13 (33,3)	19 (21,8)	0,171
Nikotinabusus; n (%)*	28 (21,5)	9 (21,4)	19 (21,6)	0,983
Reise; n (%)*	9 (6,0)	2 (4,1)	7 (6,9)	0,719
Trauma o. Verband gelenküberschreitend; n (%)*	5 (3,3)	0 (0)	5 (4,9)	0,175
Immobilisation; n (%)*	36 (23,8)	18 (36,7)	18 (17,6)	0,010
Inflammation; n (%)*	37 (24,5)	12 (24,5)	25 (24,5)	0,998
Aktive TU-Erkrankung; n (%)*	21 (28,0)	7 (14,3)	14 (13,7)	0,926
Kompression von außen; n (%)*	9 (6,0)	2 (4,1)	7 (6,9)	0,719
Katheter in der V. femoralis; n (%)*	7 (4,6)	3 (6,1)	4 (3,9)	0,682

**Tab. 2** VTE-Risikofaktoren und Thrombophilien (Fortsetzung)

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Invasive Therapie</b>	<b>Konservative Therapie</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n = 151</b>	<b>n = 49</b>	<b>n = 102</b>	
Thrombophiliescreening durchgeführt; n (%)*	101 (66,9)	37 (75,5)	64 (62,7)	
Thrombophilie; n (%)*	45 (44,6)	17 (45,9)	28 (43,8)	0,831
FVL-Mutation; n (%)*	27 (29)	11 (31,4)	16 (27,6)	
PT-G20210A-Mutation; n (%)*	11 (12,5)	2 (6,1)	9 (16,4)	
Antithrombin-Mangel; n (%)*	6 (6,3)	2 (5,6)	4 (6,8)	
Protein C-Mangel; n (%)*	2 (2,2)	1 (2,9)	1 (1,8)	
Protein S-Mangel; n (%)*	4 (4,9)	1 (3,6)	3 (5,7)	
APS; n (%)*	5 (5,4)	1 (2,9)	4 (6,9)	

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

FA = Familienanamnese; BMI = Body-Mass-Index; TU = Tumor; FVL = Faktor-V-Leiden; PT = Prothrombin; APS = Antiphospholipid-Syndrom

**Tab. 3** Frauen-spezifische VTE-Risikofaktoren

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Invasive Therapie</b>	<b>Konservative Therapie</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n = 109</b>	<b>n = 37</b>	<b>n = 72</b>	
Hormoneinnahme (OC o. Hormonersatztherapie); n (%)*	50 (45,9)	22 (59,5)	28 (38,9)	0,041
Schwangerschaft; n (%)*	8 (7,3)	1 (2,7)	7 (9,7)	0,261
Wochenbett; n (%)*	15 (13,8)	5 (13,5)	10 (13,9)	0,957

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patientinnen, für die die Information vorlag.

OC = orale Kontrazeption (engl. Oral Contraception)

### 3.2.3 Diagnostik in der Akutphase der Thrombose

Der überwiegende Anteil der tiefen Beckenbeinvenenthrombosen (92,4%) wurde mittels venöser Duplexsonografie diagnostiziert. Bei den invasiv therapierten Patienten wurde zudem häufiger eine Computertomografie (CT) und Phlebografie hinzugezogen als bei konservativ therapierten Patienten (Tabelle 4).

Es ist anzumerken, dass teilweise mehrere Diagnostikverfahren pro Patient eingesetzt wurden.

**Tab. 4** Diagnostik IF-TVT und LAE

	Gesamtkollektiv	Invasive Therapie	Konservativ Therapie
IF-TVT	n = 151	n = 49	n = 102
VDUS; n (%)*	134 (92,4)	42 (85,7)	92 (95,8)
Abdomen-/Becken-CT; n (%)*	66 (45,5)	30 (61,2)	36 (37,5)
MRT; n (%)*	9 (6,2)	4 (8,2)	5 (5,2)
Phlebografie; n (%)*	12 (8,3)	11 (22,4)	1 (1,0)
LAE	n = 61	n = 29	n = 32
Thorax-CT; n (%)*	53 (86,9)	27 (93,1)	26 (81,3)
MRT; n (%)*	*0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Echokardiografie; n (%)*	4 (6,6)	1 (3,4)	3 (9,4)
Szintigrafie; n (%)*	4 (6,6)	1 (3,4)	3 (9,4)

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

IF-TVT = iliofemorale tiefe Venenthrombose; VDUS = venöse Duplexsonografie; CT = Computertomografie; MRT = Magnetresonanztomografie; LAE = Lungenarterienembolie

## 3.3 Therapie

### 3.3.1 Invasive Revaskularisationstherapie und Re-Eingriffe

#### 3.3.1.1 Invasive Revaskularisationstherapie

Insgesamt wurde bei 49 Patienten eine invasive Therapiestrategie mit Wiedereröffnung der thrombotisch verschlossenen Venen in der Akutphase der Thrombose verfolgt. Darunter waren 34 Patienten mit offen chirurgischer Therapie und 15 mit endovaskulärer, Katheter-gestützter Therapie (Tabelle 5).

Eine alleinige offen chirurgische Thrombektomie wurde bei 11 Patienten (22,5%) durchgeführt und eine venöse Thrombektomie mit AV-Fistel-Anlage bei 23 Patienten (46,9%). Endovaskulär war das am häufigsten angewandte Verfahren die lokale Thrombolyse bei 10 Patienten (20,4%). Bei zwei Patienten wurde eine endovaskuläre Thrombektomie mit einer Lyse-Therapie kombiniert. Additiv wurden 4 der endovaskulär behandelten Patienten mit Stents versorgt.

Bei 6 Patienten (12,2%) wurde ein passagerer Vena-cava-Filter implantiert, alle Filter wurden im Verlauf auch wieder explantiert.

**Tab. 5** Offen chirurgische und endovaskuläre Therapie

<b>Art der Therapie</b>	<b>n = 49</b>
Operative Therapie; n (%)	34 (69,4)
Thrombektomie; n (%)*	11 (22,5)
Thrombektomie mit AV-Fistel; n (%)*	23 (46,9)
Stentimplantation; n (%)*	7 (14,3)
Endovaskuläre Therapie; n (%)	15 (30,6)
Lokale Thrombolyse; n (%)*	10 (20,4)
Mechanische Thrombektomie; n (%)*	7 (14,3)
Stentimplantation; n (%)*	4 (8,2)
Vena-cava-Filter; n (%)*	6 (12,2)

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

AV = arteriovenöse

### **3.3.1.2 Re-Eingriffe**

Bei 27 von 49 Patienten (55,1%) war mindestens ein wiederholter operativer Eingriff erforderlich. Bei 10 Patienten (20,4%) handelte es sich hierbei um einen geplanten Re-Eingriff, i.e. in 6 Fällen (12,2%) wurde die Ligatur einer AV-Fistel durchgeführt, in 4 Fällen (8,2%) explantierte man den Vena-cava-Filter. Die übrigen 2 Vena-cava-Filter-Explantationen wurde in Kombination mit anderen, primär nicht geplanten Eingriffen durchgeführt.

Bei 17 Patienten (34,7%) war mindestens ein ungeplanter Re-Eingriff als Folge von Komplikationen des ersten Eingriffs nötig. In 5 Fällen (10,2%) lag ein thrombotischer Re-Verschluss eines zuvor rekanalisierten Venenabschnitts vor und bei 6 Patienten (12,2%) kam es zu einer In-Stent-Thrombose. In allen insgesamt 11 Fällen (22,4%) konnte der thrombosierte Gefäßabschnitt wieder eröffnet werden. In 8 Fällen (16,3%) wurden Wundkomplikationen, d.h. Wundheilungsstörungen oder Wundinfektionen therapiert. In einem Fall (2%) wurde nach Gerinnungsversagen mit hämorrhagischem Schock eine inguinale Blutungskomplikation operativ versorgt. Bei 5 Patienten (10,2%) musste eine Hämatomausräumung durchgeführt werden. Bei 2 Patienten (4,1%) war aufgrund eines arteriellen thrombotischen Verschlusses eine Thrombendarteriektomie oder eine arterielle Stent-PTA (perkutane transluminale Angioplastie) nötig.

Als Komplikation kam es intraoperativ bei jeweils einem Patienten (2%) zum Abriss des Katheters und zur Fehlplatzierung des Vena-Cava-Filters. Postoperativ zeigte sich bei jeweils einem Patienten (2%) eine großflächige Blutung durch Lyse oder kurzzeitig eine Hämaturie.

Bei 9 Patienten (18,4%) war mehr als ein Re-Eingriff als unmittelbare Folge aus Komplikationen des ersten Eingriffs erforderlich.

### **3.3.2 Medikamentöse Therapie nach der IF-TVT**

Tabelle 6 zeigt die medikamentöse Therapie, aufgeteilt nach Initialtherapie im ersten Monat nach IF-TVT, Erhaltungstherapie im zweiten bis zum sechsten Monat nach IF-TVT und verlängerter Erhaltungstherapie, wenn die Therapie nach dem sechsten Monat nach IF-TVT fortgeführt wurde.

**Initial** erhielten 91,2% aller Patienten eine Heparinbehandlung, wobei im Nachhinein nicht zwischen niedermolekularem Heparin (NMH) und unfraktioniertem Heparin (UFH) unterschieden wurde. Mit NOAK wurden initial 11 Patienten (7,4%) therapiert. Ein Patient erhielt als Initialtherapie einen VKA, da sich die iliofemorale Thrombose bei Z.n. rezidivierenden Thrombosen und hohem Thromboembolierisiko unter Phenprocoumon ereignete und diese Therapie mit einem höheren Ziel-INR von 3,0 – 3,5 fortgeführt wurde. Ebenfalls ein Patient erhielt zur Therapieeinleitung Argatroban. Für die **Erhaltungstherapie** wurde in der Mehrzahl der Fälle ein orales Antikoagulans eingesetzt. Während im Gesamtkollektiv NOAK und VKA gleich häufig vertreten waren, fällt bei der Betrachtung der beiden Therapiearme auf, dass im konservativen Arm NOAK häufiger angewandt wurden als im invasiven Arm (44,6% vs. 30,6%). Hingegen wurden invasiv therapierten Patienten häufiger VKA verordnet als konservativ therapierten Patienten (55,1% vs. 32,7%). Dieser Trend zeigte sich auch bei der Medikation, die zur **verlängerten Erhaltungstherapie** eingesetzt wurde (Tabelle 6). Insgesamt erhielten 109 Patienten (72,2%) eine Antikoagulation über den 6. Monat hinaus, darunter 36 von 49 invasiv therapierten (73,5%) und 73 von 102 konservativ therapierten Patienten (71,6%).

**Tab. 6** Medikamentöse Therapie nach der IF-TVT

	Gesamtkollektiv	Invasive Therapie	Konservative Therapie
Initialtherapie (1. Monat)	n = 151	n = 49	n = 102
Heparin <sup>a</sup> ; n (%) <sup>*</sup>	135 (91,2)	45 (91,8)	90 (90,9)
NOAK; n (%) <sup>*</sup>	11 (7,4)	3 (6,1)	8 (8,1)
Vitamin-K-Antagonist; n (%) <sup>*</sup>	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,0)
Argatroban; n (%) <sup>*</sup>	1 (0,7)	1 (2,0)	0 (0)
Erhaltungstherapie (2. – 6. Monat)	n = 151	n = 49	n = 102
NOAK; n (%) <sup>*</sup>	60 (40,0)	15 (30,6)	45 (44,6)
Vitamin-K-Antagonist; n (%) <sup>*</sup>	60 (40,0)	27 (55,1)	33 (32,7)
NMH; n (%) <sup>*</sup>	28 (18,7)	7 (14,3)	21 (20,8)
Fondaparinux; n (%) <sup>*</sup>	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (2,0)
Verlängerte Erhaltungstherapie (nach sechs Monaten)	n = 109	n = 36	n = 73
NOAK; n (%) <sup>*</sup>	45 (41,3)	9 (25,0)	36 (49,3)
Vitamin-K-Antagonist; n (%) <sup>*</sup>	52 (47,7)	23 (63,9)	29 (39,7)
NMH; n (%) <sup>*</sup>	12 (11,0)	4 (11,1)	8 (11,0)

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

NOAK = Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulation; <sup>a</sup> NMH oder UFH

### 3.4 Outcome im Langzeitverlauf

Alle 151 eingeschlossenen Patienten wurden nachverfolgt. Im Verlauf waren 22 Patienten gestorben. 18 Patienten konnten nicht kontaktiert werden und gelten als „lost-to-Follow-Up“. Von diesen Patienten flossen Informationen zum Überlebensstatus und zu VTE-Rezidiven lediglich aus den letzten Akteneinträgen in die Analyse ein. Es konnten 111 Patienten kontaktiert werden zur Erhebung von Outcome-Daten. Davon waren 48 Patienten im Verlauf der Erhebung auch am Universitätsklinikum Regensburg vorstellig und konnten nachuntersucht werden. Aufgrund der Pandemiesituation und der Notwendigkeit der Kontaktreduzierung konnte die klinische Nachuntersuchung allerdings nur für einen Teil der Patienten erfolgen.

#### 3.4.1 Beobachtungszeitraum

Die vorliegenden Daten zum Nachbeobachtungszeitraum in Monaten werden durch Tabelle 7 veranschaulicht. Hierbei handelt es sich um den Zeitraum zwischen Zeitpunkt der IF-TVT und dem Zeitpunkt der Nachverfolgung im Rahmen der Studie. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug für das Gesamtkollektiv, den Median betrachtet, 32 Monate (Range 0-533). Invasiv therapierte Patienten wurden über einen längeren Beobachtungszeitraum nachbeobachtet als konservativ therapierte Patienten, der Unterschied war nicht signifikant.

**Tab. 7** Nachbeobachtungszeitraum

	Gesamtkollektiv n = 151	Invasive Therapie n = 49	Konservative Therapie n = 102	p-Wert
Nachbeobachtungszeitraum in Monaten; median [min - max]	32 [0 - 533]	45 [0 - 331]	27 [0 - 533]	0,572

### 3.4.2 Outcome: Gesamtkollektiv

Wie oben beschrieben, war es aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie nur eingeschränkt möglich Patienten im klinischen Kontext nachzuuntersuchen. Die Ergebnisdarstellung zum Outcome ist deshalb aufgeteilt. Die Daten zum Gesamtkollektiv beziehen sich auf alle 151 in die Studie inkludierten Patienten (49 Patienten im invasiven Arm, 102 Patienten im konservativen Arm). Von den 111 nachuntersuchten Patienten (36 Patienten im invasiven Arm, 75 Patienten im konservativen Arm), wurden die 63 Patienten (21 Patienten im invasiven Arm, 42 Patienten im konservativen Arm), die nicht zur Nachuntersuchung einbestellt werden konnten, zu den unter diesem Gesichtspunkt erfassten Kriterien telefonisch befragt. Zur Veranschaulichung dient nochmals Abbildung 5 unter 3.1.

#### 3.4.2.1 Rezidiv-VTE und Mortalität

**Rezidiv-VTE** traten bei 36 Patienten (27,5%) des Gesamtkollektivs auf, davon bei 21 Patienten (50,0%) im invasiven Studienarm und bei 15 Patienten (16,9%) im konservativen Studienarm. Es wird deutlich, dass signifikant mehr Rezidiv-VTE in der Gruppe der invasiv therapierten Patienten auftraten ( $p=0,009$ ). Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 6 zeigt diesen Sachverhalt über einen Nachverfolgungszeitraum von 120 Monaten grafisch auf.

Bei invasiv therapierten Patienten ereignete sich das erste Rezidiv in deutlich kürzerer Zeit nach dem Index-Thromboseereignis als bei konservativ therapierten Patienten (Median: 84 Tage vs. 1024 Tage;  $p=0,001$ ). Innerhalb der ersten 3 Monate nach der Index-Thrombose lag die Rezidivrate im invasiven Arm bei 28,6% und damit signifikant höher als bei Patienten im konservativen Arm (2,2%;  $p=0,008$ ). Dieser Trend zeigte sich ebenfalls über eine Zeit von 12 Monaten (s. Tab. 8) sowie im Langzeitverlauf (Abb. 6). Hiermit einher geht, dass sich die erste Rezidiv-VTE im invasiven Arm signifikant häufiger unter **Antikoagulation** ereignete (43,9% vs. 3,6% der Rezidiv-VTE;  $p=0,007$ ) und im konservativen Arm signifikant häufiger nach Absetzen der Antikoagulation (4,9% vs. 8,3% der Rezidiv-VTE;  $p=0,019$ ).

Die Rezidiv-VTE manifestierte sich in 66,6% der Fälle als proximale Venenthrombose und in jeweils 12,1% der Fälle als LAE bzw. distale Venenthrombose. Es fällt auf, dass

numerisch mehr proximale tiefe Venenthrombosen bei Patienten auftraten, die zuvor invasiv therapiert wurden (75,0% vs. 53,8%;  $p=0,133$ ).

Einen **Vergleich** von Patienten mit und ohne Rezidiv-VTE zeigt Tabelle 9. Keiner der klassischen VTE-Risikofaktoren lag demnach zum Zeitpunkt des Indexereignisses bei Patienten mit Rezidiv-VTE signifikant häufiger vor. Auffällig ist lediglich, dass bei Patienten mit Rezidiv-VTE häufiger ein May-Thurner-Syndrom diagnostiziert wurde (19,4% vs. 4,2%;  $p=0,005$ ) und signifikant häufiger eine invasive Therapiestrategie beim vorausgegangenen Indexereignis erfolgte (58,3 % vs. 22,1%;  $p<0,001$ ).

Anhand einer Cox-Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Faktoren Therapiestrategie, Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Thrombose auf das Rezidivrisiko untersucht. In die Analyse wurden auch die Risikofaktoren einbezogen, für die sich im Gesamtkollektiv Unterschiede zwischen beiden Therapieformen ergaben (d.h. Thrombophilie, Immobilisation und Hormoneinfluss). Dabei erwies sich eine primär invasive Therapiestrategie als einziger unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidiv-VTE (HR 4,5; 95%-KI 1,4-14,3).

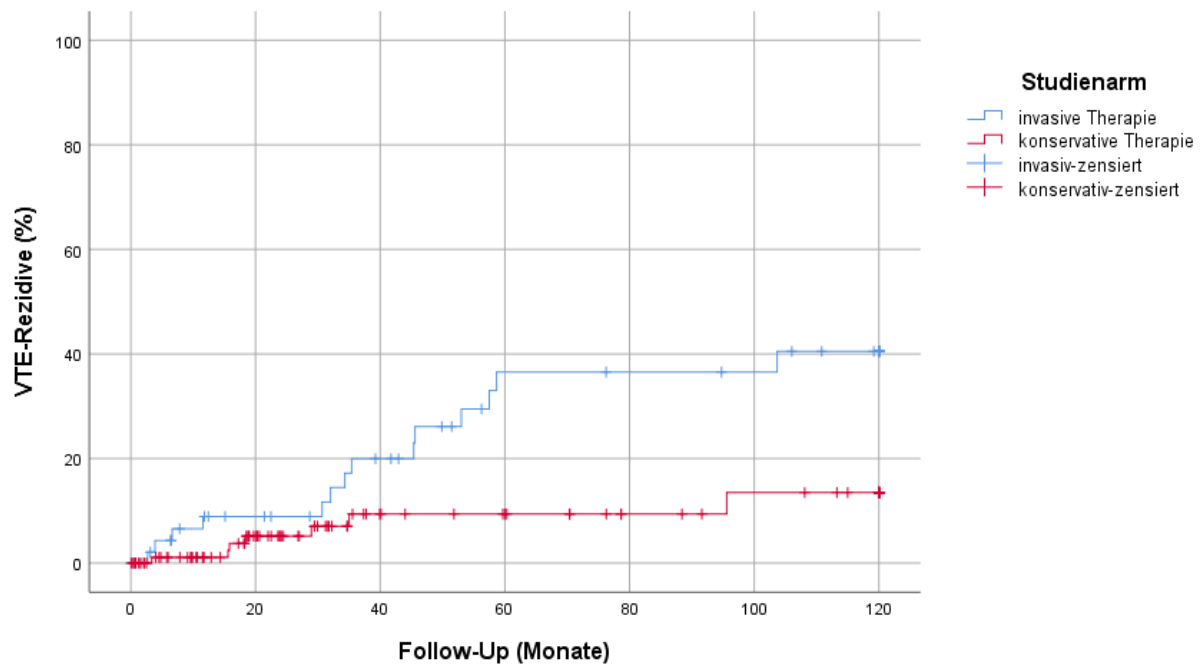
Sieben Patienten (4,6%) erlitten sogar mehr als eine Rezidiv-VTE. Dies betraf 3 Patienten (6,1%) im invasiven Arm und 4 Patienten (3,9%) im konservativen Arm.

**Tab. 8** Rezidiv-VTE

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Invasive Therapie</b>	<b>Konservative Therapie</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n = 151</b>	<b>n = 49</b>	<b>n = 102</b>	
<b>Rezidiv-VTE; n (%)*</b>	<b>36 (27,5)</b>	<b>21 (50,0)</b>	<b>15 (16,9)</b>	0,009
Zeit bis zum 1. Rezidiv in Tagen; median [min-max]	141 [2-6743]	84 [2-4533]	1024 [36-6743]	0,001
Rezidiv in den ersten 3 Monaten; n (%)*	14 (10,7)	12 (28,6)	2 (2,2)	0,008
Rezidiv in den ersten 12 Monaten; n (%)*	23 (17,6)	16 (38,1)	7 (7,9)	0,069
Rezidiv unter AK; n (%)*	21 (16,8)	18 (43,9)	3 (3,6)	0,007
Rezidiv nach Absetzen der AK; n (%)*	9 (7,2)	2 (4,9)	7 (8,3)	0,019
Kein Rezidiv; n (%)*	95 (72,5)	21 (50,0)	74 (83,1)	
<u>Lokalisation der Rezidiv-VTE</u>				
proximale TVT; n (%)*	22 (66,6)	15 (75,0)	7 (53,8)	0,133
distale TVT; n (%)*	4 (12,1)	2 (10,0)	2 (15,4)	1,000
LAE; n (%)*	4 (12,1)	2 (10,0)	2 (15,4)	1,000
V. jugularis; n (%)*	2 (6,1)	1 (5,0)	1 (7,7)	1,000
oberflächliche Venenthrombose; n (%)*	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0,417

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

VTE = venöse Thromboembolie; AK = Antikoagulation; LAE = Lungenarterienembolie



**Abb. 6** VTE-Rezidivrisiko im 10-Jahres-Follow-Up (Kaplan-Meier-Analyse)

**Tab. 9** Vergleich von Patienten mit und ohne Rezidiv-VTE

Charakteristika zum Zeitpunkt des Indexereignisses	Rezidiv-VTE	Keine Rezidiv-VTE	p-Wert
	n = 36	n = 95	
Weiblich; n (%)*	23 (63,9)	71 (74,7)	0,218
Alter bei IF-TVT-Ereignis, median [min-max]	34 [15-70]	33 [15-85]	0,887
V. cava inferior-Anomalie; n (%)*	0 (0,0)	6 (6,3)	0,123
May-Thurner-Syndrom; n (%)*	7 (19,4)	4 (4,2)	0,005
Positive FA; n (%)*	11 (34,1)	29 (34,1)	0,936
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	26 [17-40]	26 [18-46]	0,997
Nikotinabusus, n (%)*	5 (16,7)	16 (18,2)	0,851
Reise; n (%)*	2 (5,6)	6 (6,3)	0,871
Trauma o. Verband gelenküberschreitend; n (%)*	0 (0,0%)	4 (4,2%)	0,211
Immobilisation; n (%)*	11 (30,6)	19 (20,0)	0,199
Inflammation; n (%)*	8 (22,2)	21 (22,1)	0,989

**Tab. 9** Vergleich von Patienten mit und ohne Rezidiv-VTE (Fortsetzung)

Charakteristika zum Zeitpunkt des Indexereignisses	Rezidiv-VTE	Keine Rezidiv-VTE	p-Wert
	n = 36	n = 95	
Aktive TU-Erkrankung; n (%) <sup>*</sup>	5 (13,9)	12 (12,6)	0,848
Kompression von außen; n (%) <sup>*</sup>	0 (0,0)	4 (4,2)	0,211
Katheter in der V. femoralis; n (%) <sup>*</sup>	1 (2,8)	6 (6,3)	0,422
Thrombophilie; n (%) <sup>*</sup>	10 (34,5)	32 (50,0)	0,164
Hormoneinfluss; n (%) <sup>*</sup>	8 (36,4)	59 (54,1)	0,128
Invasive Therapie bei Indexereignis; n (%) <sup>*</sup>	21 (58,3)	21 (22,1)	<0,001

<sup>\*</sup> Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

IF-TVT = iliofemorale tiefe Venenthrombose; FA = Familienanamnese; TU = Tumor

### 3.4.2.2 Ulcus cruris

Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung bestand bei keinem Patienten ein Ulcus cruris als Ausdruck einer schweren venösen Insuffizienz. Bei 4 Patienten (2,6%) konnte das Vorhandensein abgeheilter Ulcera eruiert werden. Alle Patienten mit abgeheilten Ulcera gehörten dem konservativen Studienarm an, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war (0,0% vs. 3,9; p=0,313).

### 3.4.2.3 Mortalität

Während des Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt 22 Patienten (14,6%), 6 Patienten (12,2%) im invasiven Arm und 16 Patienten (15,7%) im konservativen Arm. 13 der verstorbenen Patienten (59,1%) erlagen einem Malignom. Lediglich einer der verstorbenen Patienten (4,5%) verstarb an einer Lungenarterienembolie. Er wurde konservativ therapiert. Bei 8 der verstorbenen Patienten (36,4%) lagen andere oder unbekannte Todesursachen vor.

### 3.4.2.4 Lebensqualität

Der Einfluss der Art der Therapie auf die Lebensqualität wurde in der vorliegenden Analyse anhand des **VEINES-QOL/Sym-Scores** erhoben. Tabelle 10 gibt die Ergebnisse bezogen auf das Gesamtkollektiv wieder. Die Angaben der 109 Patienten waren vollständig, sodass es keine fehlenden Werte gab. Hier nicht inbegriffen, da sie nicht befragt werden konnten, sind die 40 Patienten, die verstorben waren oder nicht kontaktiert werden konnten (Status: lost-to-Follow-Up). Zwei weitere Patienten konnten den Fragebogen nicht zu mindestens 50% vervollständigen, weshalb Ihrer Angaben nicht in die Analyse integriert wurden.

Den VEINES-QOL/Sym-Score betrachtet zeigte sich, dass sich die **Lebensqualität** zwischen den beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschied ( $p=0,309$ ).

**Tab. 10** VEINES-QOL/Sym-Score

	Gesamtkollektiv n = 109	Invasive Therapie n = 36	Konservative Therapie n = 73	p-Wert
VEINES-Sym-Score (T-Scores), median [min - max] <sup>a</sup>	51,39 [27-62]	52,88 [31-62]	51,39 [27-62]	0,405
VEINES-QOL/Sym-Score (T-Scores), median [min - max] <sup>a</sup>	51,99 [27-64]	52,68 [27-62]	50,99 [27-64]	0,309

<sup>a</sup> VEINES-QOL/Sym-Summary-Score war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt,  $p < .05$ .

### 3.4.2.5 Medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Nachverfolgung

Tabelle 11 gibt Informationen zur medikamentösen Therapie zum Zeitpunkt der Nachverfolgung. In der Tabelle sind im ersten Teil Patienten aufgeführt, deren TVT-Therapie befristet, also zum Zeitpunkt der Nachverfolgung beendet war. Dabei war die **Therapiedauer** im invasiven Arm im Median 3,5 Monate länger. Nachfolgenden Zeilen ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt der Nachverfolgung 60 Patienten des Gesamtkollektivs (44,4%) antikoaguliert waren. Hierunter waren 52 Patienten (38,5%) deren Therapiephase noch nicht beendet war bzw. bei denen man sich aufgrund der Vorgeschichte für eine zeitlich unbefristete Fortführung der Antikoagulation

entschieden hat. Andererseits entschied man sich bei 5 Patienten (3,7%) für eine unbefristete Antikoagulation aufgrund einer Rezidiv-VTE und bei 3 Patienten wurde eine zuvor beendete Antikoagulation aufgrund einer Rezidiv-VTE wiederaufgenommen.

Insgesamt sind die Anteile der Patienten bezüglich befristeter Antikoagulation und Antikoagulation zum Zeitpunkt der Nachverfolgung in beiden Therapiearme prozentual ähnlich, siehe Tabelle 11.

Wurde zum Zeitpunkt der Nachverfolgung ein **NOAK-Präparat** eingenommen, wurde zwischen Therapiedosis und Niedrigdosis unterschieden. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden Apixaban in der Therapiedosis 2 x 5mg, Rivaroxaban in der Therapiedosis 1 x 20mg oder Edoxaban in der Therapiedosis 1 x 60mg eingenommen. Die Niedrigdosis entsprach bei Apixaban 2 x 2,5mg und bei Rivaroxaban 1x 10 mg. Der Trend, der sich schon zuvor abzeichnete, siehe 3.3.2, ist auch zum Zeitpunkt der Nachverfolgung zu beobachten. Invasiv therapierte Patienten erhielten auch hier vermehrt **Vitamin-K-Antagonisten** (45,5 % vs. 23,7%) und konservativ therapierte Patienten vermehrt NOAK (68,4% vs. 40,9%).

**Tab. 11** Therapie zum Zeitpunkt der Nachverfolgung

	Gesamtkollektiv n = 151	Invasive Therapie n = 49	Konservative Therapie n = 102
Antikoagulation befristet; n (%)*	78 (57,8)	25 (55,6)	53 (58,9)
Dauer der Therapie in Monaten; median [min - max]	12 [0 - 144]	14,5 [4 - 144]	11 [0 - 66]
Zum Zeitpunkt der Nachverfolgung antikoaguliert; n (%)*	60 (44,4)	22 (48,9)	38 (42,2)
NOAK (Therapiedosis); n (%)*	22 (36,7)	6 (27,3)	16 (42,1)
NOAK (Niedrigdosis); n (%)*	13 (21,7)	3 (13,6)	10 (26,3)
Vitamin-K-Antagonist; n (%)*	19 (31,7)	10 (45,5)	9 (23,7)
Heparin*; n (%)*	4 (6,7)	3 (13,6)	1 (2,6)
Fondaparinux; n (%)*	2 (3,3)	0 (0,0)	2 (5,3)

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag. ; \* UFH und NMH

### 3.4.3 Outcome: klinisch nachuntersuchte Patienten

Bedingt durch die SARS-CoV-2-Pandemie konnten nur 48 Patienten (15 Patienten im invasiven Arm, 33 Patienten im konservativen Arm) auch klinisch und apparativ nachuntersucht werden.

#### 3.4.3.1 Postthrombotisches Syndrom (PTS)

Vorhandensein und Ausprägung des PTS wurde anhand des **Villalta-Scores** (siehe 2.2.3.1) ermittelt (Tabelle 12). Ein moderat bis schweres PTS (Villalta-Score $\geq$ 10) trat im Gesamtkollektiv bei 6 Patienten auf (14,6%), bei 3 Patienten (23,1%) im invasiven Arm und bei 3 Patienten (10,7%) im konservativen Arm ( $p=0,297$ ). Ein mildes PTS trat insgesamt bei 14 Patienten (34,1%) auf, bei 3 Patienten (23,1%) im invasiven Arm und bei 11 Patienten (39,3%) im konservativen Arm ( $p=0,481$ ). Weder im Hinblick auf die Gesamtinzidenz eines PTS ( $p=0,819$ ), noch die Ausprägung betreffend, unterschieden sich die Patientengruppen signifikant. Abbildung 7 veranschaulicht das Vorkommen der verschiedenen Ausprägungen des PTS in den Studienarmen.

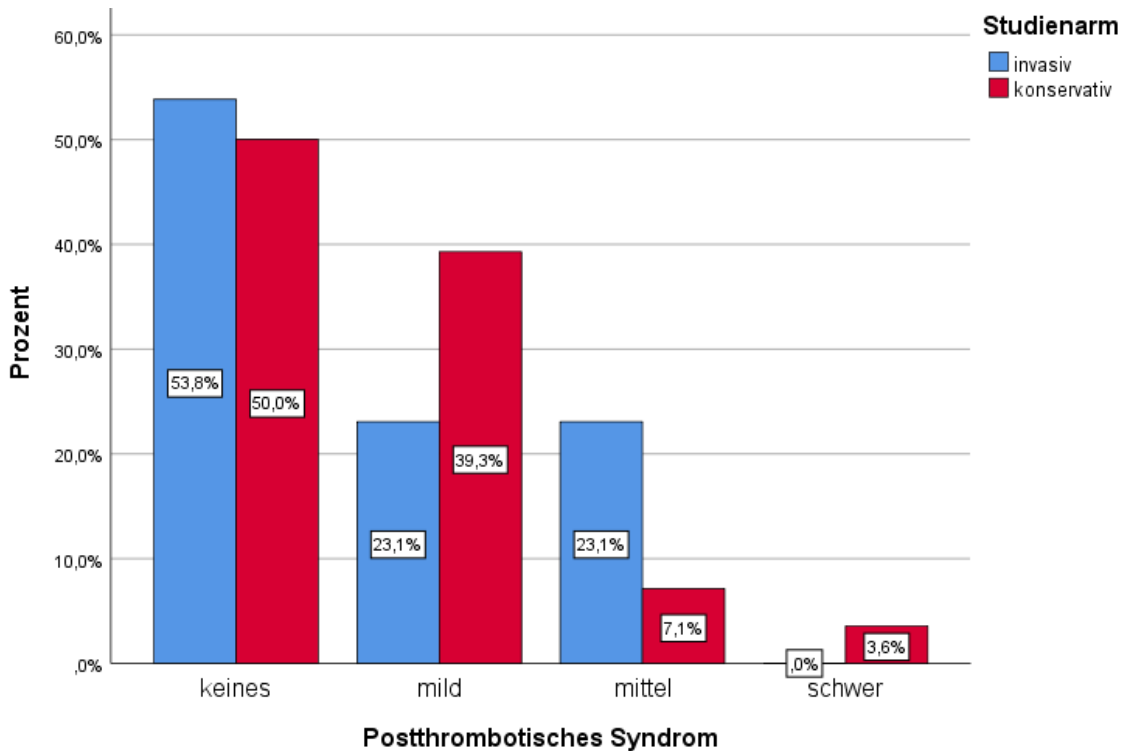
Die **Wadenumfangsdifferenz** zwischen dem kranken und dem gesunden Bein war in beiden Patientengruppen im Median gleich, sie betrug jeweils 1cm.

**Tab. 12** Postthrombotisches Syndrom und Wadenumfangsdifferenz

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>Invasive Therapie</b>	<b>Konservative Therapie</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>n = 48</b>	<b>n = 15</b>	<b>n = 33</b>	
auf Vorliegen eines PTS untersucht; n (%)*	41 (85,4)	13 (86,7)	28 (84,8)	
kein PTS vorliegend; n (%)*	21 (51,2)	7 (53,8)	14 (50,0)	
PTS vorliegend; n (%)*	20 (48,8)	6 (46,2)	14 (50,0)	0,819
mild; n (%)*	14 (34,1)	3 (23,1)	11 (39,3)	
mittel; n (%)*	5 (12,2)	3 (23,1)	2 (7,1)	
schwer; n (%)*	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,6)	
Wadenumfangsdifferenz erhoben; n (%)*	43 (89,6)	13 (86,7)	30 (90,9)	
Wadenumfangsdifferenz krankes – gesundes Bein in cm, median [min - max]	1 [0 - 3]	1 [0 - 2]	1 [0 - 3]	0,410

\* Die Prozentzahl in Klammern bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, für die die Information vorlag.

PTS = Postthrombotisches Syndrom; cm = Zentimeter



**Abb. 7** Vergleich der Ausprägung des postthrombotischen Syndroms zwischen den Studienarmen

### 3.4.3.2 Venöse Duplexsonografie (VDUS)

Eine VDUS wurde bei insgesamt 45 von 48 klinisch nachuntersuchten Patienten (93,8%) durchgeführt, darunter 14 Patienten im invasiven Arm und 31 Patienten im konservativen Arm. Waren in beiden Beinen Abschnitte von der Thrombose betroffen, wurde in die Auswertung das Bein einbezogen, bei welchem die Thrombose beim zugrunde liegenden Thromboseereignis, laut den vorliegenden Befunden, stärker ausgeprägt war. Tabelle 13 gibt die Häufigkeiten und Prozentangaben zu den jeweiligen Venenabschnitten und dem Grad der Rekanalisation wieder.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Offenheitsraten der Iliakalvenen (V. iliaca communis und V. iliaca externa) ( $p=0,018$ ) und der Femoralvenen (V. femoralis communis und V. femoralis superficialis) ( $p=0,007$ ). Die Rate vollständig rekanalisierter Venenabschnitte war jeweils im invasiven Arm höher als im konservativen Arm (50,0% vs. 16,1% und 64,3% vs. 22,6%). Dagegen zeigten sich bei konservativ therapierten Patienten die Venenabschnitte häufiger teilrekanalisiert als bei invasiv therapierten Patienten (32,3% vs. 28,6% und 77,4% vs. 35,7%). Bei der

Betrachtung von Vena poplitea und Unterschenkelvenen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

**Tab. 13** Duplexsonografie

Venenschnitt	Gesamtkollektiv	Invasive Therapie	Konservative Therapie	p-Wert
	n = 45	n = 14	n = 31	
<b>Iliakalvenen (VIC+ VIE)</b>				<b>0,018</b>
vollständig rekanalisiert; n (%)	12 (26,7)	7 (50,0)	5 (16,1)	
teilrekanalisiert; n (%)	14 (31,1)	4 (28,6)	10 (32,3)	
verschlossen; n (%)	19 (42,2)	3 (21,4)	16 (51,6)	
<b>Femoralvenen (VFC + VFS)</b>				<b>0,007</b>
vollständig rekanalisiert; n (%)	16 (35,6)	9 (64,3)	7 (22,6)	
teilrekanalisiert; n (%)	29 (64,4)	5 (35,7)	24 (77,4)	
verschlossen; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>VPOP</b>				<b>0,091</b>
vollständig rekanalisiert; n (%)	27 (60,0)	11 (78,6)	16 (51,6)	
teilrekanalisiert; n (%)	18 (40,0)	3 (21,4)	15 (48,4)	
verschlossen; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Unterschenkelvenen</b>				<b>0,684</b>
vollständig rekanalisiert; n (%)	37 (82,2)	12 (85,7)	25 (80,6)	
teilrekanalisiert; n (%)	8 (17,8)	2 (14,3)	6 (19,4)	
verschlossen; n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

VIC = Vena iliaca communis; VIE = Vena iliaca externa; VFC = Vena femoralis communis; VFS = Vena femoralis superficialis; VPOP = Vena poplitea

### 3.4.3.3 Digitale Photoplethysmografie (D-PPG)

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich wird, wurde bei allen 48 klinisch nachuntersuchten Patienten eine D-PPG durchgeführt. Die Wiederauffüllzeit als Maß für das Ausmaß einer chronisch venösen Insuffizienz war bei konservativ therapierten Patienten im Median zwar deutlich kürzer (17 vs. 30 Sekunden), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,103$ ).

**Tab. 14** Venöse Funktionsstörung ermittelt durch digitale Photoplethysmografie (D-PPG)

	Gesamtkollektiv	Invasive Therapie	Konservative Therapie	p-Wert
	n = 48	n = 15	n = 33	
Wiederauffüllzeit in s; median [min - max]	19,5 [3 - 44]	30 [7 - 43]	17 [3 - 44]	0,103

s = Sekunden

### 3.4.3.4 Venenverschlussplethysmografie (VVP)

Die VVP wurde zur Analyse von Blutvolumenschwankungen mit Erhebung des venösen Abstroms und der venösen Kapazität bei 95,8% der klinisch nachuntersuchten Patienten herangezogen. Aufgrund körperlicher Einschränkungen konnte bei zwei Patienten im konservativen Arm keine VVP durchgeführt werden. Venöse Kapazität und venöser Abstrom waren bei den konservativ therapierten Patienten numerisch höher, ohne dass dies statistisch signifikant war ( $p=0,167$  und  $p=0,143$ ) (Tabelle 15).

**Tab. 15** Venenverschlussplethysmografie (VVP)

	Gesamtkollektiv	Invasive Therapie	Konservative Therapie	p-Wert
	n = 46	n = 15	n = 31	
Venöse Kapazität in %; median [min - max]	9,4 [3,0 – 86,4]	7,9 [3,3 – 31,9]	10,1 [3,0 – 86,4]	0,167
Venöser Abstrom in % / Minute; median [min - max]	116,4 [16,8 – 360,0]	98,4 [16,8 – 360,0]	120,0 [31,2 – 246,9]	0,143

## 4 Diskussion

Aus den vorliegenden Daten der ILIAKAL-VT-Studie lassen sich folgende Aussagen ableiten, auf die in dieser Diskussion eingegangen wird:

Beckenbeinvenenthrombosen mit Beteiligung der Vena cava inferior wurden vermehrt invasiv therapiert.

Die häufigsten ätiologisch bedeutsamen Faktoren für das Auftreten einer Beckenbeinvenenthrombose waren Hormontherapie (46% bei Frauen), Thrombophilie (45%), positive Familienanamnese für VTE (33%), Tumorerkrankung (28%), Adipositas (25%), sowie Schwangerschaft bzw. Wochenbett (21% bei Frauen). Bei der Mehrzahl der Fälle (70%) lag der Thrombose eine multifaktorielle Genese zugrunde und es ließen sich mindestens 2 Risikofaktoren bzw. Trigger identifizieren. Ein May-Thurner-Syndrom wurde lediglich in 7% der Fälle diagnostiziert.

Über einen Nachbeobachtungszeitraum von im Median 32 Monaten (0-533) wurden Rezidiv-VTE und Langzeitfolgen wie PTS und Ulcus cruris untersucht.

Im Gesamtkollektiv kam es bei 27,5% der Patienten zu einer Rezidiv-VTE. Überwiegend handelte es sich dabei um eine proximale TVT (67%).

Bei knapp der Hälfte der nachverfolgten Patienten lag ein PTS vor (49%), meist in milder Ausprägung (34%) und seltener moderat bis schwer ausgeprägt (15%).

Bei keinem Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der Nachverfolgung ein Ulcus cruris.

Im Vergleich zwischen den Studienarmen traten bei Patienten, bei denen in der Akutphase der Thrombose invasiv – offen chirurgisch oder endovaskulär – eine Wiedereröffnung der Beckenbeinvenen vorgenommen wurde, signifikant häufiger Rezidiv-VTE auf als bei Patienten, die allein mit Antikoagulanzen behandelt wurden. Eine Häufung an Rezidiven war bei invasiv therapierten Patienten bereits in den ersten 3 Monaten nach Revaskularisation und damit trotz bestehender therapeutischer Antikoagulation nachweisbar.

Ein moderates bis schweres PTS trat bei invasiv therapierten Patienten prozentual häufiger auf als bei konservativ therapierten Patienten; der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Bei der Nachverfolgung ergab die venöse Duplexsonografie bei invasiv therapierten Patienten höhere Offenheitsraten, vor allem für die iliakalen und femoralen Venenabschnitte, ohne dass sich dies in einer Reduktion der schweren PTS-Fälle widerspiegelte.

Aufgrund der geringen Zahl von Patienten mit moderatem oder schwerem PTS konnten hieraus keine definitiven Schlüsse gezogen werden. Auch hinsichtlich der Lebensqualität fanden sich in der vorliegenden Analyse keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

## 4.1 Ätiologische Faktoren

Das klassische May-Thurner-Syndrom wird oft als Legitimation für die Notwendigkeit einer invasiven Therapie angeführt <sup>66–69</sup>, was sich auch in dieser Analyse widerspiegelte, denn es wurde signifikant häufiger eine invasive Therapie bei Patienten bei vorliegendem May-Thurner-Syndrom gewählt (10 von 49 invasiv therapierten Patienten (20,4%) vs. 1 von 102 konservativ therapierten Patienten (0,98%);  $p < 0,001$ ). Allerdings wurde die Diagnose eines May-Thurner-Syndroms in unserem Kollektiv insgesamt nur bei 7,3% aller Patienten gestellt. Auch in der Analyse von Nawasrah et al., die bei Patienten mit iliofemoraler Thrombose interventionell therapierte Patienten mit konservativ therapierten Patienten verglich, lag ein May-Thurner-Syndrom signifikant häufiger bei interventionell therapierten Patienten vor (77,8% vs. 44,7% der Patienten mit links-seitiger Thrombose;  $p = 0,025$ ) <sup>70</sup>. Insgesamt

lag das May-Thurner-Syndrom in dieser Analyse bei 41,2% der Patienten des Gesamtkollektivs vor <sup>70</sup> und war damit deutlich häufiger als in unserer Analyse. Allgemein wird das May-Thurner-Syndrom mit einer Rate von mindestens 2:1 häufiger bei Frauen beobachtet <sup>71</sup>. Man geht davon aus, dass das May-Thurner-Syndrom unterdiagnostiziert wird <sup>9,66,72</sup>. Es wird angenommen, dass, aufgrund einfacher zu diagnostizierender, gleichzeitig vorliegender Risikofaktoren, wie vorausgegangene Operation, orale Kontrazeption oder Schwangerschaft, die Diagnose eines May-Thurner-Syndroms versäumt wird <sup>9,66,71-73</sup>. Dies wohl auch, weil das May-Thurner-Syndrom in der Akutphase einer Thrombose schwer zu diagnostizieren ist, da die venöse Duplexsonografie für die Diagnose einer fokalen Kompression oder Stenosierung der Iliakalvene nicht sensitiv genug ist <sup>9</sup>. Es ist aber ohnehin nicht klar, welcher Grad der Venenkompression und damit Flussbehinderung einen Risikofaktor für die Entstehung einer TVT darstellt <sup>9</sup>.

Bei der Mehrzahl der Patienten dieser Analyse, bei 106 von 151 Patienten (70,2%), lag der Thrombose mit mindestens zwei Risikofaktoren eine multifaktorielle Genese zugrunde. Außerdem ist festzustellen, dass in 26,5% des Gesamtkollektivs die linke Beckenvene nicht in das Thrombosegeschehen einbezogen war. Ein May-Thurner-Syndrom mag zwar unterdiagnostiziert sein, ist aber wahrscheinlich nur zum Teil mitursächlich für die Entstehung einer Beckenbeinvenenthrombose.

Einer der wohl relevantesten Risikofaktoren für VTE, in Abhängigkeit von Art, Stadium und Therapie, sind tumoröse Prozesse <sup>74-76</sup>. Tumor-Patienten machen allgemein 15-20% aller VTE-Patienten aus <sup>77</sup>. In unserer Analyse fand sich in 28% der Fälle eine Tumorerkrankung als Risikofaktor. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass an einem universitären Zentrum, im Vergleich zu anderen Kliniken oder Versorgungszentren, häufiger Patienten mit ausgedehnter Thrombose bzw. fortgeschrittener Tumorerkrankung versorgt werden.

Hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft und Wochenbett stellen gerade für junge Frauen Risikofaktoren für VTE-Ereignisse dar <sup>78-80</sup>. Frauen in gebärfähigem Alter erleiden daher häufiger VTE-Ereignisse als gleichaltrige Männer <sup>79,81</sup>. Dies spiegelte sich auch in den Ergebnissen unserer Analyse wider. Zu den häufigsten ätiologisch bedeutsamen Faktoren für das Auftreten einer Beckenbeinvenenthrombose zählten hier Hormontherapie (46% bei Frauen), sowie Schwangerschaft bzw. Wochenbett (21% bei Frauen). In Anbetracht dessen, soll hier die Wichtigkeit der möglichst

langezeitfolgen-armen Therapie bei Beckenbeinvenenthrombosen betont werden, zu deren Evaluation diese Studie beitragen soll.

45% der auf Thrombophilie gescreenten Patienten unseres Kollektivs wiesen eine Thrombophilie als Risikofaktor auf. Allgemein ist beschrieben, dass sich bei VTE-Patienten in etwa 50% der Fälle eine der klassischen Thrombophilien findet <sup>11</sup>. Dabei wird davon ausgegangen, dass hereditäre Thrombophilien in ca. 40% zur Entstehung von VTE-Ereignissen beitragen <sup>82</sup>. Es muss allerdings angemerkt werden, dass ein Thrombophiliescreening nicht bei allen Patienten standardmäßig durchgeführt wird. Die Abklärung ist hauptsächlich in der Einschätzung des Rezidiv-Risikos bei jungen Patienten (<50 Jahre), positiver Familienanamnese, Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen oder wiederholten Aborten in der Vorgeschichte relevant <sup>45,79</sup>. Bei älteren Patienten spielen hingegen häufiger andere Risikofaktoren für die Manifestation einer VTE eine Rolle <sup>45</sup>, was ein Screening hier weniger sinnvoll macht. So erfolgte auch in unserer retrospektiven Analyse bei nur in etwa zwei Drittel aller Patienten die Abklärung bezüglich Thrombophilie.

Adipositas geht mit einer erhöhten Anzahl an Thrombozyten und proinflammatorischen Verhältnissen einher und begünstigt somit die Entstehung von Thrombosen <sup>83</sup>. Auch in unserer Analyse lag bei einem Viertel (25%) der Patienten des Gesamtkollektivs mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  eine Adipositas vor und war damit einer der häufigsten Risikofaktoren. Gregson et al. <sup>84</sup> haben in einer Analyse von 76 prospektiven Studien den Faktor Adipositas ebenfalls als relevanten Risikofaktor für die Entstehung einer VTE herausgearbeitet. Darüber hinaus stellt Übergewicht (BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ) einen Risikofaktor für die Entstehung eines PTS dar <sup>21,85,86</sup>. Nawasrah et al. konnten in einer multivarianten logistischen Regressions-Analyse zeigen, dass der BMI für die Entstehung eines moderat bis schweren PTS (Villilalta-Score  $\geq 10$ ) sogar der einzige signifikante Prädiktor ist (OR (95%KI)=1,237 (1,035-1,477); p-Wert=0,019) <sup>70</sup>.

## 4.2 Beobachtungszeitraum

Eine Herausforderung prospektiver Studie ist es häufig einen möglichst langen Beobachtungszeitraum zu ermöglichen, da dies mit mehr Kosten und Ressourcen-Aufwand verbunden ist. In unserer Analyse ermöglichte das retrospektive Design den Einschluss von Patienten, bei denen die Index-VTE zum Teil deutlich länger zurücklag.

Im Median lag der Beobachtungszeitraum dieser Studie bei 32 Monaten bzw. 2,7 Jahren mit einem Range von 0-533 Monaten, also einen Zeitraum von bis zu 44,4 Jahren, über welchen Aussagen zur Entwicklung von Langzeitfolgen getroffen werden konnten. In prospektiven multizentrischen Studien wurden ähnliche Endpunkte aufgrund des Studiendesigns über wesentlich kürzeren Zeiträumen beobachtet. Patienten wurden in der ATTRACT-Studie <sup>39</sup> über einen Zeitraum von 24 Monaten ( $\pm$  2 Monate) beobachtet, in der CAVA-Studie <sup>87</sup> über im Median 39 Monaten (Range: 23,3-63,8), und in der CaVenT-Studie über 5 Jahre ( $\pm$  8 Wochen) <sup>88</sup>. Auch in der Kohortenstudie von Nawasrah et al. <sup>70</sup>, die, ähnlich unserer Analyse, eine retrospektive Datenanalyse und das prospektive Iliaca-PTS-Register enthielt, wurde über einen Beobachtungszeitraum von im Durchschnitt 4 Jahren mit einem Range von 0-20 Jahren berichtet. Die ILIAKAL-VT-Studie bietet also zumindest für einen Teil der Patienten Daten aus einem verhältnismäßig langen Beobachtungszeitraum. In unserer Studie wurden Patienten im invasiven Arm über einen im Median längeren Beobachtungszeitraum nachbeobachtet als im konservativen Arm, wobei der Unterschied nicht signifikant war (45 [0 - 331] vs. 27 [0 - 533];  $p=0,572$ ). Die unterschiedliche Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen mag dadurch bedingt sein, dass in den letzten Jahren mit dem Rückgang an operativen Eingriffen zunehmend häufiger eine konservative Therapieempfehlung ausgesprochen wurde.

## **4.3 Häufigkeit von Langzeitfolgen nach Beckenbeinvenenthrombose**

### **4.3.1 Rezidiv-VTE**

Rezidiv-VTE stellen eine wichtige Komplikation von Thrombosen dar und Patienten mit proximaler TVT weisen eine höhere Rate an Rezidiv-VTE auf als Patienten mit distaler TVT <sup>51,89,90</sup>. Da das Kollektiv der ILIAKAL-VT-Studie ausschließlich aus Patienten mit Beckenbeinvenenthrombosen bestand, stellte die Erhebung der Rezidiv-VTE umso mehr einen relevanten Endpunkt dar. In unserem Gesamtkollektiv kam es bei 27,5% der Patienten zu einer Rezidiv-VTE. Prandoni et al. <sup>52</sup> untersuchten ebenfalls ausschließlich Patienten mit proximaler TVT und/oder LAE und beobachteten über einen Beobachtungszeitraum von im Median 50 Monaten (Range: 2-120) bei 22,9% der Patienten eine Rezidiv-VTE <sup>52</sup>. Khan et al. untersuchten in einer Metaanalyse

Patienten, bei denen bei der ersten VTE keine oder nur milde Risikofaktoren\* vorlagen und stellten bei Patienten mit proximalen TVT bereits nach 2 Jahren eine kumulative Rezidiv-VTE-Inzidenz von 16,4% fest<sup>51</sup>. Sowohl in der Analyse von Prandoni et al.<sup>52</sup> als auch in der von Khan et al.<sup>51</sup> waren nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine therapeutische Antikoagulation bereits beendet war. Außerdem fanden keine invasiven Therapieverfahren Anwendung<sup>51,52</sup>. Lidstrom et al.<sup>89</sup> beobachteten über einen Zeitraum von 4,5 Jahren ebenfalls ausschließlich mittels Antikoagulation therapierte VTE-Patienten und sie berichteten von Rezidiv-VTE bei 25,0% der für das Follow-Up eingeschlossenen Patienten mit iliofemoraler Thrombose. Außerdem wird beschrieben, dass eine Rezidiv-VTE während der Antikoagulationstherapie in immerhin 16,2% der Fälle ein Ausschlusskriterium darstellte. An dieser Stelle sei betont, dass in der ILIAKAL-VT-Studie sowohl VTE unter laufender als auch nach beendeter Antikoagulation als Rezidiv-VTE erfasst wurden.

Im Rahmen der CAVA-Studie wurde im ersten Jahr der Nachbeobachtung bei 13,8% der Patienten des Gesamtkollektivs ein Rezidiv-VTE beobachtet<sup>31</sup>. Notten et al. verglichen endovaskulär therapierte Patienten mit konservativ therapierten Patienten<sup>31</sup>.

Im Langzeit-Follow-Up der CaVenT-Studie, wurde im Gesamtkollektiv eine Rezidivrate von 19% (34 von 176 Patienten) innerhalb einer Beobachtungszeit von 5 Jahren berichtet<sup>88</sup>. Haig et al. verglichen mittels Thrombolyse und mittels alleiniger Antikoagulation therapierte Patienten<sup>88</sup>.

Insgesamt war die Rezidiv-Inzidenz in unserer ILIAKAL-VT-Studie vergleichbar mit den Ergebnissen einiger Studien<sup>52,89</sup>, wobei andere Studien<sup>51,88</sup> niedrigere Inzidenzen berichteten. Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, im Beobachtungszeitraum und in der Definition und Erfassung der Studienendpunkte könnten die Vergleichbarkeit einschränken.

In der überwiegenden Anzahl an Fällen ereignete sich die Rezidiv-VTE in unserer ILIAKAL-VT-Studie in Form einer erneuten proximalen TVT (66,6%). Dies scheint nicht verwunderlich, wenn man davon ausgeht, dass durch die proximale Lokalisation der Index-TVT die proximalen Venensegmente durch einen durchgeführten Eingriff oder verbleibende Restthrombuslast Vorschädigungen aufweisen, die wiederum Risikofaktoren für eine Rezidiv-VTE sein können<sup>19,53</sup>.

\* definiert nach den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis<sup>50</sup>

### 4.3.2 Postthrombotisches Syndrom

In der ILIAKAL-VT-Studie lag bei knapp der Hälfte der nachuntersuchten Patienten ein PTS vor (48,8%), meist in milder Ausprägung (34,1%) und seltener moderat (12,2%) oder schwer (2,4%) ausgeprägt.

Nawasrah et. al untersuchten ebenfalls retrospektiv Patienten mit iliofemoraler TVT und konnten, erhoben anhand des Villalta-Scores, eine zu unseren Ergebnissen ähnliche PTS-Inzidenz von 42,4% feststellen <sup>70</sup>. Auch was die Ausprägung des PTS anging, verzeichneten Nawasrah et al. <sup>70</sup> ähnliche Ergebnisse wie die ILIAKAL-VT-Studie. Bei 31,8% der Patienten war das PTS mild ausgeprägt und bei 10,6% der Patienten lag das PTS in moderat bis schwerer Ausprägung vor <sup>70</sup>.

Im Vergleich zur prospektiven TULIPA-Studie <sup>91</sup> von Hach-Wunderle et al., die eine PTS-Inzidenz von 32,4% bei Patienten mit proximaler TVT verzeichnete, trat sowohl in der ILIAKAL-VT-Studie als auch bei Nawasrah et al.<sup>70</sup> ein PTS mit höheren Inzidenzen auf. Allerdings wurden in der Analyse von Hach-Wunderle et al. Patienten mit bereits vorbestehenden Thromboseereignissen in der Anamnese, vorbestehender Varikosis oder chronisch venöser Insuffizienz ausgeschlossen <sup>91</sup>. Dass in unserer Analyse bezüglich vorbestehender Varikosis oder chronisch venöser Insuffizienz keine Vorauswahl getroffen wurde, könnte ein Grund für die häufigere Diagnose eines PTS sein. Außerdem verglich die TULIPA-Studie die Inzidenz eines PTS bei proximalen und distalen Thrombosen <sup>91</sup>. Hach-Wunderle et al. haben gezeigt, dass sich bei proximalen gegenüber distalen Thrombosen signifikant häufiger ein PTS entwickelte <sup>91</sup>. Hier entwickelte sich nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren ein PTS bei 32,4% der Patienten mit proximaler TVT und nur bei 15,6% der Patienten mit distaler TVT ( $p=0,024$ ) <sup>91</sup>. Ein schweres PTS nach proximaler TVT war auch in dieser Arbeit selten (1,4%) <sup>91</sup>. Als unabhängige Prädiktoren für die Vorhersage eines PTS identifizierten die Autoren ein höheres Lebensalter (RR 1,05; 95%-KI 1,01-1,09) und eine Beinumfangsvermehrung  $\geq 3$  cm im Vergleich zur Gegenseite im Initialstadium der Thrombose (RR 2,94; 95%-KI 1,20-7,20) <sup>91</sup>. Broderick et al. konnten in einem Cochrane-Review hingegen keinen Unterschied in der Häufigkeit eines PTS zwischen Patienten mit iliofemoraler und femoropoplitealer Thrombose feststellen ( $p=0,29$ ) <sup>92</sup>.

### **4.3.3 Ulcus cruris**

In unserer Analyse zeigte sich bei keinem Patienten zum Zeitpunkt der Nachverfolgung ein Ulcus cruris. Auch abgeheilte Ulcera cruris waren selten, sie wurden nur bei 2,6% der Patienten des Gesamtkollektivs beobachtet. Nawasrah et al. beobachteten im Rahmen des Iliaca-PTS-Registers unter 85 Patienten ihres Kollektivs über einen Beobachtungszeitraum von im Durchschnitt 4 Jahren ebenfalls kein aktives aber auch kein abgeheiltes venöses Ulcus cruris <sup>70</sup>. Mohr et al. beobachteten im Rahmen ihrer retrospektiven Kohortenstudie mit einer kumulativen Inzidenz venöser Ulcera von 3,7% in einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren eine geringfügig höhere Inzidenz als wir in der ILIAKAL-VT-Studie <sup>93</sup>. Insgesamt ist ein Ulcus cruris als schwere Spätkomplikation einer Beckenbeinvenenthrombose jedoch selten. Die Inzidenz ist schwer zu bestimmen, da nur wenige Studien zum Langzeitverlauf vorliegen. Schulman et al. berichteten, dass die Inzidenz im Verlauf stetig steigt; 10 Jahre nach abgelaufener TVT haben etwa 4,8% der Patienten ein florides oder abgeheiltes Ulcus <sup>90</sup>.

## **4.4 Langzeitfolgen im Vergleich von invasiver zu konservativer Therapie**

### **4.4.1 Rezidiv-VTE und Reinterventionen**

Stattgehabte Thrombosen gelten als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidiv-Thrombose <sup>6,45</sup>. Zum einen können Faktoren, die in der Vergangenheit zur Entstehung einer Thrombose geführt haben, erneut eine Thrombose begünstigen, wenn sie fortbestehen. Zum anderen verbleiben bei einem Großteil der Patienten residuale Wandveränderungen und Klappenschäden in den Venen, mit der Folge eines Refluxes bzw. einer venösen Abflussbehinderung. Sowohl die invasive als auch die konservative Therapie einer vorangegangenen Thrombose bergen das Risiko, thrombosefördernde Bedingungen zu hinterlassen. Bei der endovaskulären Therapie kann es beispielsweise zu Verletzungen der Gefäßwand durch Katheter oder eingebrachte Stents kommen <sup>18,19</sup>. Bei alleiniger Antikoagulation besteht das Risiko eines verspäteten und unzureichenden Thrombusabbaus über das körpereigene

Fibrinolyse-System<sup>43</sup>. Es ergibt sich also durchaus die Frage, bei welcher Therapiestrategie der Einfluss auf die Entstehung einer Rezidiv-VTE größer ist.

In der vorliegenden Analyse gelang es zu zeigen, dass invasiv therapierte Patienten signifikant häufiger ein VTE-Rezidiv erlitten als konservativ therapierte Patienten (50,0% vs. 16,9%;  $p=0,009$ ). In unserem Kollektiv war eine primäre invasive Therapiestrategie auch der einzige unabhängige Prädiktor für das Auftreten einer Rezidiv-VTE (HR 4,5; 95%-KI 1,4-14,3).

Die Rezidive im invasiven Studienarm ereigneten sich insbesondere innerhalb der ersten 3 Monate nach Revaskularisation (28,6% vs. 2,2%;  $p=0,008$ ) und dies sogar trotz bestehender therapeutischer Antikoagulation.

Ebenfalls mehr Rezidive bei invasiv therapierten Patienten, wenn auch nicht signifikant, verzeichneten Comerota et al. in der ATTRACT-Studie innerhalb von 2 Jahren (13,3% vs. 9,2%;  $p=0,21$ )<sup>39</sup>.

Im Gegensatz dazu traten im Rahmen der CaVenT-Studie nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren bei konservativ therapierten Patienten häufiger Rezidiv-VTE auf, der Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant (11,1% vs. 18,2%;  $p>0,05$ )<sup>22</sup>.

In der retrospektiven Analyse von Sigua-Arce et al. ( $n=30$ )<sup>66</sup> zeigten sich bei 10 von 28 bei bestehendem May-Thurner-Syndrom mit einem Stent versorgten Patienten (35,7%) eine In-Stent-Thrombose oder Re-Stenose<sup>66</sup>. In unserem Kollektiv wurden Patienten mit May-Thurner-Syndrom signifikant häufiger invasiv therapiert (20,4% vs. 0,98%;  $p<0,001$ ). Allerdings erlitten 7/11 Patienten (64%) eine Rezidiv-VTE.

Dem gegenüber steht eine große, prospektive Studie aus dem Jahr 2007. Hier berichteten Neglén et al.<sup>94</sup> über das Stenting von 982 Läsionen der Beckenbeinvenen bei 870 Patienten. In 197 behandelten Extremitäten wurde das Stenting mit einem Eingriff zur Kontrolle des oberflächlichen venösen Refluxes der V. saphena magna oder parva (Ablation, Stripping, etc.) kombiniert. Es kam während der Beobachtungszeit von 72 Monaten bei 47 von 982 Patienten (5%) zu einer Rezidiv-VTE<sup>94</sup>. Verglichen mit unserer Analyse war die Rate an Rezidiv-VTE bei Neglén et al. geringer.

In der CAVA-Studie<sup>87</sup> wurden Rezidiv-VTE und In-Stent-Thrombosen gesondert betrachtet. Notten et al. stellten nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten aufgrund von In-Stent-Thrombosen eine signifikant höhere Rate an Rezidiv-VTE bei endovaskulär therapierten Patienten fest (18% vs. 8%;  $p<0,05$ )<sup>31</sup>. Die Rezidiv-

Thrombosen betrafen sowohl gestentete als auch nicht-gestentete Venenabschnitte<sup>31</sup>. Die Rezidive in nicht-gestenteten Arealen betrafen alle interventionell therapierten Patienten noch während der Antikoagulationstherapie<sup>31</sup>. In den ersten 12 Monaten zeigten sich bei Notten et al. also ähnliche Ergebnisse wie in unserer Analyse. Im Langzeit-Follow-Up zeigte sich jedoch im Vergleich zwischen den Studienarmen nach im Median 39 Monaten weder in Bezug auf Rezidiv-VTE noch auf In-Stent-Thrombosen ein signifikanter Unterschied<sup>87</sup>. Im Langzeit-Follow-Up wurden allerdings nur nach einem Zeitraum von 12 Monaten neu aufgetretene Ereignisse betrachtet<sup>87</sup>. Bei konservativ therapierten Patienten wurden Rezidiv-VTE jenseits von 12 Monaten häufiger beobachtet, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren (10,3% vs. 4,8%; OR 0,44; 95%-KI 0,11-1,85). In-Stent-Thrombosen wurden allerdings nicht zu den Rezidiv-VTE gezählt, sondern gesondert aufgeführt und betrafen 3,2% der interventionell therapierten Patienten. Insgesamt beobachteten Notten et. al, dass In-Stent-Thrombosen vor allem in der Akutphase nach Stenting auftraten, wohingegen die Inzidenzen von Rethrombosen in nicht-gestenteten Venen und LAE im Langzeitverlauf gleichblieben. Dies macht die Annahme, dass Stenting einen vorbeugenden Effekt auf Rezidiv-VTE haben kann, unwahrscheinlich<sup>87</sup>. Hingegen erscheint es naheliegend, dass eingebrachtes Fremdmaterial wie Stents durch Verletzungen der Gefäßwand<sup>18,19</sup> und konsekutive Gerinnungsaktivierung die Gefahr für Rezidiv-VTE erhöhen könnte.

Zum Einsatz von Stents im Vergleich zur Therapie ohne Stents gibt es bis heute keine randomisierten Studien.

Grundsätzlich bergen invasive Verfahren Komplikationen und Risiken wie Blutungen, Infektion oder Verletzung von Gefäßen, Nerven oder benachbarten Organen und sind somit nur gerechtfertigt, wenn der Nutzen größer ist als das Risiko ohne Eingriff. Die Risiken einer invasiven Vorgehensweise müssen daher bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. Bei gut einem Drittel (34,7%) der invasiv therapierten Patienten unserer Studie war neben dem Ersteingriff zur Beseitigung bzw. Verminderung der Thrombuslast mindestens ein weiterer Eingriff zur Therapie von Komplikationen nötig. In allen insgesamt 11 Fällen (22,4%) thrombotischer Re-Verschlüsse im invasiven Arm war es nötig, die betroffenen Venenabschnitte in einem ungeplanten Zweiteingriff wiederzueröffnen. Darüber hinaus gab es ungeplante Re-Eingriffe aufgrund von Wund- und Zugangskomplikationen, Blutungen oder selten aufgrund eines arteriellen

Verschlusses. Bei einem nicht unerheblichen Teil der invasiv therapierten Patienten, bei immerhin 18,4%, war mehr als ein Re-Eingriff aufgrund eines komplikativen Verlaufs nötig. Daneben war bei 20,4% der invasiv therapierten Patienten ein geplanter Zweiteingriff erforderlich, beispielsweise zur Ligatur der AV-Fistel oder Entfernung eingebrachter Vena-cava-Filter, sodass bei insgesamt 55% der invasiv therapierten Patienten ein Zweiteingriff durchgeführt wurde. Auch Neglén et al. berichteten in ihrer Analyse zu endovaskulär eingebrachten Stents (n=982) über 149 Zweiteingriffe (15,2%), um entweder die Durchgängigkeit bei In-Stent-Restenose bzw. Rethrombose wieder herzustellen oder um nicht gebesserte oder zurückgekehrte Symptome zu beheben <sup>94</sup>.

Zusammengefasst lag die Rate an Rezidiv-VTE in der ILIAKAL-VT-Studie bei invasiv therapierten Patienten deutlich höher als in den randomisierten kontrollierten Studien, die endovaskuläre Therapieverfahren mit einem konservativen Vorgehen verglichen. Im invasiven Arm der ILIAKAL-VT-Studie wurde ein Großteil der Patienten operativ therapiert, was eine Besonderheit ist, da nur noch an wenigen Zentren in Deutschland operativ thrombektomiert wird. Nach Meissner et al. <sup>46</sup> führen offene Operationsverfahren verglichen mit endovaskulären Verfahren zu schlechteren Ergebnissen und eine höhere Gefahr für Rezidive lässt sich annehmen. Andererseits könnte es eine Rolle spielen, wie In-Stent-Thrombosen in anderen Studien gewertet wurden, was jedoch den einzelnen Publikationen nicht klar zu entnehmen ist <sup>22,39</sup>. Es bleibt zu konstatieren, dass Rezidiv-VTE häufig sind, einen wesentlichen Faktor für die Morbidität der Patienten darstellen und nach invasiver Therapie zum Teil auch Re-Eingriffe erfordern.

#### **4.4.2 Postthrombotisches Syndrom**

Ein postthrombotisches Syndrom (PTS) kann im Langzeitverlauf als Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose auftreten und dann mit erheblichen Beschwerden und Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Da Patienten mit ausgedehnten Thrombosen und Beteiligung der iliofemorale Venen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines klinisch relevanten PTS haben <sup>21</sup>, wird zusätzlich zur Antikoagulation häufig eine Revaskularisation in der Akutphase angestrebt, mit dem Ziel, Auftreten bzw. Ausprägung eines PTS zu verringern <sup>45</sup>.

In unserer Analyse fanden sich keine eindeutigen Vorteile einer invasiven Therapiestrategie gegenüber der konservativen Therapie. Die Häufigkeit eines PTS betrug bei invasiv therapierten Patienten 46,2% und bei konservativ therapierten Patienten 50,0% ( $p=0,819$ ). Ein moderat bis schweres PTS wurde zusammengefasst sogar häufiger im invasiven Arm beobachtet (23,1% vs. 10,7%;  $p=0,297$ ).

Nawasrah et al. konnten in ihrer Studie, die ein ähnliches Design wie die ILIAKAL-VT-Studie aufwies, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in PTS-Inzidenz zwischen interventionell und konservativ therapierten Patienten feststellen. Sie betrachteten hierbei aber nur die Inzidenz eines moderat bis schweren PTS, welches bei 17,4% der invasiv therapierten Patienten vs. bei 8,1% der konservativ therapierten Patienten auftrat (OR 0,181; 95%KI 0,021-1,582;  $p=0,122$ )<sup>70</sup>. Wie in unserer Studie war die Inzidenz eines moderat bis schweren PTS bei invasiv therapierten Patienten numerisch, aber nicht statistisch signifikant höher.

In der ATTRACT-Studie<sup>39</sup> konnten Comerota et al. unter Anwendung des Villalta-Scores ebenfalls keinen Vorteil der interventionellen Therapie gegenüber der konservativen Therapie im Hinblick auf das Auftreten eines PTS zeigen (PTS-Inzidenz 49% vs. 51,0%;  $p=0,59$ ). Ein moderat bis schweres PTS war im Langzeit-Follow-Up in der Intention-to-Treat Analyse bei konservativ therapierten Patienten häufiger (28% vs. 18%;  $p=0,021$ ). Allerdings wurden Patienten mit ipsilateraler TVT in den vorausgegangenen 2 Jahren, bei welchen das PTS-Risiko höher ist, ausgeschlossen<sup>39</sup>. Dies könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den beiden vorher genannten Studien einschränken.

Im Rahmen der CAVA-Studie zeigte sich bei der Erhebung des Villalta-Scores nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied zwischen interventionell und konservativ therapierten Patienten (42% vs. 44%; OR 0,91; 95%-KI 0,48-1,72)<sup>31</sup>. Im Langzeit-Follow-Up über 39 Monate beobachteten Notten et al. jedoch signifikant häufiger das Auftreten eines PTS bei konservativ therapierten Patienten als bei interventionell therapierten Patienten (69,0% vs. 46,8%;  $p=0,01$ )<sup>87</sup>. Anders als in der ATTRACT-Studie<sup>39</sup> und auch im Gegensatz zu unserer Studie trat in der CAVA-Studie nach im Median 39 Monaten ein moderat bis schwerer PTS bei endovaskulär wie bei konservativ therapierten Patienten gleich häufig auf (27,4% vs. 27,6%; OR 0,99; 95%-KI 0,45-2,21)<sup>87</sup>.

Enden et al. beobachteten im Rahmen der CaVenT-Studie schon in einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten bei konservativ therapierten Patienten signifikant häufiger das Auftreten eines PTS als bei invasiv therapierten Patienten (55,6% vs. 41,1%;  $p=0,047$ )<sup>22</sup>. Auch im 5-Jahres-Follow-Up blieb dieser Unterschied signifikant (70,8% vs. 42,5%);  $p<0,0001$ )<sup>88</sup>. Den Schweregrad des PTS betreffend zeigte sich im Langzeit-Follow-Up nach 5 Jahren beim Auftreten eines moderat bis schweren PTS kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (16,2% vs. 22,2%)<sup>88</sup>. Wie in der ATTRACT-Studie<sup>39</sup> wurden auch in der CaVenT-Studie<sup>22</sup> und anders als in unserer Analyse Patienten mit vorausgegangenem ipsilateralen proximalen TVT ausgeschlossen, was wiederum die Vergleichbarkeit einschränkt<sup>22</sup>.

In unserem Patientenkollektiv ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines PTS zwischen invasiv und konservativ therapierten Patienten feststellen. Die Ergebnisse der großen randomisierten kontrollierten Studien ergaben diesbezüglich zum Teil widersprüchliche Ergebnisse<sup>22,87,88</sup>.

In einem Cochrane-Review, in dem Daten aus 19 randomisierten kontrollierten Studien von insgesamt 1943 Patienten ausgewertet wurden, zeigte sich bei Patienten, die zusätzlich zur Antikoagulationstherapie eine Thrombolyse-Therapie erhielten, eine niedrigere PTS-Inzidenz als bei Patienten, die eine alleinige Antikoagulations-Therapie erhielten (49,6% vs. 52,8%; RR 0,78; 95%KI 0,66-0,93;  $p=0,006$ )<sup>92</sup>. Allerdings war die absolute Risikoreduktion von 3,2% nur gering. Wegen geringer Fallzahl in den meisten analysierten Studien wird dieser Evidenz allerdings nur eine moderate Sicherheit zugewiesen<sup>92</sup>.

#### **4.4.3 Ulcus cruris**

In schweren Fällen eines PTS kann es zur Entstehung eines Ulcus cruris venosum kommen. Bei der Nachverfolgung unseres Kollektivs konnte kein Fall eines floriden Ulcus cruris beobachtet werden. Bei 4 von 151 Patienten (2,6%) konnte das Vorhandensein abgeheilter Ulcera eruiert werden. Alle Patienten mit abgeheilten Ulcera gehörten dem konservativen Studienarm an, sodass sich bei 3,9% der konservativ therapierten Patienten ein abgeheiltes Ulcus cruris fand.

Im Patientenkollektiv der CAVA-Studie konnten Ulzerationen bei keinem Patienten beobachtet werden, der zusätzlich mit lokaler Thrombolyse therapiert wurde.

Ausschließlich bei konservativ therapierten Patienten traten während des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren Ulzerationen auf (5,2%)<sup>87</sup>.

Im Rahmen der ATTRACT-Studie konnten Ulcera cruris venosum wiederum nicht signifikant häufiger bei konservativ therapierten Patienten beobachtet werden als bei endovaskulär therapierten Patienten (6,2% vs. 4,6%;  $p=0,49$ )<sup>39</sup>. In der CaVenT-Studie<sup>88</sup> konnten hingegen häufiger Ulcera bei endovaskulär therapierten Patienten als bei konservativ therapierten Patienten beobachtet werden (2,3% vs. 1,1%). Die Fallzahlen waren jedoch sehr gering, weshalb eine endgültige Aussage über die Häufigkeit des Auftretens von Ulzerationen zwischen den Gruppen hier vorsichtig getroffen werden sollte<sup>88</sup>.

Im Cochrane-Review, der alle verfügbaren Studiendaten in einer gepoolten Analyse auswertete, haben Broderick et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen Thrombolyse-Patienten und konservativ therapierten Patienten feststellen können (2,9% vs. 3,7%;  $p=0,43$ ; RR 0,76; 95%KI 0,39-1,49)<sup>92</sup>.

Auch wenn Ulcera cruris venosum selten sind, stellen sie doch eine schwerwiegende Komplikation nach Beckenbeinvenenthrombose dar. Im Trend scheinen Ulcera cruris tatsächlich etwas häufiger unter konservativer als unter invasiver Therapie vorzukommen. Aufgrund der niedrigen Inzidenz, der begrenzten Fallzahlen und der relativ kurzen bzw. variablen Nachbeobachtungszeiträume in den verschiedenen Studien lassen sich aus den Daten keine definitiven Schlussfolgerungen ziehen<sup>22,39,87,92</sup>.

#### **4.4.4 Offenheitsrate in der venösen Duplexsonografie**

Zur Abschätzung des Therapieerfolgs wurde in dieser Analyse die Offenheitsrate der Beckenbeinvenen untersucht. Hierzu wurden die Ergebnisse einer standardisiert durchgeführten, venösen Duplexsonografie unter Einbeziehung der Beckenvenen herangezogen. Es zeigte sich, dass die Iliakal- und Femoralvenen im invasiven Arm häufiger vollständig rekanalisiert waren (iliakal: 50,0% vs. 16,1%;  $p=0,018$  und femoral: 64,3% vs. 22,6%;  $p=0,007$ ).

Auch in der CaVent-Studie<sup>22</sup> wurde die Venendurchgängigkeit mittels venöser Duplexsonografie bestimmt. Iliofemorale Durchgängigkeit wurde angenommen, wenn

sich iliofemoral Fluss, femoral Kompressibilität und auf keiner Höhe eine funktionale Obstruktion feststellen ließen. Hier konnten Enden et al.<sup>22</sup> während einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten bei den endovaskulär therapierten Patienten eine signifikant höhere Durchgängigkeit zeigen als bei den konservativ therapierten Patienten (65,9% vs. 47,4%;  $p=0,012$ )<sup>22</sup>. Dieser Effekt ließ sich jedoch nicht auf Dauer nachweisen, denn im 5-Jahres-Follow-Up zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr<sup>88</sup>.

Auch im Cochrane-Review stellten Broderick et al. fest, dass in Zusammenschau von neun in diese Teilanalyse integrierten Studien bei Thrombolyse-Patienten signifikant höhere Offenheitsraten der von Thrombose betroffenen Segmente vorlagen (61,9% vs. 23,2%;  $p=0,004$ , RR 2,48; 95%KI 1,35-4,57)<sup>92</sup>.

Insgesamt scheint eine invasive bzw. endovaskuläre Therapiestrategie höhere Offenheitsraten der betroffenen Venenabschnitte zu erzielen. Dies zeigt sich sowohl in unserer Analyse als auch in anderen Studien<sup>22,92</sup>, obwohl es fraglich bleibt, ob dieser Effekt auf Dauer besteht<sup>88</sup>.

Betrachtet man in unserer Studie in den verschiedenen Studienarmen die Ausdehnung der Thrombose, konnte Folgendes beobachtet werden. Bei Beteiligung der Vena cava inferior, also bei Ausdehnung der Becken- Beinvenenthrombose nach proximal, wurde vermehrt eine invasive Therapiestrategie gewählt (42,9% vs. 17,0%). Die Beteiligung der Vena cava inferior kann die Schwere der klinischen Stauungssymptomatik beeinflussen. So kann es bei persistierender venöser Abstrombehinderung unter anderem zu einem venösen Rückstau in beide Beine sowie zu dilatierten Gefäßen im Bauchraum und in der Abdominalwand kommen<sup>95</sup>. Auch haben Kraft et al. gezeigt, dass nach Vena cava inferior-Thrombosen häufiger eine persistierende Schwellneigung verblieb als nach tiefer Beinvenenthrombose, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war<sup>96</sup>. Insgesamt kann dies die Entscheidung hin zu einer invasiven Therapiestrategie triggern<sup>95</sup>. Außerdem ereignen sich symptomatische LAE häufiger bei Beteiligung der Vena cava inferior<sup>96</sup>. Es ist also weiterhin vorstellbar, dass mit dem Ziel der Verhinderung einer LAE häufiger eine invasive Therapiestrategie gewählt wurde, um für eine LAE verantwortliche Thrombuslast so schnell wie möglich zu beseitigen, bzw. zu minimieren.

#### 4.4.5 Lebensqualität

In der vorliegenden Analyse haben wir die Lebensqualität anhand des VEINES-QOL/Sym-Scores evaluiert. Es zeigte sich, dass sich die Lebensqualität zwischen invasiv und konservativ therapierten Patienten nicht signifikant unterschied (52,68 [27-62] vs. 50,99 [27-64];  $p=0,309$ ).

Ebenfalls in der retrospektiven Analyse von Nawasrah et al. zeigte sich, erhoben anhand des VEINES-QoL/Sym-Scores, kein signifikanter Unterschied zwischen interventionell und konservativ therapierten Patienten <sup>70</sup>.

Auch in der CAVA-Studie wurde die Lebensqualität anhand des VEINES-QOL/Sym-Scores und weiterhin anhand des SF36- und des EQ5D-Scores gemessen und es zeigte sich über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei keinem der Scores ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten, bei welchen zusätzlich eine ultraschall-gestützte lokale Thrombolyse-Therapie durchgeführt wurde, und der Gruppe der Patienten, die mittels alleiniger Antikoagulation therapiert wurden <sup>31</sup>. Im Langzeit-Follow-Up über im Median 39 Monate zeigte die Erhebung der Lebensqualität anhand des SF-36 und des EQ5D keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen nach 12 Monaten. Die Ergebnisse des SF-36/Physical-Health-Scores waren zur Voruntersuchung in Bezug auf die konservative Therapie sogar signifikant besser. Die Ergebnisse der Erhebung der Lebensqualität anhand des VEINES-QoL/Sym-Score zeigten auch nach im Median 39 Monaten keinen Unterschied zwischen den Gruppen <sup>87</sup>.

Auch im 5-Jahres-Follow-up der CaVenT-Studie ließ sich von Haig et al. <sup>88</sup> kein Unterschied in der Lebensqualität, gemessen anhand des VEINES-QoL/Sym-Scores, zwischen interventionell und konservativ therapierten Patienten zeigen <sup>88</sup>.

Dem gegenüberstehend konnte von Kahn et al. in der ATTRACT-Studie bei Patienten mit iliofemoraler Thrombose, ebenfalls gemessen anhand des VEINES-QOL/Sym-Scores, zwar eine signifikant höhere Lebensqualität bei invasiv therapierten Patienten gezeigt werden <sup>56</sup>. Allerdings liegt eine Limitation der ATTRACT-Studie darin, dass das Drop-out bei der Evaluation der Lebensqualität in der Gruppe der Patienten, die nicht invasiv therapiert wurden, größer war als in der Gruppe der invasiv therapierten

Patienten. Die Gründe hierfür werden nicht klar benannt. Unabhängig davon könnte es die Ergebnisse unter Umständen aber verzerrt haben <sup>56</sup>.

## 4.5 Limitationen

Eine wesentliche Limitation der Studie stellt das Studiendesign dar. Die ILIAKAL-VT-Studie ist eine monozentrische Beobachtungsstudie. Bei der Rekrutierung von Patienten wurden lediglich Patienten berücksichtigt, die am UKR diagnostiziert bzw. therapiert wurden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war Randomisierung in invasiv oder konservativ therapierte Kohorte nicht möglich. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung hin zu einer invasiven Therapie beispielsweise abhängig von der Schwere der klinischen Symptomatik oder, wie unter 4.4.4 beschrieben, der Beteiligung der Vena cava inferior getroffen wurde und bei milderer Symptomatik eine konservative Therapiestrategie gewählt wurde.

Die Retrospektive führte weiterhin zu individuell sehr unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen der einzelnen Patienten, was die Ergebnisse verzerrt haben könnte. Der retrospektive Ansatz hat zudem zur Folge, dass im Einzelfall Daten zum Thromboseereignis fehlen und nicht beschaffbar waren, wenn dieses schon lange zurücklag, weshalb einzelne Datenanalysen mit geringerer Fallzahl erfolgten.

Anders als in vergleichbaren Studien wurden in der ILIAKAL-VT-Studie endovaskuläre und chirurgische Revaskularisationsmethoden zusammen betrachtet. Am UKR wurden mehr operative als endovaskuläre Eingriffe durchgeführt, auch wenn die Tendenz dazu in den letzten Jahren abgenommen hat. Offene Operationsverfahren führen, verglichen mit endovaskulären Verfahren, zu schlechteren Ergebnissen und eine höhere Gefahr für Rezidive lässt sich annehmen <sup>46</sup>. Dies macht die Bewertung und Vergleichbarkeit mit randomisiert kontrollierten Studien, in denen überwiegend Thrombolyseverfahren und andere endovaskuläre Verfahren zum Einsatz kamen, schwierig.

Bei der Nachuntersuchung fiel insbesondere die Zahl der Patienten mit schwerem PTS oder Ulcus cruris sehr niedrig aus, sodass definitive Schlüsse im Hinblick auf diese beiden Endpunkte – wie auch in anderen Studien – nicht möglich sind.

Die Symptome des untersuchten Endpunkts PTS manifestieren sich meist in den ersten 3-6 Monaten nach TVT, können aber auch erst später auftreten und bis zu 10 Jahre oder länger anhalten<sup>21,90</sup>. Gerade die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines venösen Ulcus cruris steigt mit den Jahren nach TVT stetig an<sup>90</sup>. Der Beobachtungszeitraum der ILIAKAL-VT-Studie war sehr variabel (Median 32 Monate [0-533]) und so könnte für einige Patienten der Beobachtungsraum zu kurz gewesen sein, um schwerwiegende Langzeitfolgen wie das Auftreten eines Ulcus cruris zu detektieren.

Des Weiteren wurden andere harte Endpunkte, wie das Auftreten einer Claudication venosa nicht abgefragt. Dieses Symptom ist nicht Teil des Villalta-Scores und wurde auch in anderen Studien nicht erfasst<sup>22,31,39,92</sup>.

Abschließend muss kritisch angemerkt werden, dass nur ein Teil der eingeschlossenen Patienten klinisch und apparativ nachuntersucht werden konnte, da zwischenzeitlich aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie und der Kontaktbeschränkungen routinemäßige Ambulanzbesuche nicht möglich waren. Dies hat die Fallzahl für einige Analysen deutlich eingeschränkt.

Von Vorteil hingegen war, dass alle verfügbaren Patienten nochmals kontaktiert wurden, um eine möglichst lückenlose Dokumentation des stattgehabten Thromboseereignisses zu gewährleisten. Wann immer möglich wurde Einblick gehalten in die Patientenunterlagen zum Index-Thromboseereignis. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Endpunkte und Parameter erfasst. Die Ergebnisse lassen sich gut mit denen anderer Beobachtungsstudien, vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien und einer Metaanalyse vergleichen, was für die Qualität der erhobenen Daten spricht. Die Studie ermöglicht zudem eine aktuelle Einordnung des Outcomes auch bei primär operativem Vorgehen, was heute selten geworden ist. In der Zusammenschau der Ergebnisse lassen sich für diese Methode jedoch keine Vorteile erkennen.

## 4.6 Schlussfolgerung

Trotz höherer venöser Offenheitsrate der iliofemorale Venen im Langzeitverlauf ergaben sich keine Hinweise für eine bedeutsame Absenkung der Rate eines PTS oder eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine primär invasive Therapiestrategie im Vergleich zur konservativen Behandlung mit alleiniger Antikoagulation. Hingegen traten Rezidiv-VTE signifikant häufiger im invasiven Therapiarm auf und dies insbesondere bereits in den ersten 3 Monaten, in denen die Patienten beider Gruppen noch unter therapeutischer Antikoagulation standen. Darüber hinaus war es bei mehr als der Hälfte der invasiv therapierten Patienten nötig einen geplanten oder ungeplanten Re-Eingriff durchzuführen, zum Beispiel zur Therapie von Komplikationen des ersten Eingriffs. Teilweise war sogar mehr als ein Re-Eingriff nötig. Dies barg erneut die Risiken und Komplikationen einer Operation oder Intervention.

Da die Wahl einer invasiven Therapiestrategie in der Regel mit einem erhöhten Risiko für periinterventionelle Komplikationen verbunden ist, muss sich bei Anwendung eines risikoreicheren Verfahrens ein klarer Nutzen für den Patienten im Hinblick auf den Verlauf der Grundkrankheit ergeben. In Zusammenschau unserer Ergebnisse und der in der Literatur berichteten Studiendaten lässt sich aber nicht ableiten, dass eine primär invasive Therapiestrategie einer Beckenbeinvenenthrombose mit einem besseren Langzeitoutcome verbunden ist. Die derzeitige dürftige Studienlage lässt es allerdings nicht zu, hier ein abschließendes Fazit zu ziehen, da für neuere Therapieverfahren wie venöse Thrombektomie-Devices oder spezielle Venenstents bislang keine randomisiert kontrollierten Studiendaten vorliegen. Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der neueren endovaskulären Therapieverfahren mit einer alleinigen konservativen Therapie sind also nötig, um eine abschließende Einschätzung zum ratsamen therapeutischen Vorgehen bei Beckenbeinvenenthrombosen zu treffen.

## 5 Zusammenfassung

Es wird kontrovers diskutiert, ob zusätzlich durchgeführte Revaskularisationsverfahren in der Akutphase, Katheter-basiert oder offen operativ, einer alleinigen konservativen Therapie, bestehend aus Antikoagulation, früher Mobilisation und Kompressionstherapie, bei der Prävention von Folgeschäden wie postthrombotisches Syndrom (PTS) oder Rezidiven venöser Thromboembolien (VTE) nach tiefer Beckenbeinvenenthrombose überlegen sind.

Die ILIAKAL-VT-Studie stellt eine retrospektive Kohortenstudie dar, die über einen Beobachtungszeitraum von im Median 32 Monaten die Entwicklung von Langzeitfolgen untersuchte. Hierzu wurden Patienten mit Beckenbeinvenenthrombose, die alleinig eine Antikoagulation und Kompressionstherapie erhielten (n=102), mit Patienten, bei denen zusätzlich eine operative oder endovaskuläre Revaskularisationstherapie in der Akutphase der Thrombose erfolgte (n=49), verglichen.

Betrachtet man die Ätiologie der Thrombose ist hervorzuheben, dass das klassische May-Thurner-Syndrom, das oft als Legitimation für die Notwendigkeit einer invasiven Therapie angeführt wird, in unserer Analyse mit 7,3% nur selten vorlag. Vielmehr lag der Thrombose bei 70,2% der Patienten mit mindestens zwei klassischen Risikofaktoren eine multifaktorielle Genese zugrunde.

Persistierende Risikofaktoren, wie auch postthrombotische Residuen, können im Verlauf eine Rezidiv-VTE begünstigen. Rezidiv-VTE ereigneten sich in unserer Analyse bei 27,5% der Patienten des Gesamtkollektivs und signifikant häufiger bei invasiv therapierten Patienten als bei konservativ therapierten Patienten (50,0% vs. 16,9%; p=0,009).

Den einzigen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten einer Rezidiv-VTE stellte eine primäre invasive Therapiestrategie dar (HR 4,5; 95%-KI 1,4-14,3). Darüber hinaus ereigneten sich die Rezidive bei Patienten des invasiven Studienarms insbesondere innerhalb der ersten 3 Monate nach Revaskularisation (28,6% vs. 2,2%; p=0,008) und dies sogar trotz bestehender therapeutischer Antikoagulation.

Neben der Komplikation der Rezidiv-Entwicklung kann es bei invasiv therapierten Patienten zu interventionsbezogenen Komplikationen kommen. Im Rahmen dieser

Komplikationen war bei gut einem Drittel, bei 34,7% der invasiv therapierten Patienten, neben dem Ersteingriff zur Beseitigung bzw. Verminderung der Thrombuslast mindestens ein weiterer, ungeplanter Re-Eingriff zur Therapie von Komplikationen nötig.

In der ILIAKAL-VT-Studie lag bei knapp der Hälfte der nachverfolgten Patienten ein PTS vor (48,8%), meist in milder Ausprägung (34,1%) und seltener moderat (12,2%) oder schwer (2,4%) ausgeprägt. Im Rahmen eines schweren PTS konnte in unserer Analyse kein florides Ulcus cruris beobachtet werden, sondern lediglich selten abgeheilte Ulcera cruris (2,6%). In der ILIAKAL-VT-Studie fand sich in Bezug auf die PTS-Inzidenz kein signifikanter Vorteil einer invasiven Therapiestrategie gegenüber der konservativen Therapie (46,2% vs. 50,0%;  $p=0,819$ ). Ein moderat bis schweres PTS wurde zusammengefasst sogar numerisch häufiger im invasiven Arm beobachtet (23,1% vs. 10,7%;  $p=0,297$ ).

Eine mangelnde Rekanalisation thrombotisch verlegter Venenabschnitte kann zur Entstehung eines PTS beitragen. In der ILIAKAL-VT-Studie zeigte sich, dass die Iliakal- und Femoralvenen bei invasiv therapierten Patienten signifikant häufiger vollständig rekanalisiert waren als bei konservativ therapierten Patienten (iliakal: 50,0% vs. 16,1%;  $p=0,018$  und femoral: 64,3% vs. 22,6%;  $p=0,007$ ).

Die Ergebnisse der venösen Funktionsdiagnostik und der Wadenumfangsmessung zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen invasiv und konservativ therapierten Patienten.

Auch die Lebensqualität unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Insgesamt ergeben sich aus der ILIAKAL-VT-Studie trotz höherer venöser Offenheitsrate der iliofemorale Venen im Langzeitverlauf keine Hinweise für eine bedeutsame Absenkung der Rate eines PTS oder eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine primär invasive Therapiestrategie im Vergleich zur konservativen Behandlung mit alleiniger Antikoagulation. Hingegen traten Rezidiv-VTE signifikant häufiger im invasiven Therapiearm auf und insbesondere bereits in den ersten 3 Monaten, in denen die Patienten beider Gruppen noch unter therapeutischer Antikoagulation standen.

In Zusammenschau unserer Ergebnisse und der in der Literatur berichteten Studiendaten lässt sich nicht ableiten, dass eine primär invasive Therapiestrategie einer Beckenbeinvenenthrombose mit einem besseren Langzeitoutcome verbunden ist. Die derzeit dürftige Studienlage lässt es allerdings nicht zu, hier ein abschließendes Fazit zu ziehen, da für neuere Therapieverfahren wie venöse Thrombektomie-Devices oder spezielle Venenstents bislang keine randomisiert kontrollierten Studiendaten vorliegen. Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der neueren endovaskulären Therapieverfahren mit einer alleinigen konservativen Therapie sind also nötig, um eine abschließende Einschätzung zum ratsamen therapeutischen Vorgehen bei Beckenbeinvenenthrombosen zu treffen.

## 6 Literatur

1. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005;162(10):975-982. doi:10.1093/aje/kwi309
2. Arshad N, Isaksen T, Hansen JB, Brækkan SK. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(4):299-305. doi:10.1007/s10654-017-0238-y
3. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep vein thrombosis of the upper extremity - A systematic review. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(14):244-249. doi:10.3238/arztebl.2017.0244
4. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, et al. Comparisons between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2017;23(7):748-754. doi:10.1177/1076029616663847
5. Hattab Y, Küng S, Fasanya A, Ma K, Singh AC, Dumont T. Deep venous thrombosis of the upper and lower extremity. *Crit Care Nurs Q.* 2017;40(3):230-236. doi:10.1097/CNQ.000000000000165
6. Zeller T, Cissarek T, Gray WA, Kröger K. *Gefäßmedizin Therapie Und Praxis.* (ABW WissV, ed.); 2013.
7. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology.* 1957;8(5):419-427. doi:10.1177/000331975700800505
8. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression.--Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Br Med J.* 1967;2(5543):14. doi:10.1136/BMJ.2.5543.14
9. Harbin MM, Lutsey PL. May-Thurner syndrome: History of understanding and need for defining population prevalence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(3):534-542. doi:10.1111/jth.14707
10. Linnemann B, Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie.* 2019;39(1):49-61. doi:10.1055/s-0039-1677840

11. Linnemann B. Thrombophilie-Diagnostik bei venöser Thromboembolie - wann ist sie sinnvoll? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(20):1432-1435. doi:10.1055/s-0042-114094
12. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157(1):47-58. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x
13. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
14. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - An update. *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*. 2018;47(6):451-464. doi:10.1024/0301-1526/a000723
15. Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(8):1527-1531. doi:10.1111/jth.12264
16. Devignes J, Smaïl-Tabbone M, Hervé A, et al. Extended persistence of antiphospholipid antibodies beyond the 12-week time interval: Association with baseline antiphospholipid antibodies titres. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(6):726-730. doi:10.1111/ijlh.13094
17. Haas S, Haas S. *Prävention von Thrombosen Und Embolien in Der Inneren Medizin*. Springer; 2005.
18. Autar A, Taha A, van Duin R, et al. Endovascular procedures cause transient endothelial injury but do not disrupt mature neointima in Drug Eluting Stents. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-58938-z
19. Van Beusekom HM m., Whelan DM, Hofma SH, et al. Long-term endothelial dysfunction is more pronounced after stenting than after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):1109-1117. doi:10.1016/S0735-1097(98)00348-9
20. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-764. doi:10.1160/TH07-03-0212

21. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology*. 2016;2016(1):413-418. doi:10.1182/asheducation-2016.1.413
22. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9810):31-38. doi:10.1016/S0140-6736(11)61753-4
23. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2009;123(SUPPL. 4). doi:10.1016/S0049-3848(09)70146-X
24. Bruning G, Weitalla-Bruning J, Queisser AC, Buhr JK. Diagnosis and Treatment of Postthrombotic Syndrome. *Hamostaseologie*. 2020;40(2):214-220. doi:10.1055/a-1145-0108
25. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: Progress and pitfalls. *Br J Haematol*. 2006;134(4):357-365. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06200.x
26. de Graaf R. *Chronische Iliofemorale Thrombose Mit Schlechtem Abstrom – Interventionelles Vorgehen.*; 2020.
27. Ruckley C V. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. In: *Angiology*. Vol 48. SAGE Publications Inc.; 1997:67-69. doi:10.1177/000331979704800111
28. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707. doi:10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004
29. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: A recommendation for standardization. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(5):879-883. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x
30. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(5):884-888. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03339.x
31. Notten P, ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e40-e49. doi:10.1016/S2352-3026(19)30209-1

32. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: A multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am Heart J*. 2013;165(4):523. doi:10.1016/j.ahj.2013.01.024
33. Guanella R, Ducruet T, Johri M, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: A prospective evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(12):2397-2405. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04516.x
34. Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, Persson U, Ödegaard K. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: An analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med*. 1997;126(6):454-457. doi:10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00006
35. Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, et al. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value in Health*. 2003;6(1):59-74. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.00204.x
36. Lamping DL, Schroter S, Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L. Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: Development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. *J Vasc Surg*. 2003;37(2):410-419. doi:10.1067/mva.2003.152
37. Méan M, Limacher • A, Kahn • S R, Aujesky • D. The VEINES-QOL/Sym questionnaire is a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep vein thrombosis in elderly patients. doi:10.1007/s11136-014-0704-x
38. Kahn SR, Lamping DL, Ducruet T, et al. VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep venous thrombosis. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1056.e1-1056.e4. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.10.016
39. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Analysis from a Stratified Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1162-1173. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037425
40. Strijkers RHW, Arnoldussen CWKP, Wittens CHA. Validation of the LET classification. *Phlebology*. 2015;30(1 Suppl):14-19. doi:10.1177/0268355515569133

41. Nawasrah J, Zydek B, Lucks J, et al. Incidence and severity of postthrombotic syndrome after iliofemoral thrombosis - Results of the Iliaca-PTS - Registry. *Vasa - European Journal of Vascular Medicine*. 2021;50(1):30-37. doi:10.1024/0301-1526/a000933
42. Suttorp N, Dietel M, Zeitz M. *Harrison Innere Medizin*. 18. ABW Wissenschaftsverlag; 2012.
43. Kröger K, Moerchel C. Acute deep vein thrombosis—modern diagnostics and treatment. *Chirurg*. 2019;90(1):71-84. doi:10.1007/s00104-018-0771-6
44. Kruger P, Eikelboom J, Douketis J, Hankey G. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*. 2019;210(11):516-524. doi:10.5694/mja2.v210.11
45. Leitlinie IS. Interdisziplinäre S2k – Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2015;(September):1-94.
46. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1449-1462. doi:10.1016/j.jvs.2011.12.081
47. Robertson L, McBride O, Burdess A. Pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(11). doi:10.1002/14651858.CD011536.pub2
48. Thieme M. Mechanische Thrombektomieverfahren. In: Teichgräber U, Aschenbach R, Scheinert D, Schmidt A, eds. *Periphere Arterielle Interventionen: Praxisbuch Für Radiologie, Angiologie Und Gefäßchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg; 2018:263-271. doi:10.1007/978-3-662-55935-2\_28
49. Hölper P, Kotelis D, Attigah N, Hyhlik-Dürr A, Böckler D. Longterm Results After Surgical Thrombectomy and Simultaneous Stenting for Symptomatic Iliofemoral Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;39(3):349-355. doi:10.1016/j.ejvs.2009.09.028
50. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336

51. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: Systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4363
52. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2). doi:10.3324/haematol.10516
53. Yoo T, Aggarwal R, Wang TF, Satiani B, Haurani MJ. Presence and degree of residual venous obstruction on serial duplex imaging is associated with increased risk of recurrence and progression of infrainguinal lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(5):575-583.e1. doi:10.1016/j.jvsv.2017.12.059
54. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: Prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009;145(3):286-295. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07601.x
55. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J. Thrombus obliteration by rapid percutaneous endovenous intervention in deep venous occlusion (TORPEDO) trial: Midterm results. *Journal of Endovascular Therapy*. 2012;19(2):273-280. doi:10.1583/11-3674MR.1
56. Kahn SR, Julian JA, Kearon C, et al. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. In: *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. Vol 8. Elsevier Inc.; 2020:8-23.e18. doi:10.1016/j.jvsv.2019.03.023
57. Sebastian T, Spirk D, Engelberger RP, et al. Incidence of Stent Thrombosis after Endovascular Treatment of Iliofemoral or Caval Veins in Patients with the Postthrombotic Syndrome. *Thromb Haemost*. 2019;119(12):2064-2073. doi:10.1055/s-0039-1697955
58. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. Oxford University Press, USA; 2015.
59. Jalaie H, Schleimer K, Barbati ME, et al. Interventionelle Therapie des postthrombotischen Syndroms. *Gefasschirurgie*. 2015;20(7):490-497. doi:10.1007/s00772-015-0092-8

60. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaides A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs - UIP consensus document. Part I. Basic principles. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;31(1):83-92. doi:10.1016/j.ejvs.2005.07.019
61. Goeschen K, Schmoldt\* V, Pluta M, Saling E. Einfluß eines niedrigen Blutdruckes auf die Venenfunktion in und außerhalb der Schwangerschaft und therapeutische Konsequenzen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1985;45(08):525-533. doi:10.1055/s-2008-1036363
62. Doerler M, Stjcker M. Phlebological functional diagnostics. *Phlebologie*. 2014;43:268-272. doi:10.12687/phleb2213-5-2014
63. Noppeney T. Varikose. In: *Chirurgie Basisweiterbildung*. Springer Berlin Heidelberg; 2013:289-302. doi:10.1007/978-3-642-23804-8\_36
64. Rosfors S, Blomgren L. Venous occlusion plethysmography in patients with post-thrombotic venous claudication. *J Vasc Surg*. 2013;58(3):722-726. doi:10.1016/j.jvs.2013.02.017
65. Rosfors S, Persson LM, Blomgren L. Computerized venous strain-gauge plethysmography is a reliable method for measuring venous function. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014;47(1):81-86. doi:10.1016/j.ejvs.2013.10.021
66. Sigua-Arce P, Mando R, Spencer L, Halalau A. Treatment of May–Thurner’s syndrome and associated complications: A multicenter experience. *Int J Gen Med*. 2021;14:4705-4710. doi:10.2147/IJGM.S325231
67. Kwak HS, Han YM, Lee YS, Jin GY, Chung GH. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: Early and late results. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005;16(6):815-822. doi:10.1097/01.RVI.0000157690.91690.38
68. Zhu QH, Zhou CY, Chen Y, et al. Percutaneous manual aspiration thrombectomy followed by stenting for iliac vein compression syndrome with secondary acute isolated iliofemoral deep vein thrombosis: A prospective study of single-session endovascular protocol. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014;47(1):68-74. doi:10.1016/j.ejvs.2013.09.030

69. Ibrahim W, Al Safran Z, Hasan H, Zeid WA. Endovascular Management of May-Thurner Syndrome. *Ann Vasc Dis*. 2012;5(2). doi:10.3400/avd.cr.12.00007
70. Nawasrah J, Zydek B, Lucks J, et al. Incidence and severity of postthrombotic syndrome after iliofemoral thrombosis - results of the Iliaca-PTS - Registry. *Vasa*. 2021;50(1):30-37. doi:10.1024/0301-1526/A000933
71. Kaltenmeier CT, Erben Y, Indes J, et al. Systematic review of May-Thurner syndrome with emphasis on gender differences. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(3):399-407.e4. doi:10.1016/J.JVSV.2017.11.006
72. Thijs W, Rabe KF, Rosendaal FR, Middeldorp S. Predominance of left-sided deep vein thrombosis and body weight. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):2083-2084. doi:10.1111/J.1538-7836.2010.03967.X
73. Peters M, Syed RK, Katz M, et al. May-Thurner syndrome: a not so uncommon cause of a common condition. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012;25(3):231. doi:10.1080/08998280.2012.11928834
74. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European Respiratory Review*. 2019;28(151). doi:10.1183/16000617.0119-2018
75. Brose KMJ, Lee AYY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol*. 2008;15(Suppl 1):S58-S67. doi:10.3747/CO.2008.177
76. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:129-137. doi:10.4137/CMO.S18991
77. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol*. 2005;128(3):291-302. doi:10.1111/J.1365-2141.2004.05292.X
78. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. <http://dx.doi.org/103109/147670582014913130>. 2014;28(3):245-253. doi:10.3109/14767058.2014.913130
79. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(17):1765-1776. doi:10.1001/jama.2020.17272

80. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43-51. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.09.027
81. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-593. doi:10.1001/ARCHINTE.158.6.585
82. Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(7):683-694. doi:10.1055/S-0029-1242722
83. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):306-319. doi:10.1111/EJH.13560
84. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):163-173. doi:10.1001/JAMACARDIO.2018.4537
85. Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):474-480. doi:10.1111/JTH.12106
86. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Predictors of the post-thrombotic syndrome and their effect on the therapeutic management of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(4):531-534. doi:10.1016/J.JVSV.2015.08.005
87. Notten P, de Smet AAEA, Tick LW, et al. CAVA (Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis on Preventing Post-Thrombotic Syndrome) Trial: Long-Term Follow-Up Results. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):18973. doi:10.1161/JAHA.120.018973
88. Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e64-71. doi:10.1016/S2352-3026(15)00248-3
89. Lidstrom SC, Wiggins KL, Harrington LB, McKnight B, Blondon M, Smith NL. Incident thrombus location and predicting risk of recurrent venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(5). doi:10.1002/RTH2.12762

90. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(4):734-742. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01795.x
91. Hach-Wunderle V, Bauersachs R, Gerlach HE, et al. Post-thrombotic syndrome 3 years after deep venous thrombosis in the thrombosis and pulmonary embolism in out-patients (TULIPA) PLUS registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013;1(1):5-12. doi:10.1016/j.jvsv.2012.07.003
92. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1). doi:10.1002/14651858.CD002783.PUB5
93. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, Michael O'Fallon W, Joseph Melton L. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(12):1249-1256. doi:10.4065/75.12.1249
94. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: Long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007;46(5):979-990.e1. doi:10.1016/j.jvs.2007.06.046
95. McAree BJ, O'Donnell ME, Fitzmaurice GJ, Reid JA, Spence RAJ, Lee B. Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice. *Vasc Med*. 2013;18(1):32-43. doi:10.1177/1358863X12471967
96. Kraft C, Hecking C, Schwonberg J, Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Linnemann B. Klinische charakteristika von patienten mit thrombose der vena cava inferior. *Vasa - Journal of Vascular Diseases*. 2013;42(4):275-283. doi:10.1024/0301-1526/a000288

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

APS	Antiphospholipid-Syndrom
APLA	Antiphospholipid-Antikörper
AV	arteriovenös
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
DIC	disseminierten intravasalen Koagulopathie oder Verbrauchskoagulopathie
D-PPG	digitale Photoplethysmografie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EQ5D	Gesundheitsfragbogen entwickelt von der EuroQol-Group
FA	Familienanamnese
FVL	Faktor-V-Leiden(-Mutation)
HR	Hazard-Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IF-TVT	iliofemorale tiefe Venenthrombose
INR	International Normalized Ratio
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
max	maximal
MHz	Megahertz
min	minimal
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien

OC	orale Kontrazeption (engl. Oral Contraception)
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
OR	Odds Ratio
PT	Prothrombin-G20210A(-Mutation)
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTS	postthrombotisches Syndrom
RR	Relatives Risiko
s	Sekunden
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SF36	Short Form-36 Health Survey
TU	Tumor
TVT	tiefe Venenthrombose/Venenthrombosen
UFH	unfraktioniertes Heparin
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
US	Unterschenkel
V.	Vena
Vv.	Venae
VC	venöse Kapazität
VCI	Vena cava inferior
VDUS	venöse Duplexsonografie
VEINES-QOL/Sym-Fragenkatalog	VENous INSufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES) - Quality of Life / Symptoms
VFC	Vena femoralis communis
VFS	Vena femoralis superficialis
VIC	Vena iliaca communis
VIE	Vena iliaca externa
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VO	venöser Abstrom
VPOP	Vena poplitea
VTE	venöse Thromboembolien/Thromboembolie

VVP  
ZVK

Venenverschlussplethysmografie  
zentraler Venenkatheter

## 7.2 Formulare und Protokolle

## Patienteninformation

# Langzeit-Outcome von Patienten nach Beckenbeinvenenthrombose und Vergleich einer Revaskularisation in der Akutphase mit einer alleinigen therapeutischen Antikoagulation

---

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind oder waren bei uns wegen einer abgelaufenen Becken-Beinvenenthrombose in Behandlung. Bislang gibt es nur begrenzt Studiendaten zum Langzeitverlauf der Erkrankung. Daher möchten wir Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf erheben und bitten Sie daher, an einer klinischen Studie teilzunehmen, die zum Ziel hat, Spätfolgen einer Thrombose zu erfassen.

### Hintergrund

Eine Venenthrombose kann bei Ausbleiben einer vollständigen Auflösung der Gerinnsel bzw. bei einer Schädigung der Venenklappen mit einer Schwellneigung des betroffenen Beines, einer Umfangsvermehrung und selten auch mit der Entstehung von Unterschenkelgeschwüren (sog. „offenes Bein“) einhergehen. Darum kommt es auf eine adäquate Therapie in der Akutphase der Thrombose an. Hier können verschiedene Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen wie Medikamente (z.B. Heparin, Marcumar, Xarelto, Eliquis u.ä.), Katheterverfahren oder eine operative Therapie.

### Ziel der Studie

Es ist aktuell unklar, ob die Wiedereröffnung von Venen mit Kathetertechniken oder Operation geeignet ist, den Langzeitverlauf nach einer Thrombose günstig zu beeinflussen. Aus diesem Grund möchten wir ein größeres Kollektiv von Patienten mit einer Becken-Beinvenenthrombose nachuntersuchen und die verschiedenen Therapiemöglichkeiten miteinander vergleichen.

### Ablauf der Studie

Mit Hilfe eines Fragebogens und durch Einsicht in Krankenunterlagen möchten wir die näheren Umstände der Thromboseentstehung und -behandlung erfassen. Darüber hinaus möchten wir erfahren, ob und welche Probleme bei Ihnen fortbestehen.

Um das Ausmaß von Spätschäden nach einer Becken-Beinvenenthrombose abschätzen zu können, bitten wir Sie, die Einverständniserklärung für die Studie, den beiliegenden Fragebogen und das Einverständnis zur Anforderung von Fremdbefunden zuzusenden.

Sollten Sie in nächster Zeit einen Termin in unserer Poliklinik zur Nachuntersuchung haben, werden wir mit Ihrem Einverständnis auch die Ergebnisse folgender in der üblichen Nachsorge durchgeführten Untersuchungen in die Auswertungen für die Studie einbeziehen:

1. klinische Untersuchung: Messung von Beinumfang, Erfassung von Veränderungen der Haut und oberflächlicher Venen

2. eine Ultraschalluntersuchung (Sonografie) der ursprünglich verschlossenen Venen, um festzustellen, inwieweit sich die Thrombose zurückgebildet hat und in welchem Umfang Venenklappen geschädigt wurden
3. eine Messung des Bluteinstroms und Blutrückflusses zum Herzen am betroffenen Bein, um Klappenschäden und einen Rückstau des Blutes zu erfassen (Lichtreflexionsrheografie, Venenverschlussplethysmografie)

### Risiken für den Patienten

Alle technischen Untersuchungen sind nicht belastend und nebenwirkungsfrei. Durch die Teilnahme an der Studie entstehen für Sie insofern keine Risiken oder Nachteile.

### Nutzen für den Patienten

Da das Thromboseereignis bei Ihnen bereits länger zurückliegt, ist ein unmittelbarer Nutzen für Sie nicht zu erwarten. Allerdings tragen Sie mit Ihrer Teilnahme an unserer Studie dazu bei, neue Erkenntnisse zum Verlauf und zu den Folgen einer Becken-Beinvenenthrombose zu erlangen. Auch können die Studienergebnisse dazu beitragen, die derzeitige Behandlungsstrategie bei einer solchen Thrombose zu überdenken und anzupassen, um den Langzeitverlauf günstig zu beeinflussen.

### Vertraulichkeit

Die ärztliche Schweigepflicht bleibt in jedem Fall gewahrt. Alle Daten werden ausschließlich durch ärztliche und wissenschaftliche Mitarbeiter der Abteilung ausgewertet. Alle Datensätze werden bei der Auswertung „pseudonymisiert“; d.h. Name und andere Identifikationsmerkmale werden bei der Auswertung durch einen Code ersetzt. Eine Weitergabe Ihrer Daten an Dritte ist nicht vorgesehen. Eine Veröffentlichung der Studienergebnisse in einem Fachjournal wird angestrebt. Dafür kann es erforderlich sein, dass Ihre personenbezogenen Daten nach den Maßstäben guter wissenschaftlicher Praxis an ein ausgewähltes Journal übermittelt werden. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden dabei eingehalten.

### Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Sollten Sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, erhalten Sie eine Kopie dieser Informationsschrift und der unterzeichneten Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen.

Vielen Dank für die Zeit, die Sie sich genommen haben, diese Information zu lesen.



Prof. Dr. Birgit Linnemann  
Leiterin des Bereichs Angiologie



Cand. med. Jessica Bizuga  
Studentische Hilfskraft

(Investigator)

Einverständniserklärung

**Langzeit-Outcome von Patienten nach Becken-  
Beinvenenthrombose und Vergleich einer Revaskularisation in der  
Akutphase mit einer alleinigen therapeutischen Antikoagulation**

---

Ich wurde ausführlich über das Ziel und den Zweck der Studie aufgeklärt. Ich habe die Patienteninformation erhalten, gelesen und verstanden. Der Arzt/die Ärztin (Prüfarzt) hat alle meine Fragen zu dieser Studie beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, über die Teilnahme nachzudenken. Eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalte ich nach Unterzeichnung.

Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten von mir (z.B. Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen, Angaben zur Diagnostik und Therapie) erhoben und auf elektronischen Datenträgern im Krankenhaus aufgezeichnet werden. Die Weiterverarbeitung und Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form (d.h. Name und andere Identifikationsmerkmale werden durch einen Code ersetzt).

Außerdem willige ich ein, dass die zuständigen Überwachungsbehörden in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten von mir, insbesondere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Untersuchung notwendig ist. Nur für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich willige ein, dass die Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie fünfzehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen dem entgegenstehen.

Sie können wählen, ob Ihr Hausarzt und/oder andere mitbehandelnde Ärzte über Ihre Teilnahme an dieser Register-Studie informiert werden sollen. Bitte ankreuzen:

- Ich möchte, dass mein Hausarzt und/oder andere Ärzte über meine Teilnahme an der Studie informiert werden:

Name und Adresse des Arztes/der Ärzte:

---

- Ich möchte NICHT, dass mein Hausarzt und/oder andere Ärzte über meine Teilnahme an dieser Studie informiert werden.

**Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DSGVO festgelegten Rechte informiert:**

### **Rechtsgrundlage**

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß der Europäischen Datenschutzverordnung (DSGVO), der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

### **Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte:**

**Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf der Einwilligung:** Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig. Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten anonymisiert verarbeitet werden.

**Recht auf Auskunft:** Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben und verarbeitet werden.

**Recht auf Berichtigung:** Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen.

**Recht auf Löschung:** Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten.

**Recht auf Einschränkung der Verarbeitung:** Sie haben das Recht, eine Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, aber nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an das Prüfarztzentrum.

**Recht auf Datenübertragbarkeit:** Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie bereitgestellt haben, zu erhalten.

**Widerspruchsrecht:** Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen. Eine Verarbeitung findet anschließend nicht mehr statt, es sei denn, die Verarbeitung ist gesetzlich weiterhin gefordert (wie beispielsweise in §40 Abs. 2a S. 2 Nr. 3 AMG).

**Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen,** wenden Sie sich an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das **Recht, Beschwerde bei der/den Datenschutzaufsichtsbehörden einzulegen**, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt.

Die für die Datenverarbeitung verantwortliche Person ist die

**Leiterin dieser Studie** (Investigator):

Frau Prof. Dr. Birgit Linnemann  
Gefäßzentrum Ostbayern – Bereich Angiologie  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93042 Regensburg  
Telefon: 0941 994-6937, Fax: 0941 944-6797  
Email: Birgit.Linnemann@ukr.de

Der **Datenschutzbeauftragte des/der Verantwortlichen** ist erreichbar unter:

Universitätsklinikum Regensburg  
Dr. Wolfgang Börner  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
Telefon: 0941 994-0  
Email: [dsb@ukr.de](mailto:dsb@ukr.de)

Als **Datenschutz-Aufsichtsbehörde** ist zuständig:

Der Bayerische Landesbeauftragte  
für den Datenschutz  
Prof. Dr. Thomas Petri  
Postfach 22 12 19  
80502 München  
Telefon: 089 212672-0  
Email: [poststelle@datenschutz-bayern.de](mailto:poststelle@datenschutz-bayern.de)

Diese Einwilligung ist in Bezug auf meine personenbezogenen Daten freiwillig. Ich nehme zur Kenntnis, dass ich sie jederzeit mit Wirkung für die Zukunft schriftlich unter der oben genannten Anschrift des Klinikums widerrufen kann. In diesem Fall werden die bereits erhobenen Daten anonymisiert ausgewertet.

**Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.**

\_\_\_\_\_  
Name des Patienten / der Patientin (in DRUCKBUCHSTABEN)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten /der Patientin

\_\_\_\_\_  
Datum

Ich habe mit dem Patienten/der Patientin das Aufklärungsgespräch über die Studie und die datenschutzrechtlichen Bestimmungen geführt und die Einwilligung des Patienten/der Patientin eingeholt.

\_\_\_\_\_  
Name des Studienarztes/der Studienärztin (in DRUCKBUCHSTABEN)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Studienarztes/der Studienärztin

\_\_\_\_\_  
Datum

## Patientenfragebogen zum Studienprojekt "Langzeit-Outcome von Patienten nach Becken-Beinvenenthrombose"

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen dieser Studie geht es uns darum, Erkenntnisse über den Verlauf und langfristige Folgen von Thrombosen der Beckenvenen (Vena iliaca) zu untersuchen. Aus diesem Grund bitten wir Sie, die folgenden Fragen möglichst genau zu beantworten. Bitte achten Sie darauf, möglichst alle Fragen zu beantworten.

Bei Unklarheiten sind wir Ihnen gerne behilflich.

Nachname \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Gewicht \_\_\_\_\_ kg

Größe \_\_\_\_\_ cm

Telefon \_\_\_\_\_

### Fragen zur Becken-Beinvenenthrombose

Wann trat die Thrombose auf? (Datum) \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Betroffene Seite (bitte ankreuzen)  rechts  links  bds.

Wie wurde die Thrombose festgestellt?  Ultraschall/Sono/Doppler/Duplex  
 Phlebographie  
 Computertomografie (CT)  
 Kernspin (MRT)  
 sonstige: \_\_\_\_\_

Hatten Sie auch eine Lungenembolie?  ja  nein  weiß nicht

Wie wurde die Thrombose bzw. Embolie im Krankenhaus behandelt?

- Medikamente ("Blutverdünnung")
- Ballon / Stent ("Kathetereingriff")
- Lyse ("Auflösen des Gerinnsels")
- Operation

Wurden weitere Therapien durchgeführt?

---

In welcher Klinik und in welcher Abteilung wurden Sie damals behandelt?

---

Mit welchem Medikament wurde die Therapie nach dem Klinikaufenthalt fortgeführt?

---

Für wie lange? (bitte geben Sie die Zahl der Monate/Jahre an) \_\_\_\_\_

Wie lange haben Sie einen Kompressionsstrumpf getragen? \_\_\_\_\_

Was haben Sie genau getragen?

Strumpfhose  Oberschenkelstrumpf  Kniestrumpf

### Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Becken-Beinvenenthrombose

Lag einer der folgenden Faktoren zum Zeitpunkt der Thrombose oder in den letzten 4 Wochen vor der Thrombose vor?

- Langstreckenflug (> 6 h Dauer)  ja  nein  
Wenn ja, wohin oder von woher ging die Reise? \_\_\_\_\_
- Lange Autofahrt / Zugreise (> 6 h)  ja  nein  
Operation?  ja  nein  
Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
- Verletzung mit Gips-/Schienenbehandlung?  ja  nein  
Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
- Waren Sie länger als 3 Tage bettlägerig?  ja  nein  
Wenn ja, warum? \_\_\_\_\_
- Lag eine Tumor- oder Krebserkrankung vor?  ja  nein  
Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
- Lag eine Infektion oder Entzündung vor?  ja  nein  
Wenn ja, welche \_\_\_\_\_
- Haben Sie zum Zeitpunkt der Thrombose geraucht?  ja  nein

#### Frauenspezifische Fragen:

(Sollten Sie männlich sein, geht es für Sie auf der nächsten Seite weiter.)

- Waren Sie zum Zeitpunkt der Thrombose schwanger?  ja  nein  
Wenn ja, in der wievielten Schwangerschaftswoche? \_\_\_\_\_ SSW
- Hatten Sie gerade frisch entbunden?  ja  nein  
Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_
- Nahmen Sie die "Antibabypille" oder ein anderes Hormonpräparat ein?  ja  nein  
Wenn ja, welches Präparat? \_\_\_\_\_
- Wie lange bestand die Einnahme vor Thrombose? \_\_\_\_\_

**Zur weiteren Vorgeschichte:**

Hatten Sie in der Vergangenheit weitere Thrombosen bzw. Lungenembolien?

Venöse Thrombosen  ja  nein Anzahl: \_\_\_\_\_

Lungenembolie  ja  nein Anzahl: \_\_\_\_\_

Falls eine Frage mit "ja" beantwortet wurde, führen Sie bitte auf, wann und welches Ereignis aufgetreten ist:

**1. Thrombose-/Embolie-Ereignis:**

Wann war die Thrombose/Embolie? \_\_\_\_\_

Wo war die Thrombose/Embolie lokalisiert? \_\_\_\_\_

Gab es eine Ursache, wenn ja welche? \_\_\_\_\_

Welchen Blutverdünner haben Sie bekommen? \_\_\_\_\_

Wie lange mussten Sie einen Blutverdünner einnehmen? \_\_\_\_\_

**2. Thrombose-/Embolie-Ereignis:**

Wann war die Thrombose/Embolie? \_\_\_\_\_

Wo war die Thrombose/Embolie lokalisiert? \_\_\_\_\_

Gab es eine Ursache, wenn ja welche? \_\_\_\_\_

Welchen Blutverdünner haben Sie bekommen? \_\_\_\_\_

Wie lange mussten Sie einen Blutverdünner einnehmen? \_\_\_\_\_

**3. Thrombose-/Embolie-Ereignis:**

Wann war die Thrombose/Embolie? \_\_\_\_\_

Wo war die Thrombose/Embolie lokalisiert? \_\_\_\_\_

Gab es eine Ursache, wenn ja welche? \_\_\_\_\_

Welchen Blutverdünner haben Sie bekommen? \_\_\_\_\_

Wie lange mussten Sie einen Blutverdünner einnehmen? \_\_\_\_\_

**Fragen zur Familienvorgeschichte:**

Leben Ihre Eltern noch?  ja  nein  ein Elternteil verstorben

Wenn nein, woran und in welchem Alter sind Ihre Eltern verstorben?

---

Hat Ihr Vater eine Thrombose / Lungenembolie erlitten?  ja  nein

Hat Ihre Mutter eine Thrombose / Lungenembolie erlitten?  ja  nein

Haben Sie Geschwister und wenn ja, wie viele? \_\_\_\_\_

Haben Geschwister Thrombosen oder Lungenembolien erlitten?

Wenn ja, wer und in welchem Alter? \_\_\_\_\_

Haben Sie Kinder und wenn ja, wie viele? \_\_\_\_\_

Haben Ihre Kinder Thrombosen oder Lungenembolien erlitten?

Wenn ja, wer und in welchem Alter? \_\_\_\_\_

**Fragen zur aktuellen Medikation:**

Welche Medikamente und in welcher Dosierung nehmen Sie aktuell regelmäßig ein?

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fragen zu aktuellen Beschwerden**

Wir möchten gerne wissen, ob Sie nach der Thrombose weiterhin unter Beschwerden im betroffenen Bein leiden.

1. Bitte bewerten Sie die folgenden Beschwerden in / an den Beinen auf Vorhandensein und Stärke:

- Schmerzen  fehlend  mild  mittel  schwer
- Krämpfe  fehlend  mild  mittel  schwer
- Schweregefühl  fehlend  mild  mittel  schwer
- Missempfindungen  fehlend  mild  mittel  schwer
- Juckreiz  fehlend  mild  mittel  schwer

2. Wie oft hatten Sie in den letzten 4 Wochen folgende Beschwerden? (bitte ankreuzen)

	Jeden Tag	Mehrmals in der Woche	Ungefähr einmal in der Woche	Weniger als einmal in der Woche	Nie
Schwere Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzende Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschwollene Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nächtliche Krämpfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Missempfindungen wie Hitze oder Brennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Restless legs / ruhelose Beine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juckreiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kribbeln, Ameisenlaufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Zu welcher Tageszeit sind Ihre Beschwerden am intensivsten? Bitte legen Sie sich auf eine Antwortmöglichkeit fest.

- Beim Laufen  In der Nacht
- Mittags  Zu jeder Tageszeit
- Am Ende des Tages  Nie

4. Wie bewerten Sie Ihre Beschwerden, verglichen mit den Beschwerden vor einem Jahr?

- deutliche Verbesserung  geringe Verschlechterung
- geringe Verbesserung  deutliche Verschlechterung
- keine Veränderung  Ich hatte keine Beschwerden vor einem Jahr

5. Bitte bewerten Sie ob und wenn ja, wie sehr Sie in folgenden täglichen Aktivitäten durch die Beschwerden eingeschränkt sind:

	Ich arbeite nicht	JA, sehr eingeschränkt	JA, wenig eingeschränkt	NEIN, nicht eingeschränkt
Tägliche Tätigkeiten bei der Arbeit / im Beruf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tägliche Tätigkeiten zuhause (z.B. Hausarbeit, Bügeln, Gartenarbeit,...)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freizeitaktivitäten, bei welchen Sie länger <b>stehen</b> (z.B. öffentliche Verkehrsmittel, Einkaufen, Hochzeiten,...)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Freizeitaktivitäten, bei welchen Sie länger <b>sitzen</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen, resultierend aus Ihren Beinbeschwerden, eines der folgenden Probleme bei der Arbeit oder bei täglichen Aktivitäten?

	JA	NEIN
Reduzierung der Zeit, die Sie normalerweise auf der Arbeit oder bei anderen Aktivitäten verbringen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sie schaffen weniger, als Sie sich eigentlich vorgenommen haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sie konnten nicht jede beliebige Art von Arbeit oder Aktivität durchführen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sie hatten Schwierigkeiten Arbeit oder Aktivitäten auszuführen (z.B. es hat sehr viel länger gedauert)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Haben Ihre Beinbeschwerden Sie in den letzten 4 Wochen bei normalen sozialen Aktivitäten eingeschränkt und wenn ja, wie sehr?

- gar nicht                       ziemlich  
 wenig                               sehr  
 manchmal

8. Wie bewerten Sie die Schmerzen in den Beinen in den letzten 4 Wochen?

- fehlend                               mittel  
 sehr mild                               schwer  
 mild                                       sehr schwer

7

9. Wie haben Sie sich in den letzten 4 Wochen, resultierend aus Ihren Beinbeschwerden, in Bezug auf die folgenden Aspekte gefühlt? Bitte bewerten Sie:

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Nie
Waren Sie beunruhigt wegen des Aussehens Ihres/Ihrer Bein/e?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren Sie vermehrt reizbar oder leicht erregbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie den Eindruck Sie fallen Ihrer Familie / Ihren Freunden zur Last?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie Angst, sich zu stoßen oder zu verletzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat das Aussehen Ihrer Beine Auswirkungen auf die Wahl Ihrer Kleidung gehabt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen vollständig beantwortet haben.

**Vielen Dank!**

## **8 Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Frau Bizuga, Jessica, geboren am 19.06.1997 in Nürnberg, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ingolstadt, den 26.04.2025

Jessica Bizuga

## 9 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Frau Prof. Dr. med. Birgit Linnemann, Fachärztin für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Diabetologie DDG, bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter ihrer Leitung durchzuführen. Ich bedanke mich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg für die Durchführung der Funktionsdiagnostik, die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie, meinem Lebensgefährten und meinen Freunden, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mir somit die notwendige Ruhe und Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.