

# Das postthrombotische Syndrom – eine interdisziplinäre Herausforderung

Behandlungsempfehlungen müssen individuelle Situation berücksichtigen

## 15. Unionstagung der Schweizerischen Gesellschaften für Gefässkrankheiten

Plenarsitzung SGP «Thrombose/postthrombotisches Syndrom – eine interdisziplinäre Herausforderung», St. Gallen, 13. November 2014

Das postthrombotische Syndrom stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Die eine oder andere aktuelle Studie sorgte eher für Verunsicherung als für Klarheit. Für die optimale Versorgung ist eine konsequente interdisziplinäre Betreuung der Schlüssel, sodass die 15. Unionstagung der Schweizerischen Gesellschaften für Gefässkrankheiten ein geeignetes Forum für dieses Thema war. Behandlungsempfehlungen müssen sich auf den einzelnen Patienten fokussieren.

### ULRIKE NOVOTNY

Wann genau sprechen wir vom postthrombotischen Syndrom (PTS), was bringt die Kompression, gibt es neue Kriterien, mit denen sich das Risiko eines PTS abschätzen lässt? Hierzu gab PD Dr. med. Christina Jeanneret, Medizinische Universitätsklinik Kantonsspital Bruderholz, einen Überblick.

Die Definition des PTS ist unscharf. Studien verwenden ganz unterschiedliche Scores (Villalta, dessen Abwandlung durch Prandoni, Brandjes, Venous Clinical Severity Score VCSS, Ginsberg, Widmer), welche klinische Zeichen und Symptome jeweils anders gewichten. «Schon die Lesbarkeit einer Pigmentierung am Bein ist schwierig, hier gibt es nur 40 Prozent Unter-

sucher-Übereinstimmung», betonte die Referentin. Es gibt kaum Cut-offs, keine Definition eines venösen Überdrucks, die Streubreite der Werte beträgt bis zu 80 mmHg. Entsprechend wenig Übereinstimmung in der Aussagekraft für die Diagnose eines PTS haben die Scores.

### Kompression

Vier randomisierte kontrollierte Studien verglichen die Entwicklung eines PTS nach tiefer Beinvenenthrombose (TVT) in einem Arm mit Kompression und einem Vergleichsarm (1–4). Die grösste und aktuellste Studie (2) hatte die kürzeste Nachbeobachtungsdauer. Sie zeigte keinen Unterschied zwischen Kompression und «Plazebo-Kompression». Aber: Die Intervention setzte erst 6 Monate nach Diagnose der symptomatischen TVT ein, und ein relevanter Anteil der Patienten hatte schon bei Einschluss ein postthrombotisches Syndrom. Die Referentin kritisierte weiterhin, dass der Plazebo-Strumpf einen Druck von 5 mmHg ausübte, dass die Compliance möglicherweise nicht geprüft wurde (die Strümpfe wurden per Post versandt) und dass der Anteil der Männer nicht klar sei. In ihrer eigenen Studie (4) fand sich ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Wirkung der Kompression: Die Frauen entwickelten hochsignifikant weniger PTS. Auch die weiteren Studien fanden ein höheres Risiko bei Männern.

Um objektivierbare Parameter zu erhalten, prüfte die Arbeitsgruppe um Dr. Jeanneret einen duplexsonografischen Reflux-Obstruktions-Score, konnte daraus jedoch keine prädiktive Aussage zur Entwicklung eines PTS gewinnen (5).

Das Fazit der Referentin lautete: «Wir können unverändert nicht voraussagen,

wer ein postthrombotisches Syndrom entwickeln wird. Die tiefe Beinvenenthrombose ist bei Männern häufiger, offenbar auch das postthrombotische Syndrom und Rezidive. In der Akutphase nach einer tiefen Beinvenenthrombose ist auf jeden Fall immer eine Kompression zu empfehlen, und auch im Anschluss ist es sinnvoll, für eine gute Compliance zu sorgen und ganz besonders Männer zu ermuntern, die mit der Compliance eher nachlässig sind, aber das höhere Risiko tragen.»

### Thrombektomie bei akuter TVT

Eine Therapieoption, die heute in Betracht der interventionellen Methoden sehr weit in den Hintergrund gerückt sei, ist die interdisziplinäre multimodale Thrombektomie. Dafür plädierte Dr. med. Peter Looser, Leitender Arzt Chirurgie am Kantonsspital Frauenfeld. Er ist davon überzeugt, dass die Entfernung des Gefässinhalts bei Verschluss ab der Femoralvene (Etage 3 oder höher) – noch intakte Venenklappen vorausgesetzt – die Restitutio ad integrum und den venösen Abfluss des Beins am zuverlässigsten sichert, auch langfristig.

Für die chirurgische Thrombektomie ist das Alter der Thrombose entscheidend. Das Zeitfenster beträgt 10 bis 14 Tage, bei proximaler Thrombose auch noch etwas mehr. Zwei weitere Voraussetzungen sind essenziell: die Möglichkeit der Bildgebung im OP und die Gegenwart eines Interventionalisten. Die chirurgische Thrombektomie mit einer echten lokalen Thrombolyse ist verglichen zum rein interventionellen Eingriff sicher, schnell und kostengünstig und die einzige therapeutische Lyse, bei der man auch den Unterschenkel behandeln kann. Operation und Lyse lassen sich gegebenenfalls mit einer Stenteinlage kombinieren.

## Chirurgie, endoluminale Verfahren und Sklerotherapie – wie vorgehen bei Varikose?

Während die chirurgische Crossektomie mit Venenstripping derzeit keine grosse Dynamik hat, befindet sich im Augenblick die EVTA (endovenöse Thermoablation) für die Therapie der Varikose auf der Überholspur. In den USA hat sie die chirurgische Alternative schon abgelöst. Viele Studien deuten darauf hin, dass in Bezug auf Kosteneffizienz, postoperative Schmerzen und frühe Rezidive die EVTA und teils sogar die Schaumsklerotherapie überlegen sind. Dr. med. Maurizio Camurati, Venenzentrum am See in Feldmeilen, sah dies im Rahmen eines Workshops nicht ganz so einseitig. Es kommt bei der Crossektomie auf eine gute Technik an, um Rezidive recht zuverlässig zu vermeiden. Wesentliche Aspekte sind eine saubere Crossektomie mit distaler Ligatur aller Nebenäste, eine bündige Ligatur der V. saphena magna, ein trockener Operationssitus möglichst ohne Hämatom sowie die Invertierung des Endothels und die Übernähung des Stumpfes.

Um die Aussagekraft der Vergleichsstudien zu beurteilen, müssen kritische Fragen erlaubt sein. Wie viele davon sind randomisiert und kontrolliert? Welche Rolle spielt die Industrie bei der Durchführung? Wie sind die Langzeitergebnisse? Mit der aktuellen Studienlage können Crossektomie und Stripping noch nicht als obsolet betrachtet werden, so der Referent. Langzeitergebnisse von Studien sind noch abzuwarten. Der Experte betonte, dass nach jedem Verfahren, ob interventionell oder chirurgisch, die konsequente Kompression wichtig sei und einen grossen Stellenwert habe.

Die endoluminalen Verfahren haben Vorteile, die Prof. Dr. med. MarkusENZler, Venenzentrum am See Feldmeilen, skizzierte. Die EVTA ist rein ambulant durchführbar, ein Operationsraum wird nicht benötigt, auch keine Voll- oder Spinalanästhesie. Sie ist kosteneffizienter, bei weniger postoperativen Schmerzen, Fehltagen und frühen Rezidiven. Die EVTA wird in Tumescenzanästhesie vorgenommen, die nicht nur für Schmerzfreiheit, sondern auch für die Hitzeisolation während der Thermoablation sorgt.

Die EVLA (endovenöse Laserablation) war in einer Studie von 2009 das überlegene Verfahren mit einer Erfolgsrate nach 3 Jahren von 93,3 Prozent (Chirurgie: 74,7%) (10). Eine Vergleichsstudie mit 4 Verfahren (Laser, Radiofrequenz, Schaumsklerosierung und Stripping) ging in die Guidelines von SVS und AVG (2011) ein. Sie fassen zusammen: Wegen der Minimalinvasivität und der besseren früh- und mittelfristigen Ergebnisse sind die endovenösen Thermalablationen der offenen Chirurgie als Ersttherapie variköser Venen mit axialem Reflux vorzuziehen. Gleiches, mit Evidenzlevel A, Klasse 1, formuliert die ESVS (European Society for Vascular Surgery). Das NICE empfiehlt an erster Stelle die thermale Ablation, an zweiter die Schaumsklerotherapie und erst an dritter die chirurgische Ablation. Leider ist die Erstattung durch die Grundversorgung noch nicht gegeben. Im Fall eines Rezidivs und für kleinere Äste ist die Sklerotherapie empfehlenswert, eine Hakenphlebektomie für grössere Äste. Die besten Resultate werden nicht selten durch eine Kombination erreicht.

### Sklerotherapie

Auch die Sklerotherapie hat immer noch ihren guten Platz, so Dr. med. Torsten Willenberg, Bern. Die ultraschallgesteuerte Schaumsklerotherapie ist eine der Hauptbehandlungsoptionen bei Varikose, da sicher und wirksam, als eigenständige oder als Kombinationstherapie. Die Behandlung der Wahl ist sie bei wiederauftretender Varikose, Ulzera, Fussvarizen und Kontraindikationen für die anderen Optionen. Die Sklerotherapie und die ultraschallgesteuerte Schaumsklerotherapie sollten im Armamentarium keines Phlebologen fehlen. Eine anschliessende Kompression empfiehlt der Referent hierbei (wie auch nach chirurgischer Entfernung), auch wenn Evidenz hierzu nicht vorliegt. ♦

Ulrike Novotny

Quelle: Workshop «Varikose: Chirurgie, endoluminale Verfahren und Sklerotherapie» mit Unterstützung von Sigvaris im Rahmen der 15. Unionstagung der Schweizerischen Gesellschaften für Gefässkrankheiten

Der Eingriff ist für einen ausgebildeten Gefässchirurgen nicht sehr schwierig. Looser wünscht sich, dass Kollegen häufiger an diese Möglichkeit denken. Eine sehr gute Indikation ist die descendierende iliofemorale Thrombose, denn hier sind die Klappen noch erhalten. Insgesamt handelt es sich immer um Einzelfallentscheide, abhängig vom Alter (jüngere Patienten sollten eher operiert werden), vom Schweregrad der Klinik und von der Höhe der Thrombose (ab femoral), und es sollte sich um ein erstes Ereignis handeln.

Die Patienten erhalten eine Kompressionsbehandlung und Frühmobilisation, bei sekundärer Thrombose eine dreimonatige orale Antikoagulation (länger bei primärer Thrombose), mit Kontrolle der D-Dimere nach 4 Monaten.

Eine Metaanalyse bestätigt die Durchgängigkeit der Beckenetape im 5-Jahres-Follow-up bei mindestens 77 Prozent (Arbeiten ab 2007) bis 86 Prozent (6).

### Interventionelle Optionen bei proximaler Venenobstruktion

Dr. med. Torsten Willenberg, Berner Venenzentrum, stellte Optionen zur interventionellen Behandlung einer proximalen Venenobstruktion vor, die beiden pharmakomechanischen Möglichkeiten AngioJet und Trellis sowie die ultraschallassistierte Thrombolyse. Vielfach setzt sich die akute proximale venöse Obstruktion auf chronische Veränderungen auf. Die genannten Verfahren kommen auch bei chronischer Obstruktion in Betracht. Sie vermindern Beschwerden bei venö-

ser Insuffizienz, senken das Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien und den Bedarf einer zeitlich ausgedehnten Antikoagulation.

Je nach Morphologie der Obstruktion sind gerade bei chronischen Veränderungen häufig Stents sinnvoll, denn nach Lyse tritt häufig ein deutlicher Recoil- (Schrumpfungs-) Effekt der chronisch veränderten Gefässe ein. Stententwicklungen bieten für verschiedene anatomische Segmente geeignete Stents an, vor allem auch für Regionen, die sich nicht einfach stenten lassen, wie die mechanisch beanspruchte Leistenregion. Auch Willenberg hob die Notwendigkeit hervor, die individuellen Fälle mit dem Chirurgen gemeinsam anzusehen.

### Konservatives Management der TVT

Nach der Intervention muss sich eine Thromboembolieprophylaxe anschliessen. Prof. Dr. med. Marc Righini, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), fasste Daten zu den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) zusammen. Die heute so bezeichneten neueren oralen Antikoagulanzen wurden bereits für die Nachbehandlung einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie geprüft. Interessant sind sie wegen des geringeren Blutungsrisikos bei vergleichbarer Effektivität.

Schon die Kombination aus Antikoagulation mit Heparin/Warfarin plus Kompression senkte in einer 30 Jahre alten Studie das Dreimonatsrisiko für eine Thromboembolie nach Unterschenkelvenenthrombose auf 0 Prozent, gegenüber 29 Prozent bei alleiniger Kompression. Die Thromboembolie ist eine chronische Krankheit, bei der sich drei Phasen abgrenzen lassen. Ohne Thromboseprophylaxe innerhalb der ersten 7 Tage nach TVT betrug historisch das Risiko für eine Embolie 20 Prozent innerhalb der ersten 3 Monate; findet in der Periode zwischen 7 Tagen und 3 Monaten keine Therapie statt, ist bei 30 Prozent der Patienten im Verlauf des ersten Jahres mit einer Thromboembolie zu rechnen; bei Therapieverzicht nach den ersten 3 Monaten beläuft sich das Risiko für eine venöse Thromboembolie auf 10 Prozent pro Jahr.

Deshalb wird heute in den ersten 7 Tagen eine intensive Therapie (parenterale Antikoagulation oder Vitamin-K-Antagonisten, DOAC) empfohlen, in der Periode 7 Tage bis 3 Monate eine volle Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonist [VKA] mit INR zwischen 2 und 3, DOAC oder, bei Malignomen, niedermolekulares Heparin).

### Dauer der Antikoagulation abhängig vom Rezidivrisiko

Nach drei Monaten ist jedoch zu diskutieren, ob und wenn ja, in welcher Dosis (volle oder reduzierte VKA-Dosis, ASS oder DOAC) eine Therapie notwendig ist. Für die Prophylaxe nach TVT ist als DOAC Rivaroxaban (Xarelto®) zugelassen; Studien liegen auch für Dabigatran, Apixaban (beide bislang in der Schweiz nur für andere Indikationen zugelassen) und Edoxaban (noch nicht zugelassen) vor. In allen

VTE- (venöse Thromboembolie-)Studien wurde für die Effektivität Nichtinferiorität gegenüber Standardtherapie erreicht (bei Rivaroxaban z.B. Ereignisrate 2,1 vs. 3% bei Standardtherapie in EINSTEIN-DVT und 2,1 vs. 1,8% in EINSTEIN-PE), bei deutlich reduzierter Inzidenz an grösseren Blutungsereignissen (0,8 vs. 1,2% bzw. 1,1 vs. 2,2%) (7, 8).

Ältere Studien erbrachten recht hohe VTE-Raten nach Absetzen der oralen VKA (8,5% nach 6 Monaten, 17,5% über 2 Jahre, 24,6% über 5 Jahre), mit beträchtlichem Todesfallrisiko bei Wiederauftreten einer VTE (19% über ein Jahr, 25% über 2 Jahre, 30% über 5 Jahre). Bei proximaler tiefer Beinvenenthrombose ist dieses Rezidivrisiko für eine Embolie ähnlich hoch wie nach einer bereits eingetretenen Pulmonalembolie (PE). Bei sekundärer VTE ist das Risiko deutlich geringer als bei einer primären Form.

### Studien lassen klar differenzieren

Die vorliegenden Studien erlauben klare Aussagen: Wenn die Thrombose eindeutig mit einem umschriebenen Ereignis zusammenhängt (Operation, Gipsverband, Immobilisierung > 3 Tage) kann die Antikoagulation nach 3 Monaten beendet werden. Über längere Zeit muss sie in folgenden Fällen klar weitergeführt werden: bei weiterbestehender maligner Grundkrankheit, bei rezidivierenden unprovokeden Thrombosen und bei Thrombophilie.

Im Einzelfall diskutiert werden sollte die Langzeitantikoagulation bei unprovoked proximaler TVT und oder PE, bei geheiltem Malignom oder bei nur schwach provozierten Venenthrombosen (Östrogene, Langzeitflüge, kleineres Trauma, kürzere Immobilisation).

Man versucht, mit VTE-Recurrence-Scores Patienten mit geringer Rezidivwahrscheinlichkeit zu identifizieren. Intern validiert ist das aktualisierte Vienna Prediction Model (Risikofaktoren: männliches Geschlecht, proximale TVT, PE, multiple D-Dimer-Messungen nach VKA). Die HERDOO-Scale nennt ein erhöhtes Risiko bei Hyperpigmentierung, Ödem und Rötung des Beins, bei D-Dimeren > 250 µg/l unter VKA, bei BMI > 30 und Alter > 65 Jahre.

Abhängig ist der Entscheid pro oder kontra Antikoagulation auch vom Blu-

tungsrisiko. Bei Patienten mit erster VTE als primäre proximale TVT eines Beins mit geringem oder moderatem Blutungsrisiko wird mit Evidenzgrad 2B eine Antikoagulation über 3 Monate empfohlen, bei hohem Blutungsrisiko in gleicher Konstellation ebenfalls (Grad 1B). Die Empfehlungen des American College of Chest Physicians (ACCP) raten bei akuter proximaler TVT des Beins eher zur Antikoagulation als zur kathetergesteuerten oder systemischen Thrombolyse (9). Die Antikoagulation bleibt für die Mehrheit der Patienten die tragende Säule der Therapie. ❖

### Ulrike Novotny

#### Referenzen:

1. Brandjes DP et al.: Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349 (9054): 759–762.
2. Kahn SR et al.: Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383 (9920): 880–888.
3. Prandoni P et al.: Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141 (4): 249–256.
4. Aschwanden M, Jeanneret C et al.: Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 47 (5): 1015–1021.
5. Jeanneret C, Aschwanden M, Staub D: Compression to prevent the postthrombotic syndrome. *Phlebology* 2014; 29 (1 Suppl): 71–77.
6. Mumme A, Hummel T: Die multimodale operative Therapie der tiefen Beinvenenthrombose. *Gefässchirurgie* 2013; 18: 695–703.
7. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
8. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
9. American College Chest Physicians: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2011; 41 (2 Suppl): 1S.
10. Rasmussen H et al.: Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011; 98 (8): 1079–1087.