

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach venöser Rekanalisation des tiefen
Venensystems und der V. cava inferior mittels EKOS-Lyse und
interventioneller Therapie

Long-term outcome after venous recanalization of the deep venous
system and the vena cava inferior using EKOS-lysis and interventional
therapy

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Naomi Tribull-Potapczuk

Erstbetreuer*in: Prof. Dr. med. Irene Hinterseher

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

1. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
3. ABSTRAKT/ABSTRACT	8
4. EINLEITUNG	11
TIEFE VENENTHROMBOSE	11
EPIDEMIOLOGIE	11
PATHOPHYSIOLOGIE.....	12
RISIKOFAKTOREN.....	13
<i>Blutgerinnungsstörungen</i>	<i>14</i>
<i>May-Thurner-Syndrom</i>	<i>16</i>
<i>Frühere Thrombose</i>	<i>16</i>
<i>Geschlechtsspezifische Aspekte.....</i>	<i>16</i>
<i>Aktive Krebserkrankung</i>	<i>17</i>
<i>Schwerer Unfall oder große Operation.....</i>	<i>17</i>
<i>Sporadische TVT</i>	<i>17</i>
DIAGNOSE.....	18
<i>Körperliche Untersuchung und klinische Zeichen</i>	<i>18</i>
<i>Vortestwahrscheinlichkeit.....</i>	<i>18</i>
<i>Laboruntersuchungen</i>	<i>19</i>
<i>Bildgebende Verfahren</i>	<i>20</i>
THERAPIEOPTIONEN.....	24
<i>Konservativ</i>	<i>24</i>
<i>Operativ und Interventionell</i>	<i>27</i>
KOMPLIKATIONEN UND SPÄTFOLGEN DER TVT	30
<i>Venöse Insuffizienz.....</i>	<i>30</i>
<i>Postthrombotisches Syndrom</i>	<i>30</i>
<i>Veines-Sym/QoL-Score</i>	<i>31</i>
5. METHODEN	32
PATIENTEN/-INNEN.....	32
FOLLOW UP	34
<i>Abklärung eines Postthrombotisches Syndrom (PTS)</i>	<i>34</i>
<i>Bewertung der Lebensqualität</i>	<i>34</i>

<i>Apparative Diagnostik</i>	34
STATISTIK	34
6. ERGEBNISSE	35
PATIENTENCHARAKTERISTIKA	36
THROMBOSEEIGENSCHAFTEN	37
THERAPIE.....	39
BESCHWERDEN	43
SCHWEREGRAD PTS NACH VILLALTA-SCORE.....	46
VVP UND VFT.....	50
LEBENSQUALITÄT UND SYMPTOMLAST NACH VEINES-SYM/QOL-FRAGEBOGEN	54
7. DISKUSSION	59
8. LITERATURVERZEICHNIS	75
9. ANHANG	84
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	87
11. LEBENS LAUF	89
12. DANKSAGUNG	90
13. BESCHEINIGUNG EINER/-S AKKREDIERTEN STATISTIKERIN/-S	91

1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT DER RISIKOFAKTOREN EINER TIEFEN VENENTHROMBOSE	13
TABELLE 2: ÜBERSICHT DER GERINNUNGSSTÖRUNGEN.....	14
ABBILDUNG 1: SCHEMA DER BLUTGERINNUNG UND FIBRINOLYSE.....	15
TABELLE 3: WELLS SCORE ZUR ERMITTLUNG DER PRÄTESTWAHRSCHEINLICHKEIT FÜR DAS VORLIEGEN EINER TVT.	18
ABBILDUNG 2: ABLAUFSHEMA BEI VERDACHT AUF EINE TIEFE VENENTHROMBOSE	19
ABBILDUNG 5: STUDIENPOPULATION	33
TABELLE 4: PATIENTEN-/INNENCHARAKTERISTIKA.....	37
TABELLE 5: EIGENSCHAFTEN DER THROMBOSE – BETROFFENE VENENABSCHNITTE NACH GESCHLECHT UND CHRONIZITÄT	38
TABELLE 5.1: BETROFFENE VENENABSCHNITTE BEI AKUTER UND CHRONISCHER THROMBOSE (> 28 TAGE)	39
TABELLE 5.2: EIGENSCHAFTEN DER THROMBOSE – ANZAHL DER BETROFFENEN ABSCHNITTE NACH GESCHLECHT	39
ABBILDUNG 6: VERTEILUNG DER GESCHLECHTER AUF DIE THERAPIEGRUPPEN	40
TABELLE 6: LIEGEDAUER DES EKOS-LYSEKATHETERS IN TAGEN	41
ABBILDUNG 7: PATIENTEN-/INNEN AUFGETEILT NACH AKUTER UND CHRONISCHER TIEFER VENENTHROMBOSE (TVT) (> 28 TAGE) UND JEWEILS ERHALTENER THERAPIE	42
TABELLE 7: WOHLBEFINDEN NACH INTERVENTION AUFGETEILT NACH THERAPIE, GESCHLECHT UND CHRONIZITÄT	43
TABELLE 8: ART UND HÄUFIGKEIT DER BESCHWERDEN AUFGESCHLÜSSELT NACH INTERVENTIONSGRUPPEN, GESCHLECHT UND AKUTER BZW. CHRONISCHER THROMBOSE	44
TABELLE 8.1: KORRELATION ZWISCHEN SYMPTOMAUSPRÄGUNG UND HÖHE DES SYM- UND QOL-SCORES SOWIE SCHWEREGRAD DES PTS.....	46
TABELLE 9: VERTEILUNG DER PTS-PRÄVALENZ NACH VILLALTA-SKALA IN DEN EINZELNEN INTERVENTIONSGRUPPEN.....	48
ABBILDUNG 8: HÖHE DES VILLALTA-SCORES NACH THERAPIE	48
TABELLE 9.1: PUNKTEWERTE IN DER VILLALTA-PRANDONI-SKALA UNTERTEILT NACH THERAPIE.	48
TABELLE 9.2: SCHWEREGRAD DES PTS NACH CHRONIZITÄT DER TVT IN DEN THERAPIEGRUPPEN TABELLE.	49
TABELLE 10: HÄUFIGKEIT DER ANWENDUNG EINES KOMPRESSIONSSTRUMPFES IN ABHÄNGIGKEIT VON DEM SCHWEREGRAD EINES PTS.....	49

TABELLE 11: MESSWERTE DER VVP IN ABHÄNGIGKEIT DER ERHALTENEN INTERVENTIONELLEN THERAPIE.	52
TABELLE 11.1: MESSWERTE DER VFT IN ABHÄNGIGKEIT VON ERHALTENER INTERVENTIONELLER THERAPIE.	52
TABELLE 11.2: VERTEILUNG NORMWERTIGER MESSWERTE DER BETROFFENEN EXTREMITÄT ZWISCHEN DEN THERAPIEGRUPPEN.	53
TABELLE 11.3: VORHANDENSEIN EINES PTS SOWIE MITTLERER SCORE IM VEINES-SYM/QOL-SCORE BEI PATHOLOGISCHEN UND NORMWERTIGEN MESSWERTEN DER BETROFFENEN EXTREMITÄT.	54
TABELLE 12: LEBENSQUALITÄT UND SYMPTOMLAST NACH VEINES-SYM/QOL-FRAGEBOGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON THERAPIE UND GESCHLECHT	55
TABELLE 12.1: HÖHE DES VEINES-SYM/QOL NACH THERAPIE UND CHRONIZITÄT DER TVT.	56
TABELLE 13: EINFLUSS DER ERKRANKUNG AN EINER GERINNUNGSSTÖRUNG AUF DIE SYMPTOMLAST, LEBENSQUALITÄT UND HÖHE DES VILLALTA-SCORES.	58
TABELLE 13.1: CHRONIZITÄT DER THROMBOSE IN ABHÄNGIGKEIT DES VORHANDENSEINS EINER GERINNUNGSSTÖRUNG.	58
TABELLE 14: SYMPTOMLAST UND LEBENSQUALITÄT NACH VEINES-SYM/QOL IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWEREGRAD DES PTS.	59
TABELLE 15: STUDIEN ZUR UNTERSUCHUNG DER LEBENSQUALITÄT UND DES POSTTHROMBOTISCHEN SYNDROMS BEI KATHETERGESTÜTZTER THROMBOLYSE UND ALLEINIGER ANTIKOAGULATION.	60
TABELLE 16: STUDIEN ZUR LEBENSQUALITÄT (LQ) BEI TIEFER VENENTHROMBOSE	65
TABELLE 17: VERGLEICHENDE STUDIEN ZWISCHEN ALLEINIGER ANTIKOAGULATION VS. KATHETERGESTÜTZTE LYSE BZW. ULTRASCHALLGESTÜTZTER LYSE VS. KONVENTIONELLER KATHETERGESTÜTZTER LYSE.	67
ABBILDUNG 3: VEINES-SYM/QOL-FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG DER VENENSPEZIFISCHEN LEBENSQUALITÄT.	84
ABBILDUNG 4: VILLALTA-PRANDONI SKALA AUS PATIENTENFRAGEBOGEN ANAMNESE UND UNTERSUCHUNG TVT PTS.	86

2. Abkürzungsverzeichnis

V. = Vena

TVT = Tiefe Venenthrombose

PTS = Postthrombotisches Syndrom

LAE = Lungenarterienembolie

VTE = venöse Thromboembolien

ICD = International Classification of Diseases

ZVK = zentraler Venenkatheter

APC = aktiviertes Protein C

AT-III-Mangel = Antithrombin-III-Mangel

TF3 = tissue factor 3, Plättchenfaktor 3

APS = Antiphospholipidsyndrom

SSW = Schwangerschaftswoche

IgG und IgM = Immunglobulin G und M

AK = Antikörper

TLR = Toll-like Rezeptor

AIC = Arteria iliaca communis

VIC = Vena iliaca communis

TFPI = Tissue factor pathway inhibitor

KAT/CAT = Krebsassoziierte Thrombose/ Cancer-associated thrombosis

NET = neutrophil extracellular traps, neutrophilen extrazelluläres Netz

TF = Tissue factor, Plättchenfaktor

VKA = Vitamin-K- Antagonisten

H-TEP = Hüft-Totalendoprothese

VIE = Vena iliaca externa

VF = Vena femoralis

VP = Vena poplitea

VTP + VTA + VFi = VUS = Venen des Unterschenkels = Vena tibialis posterior + vena tibialis anterior + Vena fibularis

NPW = negativ prädiktiver Wert

KUS = Kompressionsuntraschall

FKDS = farbkodierte Duplexsonografie

U.S.A. = United States of America

IP = Impedanzplethysmographie

VVP = Venenverschlussplethysmographie

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

VFT = Venenfunktionsstörung

PP = Photoplethysmographie

CT- und MR-Phlebografie = Computertomografie- und Magnetresonanz-Phlebografie

KI = Konfidenzintervall

KM = Kontrastmittel

DOAK = direkte orale Antikoagulanzen / NOAK = neue orale Antikoagulanzen

NMH = niedermolekulares Heparin

UFH = unfractioniertes Heparin

HWZ = Halbwertszeit

aPTT = aktiviertes Thromboplastinzeit

HIT Typ I und II = Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I und II

rtPA = recombinant tissue plasminogen activator, rekombinanter Plasminogenaktivator

ASS = Acetylsalicylsäure

INR = International Normalized Ratio

NNT = Number needed to treat

CDT = Katheter-gesteuerte Thrombolyse

PMCDT = pharmakomechanische Thrombolyse

UACDT = Ultraschall-assistierte Thrombolyse

EKOS-System = EkoSonic Endovascular® System

G= Gauge

Fr = French

HINU = high-intensive nursing unit

PTA = perkutane transluminale (Ballon-)Angioplastie

CVI = chronische venöse Insuffizienz

BMI = body mass Index

LQ = Lebensqualität

VEINES-Sym/QoL = Venous insufficiency epidemiological and economic studies –
Symptoms/Quality of Life

SF-36 = Short Form-36

Re-OP = Revisions-Operations

BB = Berlin-Brandenburg

SYCO MeData = SYCO Medizin- und Datentechnikanlagen GmbH

SPSS® = Statistical Package for Social Science, IBM®

Corp. = Corporation

NY = New York

KWT = Kruskal-Wallis-Test

IQR = interquartile range, Interquartilabstand

SD = Standard deviation, Standardabweichung

VCI = Vena cava inferior

VK = venöse Kapazität

VA = venöser Ausstrom

AE = arterieller Einstrom

PL = Pumpleistung

FZ = Füllzeit

CaVenT = Catheter-Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein
Thrombosis

ATTRACT = The Acute Venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive
Catheter-Directed Thrombolysis

vs. = versus

bzw. = beziehungsweise

konv. = konventionell

PEVI = perkutane endovenöse Intervention

IFT = iliofemorale Thrombose

FPT = femoropopliteale Thrombose

PCS = physical component score, Summenscore der physikalischen Komponente des
Short-Form 36-item

SF-36 = Short-Form 36-item

RCT = randomisiert kontrollierte Studie

RT = randomisierte Studie

rel. = relevant

3. Abstrakt/Abstract

Einleitung

Die tiefe Venenthrombose ist eine häufige Erkrankung mit einer Inzidenz von bis zu 7 %. Folgen einer insuffizienten Therapie können dauerhafte Schäden des venösen Abflusssystemes sein. Patienten/-innen mit einem postthrombotischen Syndrom (PTS) leiden unter Schweregefühl, Parästhesien, Schmerz und trophischen Hautveränderungen der Beine, die den Alltag und auch die Lebensqualität wesentlich einschränken können. Neue interventionelle Methoden wie die Ultraschall-gestützte Katheterlyse (EKOS-Lyse) allein oder in Kombination mit Stenting und Ballonangioplastie (PTA/Stent) sollen okkludierte Gefäßlumina sicher wiedereröffnen, Schäden an Klappen verhindern und das Risiko systemischer Blutungen gegenüber der konventionellen systemischen Antikoagulation durch die lokale Anwendung reduzieren.

Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 28 Patienten/-innen in die Studie eingeschlossen. Sie hatten im Zeitraum 2015 -2019 in der Klinik für Gefäßchirurgie am Charité Campus Benjamin Franklin zur Therapie ihrer tiefen Venenthrombose PTA/Stent, EKOS-Lyse oder eine Kombination beider Verfahren erhalten. Untersucht wurden die Inzidenz des Postthrombotischen Syndroms mittels der Villalta-Skala, die Lebensqualität mittels VEINES-Sym/QoL-Fragebogen und die Venenfunktion mittels Venenverschlussplethysmographien (VVP) und Venenfunktions-tests (VFT). Die statistische Analyse erfolgte mit IBM® SPSS® Version 25.

Ergebnisse

57,14 % der Patienten/-innen haben ein Postthrombotisches Syndrom. Häufigste Beschwerden sind Gefühlsstörungen (57,1 %), Schweregefühl (53,6 %) und Schmerz (39,3 %). Alle Patienten/-innen haben auf lange Sicht eine hohe Lebensqualität und geringe Symptomlast ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen unterschiedlicher Interventionen (QoL 71,90 IQR 31,70, $p = 0,735$; Sym 72,50 IQR 47,25, $p = 0,965$). Patienten/-innen mit einem PTS haben eine signifikant geringere Lebensqualität und höhere Symptomlast ($p = 0,003$ vs. $p = 0,003$). Ein Zusammenhang zwischen pathologischen Ergebnissen in VVP und VFT und dem Vorhandensein eines PTS konnte nur für die Füllzeit festgestellt werden ($p = 0,019$). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen pathologischer bzw. normwertiger Füllzeit und der Höhe der Symptomlast ($p = 0,009$) und Lebensqualität ($p = 0,019$).

Diskussion

Durch weite Streuung der Ergebnisse und wenig Signifikanz aufgrund unserer kleinen Fallzahl sollten zur Bestätigung unserer Erkenntnisse weitere Studien mit mehr Teilnehmern und längerem Untersuchungszeitraum initiiert werden.

Introduction

Deep vein thrombosis is a common disease with an incidence up to 7 %. Insufficient therapy can result in permanent damage to the venous system. Patients with a post-thrombotic syndrome (PTS) suffer from heaviness, paraesthesia, pain and trophic disorder of the legs affecting activities of daily life and quality of life. New interventional methods like ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis alone or combined with stenting and balloon angioplasty are supposed to securely restore venous patency, prevent damage on venous valves while lowering the risk of bleeding compared to conventional systemic anticoagulation by local application of the lytic agent.

Patients and methods

28 patients were included in the study. They received interventional stenting/balloon angioplasty, EKOS-lysis or a combination of both treatment options at the clinic for vascular surgery at Charité Benjamin Franklin between 2015 and 2019. Post-thrombotic syndrome was assessed using the Villalta scale, quality of life using the VEINES-QoL/Sym score and venous function examined by the use of venous congestion plethysmography (VVP) and venous function test (VFT). Statistical analysis was performed by using IBM® SPSS® Version 25.

Results

The incidence of post-thrombotic syndrome is 57,14 %. Patients mostly suffer from sense disturbance (57,1 %), heaviness (53,6 %) and pain (39,3 %). Long-term results show satisfactory quality of life and burden of venous symptoms with no significant differences between groups (QoL 71,90 IQR 31,70, $p = 0,735$; Sym 72,50 IQR 47,25, $p = 0,965$). Patients with PTS have significantly lower score and stronger symptoms ($p = 0,003$ vs. $P = 0,003$). A correlation between pathological measured values in VVP and VFT and presence of PTS could only be found for filling time ($p = 0,019$). There is a significant correlation between normal and pathological venous filling time and height of quality of life ($p = 0,019$) and Sym-Score ($p = 0,009$).

Discussion

Broad distribution and few significant results might be due to a small and heterogenous sample group. Bigger studies including more patients with more power and a longer follow-up time might confirm tendencies found in our study and be able to show more significant results.

4. Einleitung

Tiefe Venenthrombose

Eine Thrombose ist definiert als eine im lebenden Organismus vorzufindende, intravasale, lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen (1). Sie findet täglich vielfach in mikroskopischem Ausmaß in unserem Kreislaufsystem statt und ist durch die Kontrolle von Blutungsereignissen oder Reparatur von Mikrotraumata der Gefäße lebenswichtig. Durch ein Überwiegen von gerinnungsfördernden Bedingungen können Gefäßverschlüsse begünstigt werden, die durch die langsameren Flussgeschwindigkeiten bevorzugt im venösen System lokalisiert sind. Es kommt zu einer Abflussbehinderung, die im fortgeschrittenen Stadium auch zu einer arteriellen Minderversorgung führt und durch Lösung von Thrombusbestandteilen zu embolischen Ereignissen führen kann (2). Eine Extremform der TVT stellt die seltene Phlegmasia coerulea dolens dar (2). Dabei handelt es sich um eine plötzlich einsetzende massive schmerzhafte Thrombose aller Venen eines Beines (2). Durch die venöse Druckerhöhung kommt die arterielle Pulsation zum Erliegen. Unbehandelt drohen Nekrose, Rhabdomyolyse, nachfolgend Crush-Niere und Kreislaufversagen (2).

Der venöse Blutfluss folgt dem Prinzip, dass oberflächliche Venen ihr Blut über Perforansvenen dem tiefen Venensystem zuführen, über welches das Blut dann über die großen Venen Vena cava inferior und superior in den rechten Herzvorhof gelangt (3). Thrombosen im tiefen Venensystem (TVT) sind also klinisch relevanter als Thrombosen des oberflächlichen Systems und bedürfen in der Regel eher einer therapeutischen Intervention. Als Folge einer TVT kann es zu langfristigen Schäden im venösen Abflusssystem kommen, welches sich als Postthrombotisches Syndrom (PTS) äußert (4).

Epidemiologie

Laut der zuletzt erschienenen Ausgabe des Gesundheitsberichtes des Bundes, erstellt durch das Robert-Koch-Institut, wird die Lebenszeitprävalenz einer TVT gerechnet auf die erwachsene deutsche Bevölkerung mit 2,9 % - 5,1 % angegeben (4). Es ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung (5). Frauen sind mit 6,7 % dabei nahezu doppelt so häufig betroffen wie Männer (3,5 %) (4). Personen der unteren sozialen Schicht sind zweimal so häufig von einer Thrombose betroffen wie Personen der oberen sozialen Schicht (6,7 % vs. 3,8 %) (4). Die Inzidenz eines thrombotischen Ereignisses steigt mit dem Alter an. Über alle Altersgruppen gemittelt liegt diese bei 1 - 2/1.000

Einwohner/Jahr, bei 20 - 35-Jährigen bei 1/10.000, mit 50 Jahren entspricht die Inzidenz der der Allgemeinbevölkerung und in der Gruppe der älteren Bevölkerung bei 1/100 (4). Somit ist die tiefe Venenthrombose eine in Deutschland häufige Erkrankung.

Gefährlich wird die TVT vor allem durch ihre Komplikationen, die tödlich sein können. Eine mögliche Komplikation ist die Lungenarterienembolie (LAE) (6). TVT und LAE werden unter dem Begriff venöse Thromboembolien (VTE) subsummiert (6). Etwa ein Drittel der Patienten/-innen mit TVT erleiden in der Folge eine Embolie der Lungenarterien (7). Im Jahr 2017 verstarben 6291 Personen an einer LAE, davon mehr als die Hälfte im Alter zwischen 75 und 90 Jahren (8). Die Venenthrombose als solches forderte in gleichen Jahr 1713 Todesopfer, davon ebenfalls mehr als die Hälfte in der Altersgruppe über 70 (8). Die Zahl der Todesfälle durch Thrombosen zeigt eine sinkende Tendenz (4). Die Letalität einer TVT wird mit 6 %, die der LAE mit 12 % angegeben (4). Neben akuten Krankheitsbildern wie der Lungenembolie kann die TVT allerdings auch für chronische Krankheitsbilder der Venen verantwortlich sein (4). Nach einer Venenthrombose tritt bei bis zu 50 % der Betroffenen in der Folge ein Postthrombotisches Syndrom auf (4). Diese chronische Erkrankung ist verbunden mit häufigen Arztbesuchen, hohen Kosten für das Gesundheitssystem und einem langen Leidensweg, der zu einer Schmälerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität sowie zusätzlichen Folgeerkrankungen führen kann (9; 10). Um chronische Erkrankungen zu vermeiden, gilt es, die TVT früh zu erkennen, rechtzeitig zu behandeln und adäquat nachzuversorgen. Für die Diagnose ist eine ausreichende Kenntnis über Risikofaktoren und Symptome erforderlich. Zur weiteren Behandlung ist es wichtig zu erfahren, welche Ursachen der Thrombose zu Grunde liegen könnten, um dann die richtige Therapie auszuwählen und Folgekomplikationen vorzubeugen.

Pathophysiologie

Ein Thrombus besteht aus Fibrin und roten sowie wenigen weißen Blutkörperchen (11). Untersuchungen von Thromben in ihren unterschiedlichen Stadien deckten auf, dass sie ihren Ursprung in den durch die Venenklappen gebildeten Taschen haben, da dort der Punkt der höchsten Stase liegt (12). Anschließend breitet sich der Thrombus nach proximal aus, bis das Venenlumen vollständig verlegt wird (12). Dieser „Verschluss thrombus“ sorgt für einen Aufstau des Blutes in den vorgeschalteten Gefäßen, sodass sich der Thrombus dann auch nach distal ausbreiten kann (12).

Eine tiefe Venenthrombose ist, wie der Name schon sagt, eine Thrombose, die im tiefen venösen System angesiedelt ist, besonders häufig in den Venen der unteren Extremität (90 %) (1). Namentlich umfasst dies in anatomisch absteigender Reihenfolge die Vena iliaca communis (VIC), Vena iliaca externa (VIE), Vena femoralis (VF), Vena poplitea (VP), die Venae tibiales posterior (VTP) und anterior (VTA) und Vena fibularis (VFi) (13), letztere nachfolgend zusammengefasst als Venen des Unterschenkels (VUS = VTP, VTA und VFi).

Risikofaktoren

Verschiedene Risikofaktoren, angeboren und erworben, begünstigen die Entstehung von Venenthrombosen. Zu ihrem Verständnis bietet es sich an, die Virchowsche Trias zu Hilfe zu ziehen, die vor mehr als 150 Jahren von Rudolf Virchow postuliert worden sind (11). Demnach existieren drei als hauptursächlich anzusehende Faktoren, die zur Thrombusformation im Gefäßsystem führen: 1. Veränderungen bzw. Verletzungen der Gefäßwand, 2. Veränderung bzw. Verlangsamung des Blutflusses und 3. Veränderung der Blutzusammensetzung bzw. erhöhte Blutgerinnungsneigung.

Die Risikofaktoren lassen sich dabei grob der Trias zuordnen (7; 6). Eine Übersicht der Risikofaktoren ist in Tabelle 1 dargestellt (6; 11).

Risikofaktoren	
Gefäßverletzungen	Operation/chirurgischer Eingriff Trauma, Frakturen ZVK, V. Cava-Filter Frühere Thrombose
Stase	Immobilisierung, Hospitalisierung, Bettlägerigkeit, Langstreckenflüge, Aufenthalt in einer Pflegeeinrichtung, Parese der Beine Vorerkrankungen der Venen (Varikosis, superfizielle Venenthrombose, angeborene venöse Malformation, May-Turner-Syndrom)
Hyperkoagulabilität	APC-Resistenz bei Faktor-V-Leiden-Mutation Fibrinolysehemmung (z.B. durch Faktor-XII-Mangel) Prothrombin-Mutation (G20210A) Protein C- und/oder Protein-S-Mangel Antithrombin-III-Mangel Hyperfibrinogenämie Erhöhte Spiegel der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI Lupusantikoagulans Medikamente (Chemotherapeutika, Tamoxifen, Thalidomid, Antipsychotika, Heparin-induzierte Thrombozytopenie) Geschlechtsspezifische Faktoren (Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva und andere hormonelle Verhütungsmittel)

systemisch	Alter Übergewicht Aktive Krebserkrankung Akuter Myokardinfarkt, akute Herz- und respiratorische Insuffizienz, Infektion Chronisch entzündliche Darmerkrankung Antiphospholipidsyndrom Morbus Behcet Myeloproliferative Erkrankungen
------------	--

Tabelle 1: Übersicht der Risikofaktoren einer tiefen Venenthrombose; modifiziert nach Sturm, Kyrle und Eichinger (6; 11)

Blutgerinnungsstörungen

Eine Übersicht der Gerinnungsstörungen in absteigender Prävalenz ist in Tabelle 2 dargestellt. Zum besseren Verständnis der Pathophysiologie sind die Gerinnungsfaktoren und ihre Bedeutung in der Gerinnungskaskade in Abbildung 1 dargestellt.

	Prävalenz (%)	Ätiologie	Pathophysiologie	Anteil an spontanen TVTs (%)	Erhöhung des Thrombose-risikos
Faktor-V-Leiden-Mutation	4,4 (14; 15)	Punktmutation (16)	APC-Resistenz (17)	12 – 30 (18)	7-fach (heterozygot) 80-fach (homozygot) (18)
Prothrombin-mutation	0,7 – 4 (19)	Punktmutation (20; 21)	Erhöhte Plasmakonzentration durch gesteigerte Transkription (20; 21)	7 (22)	3-fach (20)
Protein-C-Mangel	0,2 – 0,4 (23)	Missense-Mutation (24)	Geringere Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa (17)	3,19 (25)	7,3-fach (26)
Protein-S-Mangel	0,03 – 0,5 (23)	Missense-Mutation (24)	Verringerte Aktivität von Protein C (17)	7,27 (25)	8,5-fach (26)
Antithrombin-mangel	0,2 (27)	Deletion/Insertion (Typ I), Punktmutation (Typ II a,b), multifaktoriell (Typ IIc) (27)	Verringerte Inaktivierung von Serin-Proteasen (Gerinnungsfaktoren) (17)	0,47 (25)	8-fach (26)

Antiphospholipid-Syndrom	0,05 (28)	Auto-immun (28)	Antikörper gegen versch. Proteine führt über intrazelluläre Signalwege zur Gerinnungsaktivierung (28)	9,5 (29)	Variabel je nach Antikörper (und -konzentration) (29)
--------------------------	-----------	-----------------	---	----------	---

Tabelle 2: Übersicht der Gerinnungsstörungen. APC = activated protein C, TVT = tiefe Venenthrombose, versch. = verschiedene), Quellenangabe in den jeweiligen Spalten.

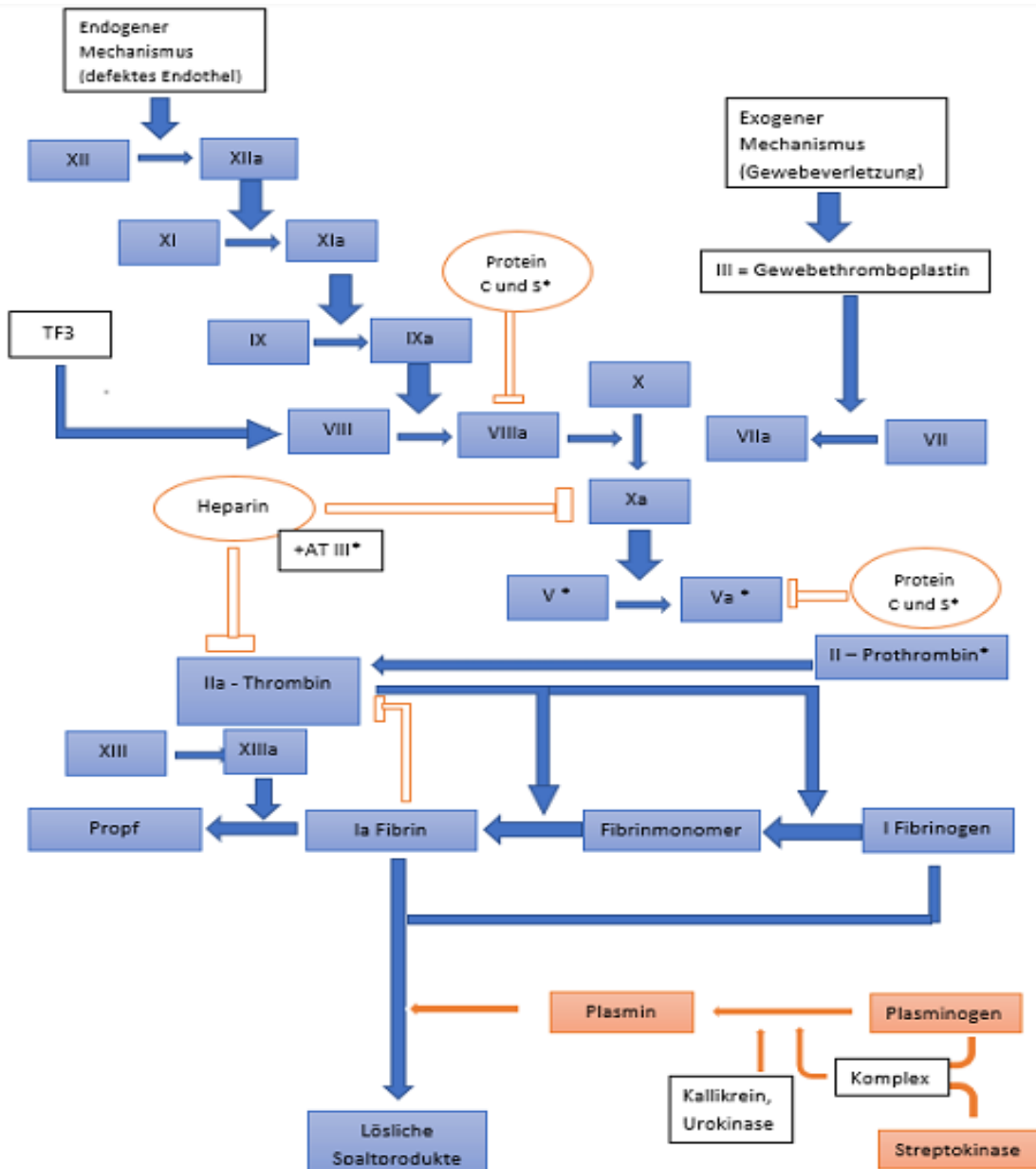


Abbildung 1: Schema der Blutgerinnung und Fibrinolyse. a = aktiviert, TF3 = Plättchenfaktor 3, AT III = Antithrombin III, *= im Text erläuterte Faktoren, Calcium-Ionen zur Vereinfachung nicht dargestellt, modifiziert nach Walzog B. und Fandrey J. (30)

May-Thurner-Syndrom

1957 beschrieben der Chirurg May und der Pathologe Thurner die Formation einer spornartigen Neubildung im Lumen der VIC, in dem Bereich, in dem die AIC sie überkreuzt (31). Durch die chronische Pulsation der Arterie wird Druck auf die Vene ausgeübt, die an ihrer Rückseite auf den knöchernen Widerstand des letzten Lumbalwirbels trifft (31). Bei Frauen wird durch den Uterus und die stärkere Lordose in der Lendenwirbelsäule zusätzlicher Druck ausgeübt (31). Die Intima wird zur Proliferation angeregt und es bilden sich Sporne, die wie ein Segel in das Lumen der Vene hineinragen (31). Dies führt zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses über die VIC herzwärts, wodurch die Entstehung von Thromben begünstigt wird (32). Das May-Thurner-Syndrom führt jedoch meist erst in Kombination mit anderer Thrombose begünstigenden Faktoren zur Thrombusbildung (32). Die Prävalenz ist unklar, da davon auszugehen ist, dass viele Betroffene keine Beschwerden haben (33). 24 % untersuchter asymptomatischer Personen wiesen eine Lumeneinengung von > 50 % auf, die VIC der Frauen war durchschnittlich stärker verengt (33). In ausgeprägten Fällen hat das May-Thurner Syndrome durchaus klinische Relevanz und wird bei 18 – 49 % der Patienten mit akuter TVT festgestellt (34).

Frühere Thrombose

Eine stattgehabte Thrombose selbst erhöht die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Thrombose (35). Nach einer ersten spontanen Thrombose liegt das jährliche Rezidivrisiko zwischen 5 – 15 % (11). Das Risiko besteht mindestens für 10 Jahre (36). Das höchste Risiko für ein Rezidiv besteht in den ersten 6 - 12 Monaten nach dem Initialereignis (36). Entscheidend ist auch die Lokalisation des vorangegangenen thromboembolischen Ereignisses. Bei einer durchlebten LAE ist es wahrscheinlich, dass im Falle eines Rezidivs, dieses auch als eine LAE auftritt und eine höhere Mortalität hat, als wenn sie einer TVT gefolgt wäre (41 % vs. 25 %). War das Indexereignis eine TVT, sind Rezidive häufiger, ebenfalls meist in Form einer TVT (37).

Geschlechtsspezifische Aspekte

Frauen sind statistisch häufiger von einer TVT betroffen (4). Durch die Einnahme von hormonellen Verhütungsmitteln wie der Pille erhöht sich das Risiko einer TVT unabhängig vom Präparat um mehr als das Zweifache gegenüber Nicht-Verwenden der Pille (38). Je höher die Dosis des Ethinylestradiols, desto höher das relative Risiko einer TVT (38).

Auch eine Schwangerschaft kann das Risiko einer TVT um das 4- bis 5-fache erhöhen (39). Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses ist gegenüber einer Frau außerhalb der Schwangerschaft und des Puerperiums um das 20- bis 80-fache erhöht (40). TVT treten dabei dreimal häufiger auf als eine Lungenembolie. Während die Inzidenz von LAEs in 30 Jahren um mehr als die Hälfte gesunken ist, bleibt die Zahl der TVT unverändert (39). Frauen, die allerdings in der Vergangenheit bereits ein thromboembolisches Ereignis durchlebt haben, haben ein zehnfach höheres Risiko während der Schwangerschaft wieder eine Thrombose zu bekommen (41).

Aktive Krebserkrankung

Eine aktive Krebserkrankung steigert das Risiko einer unprovzierten Thrombose, aber auch das Risiko einer TVT nach einem chirurgischen Eingriff liegt signifikant höher (42). Erschwerend hinzu kommt, dass das Risiko zu versterben im Vergleich zu einer/m Krebspatientin/-en ohne Thrombose verdoppelt wird (43). Das relative Risiko einer/-s Krebspatientin/-en eine Thrombose zu erleiden ist gegenüber der Normalbevölkerung um das 4- bis 7-fache erhöht (44). Etwa 20 - 30 % aller thromboembolischen Erstereignisse lassen sich auf eine vorliegende aktive Krebserkrankung zurückführen (44). Zahlen für das absolute Risiko zeigen in den berücksichtigten Studien eine große Bandbreite zwischen 1 – 8 % (44).

Schwerer Unfall oder große Operation

Große Operationen können ein erhöhtes Thromboserisiko bergen, welches aber nicht für alle Eingriffe gleich hoch ist. Etwa 0,8 % der Patienten/-innen nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen erlitten innerhalb eines gegebenen Zeitraums von 91 Tagen eine TVT, 37 % davon eine zusätzliche LAE (42). Sogenannte Hochrisikoperationen umfassen invasive Neurochirurgie, große Gefäßchirurgische Eingriffe, radikale Zystektomie und Implantation von Hüft-Totalendoprothesen (H-TEP) (42).

Sporadische TVT

Bei einer sporadischen TVT lässt sich keiner der genannten Faktoren als Ursache der Thrombose im tiefen Venensystem benennen, d. h. die Ursache ist ungeklärt. Nach ausreichender Diagnostik und Ausschluss möglicher Ursachen bei einer erstmaligen unprovzierten Thrombose kann diese Ausschlussdiagnose gestellt werden.

Diagnose

Körperliche Untersuchung und klinische Zeichen

Bei der Inspektion kann ein betroffenes Bein mit meist einseitiger schmerzhafter Schwellung (pathologisch, wenn > 1,5 cm Umfangsdifferenz zur nicht betroffenen Seite) und zyanotischer Verfärbung imponieren (45). Die als Umgehungskreisläufe möglicherweise hervortretenden Venen werden als Pratt'sche Warnvenen bezeichnet (45). Das Bein kann sich in der Palpation überwärmt zeigen. Außerdem können sich Druckpunkte im Verlauf der Venen, wie im Bereich der Leiste (Rieler-Zeichen), auf Höhe des Adduktorenkanals, in der Kniebeuge (Tschmarke-Zeichen), im Bereich der Waden und hinter dem medialen Knöchel (Bisgaard-Zeichen) bei TVT als schmerzhaft erweisen (45). Auch das Homans-Zeichen (Schmerzen in der Wade bei Dorsalflexion des Fußes) und Payr-Zeichen (Schmerzen bei Druck auf die Muskulatur an der Plantarseite des Fußes) können als Frühzeichen auf eine mögliche Verlegung der Venen im entsprechenden Bein hinweisen (45). Mit fortschreitender Dauer der Stase entsteht ein Ödem (46). Das Ödem und der Zeitpunkt der Entstehung haben dabei einen prognostischen Charakter: ein frühes Ödem (7 - 30 Tage nach TVT) deutet eher auf das Vorhandensein einer residualen Thrombose denn einer Klappeninsuffizienz hin, während ein spätes Ödem (90 bis 270 Tage nach TVT) eher auf eine Klappeninsuffizienz hinweist (47). Weitere Symptome einer akuten TVT sind Tachykardie und Fieber (48). Wichtig zu beachten ist jedoch, dass durch das Fehlen der genannten Zeichen eine TVT nicht als ausgeschlossen gilt, sondern durch weiteres Vorgehen abgeklärt werden muss.

Vortestwahrscheinlichkeit

Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine TVT vorliegt, kann über den Wells' Score ermittelt werden. Er berücksichtigt verschiedene klinische Symptome und Charakteristika und teilt in „geringe“, „mittlere“ und „hohe Wahrscheinlichkeit“ ein (49).

Klinische Charakteristika	Score
Aktive Krebserkrankung	1
Paralyse, Parese oder kürzliche Immobilisierung der unteren Extremität z. B. durch einen Gipsverband	1
Kürzliche Bettruhe > 3 Tage oder große Operation innerhalb der letzten 4 Wochen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Umfangszunahme auf Höhe der Wade > 3 cm im Vergleich zum nicht betroffenen beschwerdefreien Bein (gemessen 10 cm unterhalb der Tuberositas tibiae)	1

Geschwollenes oberflächliches Venensystem (abzugrenzen von Varizen)	1
Eindrückbare Ödeme	1
Alternative Diagnosen ähnlich wahrscheinlich oder wahrscheinlicher als eine tiefe Venenthrombose	-2

Maximal erreichbarer Score: 8. Geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT ≤ 0 , mittlere Wahrscheinlichkeit: 1 - 2, hohe Wahrscheinlichkeit ≥ 3 . Positiver Wells' Score ≥ 2 , negativer Wells' score < 2

Tabelle 3: Wells Score zur Ermittlung der Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT, modifiziert nach Karmacharya RM et al. (49)

Die Einbindung des Scores in ein Schema zur klinischen Vorgehensweise ist in Abbildung 2 dargestellt (50).

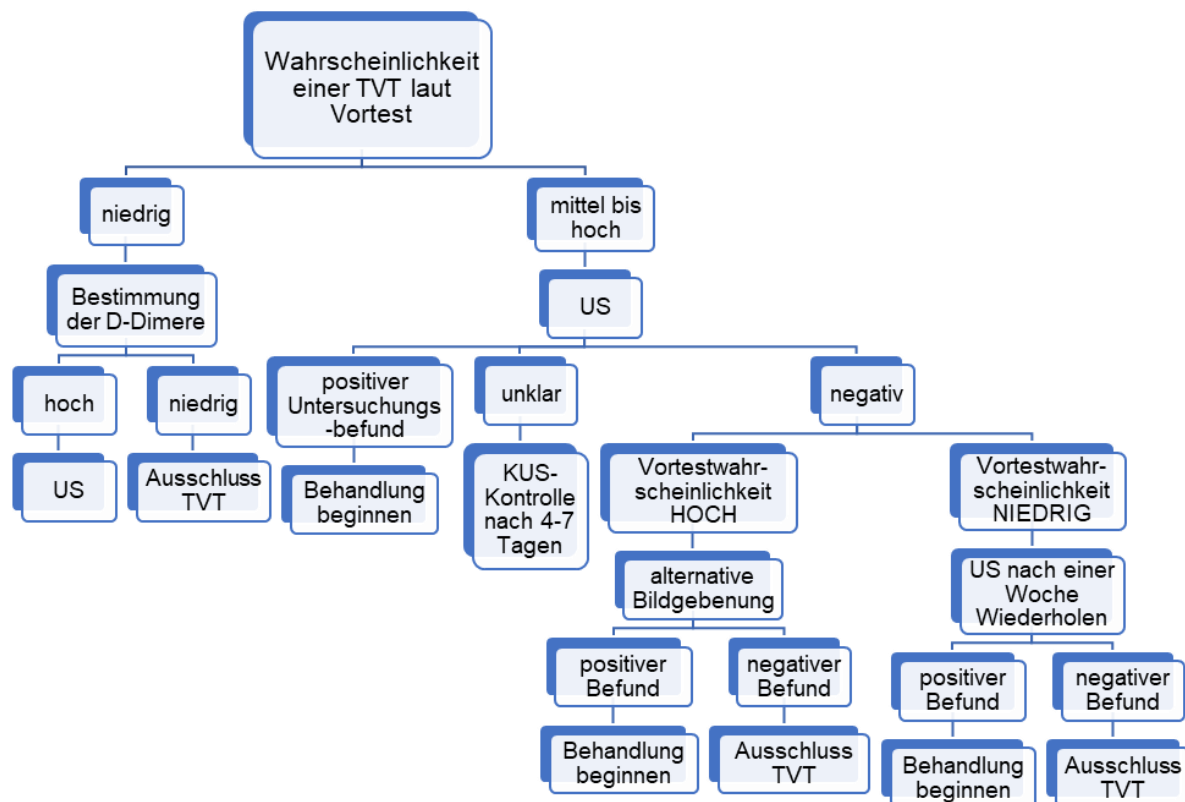


Abbildung 2: Ablaufschema bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose; modifiziert nach Wells PS et al. und der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und Gesellschaft für Gefäßmedizin (51; 50). TVT= tiefe Venenthrombose, US = Ultraschall.

Laboruntersuchungen

D-Dimere sind das Endprodukt, welches beim Abbau der quervernetzten Fibrinpolymere entsteht. Physiologische Ursachen für eine D-Dimererhöhung sind z.B. Rauchen, Schwangerschaft oder postoperatives Setting. Pathologische Ursachen sind vielfältig, möglich sind u.a. Trauma, Infektion, chronisch entzündliche Erkrankungen, Krebserkrankung, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz und arterielle oder venöse Thromboembolien (52). Auch Thrombusalter

oder Level der fibrinolytischen Aktivität können den D-Dimerspiegel beeinflussen (52). Durch viele Variablen ist die D-Dimerbestimmung nicht zur Bestätigung des Vorliegens einer TVT oder einer LAE geeignet, hat sich jedoch bei hoher Sensitivität und hohem negativ prädiktiven Wert als Ausschlussverfahren bei niedriger Wahrscheinlichkeit aufgrund der Untersuchung von klinischen Parametern als zuverlässig erwiesen (51; 53; 50).

D-Dimere können, wenn sie nach Therapieende erhöht sind, einen Hinweis auf ein höheres Rezidivrisiko liefern (54). Ein normaler D-Dimerwert schließt ein Thromboserezidiv jedoch nicht aus (55).

Bildgebende Verfahren

Ultraschall

Der Kompressionsultraschall (KUS) wird als primäre Bildgebung bei Verdacht auf eine Venenthrombose eingesetzt (51). Eine vollständige Komprimierbarkeit der femoralen oder poplitealen Venen schließt mit einer nahezu 100%igen Sensitivität und Spezifität, sowie Interobserver-Reliabilität das Vorliegen einer hohen Thrombose aus (51; 56). Weitere Hinweise auf eine Stenose > 50 % sind ein Geschwindigkeitsverhältnis von prä- zu poststenotisch von 2,5 entsprechend einer Druckdifferenz von 3 mmHg (57). Eine aufgehobene oder verringerte Atemmodulation des Gefäßdurchmessers der V. femoralis communis spricht für eine Verlegung der proximal davon gelegenen Beckenstrombahn (51). Für Darstellung der Gefäße oberhalb des Leistenbandes, also der VIC und VIE, wird die farbkodierte Duplexsonografie (FKDS) verwendet (51).

Die Ultraschalluntersuchung birgt jedoch mögliche Nachteile. Bei adipösen Patienten/-innen, bei Ödemen oder nicht intakter oder verdickter Haut kann sie mit geringerer Aussagekraft verbunden sein (51). Außerdem ist sie nicht in der Lage isolierte Thrombosen der Iliakalvenen zu detektieren (56). Thrombosen in den Venen des Unterschenkels werden in nahezu Zweidrittel der Fälle übersehen (56). In den o.g. Fällen können ergänzende bildgebende Verfahren notwendig sein.

Impedanzplethysmographie

Bei der Impedanzplethysmographie (IP) handelt es sich um ein nicht invasives diagnostisches Verfahren bei V. a. eine TVT (58). Impedanz ist der Widerstand, der berechnet werden kann, wenn Strom in einen biologischen Leiter, wie zum Beispiel einem Bein, fließt (59). Bei Blutvolumenzunahme sinkt die Impedanz (59). Eine pathologische

Impedanzkurve bei TVT und PTS zeichnet sich durch eine niedrigere Impedanz zu Beginn und eine flachere Ausstromkurve aus (59).

In den Leitlinien ist die IP nicht Teil des diagnostischen Prozederes bei Verdacht auf eine TVT, nicht zuletzt, weil durch die Möglichkeit des Kompressionsultraschalls und der farbkodierten Dopplersonografie bereits einfache, gut verfügbare und validierte Instrumente zur Detektion bzw. Ausschluss TVT vorliegen.

Venenverschlussplethysmographie (VVP)

Die Venenverschlussplethysmographie (VVP) ist eine weitere nicht invasive Untersuchung bei Patienten/-innen mit V. a. TVT und Z. n. TVT. Bei Vorliegen einer Phlegmasia coerulea dolens darf eine VVP nicht durchgeführt werden (60).

Die Messung ist durchzuführen an/-m liegender/-n Patientin/-en (61). Durch eine Schaumstoffauflage am Ende der Liege, auf der die/der Patient/-in seine Fersen ablegt, sind die Beine in eine Position oberhalb der Herzhöhe gehoben, Waden und Oberschenkel liegen frei (3). Die Knie der/-s Patientin/-en sind leicht gebeugt gelagert (61). Während der Messung wird die/der Patient/-in dazu aufgefordert sich nicht zu bewegen oder zu sprechen und die Atmung wie gewohnt fortzusetzen (3). Das Prinzip der Messung beruht auf der Unterbrechung des venösen Bluttransportes auf Oberschenkelhöhe durch Anlegen und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette auf etwa 80 mmHg für drei bis fünf Minuten (60). Hierdurch kann eine stauungsbedingte Volumenzunahme am Unterschenkel gemessen werden (60). Bei der konventionellen Messung werden hierzu Sensoren am medialen Unterschenkel angebracht, die mit zirkumferentiellen Dehnungsstreifen gefüllt mit Quecksilber verbunden sind (61). Eine Dehnung der Quecksilberstreifen wird über eine messbare Änderung ihres elektrischen Widerstandes erfasst. (61)

Bei der von uns in der Studie verwendeten neueren Methode hingegen wird statt des Sensors einschließlich Quecksilberdehnungsstreifen eine zweite Manschette auf Wadenhöhe angebracht, die sich während des gesamten Messvorgangs auf konstante 10 mmHg aufpumpt.

Nach Ablauf der drei Minuten wird der venöse Abstrom noch für weitere 45 s aufgezeichnet und dann automatisch ausgewertet.

In der Messung werden drei wichtige Parameter ermittelt: die venöse Kapazität, der venöse Abstrom und arterielle Einstrom (3). Die venöse Kapazität ist die Menge an Blut, die das venöse Gefäßsystem nach Blockade des Abtransportes durch die Manschette innerhalb der Stauungszeit aufzunehmen vermag (61). Sie wird angegeben in ml/100 ml

bzw. ml %. Es wird davon ausgegangen, dass 100 ml gesundes Gewebe normalerweise in der Lage ist 3 - 6 ml aufzunehmen (62). Sowohl Werte < 3 ml % als auch Werte > 6 ml % sind als pathologisch zu werten (62). Durch das schlagartige Ablassen des Druckes kann der zweite Parameter, der venöse Abstrom, ermittelt werden. Hierbei handelt es sich um die durchschnittliche Abnahme des Beinumfangs in den ersten 3 s nach Stauungsende (3). Dieser Wert wird dann auf 100 ml Gewebe und auf die Zeitspanne einer Minute umgerechnet angegeben in ml/100 ml/min bzw. auch hier ml/ml %/min. Norm sind Werte zwischen 30 und 60 ml (62). Niedrige Werte sind Hinweis auf ein Hindernis in der Abstrombahn wie ein Thrombus (60), ein erhöhter Wert kombiniert mit einer erhöhten venösen Kapazität hingegen spricht für eine Varikosis (61). Der dritte wichtige Messwert der VVP ist der arterielle Einstrom, der auch arterielle Ruhedurchblutung genannt wird (61). Er ist ein Maß für die einströmende Blutmenge pro Zeiteinheit (61). Sie berechnet sich aus der Steigung des Graphen in den ersten fünf Sekunden nach Stauungsbeginn (61). Ein Graph mit geringerer Steigung kann ein Hinweis auf eine möglicherweise vorliegende periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sein (61). Er wird in der gleichen Einheit wie der venöse Ausstrom angegeben: ml/100 ml/min und liegt physiologisch im Bereich von 2 – 4 ml/100 ml % (62).

Venenfunktionstestung (VFT)

Die VFT ist eine Weiterentwicklung der Photoplethysmographie (PP) (63). Sie kann im Anschluss an eine VVP durchgeführt werden. Hierzu werden der/-m Patientin/-en die Oberschenkelmanschetten entfernt, während die Manschetten an den Unterschenkeln belassen werden. Die/der Patient/-in wechselt von der liegenden Position in eine sitzende Position, wobei beide Füße den Boden fest berühren (63). Nach Starten des Programms für die VFT, pumpt sich die auf Wadenhöhe angelegte Manschette auf 20 mmHg auf. Nach Ablauf eines fünfsekündigen Countdowns hebt und senkt der Patient periodisch die Fußspitzen, wobei die Ferse dabei zu keinem Zeitpunkt den Kontakt zum Boden verliert (Dorsalextension). Nach 15 Sekunden lässt der Druck in der Manschette ab und die Aufzeichnung wird für weitere 45 Sekunden fortgesetzt.

Für die Interpretation der Testergebnisse ist es wichtig zu verstehen, dass durch die aktive Dorsalextension des Fußes die verantwortlichen Muskeln Mm. tibialis anterior, extensor digitorum longus und extensor hallucis longus periodisch kontrahieren (12). Die gegenüberliegenden Muskelgruppen auf der Unterschenkelrückseite werden gleichzeitig passiv gestreckt (12). Die intermuskulären Venen werden so komprimiert und zusätzlich gegen die Membrana interossea cruris als Widerlager gedrückt, sodass das venöse Blut

herzwärts transportiert wird (12). Relevant ist dabei die Intaktheit der Venenklappen, die ein Zurückfließen des Blutes der Schwerkraft folgend in die entgegengesetzte Richtung verhindern (12). Neben den atmungsabhängigen Druckschwankungen im Thorax, die durch Unterdruck das Blut ansaugen und arteriovenösen Kurzschlussverbindungen, ist die Muskelpumpe der wichtigste Faktor im Rücktransport des Blutes aus dem venösen System der Beine (12).

Durch die Dorsalextension nimmt das Blutvolumens im Unterschenkel ab. Nach dem Stopp der aktiven Bewegung füllt sich das venöse System wieder, bis es seinen Ausgangsfüllungszustand erreicht hat. So lassen sich zwei Messwerte bestimmen: die Pumpfunktion in % und die Füllzeit T₀. Normwerte der Pumpfunktion sollten bei > 2 % liegen. Die Füllzeit sollte > 25 Sekunden betragen (60; 63). Ab Zeiten < 25 s spricht man von einer „leichten“, bei < 20 s von einer „mittleren“ und bei < 10 s von einer „schweren hämodynamischen Störung“ (60; 63). Eine verkürzte Füllzeit ist ein Hinweis dafür, dass sich das venöse System nicht ausreichend entleert hat und zu schnell wieder seinen Ausgangszustand erreicht. Damit ist es auch ein Hinweis auf eine unzureichende Venenklappenfunktion, beispielsweise zu finden bei chronisch venöser Insuffizienz und als Folge einer tiefen Venenthrombose bei einem PTS.

Venographie

Venographie oder Phlebographie sind ein kontrastmittelgestütztes invasives Verfahren zur Darstellung der venösen Strombahn mittels Röntgenstrahlung. Die Untersuchung ist verbunden mit einer Strahlenbelastung und birgt die Gefahr der seltenen kontrastmittelinduzierten Allergie, Nierenschädigung oder thrombogenen Reaktion (51; 64). Das Verfahren ist gegenüber der Sonografie bezüglich der Diagnostik einer TVT deutlich in den Hintergrund gerückt (51). Ein Vorteil der Venographie liegt in der Objektivität durch Unabhängigkeit vom Untersucher und übersichtlichen Darstellung der Anatomie (51). Nur bei speziellen Verlaufsformen wie der deszendierenden Thrombose oder der polytopen Thrombose mit simultan entstandenen winzigen Thromben in den Venenklappen multipler Gefäße sowie zur umfassenden Beurteilung der Kollateralkreisläufe besitzt die Phlebografie bei Phlebothrombose noch eine Bedeutung (64; 65).

Computertomographie (CT)- und Magnetresonanz (MR)-Phlebografie

Beide Schnittbildverfahren sind kontrastmittelgestützt und invasiv.

die indirekte CT-Phlebografie ist in Notfallsituationen das bildgebende Mittel der Wahl (51). Eine CT-Phlebografie bei V. a. TVT mit LAE hat eine Sensitivität und Spezifität von ca. 95 % (66). Eine MR-Phlebografie hingegen wird eher zur Planung von elektiven operativen oder interventionellen Eingriffen an den großen Venen von Becken und Abdomen angefertigt (51).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer Beckenvenen- oder weiter aufwärts im Stromgebiet in der Vena cava gelegenen Thrombose, die durch den Ultraschall nicht adäquat eingesehen werden kann, zur genauen Beurteilung der Ausdehnung ein Schnittbildverfahren wie MR - oder CT - Phlebografie sinnvoll ist (67). Durch die Möglichkeit der dreidimensionalen volumetrischen Darstellung des Beckens, des Abdomens und der Beine bietet insbesondere das KM - MRT eine deutlich bessere Auflösung (67), sodass sich endovaskuläre Eingriffe für rekanalisierende Maßnahmen gut planen lassen (51).

Therapieoptionen

Konservativ

Therapeutische Antikoagulation

Nach gesicherter Diagnose einer TVT der unteren Extremität wird sofort mit einer therapeutischen Antikoagulation begonnen (68). So sollen Komplikationen wie eine LAE und zum anderen Folgeschäden wie eine venöse Insuffizienz durch die Schädigung von Venenklappen mit Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms verhindert werden (68).

Zur initialen Antikoagulation zugelassene Präparate sind Medikamente aus der Wirkstoffgruppe der Heparine (fraktioniert und unfraktioniert), Pentasaccharide, direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Initialtherapie

Heparine

Die Subkutangabe einer festen Dosis von NMH bestätigt sich als sicherere und effektivere Maßnahme zur initialen Behandlung einer Thromboembolie als UFH in Bezug auf Blutungskomplikationen und thrombotische Folgeereignisse sowie Todesfälle (69; 70). Durch längere HWZ (18 h bei subkutaner Injektion) und größere Bioverfügbarkeit ist eine einmal tägliche Applikation ausreichend, um den Wirkstoffspiegel aufrecht zu erhalten (71; 70; 72; 73).

Die Anwendung von UFH ist heute beschränkt auf Patienten/-innen mit schwerer Störung der Nierenfunktion und interventionelle Maßnahmen (68). Die Verabreichung erfolgt gewichtsorientiert wiederholt subkutan oder durch eine kontinuierliche intravenöse Applikation unter aktivierter Thromboplastinzeit (aPTT) -Kontrolle (74). Durch das Fehlen der höhermolekularen Anteile wird durch NMH überwiegend Faktor Xa gehemmt. Eine Therapiekontrolle kann, wenn notwendig, über Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität im Serum erfolgen (75). Proximale TVTs lassen sich mit NMH sicher und effektiv ambulant behandeln (76; 77).

Das Risiko des Auftretens der unerwünschten heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) ist unter NMH-Gabe geringer (80). Dem Thrombozytenabfall liegt hier eine autoimmunologische, dosisunabhängige Bildung von IgG-Antikörpern gegen den Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 mit einer Reduktion der Plättchenzahl um mehr als 30 % bzw. unter 100.000 innerhalb von 5 - 10 Tagen nach Therapiebeginn zu Grunde (80). Die Patienten/-innen sind dabei weniger durch Blutungen (< 5 % (72)), sondern durch die bei Thrombozytopenie auftretenden venösen und arteriellen Thromboembolien lebensbedrohlich gefährdet (73).

DOAK

Von den eingangs erwähnten DOAK sind Rivaroxaban 30 mg/d aufgeteilt auf zwei Einzeldosen für 21 Tage und Apixaban 20 mg/d aufgeteilt auf zwei Einzeldosen für sieben Tage zur initialen Therapie zugelassen (68).

Die Dauer der therapeutischen Antikoagulation richtet sich nach der Zulassung der verwendeten Medikamente bzw. des verwendeten Medikaments.

VKA

Phenprocoumon und Warfarin sind in Dosierungen von 6 mg/d bzw. 2,5 – 5 mg/d zur initialen Antikoagulation zugelassen, benötigen jedoch die parallele Gabe von NMH, UFH oder Fondaparinux bis ein INR von ≥ 2 erreicht ist (siehe Kapitel Erhaltungstherapie) (68).

Erhaltungstherapie

Der akuten Phase der Antikoagulation schließt sich eine 3 – 6-monatige Erhaltungstherapie an (68). So soll frühen thrombotischen Rezidiven in Form einer TVT oder einer LAE vorgebeugt werden (68). Mittel der Wahl sind dabei VKA (68). Die Patienten/-innen werden medikamentös so eingestellt, dass eine Verlängerung der Prothrombinzeit erreicht wird, dargestellt mit dem International Normalized Ratio (INR)-

Wert von 2 bis 3 (68). Bei diesem Wert besteht ein Mittelmaß zwischen Verhinderung thromboembolischer Ereignisrezidive und Blutungsrisiko (11).

Neben den VKA gibt es eine Gruppe von neueren Medikamenten: die direkten oralen Antikoagulanzen. Für die Erhaltungstherapie zugelassen sind Rivaroxaban, Dabigatran, Edoxaban und Apixaban (68). Im Vergleich zu VKA treten unter NOAK-Therapie 10 % (78) bzw. 12 % (79) weniger Thromboserezidive, 39 % (78) bzw. 40 % (79) weniger große Blutungen, sowie signifikant weniger tödliche, klinisch bedeutsame oder intrakranielle Blutungen. Sie haben eine vergleichbare Wirkeffektivität wie die VKA bei geringeren Komplikationsinzidenzen (78). DOAKS haben wesentliche Vorteile: die Einnahme erfolgt oral, Laborkontrollen sind nicht notwendig, die HWZ ist kurz, sodass ein Absetzen kurzfristig zu einer geplanten Operation sicher möglich ist (80).

Nach Ablauf eines Zeitraums von 3 - 6 Monaten muss individuell über ein Fortsetzen der Therapie entschieden werden (68). Bei Fortbestehen bestimmter Risikofaktoren wie eine aktive Krebserkrankungen, APS, genetische Thrombophilien oder mehr als eine spontane Thrombose ist eine Antikoagulationstherapie in der Regel weiterhin indiziert (11; 81; 68). Bei ausgedehntem Befund, proximaler Lokalisation, einhergehender LAE und unklarer Thromboseursache wird das Rezidivrisiko ebenfalls hoch eingeschätzt (37). Bei geringem bzw. vertretbarem Blutungsrisiko, vorhandenem Residualthrombus 3 Monate nach dem Initialereignis (82), erhöhten D-Dimeren nach Therapieende (54) (55) und männlichem Geschlecht (83) Befürwortung durch die/den Patienten/-innen (68), wird die Erhaltungstherapie meist verlängert. Ob durch eine Langzeittherapie Morbidität und Mortalität sinken ist noch unklar (11).

Kompressionstherapie

Das frühzeitige, konsequente Tragen von Kompressionsstrümpfen wird für das betroffene Bein empfohlen, da sich die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms durch Wadenkompressionsstrümpfe mit einem Andruck von 30 – 40 mmHg auf Knöchelhöhe um etwa die Hälfte reduzieren lässt (84; 85). Außerdem ließ sich beobachten, dass Schmerz und Schwellung durch das Tragen von Kompressionsstrümpfen in Kombination mit Bewegung deutlich schneller abnahmen (86). Bei distalen Ödemen sind Wadenkompressionsstrümpfe der Klasse II (23 – 32 mmHg) ausreichend (68). Nach 3 bis 6 Monaten und anschließend in halbjährlichen bis jährlichen Abstand sollte die Notwendigkeit des Fortsetzens einer Kompressionstherapie evaluiert werden (68).

Fibrinolyse

Über eine Aktivierung der Vorstufe Plasminogen entsteht Plasmin, welches in der Lage ist Fibrin zu spalten (siehe Abbildung 1). Fibrinolytika wie Reteplase und Alteplase als rekombinante Plasminogenaktivatoren (rtPA) greifen an diesem Mechanismus an und unterstützen so die körpereigene fibrinolytische Aktivität (80). Parallel zur Lyse-Therapie erfolgt immer die Hoch-Dosis-Heparinisierung (72). Alteplase zeigt durch die bevorzugte proteolytische Aktivierung von an Fibrin gebundenem Plasminogen ein selektierendes Verhalten und beschränkt so die fibrinolytische Aktivität auf thrombotische Geschehen (72). Fibrinolyse verringert signifikant die Inzidenz des Auftretens des PTS, steigert aber auch signifikant die Inzidenz von Blutungskomplikationen (87) mit einer Letalität von 1 – 2 % (72). Die Nebenwirkungen sowie die Kontraindikationen sind zahlreich (81; 80; 72). Dies beschränkt die Anwendbarkeit und macht eine ausführliche Selektion und Aufklärung der/-s Patienten/-in unabdingbar. In 10 - 20 % der Fälle wird außerdem eine Reokklusion des Gefäßes beobachtet, meist zurückzuführen auf eine unvollständige Lyse und eine zu geringe parallele Gabe von Antikoagulanzen (72). Eine Fibrinolyse erfordert eine stationäre Unterbringung, da alle 8 Stunden eine Kontrolle der aPTT und des Fibrinogenspiegels erfolgen muss (72). Die Anwendung von Fibrinolytika sollte ausschließlich auf Patienten/-innen mit schwerer Thrombose, die die betroffene Extremität vital gefährdet und junge Patienten/-innen mit ausgedehnter Thrombose der proximalen Bein- und Beckenstrombahn beschränkt sein (11). Insbesondere bei diesen ausgedehnte iliofemorale Thrombosen hat sich in den letzten Jahren in Abgrenzung zur systemischen Lyse die Anwendung der Katheter-gesteuerten Thrombolyse (CDT) als ein Zweig der lokalen Fibrinolyse weiterentwickelt (87). Systemische Applikation der lytischen Medikamente birgt ein signifikant höheres Blutungsrisiko, weshalb ihr andere Verfahren der lokalen Lyse vorzuziehen sind (88).

Operativ und Interventionell

Die operativen und interventionellen Maßnahmen verfolgen die möglichst schnelle und vollständige Beseitigung des Thrombus und Wiederherstellung der physiologischen venösen Strömungsverhältnisse, um Symptome zu lindern und die Inzidenz und die Ausprägung eines postthrombotischen Syndroms zu reduzieren. Zur Verfügung stehen die venöse Thrombektomie, offen oder interventionell, katheter-gesteuerte Lyse und Thrombektomie sowie eine Kombination von Thrombektomie und Thrombolyse.

Patienten/-innen mit einer proximalen Venenthrombose mit Beteiligung der VP und weiter proximaler Venenabschnitte bis zur VCI, die eine interventionelle Therapie erhielten,

entwickelten außerdem weniger Thromboserezidive und 8 – mal seltener ein PTS (89). Im Sonderfall der Phlegmasia coerulea dolens wird zum Extremitätenerhalt immer eine rekanalisierende Maßnahme empfohlen (90).

Katheter-gesteuerte Thrombolyse (CDT)

Bei einer CDT wird mit Hilfe eines Katheters das Fibrinolytikum am Ort des thrombotischen Geschehens appliziert, um so im Gegensatz zur systemischen Lyse eine gezielte, lokale Fibrinolyse zu bewirken. Unabhängig von der genauen Methode löst jede Art von Thrombolyse den Thrombus häufiger vollständig und besser als Antikoagulation allein, die venöse Durchgängigkeit ist verbessert und es treten signifikant weniger PTS auf (91). Zwar ist das Risiko von Blutungskomplikationen 2,2-fach unter Thrombolyse erhöht, jedoch scheinen strenge Einschlusskriterien in neueren Studien die Inzidenz von Blutungen zu verringern (91).

Das Risiko eines PTS ließ sich um 14,4 % gegenüber der alleinigen Antikoagulation senken, die Rate durchgängiger Venen lag 18,5 % höher (92) und in Bezug auf Funktionalität der Venen (venöser Ausstrom und venöser Reflux) und Lyseergebnis zeigte sich eine Überlegenheit der interventionellen Therapie (93). Es gibt jedoch auch gegenteilige Ergebnisse, die keinen signifikanten Vorteil einer katheter-gesteuerten Lyse gegenüber Antikoagulation in Bezug auf die PTS Inzidenz erkennen lassen, bei gesteigerter Blutungsgefahr (94).

Die Katheter-gesteuerte Thrombolyse sollte also besonders bei Patienten/-innen mit hoch-proximaler Thrombose im iliofemorale Bereich, mit niedrigem Blutungsrisiko und wenigen Komorbiditäten aufgrund der insgesamt vielversprechenden positiven Langzeitergebnisse in Betracht gezogen werden.

Ultraschall-gestützte Katheter-gesteuerte Lyse

Die Katheter-gesteuerte Lyse kann durch die zusätzliche endoluminale Applikation von Ultraschallwellen erweitert werden (Ultraschall-assistierte Thrombolyse, UACDT). Verwendet wird dabei das EKOS EkoSonic Endovascular® System (EKOS Corporation, Bothell, WA, USA). Zur Durchführung wird die VP unter Ultraschallkontrolle mit einer 6 Fr (French) messenden Schleuse katheterisiert (95). Über das Lumen einer 21 G (Gauge) Kanüliernadel wird ein Führungsdraht in das Gefäß eingeführt (95). Durch KM-Injektion wird mittels aufsteigender Venografie die Anatomie der Beinvenen bis zur Okklusion dargestellt. Bei dem EKOS-Katheter handelt es sich um einen multiluminalen 5,4 Fr Katheter, welcher einen entfernbaren US-Kern und eine Kontrolleinheit enthält (95). Der

EKOS-Katheter wird über einen Führungsdraht so weit vorgeschoben, dass die therapeutische Zone (6 bis 50 cm) den Thrombus vollständig abdeckt (95). Der Draht wird bei korrekter Position durch den US-Kern ausgetauscht, welcher in 1 cm Abständen US-Transduktionselemente trägt (95). Über den Medikamentenkatheter wird nach einer Bolusgabe von 5 mg eine kontinuierliche Infusion (0,02 mg/kgKG/h) des fibrinolytischen Medikaments (Alteplase, Actilyse Böhlinger Ingelheim GmbH, Deutschland) in den Thrombus injiziert (95). Gleichzeitig sendet der US-Kern mit kontinuierlicher Frequenz US-Wellen aus, die die Permeabilität des Thrombus gegenüber den lytischen Medikamenten erhöhen soll. Die Kontrolleinheit misst Temperatur und die Energie in der Infusionszone und passt die Wattzahl zur optimalen Lyse automatisch an (95). Die Klinik für Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin hat einen klinikinternen Standard, nach dem die EKOS-Therapie erfolgt. Demnach erfolgt nach der Abnahme eines Aufnahmelabors mit Fibrinogen und PTT eine zeitnahe CT- oder MR-Angiographie. Nach Auswertung der Bilder der Schnittbildgebung wird die/der Patient/-in im Operationssaal bzw. von den interventionellen Radiologen in Empfang genommen. Nachdem der Katheter wie oben beschrieben platziert worden ist, wird nach einer initialen Bolusgabe von 5 mg rtPA über das „drug“-Lumen eine kontinuierliche Laufrate von 5 ml/h = 0,5 mg/h eingestellt, während gleichzeitig über das „Coolant“-Lumen mit einer Laufrate von 35 ml/h 0,9 %-ige Kochsalzlösung zur Kühlung appliziert wird. Über einen peripheren Zugang werden 400 I.E./h UFH mit einem Ziel-PTT von 40 – 50 s verabreicht. Die/der Patient/-in wird anschließend auf die HINU (high-intensive nursing unit) verlegt, wo erneut Fibrinogen und PTT bestimmt werden. Die Gerinnungsparameter werden alle 4 Stunden kontrolliert. Falls Fibrinogen < 1 g/l liegen sollte, wird die Lyse um 0,25 mg/h reduziert und Fibrinogen oder FFP substituiert. Sollte Fibrinogen noch nicht unter die genannte Schwelle gesunken sein, so kann die Laufrate der Lyse um max. 1 mg/h gesteigert werden. Am nächsten Tag wird der Thrombus mittels erneuter Bildgebung auf Thrombusregredienz und die weiterhin korrekte Platzierung des Katheters überprüft. Zeigt sich eine zufriedenstellende Wiederherstellungssituation des zuvor obstruierten Gefäßlumens oder ist die maximale Liegedauer des Katheters von 48h überschritten, wird der Katheter entfernt. Die Punktionsstelle wird mit einem Kompressionsverband versorgt.

Bei der EKOS-Lyse handelt es sich wie bei der CDT um eine effektive und sichere Option zur Behandlung einer TVT, die eine suffiziente Lyse erbringt und keine Gefahr von thrombotischen Ereignissen in Form einer LAE (96) (97). Der Erfolg der Lyse hängt aber

wesentlich davon ab, dass eine residuale Stenose durch Angioplastie und Stentimplantation versorgt wird (97).

Perkutane transluminale (Ballon-)Angioplastie (PTA) und Stent

Liegt der Thrombose eine Obstruktion von außen oder ein intraluminales Strömungshindernis zu Grunde, sodass auch nach Auflösung oder Entfernung des Thrombus weiterhin eine Einengung des Lumens gegeben ist, muss die suffiziente venösen Drainage durch Stentimplantation gesichert werden. Es gibt explizit auf die Physiologie und Anatomie des venösen Systems ausgerichtete Stentmodelle (98). Venöse Stents müssen durch den niedrigeren Blutdruck im venösen Schenkel eine höhere radiale Ridigität besitzen als arterielle Stents und gleichzeitig genug Flexibilität gewährleisten, um sich bei dem physiologischen Prozess der Vasokonstriktion und -dilatation als Steuerungselement des Blutvolumens dynamisch mitbewegen zu können (99). Am ehesten sind hierzu geflochtene Modelle geeignet (99).

Bevor ein Stent eingesetzt werden kann, ist es in manchen Fällen notwendig, das Gefäßlumen zunächst durch das Aufblasen eines Ballons aufzuweiten (perkutane transluminale Ballonangioplastie = PTA) (98).

Komplikationen und Spätfolgen der TVT

Venöse Insuffizienz

Beobachtungen zeigten, dass sich eine Insuffizienz der Venenklappen nicht nur im ehemals thrombosierten Bereich der Venen ausbildete, sondern auch in Segmenten, die nicht thrombosiert waren, sowie in Bereichen, die nach der Rekanalisation zunächst gesunde Venenklappen aufwiesen (47). Klinische Zeichen einer Chronifizierung sind irreversible Ödeme, eine Dilatation von Venen am medialen und lateralen Fußrand (Corona phlebectatica paraplantaris) und Veränderungen des Bindegewebes (Atrophie blanche, Stauungsdermatitis, Lipodermatosklerose, braun-gelbliche Hyperpigmentierung). Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu einer Ulkusbildung (ulcus cruris venosum) kommen, welches nur schwer heilt.

Postthrombotisches Syndrom

Eine Sonderform der chronischen venösen Insuffizienz (CVI) stellt die sekundäre Varikosis dar, wozu auch das postthrombotische Syndrom (PTS) zählt. Die Symptome einer PTS entsprechen im Wesentlichen denen einer venösen Insuffizienz. Aus Ödementstehung und gestörter Mikrozirkulation resultiert eine minderversorgte und leicht

verletzliche Haut, die bereits bei Mikrotraumen zu Wunden neigt (100). Eine Langzeituntersuchung von Patienten/-innen mit einer akuten TVT zeigte unter anderem eine starke Korrelation zwischen einer erneuten Thrombose der ipsilateralen unteren Extremität und dem Risiko der Entwicklung eines PTS mit einem Hazard-Ratio von 6,4 (35). Signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTS sind unter anderem eine Lokalisation der ursprünglichen Thrombose im iliofemorale Strömungsgebiet, hier liegt die kumulative Inzidenz eines PTS bei bis zu 47 % nach 2 Jahren (101), ein BMI > 35 kg/m², mindestens eine bekannte Gerinnungsstörung, Immobilisierung, eine vollständige Verlegung der venösen Strömungsbahn in der Ultraschalluntersuchung und eine Inkonsequenz im Tragen der Kompressionsstrümpfe (102).

Villalta-Prandoni-Skala

Bei dem Villalta-Score (siehe Anhang, Abbildung 4) handelt es sich um einen häufig verwendeten Score, durch den das Vorhandensein eines PTS durch eine einmalige Beurteilung der/s Patientin/-en festgestellt werden kann (103). Sie erfragt fünf subjektive Symptome (Schmerzen, Schweregefühl, Parästhesien, Pruritus und Krämpfe), sowie sechs objektive klinische Kriterien (prätibiale Ödeme, Induration, Hyperpigmentierung, Erythem, Varizen, Wadendruckschmerz) in den Schweregraden „keine“, „mild“, „moderat“ und „schwer“, wobei die vergebene Punktzahl höher ist, je höher der Schweregrad des jeweils erfragten Kriteriums. Die Punkte werden zu einem Scorewert zusammengefasst und die Patienten den entsprechenden Subgruppen „kein PTS“, „mildes PTS“, „moderates PTS“ und „schweres PTS“ zugeordnet (103). Bei der Anwendung des Tests ließen sich valide, konsistente Ergebnisse erzielen (104).

Veines-Sym/QoL-Score

Der VEINES-Sym/QoL (venous insufficiency epidemiological and economic studies – Symptoms/Quality of Life) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, welcher 2005 von einem kanadischen Team rund um Susan R. Kahn anlässlich eines fehlenden venenspezifischen Erfassungsinstrumentes entwickelt worden ist (105). Orientiert hat man sich bei diesem Prozess am Inhalt und Format des SF-36 (Short Form-36), der krankheitsunspezifisch der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient. Der VEINES-Sym/QoL umfasst insgesamt 26 Items und teilt sich in den VEINES-Sym und den VEINES-QoL auf. VEINES-Sym beinhaltet 10, VEINES-QoL 15 Items. Ein Item (Frage 2), welches sich damit beschäftigt zu welchem Zeitpunkt die Schmerzen am intensivsten sind, wird nicht in den Summenscore einbezogen und hat nur informativen

Charakter für epidemiologische Studien. Die 10 Items des VEINES-Sym umfassen 9 verschiedene Symptome (Schweregefühl, Schmerzen, Schwellung, nächtliche Krämpfe, Hitzegefühl, Unruhe/Wippen, Pochen, Jucken, Kribbelgefühl), dessen Häufigkeit in einer 6-Punkte Likert-Skala in den Steigerungen „Jeden Tag“ bis „nie“ angegeben werden (Frage 1) und ein Item, welches die Stärke von Schmerzen mittels 5-Punkte Likert-Skala „ich hatte keine Schmerzen“ bis „sehr stark“ erfragt (Frage 7). VEINES-QoL umfasst 15 Items und beschäftigt sich mit der Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten, der Arbeit und des Soziallebens durch eine chronische Erkrankung der Venen (Frage 4, 5, 6) und dem Einfluss auf die Psyche und das Wohlbefinden durch Sorgen und Ängste (Frage 8). Er beinhaltet außerdem noch eine Frage nach der Einschätzung der eigenen Situation im Vergleich zu vor einem Jahr (Frage 3). Genau wie bei dem SF-36 sollen alle Items unter Betrachtung des Zeitraums der letzten 4 Wochen beantwortet werden (106), (105).

Psychometrische Tests bestätigten die Reliabilität, Validität und Anpassungsfähigkeit des Tests gegenüber Veränderungen im klinischen Status der/s Patientin/-en (106). Er eignet sich somit als zuverlässiges Instrument für Bestandsaufnahmen und Verlaufskontrollen der Lebensqualität speziell einer/-s Patientin/-en mit tiefer Venenthrombose (106).

5. Methoden

Unsere Studie ist eine retrospektive Fallanalyse aller Patienten/-innen, die zwischen 2015 und 2019 in der Klinik für Gefäßchirurgie des Charité Campus Benjamin Franklin auf Grund einer Thrombose des tiefen Venensystems der unteren Extremität und/oder V. cava inferior oder eines PTS nach abgelaufener Thrombose operativ und/oder interventionell behandelt worden sind. Die Patienten/-innen wurden routinemäßig im Rahmen der Gefäßsprechstunde in der Ambulanz der Klinik für Gefäßchirurgie nachuntersucht und es wurde auch die Lebensqualität mittels VEINES-Sym/QoL erfasst. Ziel ist es, die Langzeitergebnisse der Patienten/-innen unter dem Gesichtspunkt der Lebensqualität und des Vorhandenseins eines PTS zu erfassen und mit objektiven Messdaten aus VVP und VFT abzugleichen.

Patienten/-innen

Das Ethikvotum (Nr. EA1/232/21) zur Auswertung der Daten aus der klinischen Nachsorge liegt vor. Die Datenerfassung erfolgte durch Auswertung des an der Charité Universitätsmedizin verwendeten klinikinternen Dokumentationssystems SAP der Firma

SAP SE, Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung Societas Europaea (Europäische Gesellschaft) gegründet 1972 mit Stammsitz Walldorf, Germany (107). Nach retrospektiver Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde unter dem Diagnoseschlüssel TVT, PTS und PTA/Stent bzw. EKOS-Lyse eine 43 Patienten/-innen umfassende Liste für den Zeitraum erstellt. Diese Einschlusskriterien waren die gesicherte Diagnose einer Thrombose im tiefen Venensystem der Beine und/oder des Beckens, mit und ohne Beteiligung der V. cava inferior, die eine Operation oder einen interventionellen Eingriff als therapeutische Maßnahme nach sich zog. Zu den Eingriffen zählen die perkutane transluminale (Ballon-)Angioplastie (PTA) mit und ohne Stenteinlage, die Katheter-assistierte ultraschallgestützte lokale Lyse mittels EKOS™-System sowie operative Eingriffe wie Thrombektomie in ihrer konventionellen Form durch Eröffnung des Gefäßes oder mit Hilfe des Angiojet™-Systems auch endovaskulär und Anlage von Veneninterponaten. Von den ursprünglichen 43 Patienten/-innen war im Follow-up ein/-e Patient/-in verstorben, ein/-e Patient/-in hat im Nachuntersuchungszeitraum eine weitere OP erhalten, wodurch keine Langzeitdaten der vorherigen OP mehr gewonnen werden konnten; zwei Patienten/-innen haben Ihren Hauptwohnsitz aktuell im Ausland oder außerhalb des Raumes Berlin-Brandenburg ohne Anreisemöglichkeit, weitere zwei Patienten befanden sich in einer Pflegeeinrichtung, zwei Patienten hatten zwar die Diagnose einer tiefen Venenthrombose, jedoch der oberen Extremität und 7 Patienten/-innen erschienen nicht zu den Kontrollterminen. Daraus ergibt sich eine letztendliche Studienpopulation von 28 Patienten/-innen, davon 13 Frauen und 15 Männer (siehe Abbildung 5).

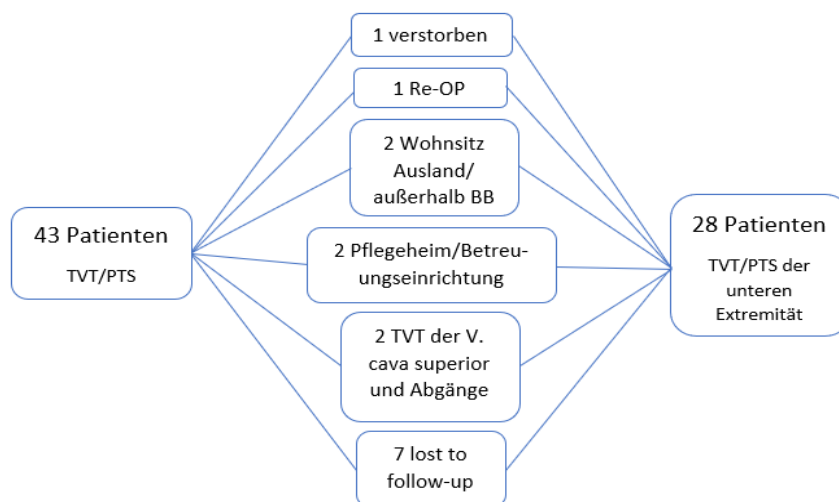


Abbildung 5: Studienpopulation.

PTS = Postthrombotisches Syndrom, V. = Vena, Re-OP = Revisions-Operation, BB = Berlin-Brandenburg, TVT = tiefe Venenthrombose.

Follow up

Es wurden die Nachuntersuchungen aus dem Jahr 2019 ausgewertet. Diese umfassen die aktuelle Anamnese mit einem Fokus auf genauen Angaben zu der therapierten Thrombose einschließlich Beginn der Beschwerden, aktuellen Beschwerden und ihrer Art und ihrem Umfang, Vorerkrankungen sowie allgemeine und insbesondere spezifische Risikofaktoren, die eine Thrombose begünstigen. Weiter wurden der Villalta-Score zur Abklärung eines PTS sowie der VEINES-Sym/QoL als Fragebogen zur Erfassung der venenspezifischen Lebensqualität ausgewertet. Der zweite Teil betrifft die Auswertung der routinemäßigen apparativen Diagnostik, welche VVP und VFT unter Nutzung der Angio-Experience Software (SYCO Medizin- und Datentechnikanlagen GmbH, Hultschiner Damm 24, 12623 Berlin) umfasst.

Abklärung eines Postthrombotisches Syndrom (PTS)

Zur Feststellung und Schweregradeinteilung eines PTS wurde die Villalta-Prandoni-Skala verwendet (siehe Anhang, Abbildung 3). Bei einer Punktzahl < 5 liegt kein PTS vor. 5 - 9 Punkte sprechen für eine milde, 10 - 14 Punkte für eine moderate Ausprägung des Krankheitsbildes und bei mehr als 15 Punkten oder einem Ulcus cruris venosum ist von einem schweren PTS auszugehen.

Bewertung der Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der VEINES-Sym/QoL aus der Nachuntersuchung ausgewertet.

Apparative Diagnostik

Alle Patienten/-innen erhielten in den routinemäßigen Nachuntersuchungen eine non-invasive phlebologische Funktionsuntersuchung.

Die Messungen der VVP und VFT werden in der Ambulanz der Klinik für Gefäßchirurgie durchgeführt. Zur Auswertung verwendet wird das Angio Experience Programms, Typ Pro 8 (SYCO Medizin- und Datentechnikanlagen GmbH, Hultschiner Damm 24, 12623 Berlin).

Statistik

Das Zusammentragen der Befunde der Nachuntersuchungen erfolgte in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Version 2009) über in Zahlen verschlüsselte Variablen. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in IBM® SPSS® (Statistical Package for Social Science, IBM®) Statistics Version 25 übertragen (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS

Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, United States of America: IBM Corp.). Um in unserer Stichprobe zu überprüfen, ob sich die zentralen Tendenzen mehrerer unabhängiger Stichproben (bspw. PTA/Stent vs. EKOS vs. Beides) voneinander unterscheiden, wurde ein Kruskal-Wallis-Test (KWT) angewendet. Bei nur zwei unabhängigen Stichproben wird, um herauszufinden, ob die zentralen Tendenzen unterschiedlich sind, der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Zusammenhängen zweier intervallskalierter Variablen wie dem VEINES-Sym, VEINES-QoL und Villalta-Score wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson-Bravais eingesetzt. Bei der Annahme nicht normalverteilter Daten für die Messwerte der VVP und VFT wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Dieser wurde auch für die Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen zwei intervallskalierten Variablen eingesetzt. Für Zusammenhänge zweier kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. ggf. der Test auf linearen Trend verwendet. Bei den Berechnungen wurde ein $p \leq 0,05$ als signifikant betrachtet. Die Werte einer Gruppe wurden mittels Mittelwertes und Standardabweichung sowie ggf. Median (Interquartilabstand = IQR) dargestellt. Zur Scorebildung des VEINES-Sym/QoL dürfen aus Items mit unterschiedlicher Anzahl an Antwortmöglichkeiten keine einfachen Summenscores berechnet werden. Man bedient sich der gleichen, standardmäßigen Auswertungsmethode, mit der auch der SF-36 ausgewertet wird. Die rohen Scores werden in Z-Score-Äquivalente umgewandelt (Durchschnitt 0, Standardabweichung 1), aus denen dann wiederum T-Scores (Durchschnitt 50, Standardabweichung 10) berechnet werden (108). So erhält man eine leicht zu interpretierende Reihe von Scores (106). Bei 5 Antwortmöglichkeiten erhält die beste Antwortmöglichkeit den Wert 100, die zweite 75, die dritte 50, die vierte 25 und die fünfte 0. Analog dazu wird bei 6 Antwortmöglichkeiten die erste mit 100, die zweite mit 80, die dritte mit 60 und fortführend bewertet. Am Ende wird aus den Antworten ein Score aus den dem Sym-Score und dem QoL-Score zugeordneten Fragen berechnet und als Wert zwischen 0 und 100 dargestellt.

6. Ergebnisse

Bei den insgesamt 28 Patienten/-innen handelt es sich um 15 Männer und 13 Frauen zwischen 23 und 84 Jahren, die auf Grund einer Thrombose im tiefen Venensystem der unteren Extremität und der V. cava inferior einer interventionellen Therapie bedurften und diese im August 2015 bis März 2019 am Standort Charité Campus Benjamin Franklin in

Zusammenarbeit der Klinik für Gefäßchirurgie und der Klinik für Radiologie, Abteilung interventionelle Radiologie, erhielten.

Patientencharakteristika

Angaben zu den Patientencharakteristika sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Männer hatten im Schnitt einen höheren BMI als Frauen (29,22 vs. 26,42 kg/m²). Dreiviertel der Patienten/-innen waren übergewichtig mit einem BMI > 25 kg/m², darunter 13 Männer und acht Frauen (61,9 % vs. 38,1 %). Risikofaktoren wurden in der Anamnese systematisch erfasst. Bei Vorliegen eines einzelnen, gegebenenfalls in zeitlichem Zusammenhang mit der Thrombose stehenden Ereignisses, kann dieses mit großer Wahrscheinlichkeit als Ursache der Thrombose angesehen werden (beispielhafte Kausalkette: ZVK in der V. femoralis führte zu einer TVT der V. femoralis). Bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren ist die Identifizierung des ursächlichen Einflusses erschwert, sodass entweder von einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren ausgegangen werden muss oder nur eine wahrscheinliche Ursache benannt werden kann. Bei neun Patienten/-innen (davon acht Männer und eine Frau) lag nur einer der in der Tabelle 4 aufgeführten Risikofaktoren vor. Bei sieben Patienten/-innen (davon vier Männer und drei Frauen) lag zusätzlich zum Zustand nach (Z.n.) früherer Thrombose ein einzelner weiterer Risikofaktor vor. Bei zwölf Patienten/-innen lagen multiple Ursachen vor, wobei dreimal mehr Frauen multiple Risikofaktoren aufwiesen als Männer (neun vs. drei). Deutlich mehr als die Hälfte der Patienten/-innen, 15 von 28 Patienten/-innen (53,57 %), gaben eine Gerinnungsstörung als Vorerkrankung an, darunter mit großer Mehrheit elf Frauen (73,33 %). Die folgenden Gerinnungsstörungen traten auf: genetische angeborene Gerinnungsstörungen wie Faktor-V-Leiden-Mutation (n = 5), Faktor-VIII-Leiden (n = 1), Protein-C- und/oder S-Mangel (n = 2), Antiphospholipid-Syndrom (n = 1), Prothrombin 2-Mutation (n = 2), temporäre Störungen der Gerinnung durch erworbene Gerinnungsstörungen zum Beispiel durch vorübergehende Thrombozytose (n = 1) sowie nicht näher bekannte familiäre Prädisposition (n = 3). 12 von 28 Patienten (42,86 %) gaben an, früher schon einmal eine Thrombose im tiefen Venensystem erlitten zu haben. Ein Viertel der Patienten/-innen (7/28, 25 %) wiesen ein May-Thurner-Syndrom auf, zwei wurden mit einer alleinigen Stentimplantation und fünf mit einer EKOS-Lyse in Kombination mit einer Angioplastie therapiert.

Charakteristikum	Männer	Frauen	gesamt	%
Studienteilnehmer/-innen	15	13	28	
Alter (von bis)	58 (37-83)	47 (23-84)	53 (23-84)	
BMI (in kg/m ²)	29,22	26,42	27,89	
BMI > 25 kg/m ²	13	8	21	75
Gerinnungsstörung	4	11	15	53,57
Mechanisches Hindernis				
➤ May Thurner Syndrom	1	6	7	25
➤ Stentthrombose oder anderes thrombogenes Fremdmaterial (ZVK, künstliche Veneninterponate)	4	1	5	17,86
➤ Chronisch venöse Insuffizienz	1	/	1	3,57
➤ Uterus myomatosus	/	1	1	3,57
Sonstige Herzkreislauferkrankungen	4	1	5	17,86
➤ Herzinsuffizienz	2	/	2	7,14
➤ Vorhofflimmern	1	/	1	3,57
➤ Arteriosklerose	1	1	2	7,14
Eingeschränkte Beweglichkeit	3	/	3	10,71
Frühere Thrombose	7	5	12	42,86
Aktive Krebserkrankung (in den letzten 6 Monaten behandelt)	3	/	3	10,71
Schwerer Unfall/große Operation (vor weniger als 3 Monaten)	5	1	6	21,43
Einnahme hormoneller Verhütungsmittel	/	1	1	3,57
Schwangerschaft/Geburt	/	3	3	10,71
Aktive/-r Raucher/-innen	2	1	3	10,71
Allgemeine Risikofaktoren				
➤ Arterielle Hypertonie	7	3	10	35,71
➤ Diabetes	1	1	2	7,14
➤ Nierenleiden	3	2	5	17,86
➤ Erkrankungen der Schilddrüse	1	4	5	17,86
➤ Allergien	5	5	10	35,71

Tabelle 4: Patienten/-innencharakteristika. Angaben in Prozent in Bezug zur gesamten Patienten/-innengruppe (28 Personen). Werte gerundet auf die zweite Dezimalstelle. BMI = Body-Mass-Index, kg = Kilogramm, m² = Quadratmeter, ZVK = zentraler Venenkatheter.

Thromboseeigenschaften

Am häufigsten zum Diagnosezeitpunkt von einer thrombotischen Formation betroffen war geschlechterunabhängig der Abschnitt der VIE (92,86 %) (siehe Tabelle 5). Nur ein/-e

Patient/-in hatte einen Befall eines einzelnen Venenabschnittes, 27 Patienten/-innen litten unter einem multisegmentalen Befall, welcher mindestens zwei der unten aufgelisteten aufeinanderfolgenden Venenabschnitte VCI, VIC, VIE, VF, VP oder VUS umfasste (siehe Tabelle 5). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Betroffenheit jeweils der VIC und der VP mit der Einteilung der Thrombose in akut und chronisch ($p = 0,05$ vs. $p = 0,023$) (siehe Tabelle 5.1). 78,57 % der Patienten/-innen hatten eine Thrombose, die drei und/oder vier zusammenhängende Venenabschnitte betraf, wobei der Anteil an Männern (86,67 %) den Anteil an Frauen (69,23 %) überwog. Jeweils vier Frauen und vier Männer hatten zum Diagnosezeitpunkt zusätzlich zur TVT einen Embolus in der arteriellen Lungenstrombahn (siehe Tabelle 5.2).

Thromboseeigenschaften	Männer	Frauen	akut	chron.	Gesamt	%
Betroffene Vene						
➤ VCI	7	6	5	8	13	46,43
Rechts	/	1	1	/		
Links	3	4	3	4		
Bds.	4	1	1	4		
➤ VIC	12	11	11	12	23	82,14
Rechts	1	1	2	/		
Links	7	9	8	8		
Bds.	4	1	1	4		
➤ VIE	14	12	15	11	26	92,86
Rechts	3	1	4	/		
Links	8	10	10	8		
Bds.	3	1	1	3		
➤ VF	12	10	12	10	22	78,57
Rechts	3	1	4	/		
Links	7	8	8	7		
Bds.	2	1	/	3		
➤ VP	4	3	7	0	7	25
Rechts	3	1	4	/		
Links	1	2	3	/		
Bds.	/	/	/	/		
➤ VUS	0	0	0	0	0	0

Tabelle 5: Eigenschaften der Thrombose – betroffene Venenabschnitte nach Geschlecht und Chronizität. Angaben in Prozent bezogen auf 28 Patienten/-innen, Werte gerundet auf zweite Dezimalstelle. VCI = Vena cava inferior, VIC = Vena iliaca communis, VIE = Vena iliaca externa, VF = Vena femoralis, VP = Vena poplitea, VUS = Venen des Unterschenkels, bds. = beidseits.

Venenabschnitt	akut	chronisch	p-Wert
VCI			0,13
ja	5	8	
nein	11	4	
VIC			0,05
ja	11	12	
nein	5	0	
VIE			1,00
Ja	15	11	
nein	1	1	
VF			0,67
Ja	12	10	
nein	4	2	
VP			0,02
Ja	7	0	
nein	9	12	
VUS			---
ja	0	0	
nein	0	0	

Tabelle 5.1: Betroffene Venenabschnitte bei akuter und chronischer Thrombose (> 28 Tage). P-Werte nach Chi-Quadrat-Test, Werte gerundet auf die zweite Dezimalstelle. VCI = Vena cava inferior, VIC = Vena iliaca communis, VIE = Vena iliaca externa, VF = Vena femoralis, VP = Vena poplitea, VUS = Venen des Unterschenkels.

Anzahl betroffener Abschnitte	Männer	Frauen	gesamt	%
Anzahl betroffener Abschnitte				
➤ 1 Abschnitt	/	1	1	3,57
➤ 2 Abschnitte	2	2	4	14,29
➤ 3 Abschnitte	8	4	12	42,86
➤ 4 Abschnitte	5	5	10	35,71
➤ 5 Abschnitte	/	1	1	3,57
Zusätzliche LAE	4	4	8	28,57

Tabelle 5.2: Eigenschaften der Thrombose – Anzahl der betroffenen Abschnitte nach Geschlecht. Angaben in Prozent gerundet auf die zweite Dezimalstelle. LAE = Lungenarterienembolie.

Therapie

Von den insgesamt 28 Patienten/-innen erhielten 13 eine singuläre Therapie ihrer TVT, indem fünf Patienten/-innen (17,86 %) eine Intervention in Form einer alleinigen PTA bzw. Stentimplantation und acht Patienten/-innen (28,57 %) eine EKOS-Lyse erhielten. Bei 15 (53,57 %) Patienten/-innen kamen beide Interventionsformen zur Anwendung (siehe Abbildung 6). Bei zwei dieser 15 Patienten/-innen wurde zusätzlich zur Kombination aus EKOS-Lyse und Stentimplantation eine endovaskuläre Rotationsthrombektomie durchgeführt. Bei einer/-m EKOS-Lyse-Patienten/-in erfolgte ebenfalls eine Rotationsthrombektomie. Sollte nach initialer Verringerung der Thrombuslast durch die Anwendung der US-gestützten Katheterlyse eine eventuell noch vorhandene strömungsrelevante Stenose festgestellt worden sein, so wurde diese mit einem Stent

versorgt. Eine interventionelle Therapie wurde als erfolgreich gewertet, wenn eine ausreichende Lumenfreilegung erfolgt war. Eine EKOS-Lyse mit und ohne zusätzliche Stentangioplastie wurde in 23 Fällen durchgeführt, in nahezu 70 % (69,57 %, 16/23) erfolgreich. Aus den sieben nicht erfolgreichen Fällen war in fünf Fällen zwar die EKOS-Lyse nicht erfolgreich, die anschließende Stentimplantation sicherte jedoch ein ausreichendes Lumen. In einem Fall war die alleinige EKOS-Lyse nicht erfolgreich bei einer 18 Jahre alten Thrombose und in einem Fall waren Stentimplantation und EKOS-Lyse nicht erfolgreich. Die Liegedauer des EKOS-Lysekatheters kann Tabelle 6 entnommen werden. Die Häufigkeiten von Männern und Frauen waren dabei in den Gruppen unterschiedlich verteilt. Neun von 13 Frauen erhielten beide Interventionen und jeweils zwei Frauen alleinige EKOS oder PTA/Stent-Therapie. Jeweils sechs von 15 Männern erhielten entweder beide Therapieoptionen oder alleinige EKOS-Lyse, drei Männer einen Stent bzw. eine PTA. So überwog nur in der Gruppe beider Therapieoptionen der Anteil der Frauen (neun versus sechs) (siehe Abbildung 6).

Lagen mehr als 28 Tage zwischen Symptombeginn und Beginn einer Therapie wurde die Thrombose als chronisch, bei weniger als 28 Tagen als akut gewertet (siehe Abbildung 7).

Komplikationen traten in vier Fällen auf, zwei davon bei kombinierter Intervention, jeweils eine bei PTA/Stent bzw. EKOS-Lyse allein. Zu den Komplikationen zählen eine Blutungskomplikation mit Kompartmentsyndrom tibial, ein popliteales Hämatom mit Sensibilitäts- und Motorikausfällen, die nach Ausräumung des Hämatoms vollständig rückläufig waren, eine zerebelläre Blutung und eine Wundinfektion.

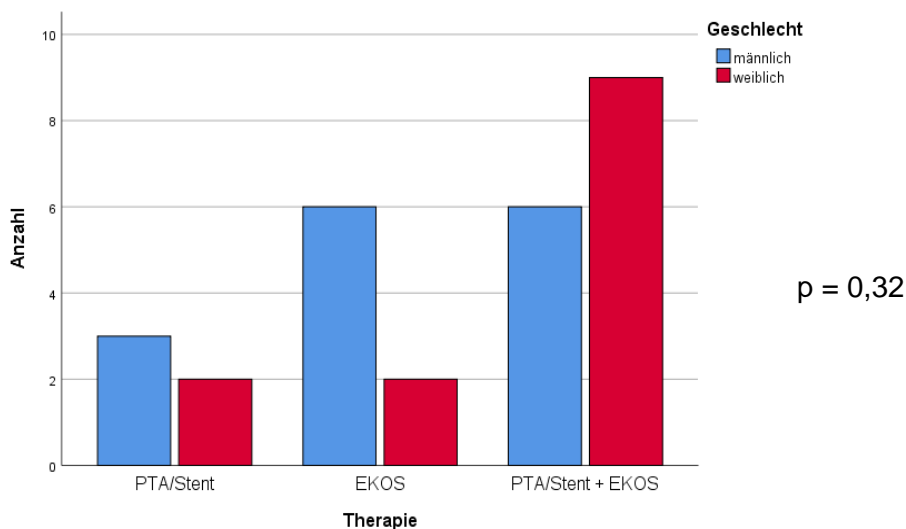


Abbildung 6: Verteilung der Geschlechter auf die Therapiegruppen. Angaben gerundet auf die zweite Dezimalstelle. PTA= perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS= EkoSonic Endovascular System.

Liegedauer (Tage)	N	%
1	2	8,7
2	5	21,7
3	9	39,1
4	3	13,0
5	4	17,4
gesamt	23	100
Mittelwert (SD)	3,09 (1,20)	

Tabelle 6: Liegedauer des EKOS-Lysekatheters in Tagen. Angaben gerundet auf die zweite Dezimalstelle. SD = Standardabweichung, N = Anzahl der Patienten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und Therapiegruppe konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,32$; siehe Abbildung 6).

Mehr als die Hälfte der Patienten/-innen (16/28; 57,14 %) erhielten eine Intervention innerhalb eines Monats nach dem Auftreten erster Symptome, die Anlass zum Aufsuchen der Klinik gaben und hatten somit per definitionem eine akute TVT (siehe Abbildung 7). 50 % der Patienten/-innen mit akuter TVT erhielten eine kombinierte Intervention, sieben (7/16; 43,75 %) eine alleinige EKOS-Lyse und ein/-e Patient/-in (1/16; 6,25 %) eine PTA/Stentimplantation. Von den zwölf Patienten/-innen mit chronischer TVT erhielten sieben (7/12; 58,33 %) eine kombinierte Intervention, ein Drittel (4/12; 33,33 %) eine PTA/Stent-Implantation und nur ein/-e Patient/-in (1/12; 8,3 %) eine US-gestützte Lyse. Eine alleinige EKOS-Lyse wurde bei Thrombosen älter als sechs Monate nicht mehr durchgeführt, während eine Kombination auch noch bei Thrombosen älter als ein Jahr angewandt wurde, in einem Fall sogar erfolgreich bei einer 18 Jahre alten Thrombose. PTA wurde zu jedem Thrombosealter (1, 3, 6 Monate, < und > 1 Jahr) gleich häufig durchgeführt. Zwischen Geschlecht und akuter vs. chronischer Thrombose konnte kein signifikanter Zusammenhang errechnet werden ($p = 0,445$). Zwischen akuter vs. chronischer Thrombose und Therapie besteht ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,045$). Die EKOS-Lyse kam bei akuter Thrombose deutlich häufiger zum Einsatz als bei chronischer Thrombose (43,75 % vs. 8,3 %), während eine alleinige PTA/Stent-Implantation bei chronischer Thrombose häufiger zu Tragen kam (33,33 % vs. 6,25 %).

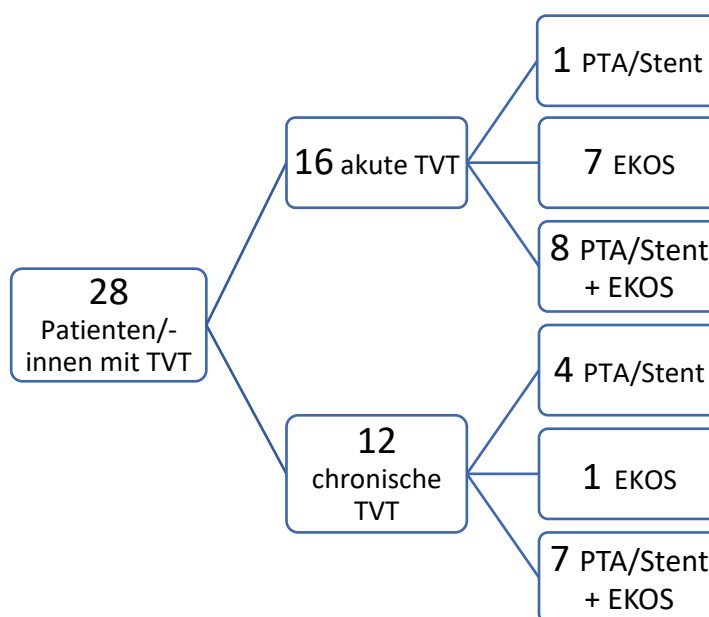


Abbildung 7: Patienten/-innen aufgeteilt nach akuter und chronischer tiefer Venenthrombose (TVT) (> 28 Tage) und jeweils erhaltener Therapie. PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System, beides = PTA/Stent + EKOS

Bei Befragung der Patienten/-innen innerhalb von drei Jahren nach Ihrer jeweiligen interventionellen Therapie gaben 60 % der Patienten/-innen aus der PTA/Stent-Gruppe (3/5), 87,5 % der Patienten/-innen aus der EKOS-Gruppe (7/8) und 60 % der Patienten/-innen aus der kombinierten-Gruppe (9/15) an, dass es ihnen besser ginge (siehe Tabelle 7). Damit ging es 19 von 28 Patienten/-innen, elf Männern und acht Frauen, also einer Mehrheit von 67,86 % besser nach als vor der Therapie. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen erhaltener Therapie oder Geschlecht und Befinden ließ sich nicht ermitteln ($p = 0,573$ vs. $p = 0,827$). Aufgeteilt nach akuten und chronischen Thrombosen ging es 13 Patienten/-innen (13/19; 68,42 %) mit akuter und sechs (6/19; 31,58 %) mit chronischer Thrombose besser nach Intervention, keiner/-m Patientin/-en mit akuter Thrombose und zwei Patienten/-innen mit chronischer Thrombose schlechter. Sieben Patienten/-innen gaben an, keine Unterschiede im Befinden wahrzunehmen, davon drei Patienten/-innen mit akuter TVT (42,86 %) und vier mit chronischer TVT (57,14 %). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Thrombosealter und Befinden nach Intervention ließ sich nicht feststellen ($p = 0,10$). Ein signifikanter Unterschied in den Therapiegruppen konnte in Bezug auf das Thrombosealter in der Beschwerdeausprägung nicht festgestellt werden (PTA/Stent $p = 1,00$, EKOS $p = 1,00$ und PTA/Stent + EKOS $p = 0,413$).

	PTA/Stent	EKOS	PTA/Stent + EKOS	gesamt
Nach der Intervention geht es mir				
➤ ... Besser	3	7	9	19
Männer	2	5	4	11
Frauen	1	2	5	8
Akut	1	6	6	13
chronisch	2	1	3	6
➤ ... Schlechter	1	0	1	2
Männer	0	0	0	1
Frauen	1	0	1	1
Akut	0	0	0	0
chronisch	1	0	1	2
➤ ... gleich	1	1	5	7
Männer	0	1	2	3
Frauen	1	0	3	4
Akut	0	1	2	3
chronisch	1	0	3	4
Gesamt	5	8	15	28

Tabelle 7: Wohlbefinden nach Intervention aufgeteilt nach Therapie, Geschlecht und Chronizität. PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System

Beschwerden

Am häufigsten von Patienten/-innen angegebene Beschwerden waren Gefühlsstörungen (16/28; 57,14 %), Schweregefühl (15/28; 53,57 %) und Schmerz (11/28; 39,28 %). In der klinischen Untersuchung waren Hyperpigmentierung (11/28; 38,28 %) und Varizen bzw. Ektasien (12/28; 42,86 %) häufige Befunde (siehe Tabelle 8).

Die Beschwerden waren unterschiedlich stark ausgeprägt und wurden auf einer dreistufigen Likert-Skala erfasst, unten abgebildet ist jedoch nur ihr Vorhandensein abhängig von der zuvor erhaltenen Therapie. Im Umkehrschluss zu den genannten Zahlen bedeutet dies, dass 17 von 28 Patienten/-innen (60,17 %) keinerlei Schmerzen angaben, davon sieben Patienten/-innen der EKOS-Gruppe (7/8; 87,5 %) und etwa die Hälfte der Patienten/-innen der kombinierten Interventionsgruppe (8/15; 53,3 %). Schweregefühl wurde von mehr als der Hälfte der Patientenkohorte angegeben, am seltensten aber von Patienten/-innen der PTA/Stent-Gruppe (2/5; 40 %). Parästhesien waren die mit Abstand am häufigsten von den Patienten/-innen beklagten Beschwerden, anteilmäßig am seltensten beklagten EKOS-Patienten/-innen (5/8; 62,5 %) dieses Symptom. Juckreiz wurde von Patienten/-innen aller 3 Gruppen selten angegeben: 4/5 der PTA/Stent-Gruppe (80 %), 7/8 der EKOS-Gruppe (87,5 %) und 11/15 der kombinierten Interventionsgruppe (73,3 %) waren beschwerdefrei bezüglich des Juckreizes. Rund 70 % der Patienten/-innen gaben keine Krämpfe an (19/28).

Als Untersuchungsbefunde wurden bei einem Viertel der Patienten/-innen prätibiale Ödeme und Eindrückbarkeit festgestellt. 12/15 der kombinierten Interventionsgruppe (80 %) und 6/8 Patienten/-innen der EKOS-Gruppe (75 %) waren diesbezüglich unauffällig. Hyperpigmentierung sowie Erytheme zeigten sich am seltensten bei Zugehörigen der Therapiegruppe, die beide Interventionen erhalten hatte (11/15; 73,3 % und 13/15; 86,7 %). Varizen, als Kennzeichen einer Aussackung der oberflächlichen Venen, waren ein weiterer häufiger Befund (12/28; 42,86 %). Bei 5/8 der EKOS-Gruppe (62,5 %) und 9/15 der kombinierten Gruppe (60 %) fanden sich jedoch keine Varizen. Wadendruckschmerz oder ein Ulkus des Unterschenkels konnte bei keinem der 28 Patienten/-innen festgestellt werden.

Die Verteilung der Symptome und klinischen Untersuchungsbefunde auf die Gruppen weist keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Schmerz $p = 0,22$; Krämpfe $p = 0,88$; Schweregefühl $p = 0,88$; Schwellung $p = 0,42$; Gefühlsstörung $p = 0,41$; Juckreiz $p = 0,83$; prätibiale Ödeme $p = 0,84$; Induration $p = 0,84$; Hyperpigmentierung $p = 0,29$; Erythem $p = 0,59$ und Varizen $p = 0,77$).

Es besteht jedoch ein signifikanter starker Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorhandensein einer Hyperpigmentierung ($p = 0,024$). Während neun männliche Patienten eine verstärkte Pigmentierung als Zeichen einer trophischen Störung aufwiesen, waren es bei der Gruppe der weiblichen Patientinnen nur zwei.

Auch ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Schwellung und akuter bzw. chronischer Thrombose ermitteln ($p = 0,017$). Eine Mehrheit von sieben Patienten/-innen mit chronischer gegenüber zwei Patienten/-innen mit akuter Thrombose wiesen eine Schwellung der Beine in der klinischen Untersuchung auf.

		PTA/Stent	EKOS	PTA/Stent + EKOS	P - Wert
Beschwerden					
Schmerz					0,22
	<i>Männer</i>	1	1	3	
	<i>Frauen</i>	2	0	4	0,70
	<i>Akut</i>	0	1	3	
	<i>Chronisch</i>	3	0	4	0,08
Krämpfe					0,88
	<i>Männer</i>	1	2	3	
	<i>Frauen</i>	0	1	2	0,44
	<i>Akut</i>	0	3	2	
	<i>Chronisch</i>	1	0	3	1,00

Schweregefühl					0,88
	<i>Männer</i>	0	4	3	
	<i>Frauen</i>	2	1	5	0,48
	<i>Akut</i>	0	4	3	
	<i>Chronisch</i>	2	1	5	0,28
Schwellung					0,42
	<i>Männer</i>	1	1	1	
	<i>Frauen</i>	2	1	3	0,14
	<i>Akut</i>	0	2	0	
	<i>Chronisch</i>	3	0	4	0,02
Gefühlsstörungen					0,41
	<i>Männer</i>	1	2	4	
	<i>Frauen</i>	2	1	6	0,28
	<i>Akut</i>	0	3	4	
	<i>Chronisch</i>	3	0	6	0,14
Juckreiz					0,83
	<i>Männer</i>	1	1	2	
	<i>Frauen</i>	0	0	2	0,66
	<i>Akut</i>	0	1	3	
	<i>Chronisch</i>	1	0	1	0,67
Prätibiale Ödeme					0,84
	<i>Männer</i>	2	2	2	
	<i>Frauen</i>	0	0	1	0,08
	<i>Akut</i>	0	2	0	
	<i>Chronisch</i>	2	0	2	0,42
Induration					0,84
	<i>Männer</i>	2	2	2	
	<i>Frauen</i>	0	0	1	0,08
	<i>Akut</i>	0	2	1	
	<i>Chronisch</i>	2	0	2	0,42
Hyperpigmentierung					0,29
	<i>Männer</i>	2	5	2	
	<i>Frauen</i>	0	0	2	0,02
	<i>Akut</i>	0	5	0	
	<i>Chronisch</i>	2	0	4	0,44
Erythem					0,59
	<i>Männer</i>	2	2	1	
	<i>Frauen</i>	0	0	1	0,17
	<i>Akut</i>	0	2	1	
	<i>Chronisch</i>	2	0	1	1,00
Varizen					0,77
	<i>Männer</i>	2	2	2	
	<i>Frauen</i>	1	1	4	1,00
	<i>Akut</i>	0	2	3	
	<i>chronisch</i>	3	1	3	0,25
		5	8	15	

Tabelle 8: Art und Häufigkeit der Beschwerden aufgeschlüsselt nach Interventionsgruppen, Geschlecht und akuter bzw. chronischer Thrombose. Angaben gerundet auf die zweite Dezimalstelle. PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

Es besteht eine signifikante negative Korrelation nach Spearman zwischen den Schweregraden der Symptome Schmerz, Schweregefühl, Parästhesien, Pruritus und Krämpfe und der Höhe des Sym-Scores sowie QoL-Scores (jeweiliger Korrelationskoeffizient r und p -Wert siehe Tabelle 8.1). Daraus lässt sich ableiten, je niedriger die Ausprägung der o. g. Symptome, desto höher ist der VEINES-QoL und

VEINES-Sym-Score, was mit einer höheren Lebensqualität und geringeren Symptomlast verbunden ist. Zudem ließ sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Stärke der Symptomausprägung für alle Symptome bis auf Varizen und Erytheme und des Schweregrades des PTS und Höhe des Villalta-Scores feststellen (siehe Tabelle 8.1). Je stärker die Symptome ausgeprägt sind, desto höher der Villalta-Score und damit Schweregrad des PTS.

	Sym	p-Wert	QoL	p-Wert	Schweregrad PTS	p-Wert	Villalta-Score	p-Wert
Schmerz	-0,554	0,002	-0,603	0,001	0,542	0,003	0,579	0,001
Schweregefühl	-0,646	< 0,001	-0,721	< 0,001	0,531	0,004	0,587	0,001
Parästhesien	-0,694	< 0,001	-0,633	< 0,001	0,612	< 0,001	0,604	< 0,001
Pruritus	-0,455	0,015	-0,463	0,013	0,465	0,013	0,491	0,008
Krämpfe	-0,623	0,001	-0,505	0,006	0,520	0,005	0,502	0,006
Prätibiale Ödeme	-0,166	0,397	-0,077	0,698	0,505	0,006	0,499	0,007
Induration	-0,166	0,397	-0,077	0,698	0,505	0,006	0,499	0,007
Hyperpigmentierung	-0,278	0,139	-0,276	0,155	0,545	0,003	0,536	0,003
Erythem	0,073	0,712	0,101	0,610	0,270	0,165	0,314	0,103
Varizen/Ektasie	0,056	0,777	0,091	0,646	0,157	0,426	0,306	0,113

Tabelle 8.1: Korrelation zwischen Symptomausprägung und Höhe des Sym- und QoL-Scores sowie Schweregrad des PTS. Korrelationskoeffizienten r nach Spearman-Korrelation mit dazugehörigem p-Wert. Angaben gerundet auf die dritte Dezimalstelle. PTS = postthrombotisches Syndrom, Sym = VEINES Symptom-Score, QoL = VEINES-Quality of life-Score.

Schweregrad PTS nach Villalta-Score

Die einzelnen Items des Villalta-Scores zur Erfassung eines PTS sind in Abbildung 4 (Anhang) aufgeschlüsselt. Neben den in Tabelle 8 genannten Punkte werden in der Villalta-Prandoni-Skala zusätzlich Wadendruckschmerz und das Vorhandensein eines Ulcus cruris venosum erfasst. Bei einer Punktzahl zwischen null und fünf Punkten liegt kein PTS vor, je höher die Punktzahl, desto schwerer das PTS (siehe Abbildung 4). Je nach errechneter Punktzahl wird in die Kategorien „kein PTS“, „mildes PTS“ und „schweres PTS“ eingeteilt. Im Mittel erzielten die Patienten/-innen aus der EKOS-Gruppe mit durchschnittlich 4,88 Punkten die niedrigste Punktzahl und damit das beste Ergebnis im Villalta-Score. Der durchschnittliche Punktwert nach PTA/Stent-Intervention liegt bei

6,2 Punkten und in der kombinierten Interventionsgruppe bei 5,87 Punkten (siehe Tabelle 9.1). Patienten/-innen mit akuter TVT wiesen mit einer Ausnahme (ein/-e Patient/-in mit akuter TVT und EKOS-Lyse) im Schnitt niedrigere Punktzahlen auf als Patienten/-innen mit chronischer Thrombose (siehe Tabelle 9.1). Patienten/-innen mit akuter TVT hatten im Villalta-Score durchschnittlich 4,31; Patienten/-innen mit chronischer TVT 7,42 Punkte. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen akuter bzw. chronischer Thrombose und der Höhe des Villalta-Scores konnte mittels Mann-Whitney-U-Test nicht festgestellt werden ($p = 0,074$).

16 von 28 Patienten/-innen (57,14 %) wiesen ein PTS auf. 80 % der Patienten/-innen (4/5, zwei Männer, zwei Frauen) mit PTA-Stent-Intervention, 85,71 % (7/8; fünf Männer, zwei Frauen) der EKOS-Gruppe und 73,33 % (11/15; vier Männer, sieben Frauen) der kombinierten Interventionsgruppe haben kein oder mildes PTS nach Einordnung über die Villalta-Prandoni-Skala (null bis neun Punkte) (siehe Tabelle 9). Die Verteilung der Werte des Villalta-Scores über die einzelnen Therapieoptionen ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,98$) (siehe Tabelle 9).

Neun Patienten/-innen mit akuter TVT (9/16; 56,25 %) hatten weniger als 5 Punkte in der Villalta-Prandoni-Skala und damit kein PTS, bei Patienten/-innen mit chronischer TVT waren es dreimal weniger (3/12; 25 %) (siehe Tabelle 9.2). Jeweils fünf Patienten/-innen wiesen Symptome eines milden PTS auf (10/28; 35,71 %), drei Patienten/-innen mit chronischer TVT und zwei Patienten/-innen mit akuter TVT ein mittleres PTS (5/28; 17,86 %) und ein/-e Patient/-in mit chronischer TVT (1/28; 3,57 %) ein schweres PTS. Mittels Cramer-V konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen akuter/chronischer TVT und dem Vorhandensein eines PTS festgestellt werden ($p = 0,136$). Mittels Chi-Quadrat-Test ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schweregrad des PTS und Chronizität der Thrombose ermitteln ($p = 0,318$). Auch in den Therapiegruppen ließ sich nach Cramer-V im Vorhandensein eines PTS bei akuter oder chronischer Thrombose kein signifikanter Zusammenhang feststellen (PTA/Stent $p = 0,40$; EKOS $p = 0,75$; beides $p = 0,189$).

Therapie		PTA/ Stent	%	EKOS	%	PTA/Stent + EKOS	%	gesamt	%
PTS	kein	2	7,14	4	14,29	6	21,43	12	42,86
	leicht	2	7,14	3	10,71	5	17,86	10	35,71
	mittel	1	3,57	1	3,57	3	10,71	5	17,86
	schwer	0	0	0	0	1	0	1	3,57
p									1,00

Tabelle 9: Verteilung der PTS-Prävalenz nach Villalta-Skala in den einzelnen Interventionsgruppen. Werte gerundet auf die zweite Dezimalstelle. PTA = perkutane tansluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System

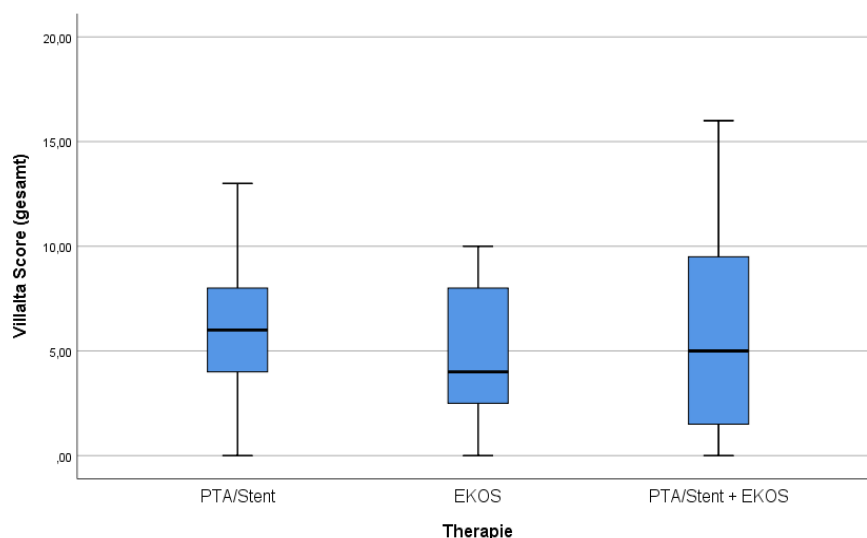


Abbildung 8: Höhe des Villalta-Scores nach Therapie. PTA = perkutane tansluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System

Therapie		Mittelwert Villalta-Score (SD)	Median (IQR)	N	P - Wert
PTA/Stent	Akut	0,00 (/)	0,00	1	0,40
	Chronisch	7,75 (3,86)	7,00	4	
	Insgesamt	6,20 (4,82)	6,00 (8,50)	5	
EKOS	Akut	5,14 (3,67)	5,00	7	0,75
	Chronisch	3,00 (/)	3,00	1	
	Insgesamt	4,88 (3,48)	4,00 (5,75)	8	
PTA/Stent + EKOS	Akut	4,13 (3,91)	2,50	8	0,189
	Chronisch	7,86 (5,08)	7,00	7	
	Insgesamt	5,87 (4,73)	5,00 (9,00)	15	
Insgesamt	Akut	4,31 (3,75)	3,00 (7,00)	16	0,074
	Chronisch	7,42 (4,48)	6,50 (6,50)	12	
Insgesamt		5,64 (4,30)	5,00 (6,75)	28	0,074

Tabelle 9.1: Punktwerte in der Villalta-Prandoni-Skala unterteilt nach Therapie. Werte gerundet auf zweite Dezimalstelle. SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilbereich, PTA= perkutane tansluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS= EkoSonic Endovascular System

Therapie			chronisch	Akut	
PTA/Stent	Schweregrad PTS	Kein	1	1	
		Mild	2	0	
		Mittel	1	0	
	Gesamt		4	1	1,00
p					
EKOS	Schweregrad PTS	Kein	1	3	
		Mild	0	3	
		Mittel	0	1	
	Gesamt		1	7	1,00
p					
PTA/Stent + EKOS	Schweregrad PTS	Kein	1	5	
		Mild	3	2	
		Mittel	2	1	
		Schwer	1	0	
Gesamt		7	8	0,29	
p					
Gesamt	Schweregrad PTS	Kein	3	9	
		Mild	5	5	
		Mittel	3	2	
		schwer	1	0	
Gesamt		12	16	0,32	
p					

Tabelle 9.2: Schweregrad des PTS nach Chronizität der TVT in den Therapiegruppen. P-Werte gerundet auf die zweite Dezimalstelle. PTS = Postthrombotisches Syndrom, PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

Patienten/-innen mit mittelschwerem bis schwerem PTS (6/28; 21,43 %) trugen ihre Kompressionsstrümpfe konsequent tagsüber bis zum zu Bett gehen oder sogar ununterbrochen (24 h/Tag) (siehe Tabelle 10). Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen der Tragedauer der Kompressionsstrümpfe und dem Schweregrad des PTS: Je höher der Schweregrad des PTS, desto häufiger bzw. länger werden Kompressionsstrümpfe getragen ($p < 0,01$ bei $r = 0,33$).

		Kompressionsstrumpf wird getragen					gesamt
		nie	selten	tagsüber	24h		
Schweregrad PTS	kein	4	3	5	0	12	
	mild	2	3	5	0	10	
	mittel	0	0	4	1	5	
	schwer	0	0	1	0	1	
Gesamt		6	6	15	1	28	
p						< 0,01	

Tabelle 10: Häufigkeit der Anwendung eines Kompressionsstrumpfes in Abhängigkeit von dem Schweregrad eines PTS. P-Wert gerundet auf die zweite Dezimalstelle. PTS = postthrombotisches Syndrom. P-Wert mittels Kendall-Tau-C mit $r = 0,33$. Alle Werte gerundet auf die zweite Dezimalstelle.

VVP und VFT

Für die Bewertung der Ergebnisse der VVP und VFT wird die Gesamtzahl der Extremitäten betrachtet, was bei 28 Patienten/-innen und jeweils 2 Beinen 56 Extremitäten ergibt. Betroffen bezeichnet in diesem Zusammenhang, dass die Extremität von einer tiefen Venenthrombose betroffen war (33 Extremitäten). Gesund bedeutet, dass die Extremität in der Vergangenheit nie von einer tiefen Venenthrombose betroffen war (23 Extremitäten). In 19 Fällen war das linke Bein (19/33; 57,58 %), in vier Fällen das rechte Bein (4/33; 12,12 %) und in fünf Fällen beide Seiten betroffen und so jeweils als „betroffen“ gewertet (10/33; 30,30 %). Die Messwerte der VVP und VFT sind der entsprechend „gesunden“ oder „betroffenen“ Extremität zugeordnet (siehe Tabelle 11, 11.1 und 11.2). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den therapeutischen Interventionsgruppen und den jeweiligen Messparametern der VVP und VFT konnte nicht festgestellt werden (siehe p-Werte Tabelle 11 und 11.1). Zwischen den Messwerten der nicht-invasiven Untersuchungen konnten mittels Spearman-Korrelationskoeffizient signifikante Zusammenhänge hergestellt werden (p-Werte bei zweiseitiger Signifikanz). Eine positive Korrelation besteht zwischen den Werten der venösen Kapazität für gesunde und betroffene Beine ($r = 0,576$; $p = 0,004$), sowie jeweils zwischen Werten des arteriellen Einstroms und venöser Kapazität nicht betroffener und betroffener Beine ($r = 0,452$; $p = 0,03$ vs. $r = 0,541$; $p = 0,001$). Je höher die Pumpleistung des gesunden Beines, desto höher der venöse Abstrom ($r = 0,721$; $p < 0,001$). Hohe Messwerte der venösen Kapazität des erkrankten Beines gehen mit signifikant niedrigeren Werten des venösen Abstroms einher ($r = -0,477$; $p = 0,005$). Je höher der arterielle Einstrom im gesunden Bein, desto höher der arterielle Einstrom im betroffenen Bein ($r = 0,422$; $p = 0,045$). Eine hohe Pumpleistung geht mit langen Füllzeiten der erkrankten Beine einher ($r = 0,606$; $p < 0,001$).

Von 33 betroffenen Extremitäten, ließ sich bei Messung der venösen Kapazität in 18 Fällen normwertige und in 15 Fällen pathologische Messwerte erheben (siehe Tabelle 11.2). Dabei ließen sich am häufigsten in der kombinierten Interventionsgruppe normwertige Messwerte ermitteln (9/18; 50 % vs. 9/33; 27 %). Venöser Abstrom war, wie der arterielle Einstrom, in nur wenigen Fällen normwertig (3/33; 9,99 % vs. 8/33; 24,24 %), am häufigsten auch hier bei kombinierter Intervention (2/3; 66,66 % vs. 2/33; 6,66 % und 5/8; 62,5 % vs. 5/33; 15,15 %).

Bei den Messwerten der Venenfunktionsstestung ließen sich bei der Pumpleistung in 24 Fällen normwertige und in fünf Fällen pathologische und bei der Füllzeit in 18 Fällen normwertige und in elf Fällen pathologische Messwerte ermitteln (24/29; 82,76 %, 5/29; 17,24 % vs. 18/29; 62,07 %; 11/29; 37,93 %). Vier Messwerte sind aufgrund von Systemfehlern fehlend und konnten aufgrund von Compliancemangel nicht wiederholt werden (33 - 4 = 29). Sowohl bei Füllzeit als auch Pumpleistung ließ sich in der Gruppe mit kombinierter Therapiestrategie aus EKOS-Lyse und PTA/Stent am häufigsten normwertige Ergebnisse feststellen (9/18; 50 % vs. 9/29; 31,03 % und 13/24; 54,16 % vs. 13/29; 44,83 %).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen normwertigen Ergebnissen der venösen Kapazität ($p = 0,252$), des venösen Abstroms ($p = 1,000$), des arteriellen Einstroms ($p = 0,673$) und der Pumpleistung ($p = 0,615$) und dem Vorhandensein oder Fehlen eines PTS konnte nicht festgestellt werden. Auch konnte kein signifikanter Unterschied der Verteilung der normwertigen und pathologischen Ergebnisse der VVP und VFT zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden (p -Werte siehe Tabelle 11.2).

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen normwertigen Ergebnissen der venösen Kapazität, des venösen Abstroms, des arteriellen Einstroms, der Pumpleistung und Füllzeit zwischen akuter und chronischer TVT ($p = 1,00$ vs. $p = 0,56$ vs. $p = 0,196$ vs. $p = 1,00$ vs. $p = 1,00$); in absoluten Zahlen betrachtet waren mehr normwertige Messergebnisse in der Gruppe der akuten TVT als der chronischen TVT zu finden (35 vs. 21, VK: acht vs. sechs, VA: eins vs. zwei, AE: fünf vs. eins, PL: zwölf vs. sieben, FZ: neun vs. fünf).

Es besteht jedoch ein signifikanter starker Zusammenhang in der Einteilung der Messwerte der Füllzeit betroffener Beine in normwertig und pathologisch und dem Vorhandensein eines PTS ($p = 0,033$; siehe Tabelle 11.3). Patienten/-innen, die in der Venenfunktionsstestung ihrer betroffenen Extremität normwertige Ergebnisse erzielten, hatten im Mittel einen deutlich höheren VEINES-Sym/QoL-Score. Für die Füllzeit betrug dieser 78,54 (Sym) vs. 76,46 Punkte (QoL) gegenüber 50,05 vs. 52,18 Punkten bei Patienten/-innen, die pathologische Messergebnisse erhielten. Patienten/-innen mit normwertiger Pumpleistung hatten im Schnitt 71,47 (Sym) vs. 69,05 Punkte (QoL) gegenüber nur 48,40 vs. 56,04 Punkten bei Patienten/-innen mit pathologisch verringerter Pumpleistung (siehe Tabelle 11.3). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten/-innen mit pathologischer und normwertiger Füllzeit der betroffenen Extremität

und ihrem jeweiligen VEINES-Sym/QL-Score festgestellt werden ($p = 0,004$ vs. $p = 0,013$).

Zwischen der Höhe der Lebensqualität und der Höhe des Sym-Scores besteht eine signifikante positive Korrelation mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman mit $r = 0,507$, $p = 0,011$ vs. $r = 0,583$, $p = 0,003$.

Therapie		VK gesund	VK betr.	VA gesund	VA betr.	AE gesund	AE betr.
PTA/Stent	Mittelwert (SD)	2,00 (1,51)	3,62 (2,61)	108,63 (35,64)	150,48 (87,37)	2,13 (2,11)	2,50 (2,18)
	N	4	6	4	6	4	6
	Median	2,00	4,55	108,85	116,65	2,05	2,60
EKOS	Mittelwert (SD)	2,38 (3,87)	2,05 (2,24)	139,35 (78,95)	113,79 (43,68)	1,27 (3,11)	1,04 (1,89)
	N	6	10	6	10	6	10
	Median	3,05	2,50	115,75	97,35	1,40	0,40
PTA/Stent + EKOS	Mittelwert (SD)	2,38 (2,11)	2,66 (3,24)	109,58 (46,16)	129,21 (86,36)	1,95 (1,99)	1,13 (3,38)
	N	13	17	13	17	13	17
	Median	1,60	3,00	95,90	96,90	1,60	0,90
Insgesamt	Mittelwert (SD)	2,31 (2,48)	2,65 (2,83)	117,18 (54,16)	128,41 (74,94)	1,80 (2,25)	1,35 (2,79)
	N	23	33	23	33	23	33
	Median	2,40	3,00	100,90	100,30	1,60	0,90
P		0,72	0,41	0,85	0,34	0,97	0,12

Tabelle 11: Messwerte der VVP in Abhängigkeit der erhaltenen interventionellen Therapie. Alle angegebenen Werte sind auf die zweite Dezimalstelle gerundet, p-Werte nach Kruskal-Wallis-Test. VK = venöse Kapazität in ml/100 ml, VE = venöser Abstrom in ml/100 ml/min, AE = arterieller Einstrom in ml/100 ml/min, SD = Standardabweichung, PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

Therapie		PL gesund	PL betr.	FZ gesund	FZ betr.
PTA/Stent	Mittelwert (SD)	2,85 (2,33)	7,03 (5,99)	22,00 (4,24)	26,75 (9,22)
	N	2	4	2	4
	Median	2,85	7,10	22,00	26,00

EKOS	Mittelwert (SD)	4,20 (4,56)	5,00 (6,74)	10,83 (35,68)	18,70 (28,11)
	N	6	10	6	10
	Median	2,80	3,20	24,50	26,00
PTA/Stent + EKOS	Mittelwert (SD)	2,50 (2,05)	5,39 (3,97)	26,00 (11,26)	24,80 (10,29)
	N	11	15	11	15
	Median	2,10	5,30	31,00	27,00
Insgesamt	Mittelwert (SD)	3,07 (3,01)	5,48 (5,18)	20,79 (21,79)	22,97 (18,07)
	N	19	29	19	29
	Median	2,30	3,60	29,00	26,00
P		0,88	0,73	0,59	0,99

Tabelle 11.1: Messwerte der VFT in Abhängigkeit von erhaltener interventioneller Therapie. Alle angegebenen Werte sind auf die zweite Dezimalstelle gerundet, p-Werte nach Kruskal-Wallis-Test. PL = Pumpleistung in %, FZ = Füllzeit in Sekunden, SD = Standardabweichung, PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

		PTA/Stent	EKOS	beides	gesamt	p-Wert
Venöse Kapazität (betr.)	norm	4	5	9	18	
	pathologisch	2	5	8	15	
	gesamt	6	10	17	33	0,81
Venöser Abstrom (betr.)	norm	0	1	2	3	
	pathologisch	6	9	15	30	
	gesamt	6	10	17	33	0,81
Arterieller Einstrom (betr.)	norm	1	2	5	8	
	pathologisch	5	8	12	25	
	gesamt	6	10	17	33	0,88
Pumpleistung (betr.)	norm	3	8	13	24	
	pathologisch	1	2	2	5	
	gesamt	4	10	15	29	0,83
Füllzeit (betr.)	norm	2	7	9	18	
	pathologisch	2	3	6	11	
	gesamt	4	10	15	29	0,77

Tabelle 11.2: Verteilung normwertiger Messwerte der betroffenen Extremität zwischen den Therapiegruppen. P-Werte gerundet auf die zweite Dezimalstelle. betr. = betroffen, PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

		PTS	Sym (Mittelwert (SD))	QoL (Mittelwert (SD))
Venöse Kapazität (betr.)	norm	10	66,36 (26,73)	66,46 (26,94)
	pathologisch	6	67,10 (30,16)	66,18 (25,63)
	p-Wert	0,252	0,454	0,769
Venöser Abstrom (betr.)	Norm	2	61,33 (29,01)	56,00 (30,01)
	pathologisch	14	67,43 (28,01)	67,82 (25,67)
	p	1,00	0,622	0,391
Arterieller Einstrom (betr.)	norm	4	71,20 (29,59)	66,08 (28,24)
	pathologisch	12	65,47 (27,73)	66,41 (25,99)
	p	0,673	0,566	0,892
Pumpleistung (betr.)	norm	11	71,47 (24,44)	69,05 (25,01)
	pathologisch	4	48,40 (33,96)	56,04 (29,24)
	p	0,615	0,139	0,297
Füllzeit (betr.)	norm	6	78,54 (23,69)	76,46 (23,25)
	pathologisch	9	50,05 (24,61)	52,18 (23,30)
	p	0,033	0,004	0,013

Tabelle 11.3: Vorhandensein eines PTS sowie mittlerer Score im VEINES-Sym/QoL-Score bei pathologischen und normwertigen Messwerten der betroffenen Extremität. P-Werte nach Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test. Mittelwerte und Werte der Standardabweichung gerundet auf die zweite Dezimalstelle, p-Werte gerundet auf die dritte Dezimalstelle. betr. = betroffen, PTS = Postthrombotisches Syndrom, SD = Standardabweichung.

Lebensqualität und Symptomlast nach VEINES-Sym/QoL-Fragebogen

Im venenspezifischen Fragebogen VEINES-Sym/QoL wurden bei Zusammenschau der Gesamtdaten, aber auch bei Betrachtung der Patientinnen allein im Schnitt in der EKOS-Gruppe die besten Ergebnisse im Sinne einer höchsten Punktzahl erreicht (QoL 71,55; Sym 72,50) (siehe Tabelle 12). Je weiter sich die Punktzahl der 100 nähert, desto geringer ist die Symptomlast (Sym) und desto höher ist die Lebensqualität (QoL) einzuschätzen. Zwischen Sym- und QoL-Score besteht eine signifikant positive Korrelation ($r = 0,935$; $p < 0,001$). Patienten, die eine Stentimplantation oder einen PTA erhalten hatten, wiesen eine höhere Lebensqualität als Patienten aus der EKOS-Gruppe bei ähnlich hoher Punktzahl im Sym-Score auf. Patienten mit kombinierter Intervention waren in beiden Punkten unterlegen. Mit Ausnahme der PTA-Stent-Gruppe erreichten Patientinnen eine höhere Lebensqualität und höhere Punktzahlen im Sym-Score als

Patienten. Ein signifikanter Unterschied in den Scorewerten zwischen den Geschlechtern besteht jedoch nicht (Sym $p = 1,00$; QoL = 0,892). Ein Kruskal-Wallis-Test wurde berechnet, um zu überprüfen, ob Unterschiede in den Punktwerten beider Scores zwischen den Gruppen bestehen. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Sym $p = 0,965$; QoL $p = 0,735$). Mittels Mann-Whitney-Test konnte auch kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen PTA/Stent vs. EKOS (Sym $p = 0,943$; QoL $p = 0,943$), EKOS vs. beides (Sym $p = 0,825$; QoL $p = 0,466$) und PTA/Stent vs. beides (Sym $p = 0,933$; QoL $p = 0,735$) festgestellt werden. Insgesamt zeichneten sich sowohl die Patienten als auch die Patientinnen unabhängig von der Therapie durch eine hohe Punktzahl im Sym- und QoL-Score aus.

Therapie	Geschlecht		Sym	QoL
PTA/Stent	männlich	Mittelwert (SD)	72,00 (24,30)	78,53 (15,38)
		N	3	3
	weiblich	Mittelwert (SD)	66,50 (31,82)	59,60 (32,81)
		N	2	2
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	69,80 (23,61)	70,96 (22,25)
	Median (IQR)	50,50 (44,25)	72,60 (37,70)	
	N	5	5	
	p		0,56	0,56
EKOS	männlich	Mittelwert (SD)	72,33 (29,66)	69,67 (27,56)
		N	6	6
		Std.-Abweichung	29,66	27,56
	weiblich	Mittelwert (SD)	73,00 (24,04)	77,20 (0,57)
		N	2	2
Insgesamt	Mittelwert (SD)	72,50 (26,66)	71,55 (23,55)	
	Median (IQR)	79,25 (44,875)	74,40 (40,15)	
	N	8	8	
	P		1,00	0,51
beides	männlich	Mittelwert (SD)	61,75 (38,46)	58,07 (33,4)
		N	6	6
	weiblich	Mittelwert (SD)	71,22 (25,42)	71,69 (24,16)
		N	9	9
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	67,43 (30,34)	66,24 (27,92)
	Median (IQR)	66,50 (51,00)	69,90 (32,20)	
	N	15	15	
	p		0,68	0,44
Insgesamt	männlich	Mittelwert (SD)	68,03 (30,90)	66,80 (27,73)
		Median (IQR)	78,50 (48,50)	71,80 (46,00)
		N	15	15
	weiblich	Mittelwert (SD)	70,77 (23,82)	70,68 (22,52)
		Median (IQR)	64,00 (44,75)	76,80 (31,20)
		N	13	13
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	69,30 (27,37)	68,60 (25,06)
	Median (IQR)	72,50 (47,25)	71,90 (31,70)	
	N	28	28	
	p		0,97	0,74

Tabelle 12: Lebensqualität und Symptomlast nach VEINES-Sym/QoL-Fragebogen in Abhängigkeit von Therapie und Geschlecht. Angaben gerundet auf die zweite Dezimalstelle. IQR = Interquartilbereich, SD = Standardabweichung, Sym = VEINES Symptom Score, QoL = VEINES-Quality of life-Score, PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

Patienten/-innen mit akuter Thrombose hatten im Durchschnitt eine höhere Lebensqualität und geringere Symptomlast nach VEINES-Sym/QoL-Score als Patienten/-innen mit einer chronischen Thrombose älter als 28 Tage (siehe Tabelle 12.1). In den Subgruppen spiegelt sich dieses Ergebnis in der PTA/Stent und der kombinierten Interventionsgruppe wider, auf die EKOS-Gruppe trifft dies nicht zu. In dieser Gruppe gibt es nur eine/-n Patientin/-en mit chronischer TVT, der eine hohe Lebensqualität und geringe Symptomlast aufweist und dementsprechend hohe Scorewerte aufzeigt. Ein signifikanter Unterschied in der Schwere der Symptomlast und Höhe der Lebensqualität zwischen Patienten/-innen mit akuter und chronischer Thrombose kann nicht festgestellt werden ($p = 0,146$; $p = 0,082$).

Therapie			Sym	QoL
PTA/Stent	Akut	Mittelwert (SD)	100,00 (/)	96,00 (/)
		Median	100,00	96,00
	Chronisch	Mittelwert (SD)	62,250 (19,05)	64,70 (19,97)
		Median	58,00	69,80
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	69,80 (23,61)	70,96 (22,25)
		Median (IQR)	59,50 (44,30)	72,60 (37,70)
		N	5	5
p-Wert			0,40	0,40
EKOS	Akut	Mittelwert (SD)	70,00 (27,77)	70,80 (25,33)
		Median	78,50	72,00
	Chronisch	Mittelwert (SD)	90,00 (/)	76,80 (/)
		Median	90,00	76,80
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	72,50 (26,66)	71,55 (23,55)
		Median (IQR)	79,25 (44,90)	74,40 (40,10)
		N	8	8
p-Wert			0,75	1,00
beides	Akut	Mittelwert (SD)	78,13 (26,32)	75,63 (26,07)
		Median	88,75	89,70
	Chronisch	Mittelwert (SD)	55,21 (31,83)	55,51 (27,84)
		Median	62,00	64,00
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	67,43 (30,34)	66,24 (27,92)
		Median (IQR)	66,50 (51,00)	69,90 (32,20)
		N	15	15
p-Wert			0,15	0,19

Insgesamt	akut	Mittelwert (SD)	75,94 (26,26)	74,79 (24,73)
		Median (IQR)	81,25 (47,40)	82,80 (35,00)
		N	16	16
	Chronisch	Mittelwert (SD)	60,46 (27,38)	60,35 (24,04)
		Median (IQR)	60,75 (40,90)	68,30 (33,50)
		N	1	12
	Insgesamt	Mittelwert (SD)	69,30 (27,37)	68,60 (25,06)
		Median (IQR)	72,50 (47,25)	71,90 (31,70)
		N	28	28
P			0,15	0,08

Tabelle 12.1: Höhe des VEINES-Sym/QoL nach Therapie und Chronizität der TVT. Angaben gerundet auf die zweite Dezimalstelle. SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand, Sym = VEINES-Symptom Score, QoL = VEINES-Quality of life-Score, PTA = perkutane transluminale (Ballon-) Angioplastie, EKOS = EkoSonic Endovascular System.

16 von 28 Patienten/-innen in unserer Studiengruppe haben eine Gerinnungsstörung. Zwischen Patienten/-innen mit und ohne Gerinnungsstörung konnte in Bezug auf die Punktzahl im Villalta-Score und auf den Schweregrad eines PTS nach Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,363$ und $p = 0,554$). Auch konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Lebensqualität und der Symptomschwere nach VEINES-QoL/Sym-Score für das Vorhandensein oder Fehlen einer gerinnungsbeeinträchtigenden Erkrankung festgestellt werden (Sym $p = 0,751$; QoL = $0,856$). Es besteht jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einteilung in akute und chronische TVT und dem Vorhandensein einer Gerinnungsstörung ($p = 0,009$) (siehe Tabelle 13.1). Elf Patienten/-innen ohne Gerinnungsstörung erlitten eine akute Thrombose, zwei Patienten/-innen eine chronische Thrombose, während das Verhältnis bei Patienten mit Gerinnungsstörung umgekehrt war: zehn Patienten/-innen litten an einer chronischen Thrombose, nur halb so viele Patienten/-innen (fünf) an einer akuten Thrombose.

Mit und ohne Gerinnungsstörung sind im Mittel gute Ergebnisse im Sym-, QoL- und Villalta-Score erreicht worden (Mittelwert \pm SD Sym = $69,3\pm 27,37$; QoL = $68,6\pm 25,06$; Villalta = $5,64\pm 4,3$) (siehe Tabelle 13).

Gerinnungsstörung		Sym	QoL	Villalta-Skala
liegt nicht vor	Mittelwert (SD)	70,81 (29,26)	68,89 (27,20)	4,77 (3,85)
	Median (IQR)	78,50 (49,8)	72,00 (41,4)	5,00 (7,50)
	N	13	13	13
liegt vor	Mittelwert (SD)	68,00 (26,60)	68,35 (24,02)	6,40 (4,64)
	Median (IQR)	64,00 (38,5)	69,60 (30,20)	6,00 (8,00)
	N	15	15	15
P		0,75	0,86	0,36

Tabelle 13: Einfluss der Erkrankung an einer Gerinnungsstörung auf die Symptomlast, Lebensqualität und Höhe des Villalta-Scores. Angaben gerundet auf zwei Dezimalstellen. SD= Standardabweichung, IQR = Interquartilsabstand, Sym = VEINES-Symptom Score, QoL = VEINES-Quality of life-Score.

Gerinnungsstörung	Akute Thrombose	Chronische Thrombose
ja	5	10
nein	11	2
P		0,008

Tabelle 13.1: Chronizität der Thrombose in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer Gerinnungsstörung. P-Wert gerundet auf die dritte Dezimalstelle.

Die Höhe der Lebensqualität und der Symptomlast in Abhängigkeit von dem Schweregrad eines PTS sind in der Tabelle 14 dargestellt. Um den Zusammenhang zwischen den objektiven und subjektiven Beschwerden eines PTS und der Punktzahlen des VEINES-Sym und VEINES-QoL zu untersuchen, wurde ein KWT durchgeführt, welcher bestätigt, dass zwischen der Höhe der Lebensqualität sowie der Stärke der Symptomlast und der Schwere des PTS ein signifikanter Zusammenhang besteht ($p = 0,003$ vs. $p = 0,003$). Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen der Höhe der Sym- und QoL-Scores und dem Schweregrad des PTS auch bei Betrachtung der Gruppe der kombinierten Intervention allein ($p = 0,015$ vs. $p = 0,035$). Patienten mit einem PTS haben signifikant schlechtere Ergebnisse in Sym- und QoL-Score gegenüber Patienten ohne PTS ($p < 0,001$ vs. $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede der Sym- und QoL-Scores zwischen den Therapiegruppen konnten nicht festgestellt werden ($p = 0,965$ vs. $p = 0,735$). Mittels der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ließ sich feststellen, dass für QoL-Villalta-Score mit $r = -0,705$ und für Sym-Villalta-Score mit $r = -0,736$ (beides $p < 0,001$) die Korrelation negativ ist, sodass geschlussfolgert werden

kann, dass niedrigere Villalta-Scorewerte mit höheren Punktzahlen sowohl im Sym- als auch im QoL-Score verbunden sind.

		Sym	QoL
PTS kein	Mittelwert (SD)	88,67 (14,91)	85,75 (11,12)
	Median (IQR)	95,00 (19,40)	90,70 (18,20)
	N	12	12
mild	Mittelwert (SD)	64,55 (23,86)	65,20 (20,93)
	Median (IQR)	61,75 (36,00)	66,80 (22,90)
	N	10	10
mittel	Mittelwert (SD)	43,70 (18,95)	42,80 (26,70)
	Median (IQR)	51,50 (35)	46,00 (52,6)
	N	5	5
schwer	Mittelwert (SD)	12,50 (/)	25,80 (/)
	Median	/	/
	N	1	1
Insgesamt	Mittelwert (SD)	69,30 (27,37)	68,60 (25,06)
	Median (IQR)	64,00 (38,50)	69,60 (30,20)
	N	28	28
P		0,003	0,003

Tabelle 14: Symptomlast und Lebensqualität nach VEINES-Sym/QoL in Abhängigkeit vom Schweregrad des PTS. Lagemaße gerundet auf die zweite Dezimalstelle, p-Wert gerundet auf die dritte Dezimalstelle. Lebensqualität (QoL) und Symptomlast (Sym) nach VEINES-Sym/QoL-Questionnaire in Abhängigkeit des Schweregrades eines PTS. PTS = Postthrombotisches Syndrom, SD = Standardabweichung, IQR = Interquartilabstand.

7. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie konnten wir zeigen, dass die Langzeitergebnisse von Patienten/-innen, die eine Intervention nach TVT der unteren Extremität ggf. einschließlich der VCI erhalten hatten, sowohl bezüglich objektiver, besonders jedoch subjektiver Parameter gut bzw. sehr gut sind. Dabei ließen sich zwischen den Interventionsgruppen PTA/Stentimplantation, EKOS-Lyse und einer Kombination beider Interventionsformen keine signifikanten Unterschiede in den Langzeitergebnissen feststellen. Die Patienten/-innen profitierten insgesamt von einer Intervention und wiesen eine hohe Lebensqualität auch viele Jahre nach dem Eingriff auf (Median (IQR) = 71,90 (31,70)). Mehr als die Hälfte der Patienten/-innen (57,14 %) waren von einem PTS betroffen. Patienten/-innen ohne PTS als Folge ihrer TVT hatten dabei signifikant bessere Scores im VEINES-QoL und VEINES-Sym als Patienten/-innen mit einem PTS ($p < 0,001$

vs. $p < 0,001$). Die signifikant negative Korrelation nach Spearman zeigt, dass niedrigere Punktzahlen in der Villalta-Skala mit höheren Punktzahlen im VEINES-Sym/QoL-Score einhergehen ($r = - 0,705$, $p < 0,001$ vs. $r = - 0,736$, $p < 0,001$).

Es existieren in der Literatur nur wenige Studien, die die Lebensqualität von Patienten/-innen nach einer TVT der unteren Extremität spezifisch nach einer interventionellen Therapie wie der kathetergesteuerten Lyse untersuchen (109; 94; 110) (siehe Tabelle 15).

Titel	Design	N	Gruppe(n)	Follow-up	Ergebnisse
Broholm et al. (2011) (109)	Prospektiv	109	CDT bei akuter IFT	71	PTS-Prävalenz 16,5 %; schlechtere QoL bei PTS; Reflux und chron. Okklusion (mittels KUS erfasst) stehen in Zusammenhang mit signifikant geringeren Scores in PCS des SF-36 und VEINES-QoL.
Tichelaar V et al. (2016) (110)	Retropektiv	94	Therapie IFT mit CDT vs. UACDT	65	Signifikant kürzere Dauer der Lysetherapie, kürzere Hospitalisierung, weniger zusätzliche Stentimplantation; keine Unterschiede in PTS-Prävalenz oder QoL (SF-36 und VEINES-Sym/QoL).
Vendantham S et al. (2017) (94)	RT	692	Alleinige AK vs. AK in Kombination mit PMCDT	24	Keine signifikanten Unterschiede zwischen PMCDT und AK in PTS-Prävalenz (47 % vs. 48 %); signifikant mehr Blutungsereignisse in den ersten 10 Tagen bei PMCDT; Schweregrad des PTS bei 6, 12, 18 und 24 Monaten niedriger in PMCDT-Gruppe; kein signifikanter Unterschied bzgl. Lebensqualität.
Garcia MJ et al. (2020) (111)	Prospektiv	78	EKOS bei chron. TVT	12	Signifikante Verbesserung der LQ via VEINES-Sym/QoL und des PTS via Villalta-Skala 30, 90, 180 und 356 Tage nach EKOS-Lyse; > 90 % durchgängige Venen; 16,7 % Blutung, Mortalität 1,3 %

Tabelle 15: Studien zur Untersuchung der Lebensqualität und des Postthrombotischen Syndroms bei kathetergestützter Thrombolyse und alleiniger Antikoagulation.

Auflistung in aufsteigender Jahreszahl. N = Anzahl der Patienten/-innen, CDT = kathetergestützte Thrombolyse, IFT = iliofemorale tiefe Venenthrombose, PTS = Postthrombotisches Syndrom, QoL = Lebensqualität, KUS = Kompressionssonographie, PCS = physical component Score, SF-36 = Short Form 36, VEINES = Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study, RT = Randomisierte Studie, UACDT = Ultraschallassistierte kathetergestützte Thrombolyse, PMCDT = pharmakomechanische kathetergestützte Thrombolyse, AK = Antikoagulation, bzgl. = bezüglich, vs. = versus

Unsere Ergebnisse stimmen diesbezüglich mit denen der dänischen Forschungsgruppe um Broholm et al. aus dem Jahr 2011 überein, welche die Lebensqualität von 109 Patienten mit akuter iliofemoraler Venenthrombose mittels verschiedener Fragebögen untersuchte (109). Sie untersuchten die Lebensqualität in Abhängigkeit eines PTS bei Patienten/-innen mit mittels Katheter-gesteuerter Lyse behandelte proximaler iliofemorale Thrombose. Anders als in unserer Studie waren die Ein- und Ausschlusskriterien deutlich strenger gewählt: Ausgeschlossen wurden Patienten/-innen > 60 J., Thrombusalter > 14 Tage, chronische Begleiterkrankungen und kürzliche größere OP sowie eine akute Krebserkrankung (109). Unsere Studie schloss all jene Patienten/-innen ein, weil es genau diese Patienten/-innen sind, die ein Risikoprofil aufweisen, die von einer gezielten gegenüber einer systemischen (therapeutische Antikoagulation i. v. oder p. o. systemisch) Therapie profitieren. Es handelt sich bei unserem Patienten/-innenkollektiv um eine sehr diverse Kohorte breit gestreuten Alters (23 - 84 Jahre) mit multiplen Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie Gerinnungsstörungen sowie unterschiedlichen, größtenteils multisegmentalen Befallsmustern, akuten und chronischen Thrombosen. 27 von 28 Patienten/-innen wiesen eine TVT auf, die mehr als einen Venenabschnitt umfasste. Dabei ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Betroffenheit der VIC und der VP bei akuten bzw. chronischen Thrombosen feststellen ($p = 0,05$ vs. $p = 0,023$). Alle 12 Patienten/-innen mit chronischer TVT wiesen einen Befall auch der VIC auf, während die VP bei keinem Patienten/-innen mit chronischer Thrombose, jedoch bei sieben Patienten/-innen mit akuter TVT betroffen war. Schlussfolgernd wäre zu überlegen, ob bei Betroffenheit der VIC von einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine chronischen Thrombose ausgegangen werden und somit eine engmaschigere Überwachung über Nachkontrollen bezüglich eines PTS erfolgen sollte als bei weiter distal gelegenen Thrombosen. Der Inklusionszeitraum wurde in der dänischen Studie deutlich länger gewählt (Juni 1999 - Juli 2008) (109). Der von uns gewählte kurze Zeitraum von drei Jahren lässt sich darauf zurückführen, dass das EKOS-System erst vor drei Jahren in der Klinik etabliert worden ist. Geschuldet diesem Umstand, und dass das Patienten/-innenkollektiv, welches eine gezielte Intervention erhält, ein besonderes darstellt, ergibt sich unsere vergleichsweise kleine Studienpopulation von 28 Patienten/-innen. Dies stellt eine Limitation in der Interpretation der Ergebnisse dar, stellt aber die in der Klinik angewandte Realität dar. Eine weitere Schwäche besteht in der unterschiedlichen Größe der Gruppen, unter der die Vergleichbarkeit zu leiden hat. Durch diese Faktoren ergibt sich eine große Streuung mit

hoher Standardabweichung vom Mittelwert, welche sich durch eine größere Fallzahl verringern würde. Dennoch ließen sich mittels unserer Kohorte angepassten statistischen Test (z. B. nicht-parametrische Test wie Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test sowie Chi-Quadrat-Test) signifikante Ergebnisse ermitteln sowie relevante Tendenzen erkennen.

Anders als bereits existierende prospektive Studien werteten wir die mittelfristigen Ergebnisse aus klinischen Nachkontrollen aus und greifen dabei neben subjektiven Parametern wie der Erfassung der Lebensqualität mittels eines validierten Fragebogens auch auf objektive Parameter zurück. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen normwertiger Füllzeit der betroffenen Extremität, erfasst über die Venenfunktionsstestung, und der Symptomlast und Lebensqualität deutet auf einen Zusammenhang der objektiven Messparameter mit der subjektiv mittels Fragebögen erfassten Parameter hin ($p = 0,004$ vs. $p = 0,013$). Auch besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines PTS und normwertigen bzw. pathologischen Ergebnissen der Füllzeit betroffener Extremitäten ($p = 0,033$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass weitere signifikante Zusammenhänge bei einer größeren Fallzahl möglicherweise auch bezüglich der übrigen Messwerte festgestellt werden könnten. Ähnliche Studien mit Korrelation zur QoL der betroffenen Patienten/-innen, die die VVP und VFT nutzen, existieren so noch nicht. Signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen Messwerten der VVP und VFT bestätigen, dass es sich um valide und in sich schlüssige Erhebungsmethoden für Patienten/-innen mit Erkrankungen des venösen Systems handelt. Bei hoher Pumpleistung entleert sich das venöse System gut, sodass sich eine lange Füllzeit ergibt ($r = 0,606$; $p < 0,001$). Eine hohe Pumpleistung geht außerdem mit einem hohen venösen Abstrom einher ($r = 0,721$; $p < 0,001$). Auch ist es naheliegend, dass ein geringer venöser Abstrom bedeutet, dass viel venöses Blut im Bein gestaut ist und die venöse Kapazität analog dazu erhöht ist ($r = -0,477$; $p = 0,005$). Ein hoher arterieller Einstrom bedeutet ebenso eine gute Füllung des Beines mit Blut und geht mit erhöhter venöser Kapazität einher (mit $r = 0,452$; $p = 0,03$ vs. $r = 0,541$; $p = 0,001$). Die oben genannten Verhältnisse gelten in beide Richtungen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

Es ist zu beachten, dass die nicht-invasiven Messmethoden nicht für alle Patienten/-innen geeignet sind und mit Fehlmessungen verbunden sein könnten. So sind mögliche Fehlerquellen der VFT sein eine eingeschränkte Beweglichkeit des Fußes durch

Funktionseinschränkungen des oberen Sprunggelenks oder des Muskel-, Bänder- und Gelenkapparates (60). Anders als bei der konventionellen PP ist die VFT allerdings insofern weniger fehleranfällig, als dass Fehlerquellen, die zu einer Verfälschung der Messung des reflektierten Lichts führen könnten (Hauttemperatur, Lokalisation der Messsonde über einer großen epifaszialen Vene, trophische Störung wie Erythem, Ekzem, Narbenbildung, Infektion oder Salbenreste im Untersuchungsbereich) nicht beachtet werden müssen, da die VFT kein Infrarotlicht verwendet (60). Mögliche Fehlerquellen der VVP sind Bewegungsartefakte, Einklemmung/Bewegung der Schläuche der Druckmanschetten, zu festes oder zu lockeres Anlegen der Manschetten, Undichtigkeit im System (Manschetten oder Schläuche) (3; 62). Durch Kenntnis der Fehlerquellen ist auf eine Vermeidung dieser bei Erhebung der Daten geachtet worden. Die drei Interventionsgruppen, denen sich die Patienten/-innen unserer Kohorte zur retrospektiven Analyse zuordnen lassen, sind: PTA/Stent, EKOS-Lyse und eine kombinierte Anwendung beider Interventionen. Eine Untersuchung der Lebensqualität oder des postthrombotischen Syndroms im Vergleich genau dieser Gruppen ist so noch nicht durchgeführt worden.

Es existieren weitere Studien, die die Lebensqualität von Patienten/-innen nach einer interventionellen Therapie einer tiefen Venenthrombose untersuchen.

Tichelaar et al. veröffentlichten im Jahr 2016 eine retrospektive Studie, in der 94 Patienten/-innen, die von 2002 bis 2011 entweder mit einer klassischen kathetergesteuerten Lyse oder mit einer ultraschallassistierten kathetergesteuerten Lyse bei einer objektiv gesicherten proximalen TVT behandelt worden sind, verglichen wurden (110). Untersucht wurden dabei Dauer der thrombolytischen Therapie, Rate der zusätzlichen Stentimplantation, durchschnittliche Krankenhausverweildauer und nach einem medianen Follow-up-Zeitraum von 65 Monaten PTS-Prävalenz und Höhe der Lebensqualität (110). Sie berichten von mit unseren Werten vergleichbar hohen PTS-Prävalenzen (110). Die Forschergruppe stellte fest, dass UACDT mit einer signifikant kürzeren Dauer der Lysetherapie (27 % < 48 h), kürzerer Krankenhausverweildauer (sechs Tage vs. acht Tage) und weniger Stentangioplastien (30 vs. 55 %) einhergeht (110). Bezüglich der Prävalenz eines PTS (52 vs. 55 %) und der Lebensqualität gab es keine signifikanten Unterschiede gegenüber der konventionellen Katheterlyse (110). Die UACDT-Gruppe wies eine durchschnittliche Punktzahl von 51 +/- 6 in der QoL-Subskala und 50 +/- 7 Punkte in der Sym-Subskala auf (110). In unserer kleinen Stichprobe lagen die Scores im Schnitt (SD) deutlich höher mit 68,60 (25,06) Punkten im QoL- und 69,30

(27,37) Punkten im Sym-Score. Bei Betrachtung der Subgruppe der UACDT (EKOS-Gruppe) lag der durchschnittliche QoL-Scorewert bei 71,55 (23,55) und Sym-Scorewert bei 72,50 (26,66). Unsere erhobenen Werte sind damit deutlich höher, bei kleiner Stichprobengröße ist jedoch die große Standardabweichung zu beachten. Die Liegedauer des Katheters in unserer Studie lag bei durchschnittlich 3 Tagen. 70 % unserer Patienten/-innen hatten eine Verweildauer von 0 – 72 Stunden (siehe Tabelle 6). Vergleichbare Liegedauern hatten die Patienten der Kohorte der Studie von Tichelaar et al: 60 % der Patienten hatten eine Liegedauer von 0 - 72 Stunden (110).

Eine weitere Studie aus dieser Reihe stammt von Vendantham et al. aus dem Jahr 2017. Es handelt sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie der Forscher der ATTRACT-Forschungsgruppe. Sie konnten zwischen alleiniger Antikoagulation und dem Einsatz einer pharmakomechanischen Thrombolyse keinen signifikanten Unterschied bezüglich der venenspezifischen ($p = 0,08$) sowie allgemeinen Lebensqualität feststellen ($p = 0,37$) (94). Die Studie schloss insgesamt 692 Patienten/-innen ein, die zufällig der Kontroll- (alleinige Antikoagulation) oder Interventionsgruppe (PMCDT) zugeteilt worden sind (94). Pharmakomechanische Thrombolyse umfasste in diesem Fall den Einsatz von Kathetern oder anderen Mitteln zur direkten Applikation von rtPA lokal am Thrombus und die Thrombusaspiration mit und ohne anschließende Stentimplantation (94). Der Follow-up-Zeitraum betrug 2 Jahre (94).

Die neuste Studie aus dieser Reihe stammt von Garcia et al. aus dem Jahr 2020 und untersucht speziell bezüglich der besonderen Gruppe der chronischen Thrombosen die Effektivität und Lebensqualität nach einer UACDT (111). 75 Patienten mit chronischer Thrombose wurden in die Studie eingeschlossen (111). Blutungskomplikationen traten mit 16,7 % geringfügig häufiger auf als in unserer Kohorte (111). Die Überlegenheit dieser Studie liegt in Ihrem prospektiven Studiendesign, welches zeigte, dass bei Patienten mit chronischer Thrombose, welche eine EKOS-Lyse erhalten hatten, eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität, gemessen über den VEINES-Sym/QoL-Score, und ihres PTS-Schweregrades, gemessen über die Villalta-Skala, nach einem Jahr aufwiesen (111). Im Unterschied zu unserer Kohorte wurden nur Patienten eingeschlossen, welche ein thrombotisches Ereignis mindestens sechs Monate vor Studienbeginn erlebten und bereits drei Monate eine frustrane konservative Therapie absolviert hatten (111). Die PTS-Prävalenz kann nicht verglichen werden, da ein Einschlusskriterium in diese Studie eine Punktzahl von mindestens 8 Punkten auf der Villalta-Skala ist (111). Eine zusätzliche Stentangioplastie war sowohl in der Gruppe der chronischen als auch akuten

Thrombosen in etwa der Hälfte der Fälle nach einer EKOS-Lyse notwendig, um ein dauerhaft ausreichendes Lumen zu gewährleisten (7/12; 58,33 % und 8/16; 50 %). Ähnliche Zahlen ermittelten auch Garcia et al. (111).

Titel	Design	N	Gruppen	Follow-up	Ergebnisse
Kahn SR et al. (2002) (112)	Querschnitt	51	Patienten mit und ohne PTS nach TVT nach 1 Jahr	0	PTS-Prävalenz 46 %, PTS führte zu signifikant schlechteren Scores im VEINES-Sym/QoL, negative Korrelation mit Schweregrad des PTS, kein Unterschied in LQ über SF-36
Kahn SR et al. (2005) (113)	Prospektiv	145	Spontane TVT mit 6 Monaten OAK, LQ bei Vorhandensein und Fehlen von PTS	26	PTS-Prävalenz 37 %, niedrigere LQ bei höherem Schweregrad des PTS, Faktor-V-Leiden und Prothrombinmutation stehen in Zusammenhang mit niedrigerem Schweregrad und Risiko eines PTS
Kahn SR et al. (2005) (9)	Prospektiv	359	LQ von Patienten mit TVT vs. Normalbevölkerung	4	Im Durchschnitt signifikante Verbesserung der LQ nach TVT, QoL niedriger als normierte Werte der Allgemeinbevölkerung. Signifikanter Zusammenhang zwischen PTS und niedriger LQ.
Kahn SR et al. (2008) (101)	Prospektiv	387	Akute TVT	24	Kumulative PTS-Inzidenz 47 % nach 2 Jahren, LQ signifikant geringer bei PTS; Alter, PTS, Hospitalisierung beeinflussen SF-36-Scores, nur PTS beeinflusst unabhängig VEINES-Sym/QoL
Soosainathan A et al. (2013) (103)	Systemat. Review	/	Erfassungssysteme für das PTS	/	Villalta-Score in Kombination mit einem erkrankungsspezifischen Fragenbogen zur Erfassung der LQ ist der „Goldstandard“ für Diagnose und Klassifikation

Tabelle 16: Studien zur Lebensqualität (LQ) bei tiefer Venenthrombose.

Auflistung in aufsteigender Jahreszahl, Follow-up-Zeitraum-Angabe in Monaten.

N = Anzahl der Patienten/-innen, TVT = tiefe Venenthrombose, VEINES-Sym/QoL = Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Symptoms and Quality of Life, PTS = Postthrombotisches Syndrom, vs. = versus, OAK = orale Antikoagulation, SF-36 = Short Form 36, systemat. = systematisches, LQ = Lebensqualität.

Es existieren eine kleine Anzahl an Studien, die die Lebensqualität von Patienten/-innen nach einer akuten TVT und deren Einflussfaktoren untersuchen. Dabei handelt es sich um Patienten/-innen, die als Therapie eine alleinige Antikoagulation erhalten haben (siehe Tabelle 16). Die PTS-Prävalenz rangiert hierbei zwischen 37 - 46 % (113; 112) und die Inzidenz wird mit 47 % nach zwei Jahren angegeben (101). Unsere PTS-Prävalenz bei zusätzlicher Intervention liegt mit > 57 % höher, was dadurch erklärt werden könnte, dass es sich um ein anderes Patienten/-innenkollektiv handelt als jenes, welches in den Studien untersucht worden ist: die Patienten/-innen hatten eine spontane akute TVT erlitten, während unsere Studienkohorte einen großen Anteil an chronischen Thrombosen aufwies (12/28, 42,86 %). Über den Zeitraum von zwei Jahren nach einer TVT hatten Patienten/-innen, die ein PTS entwickelten, eine deutlich schlechtere Lebensqualität zu allen Nachuntersuchungszeitpunkten und zeigten eine signifikant geringere Besserung ihrer Symptomatik im Verlauf (101). Bei ca. 2/3 der Patienten/-innen verbesserte sich die Lebensqualität in den ersten 4 Monaten nach einer TVT, 1/3 verlor an Lebensqualität (9). Sie blieb jedoch stets niedriger als die Norm einer vergleichbaren Population (9).

Es existieren zwar andere Instrumente zur Erfassung der generischen Lebensqualität, wie der SF-36 Fragebogen, jedoch nehmen dabei viele Faktoren neben PTS wie das Alter, proximale Venenthrombose, Hospitalisierung unabhängig voneinander Einfluss auf die ermittelte Lebensqualität (101). Für den VEINES-Sym und VEINS-QoL übte nur das PTS einen unabhängigen Einfluss auf den Score aus (101). Die erkrankungsspezifische Lebensqualität sank mit zunehmendem Schweregrad eines PTS, was über generische Lebensqualitätsfragebögen wie dem SF-36 nicht erfasst werden konnte (112).

Der Villalta-Score in Kombination mit einem erkrankungsspezifischen Erfassungsinstrument für die Lebensqualität und Symptomlast stellt den Goldstandard für die Erfassung des PTS dar (103).

Der Schweregrad des PTS korreliert signifikant mit geringerer Lebensqualität erfasst über den VEINES-Sym/QoL-Fragebogen (112; 113; 9; 101). Dieses Verhältnis ließ sich auch in unserer Studie bestätigen. Mittels der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ließ sich feststellen, die Korrelation negativ ist. Niedrigere Villalta-Scorewerte gehen mit höheren Punktzahlen sowohl im Sym- als auch im QoL-Score einher ($r = -0,705$ vs. $r = -0,736$ mit jeweils $p < 0,001$).

Anders als in unserer Studie stellte Kahn et al. fest, dass Frauen durchgehend niedrigere Punktzahlen als Männer erzielten (101). In unserer Studie war es umgekehrt: mit

Ausnahme der PTA/Stent-Gruppe hatten Frauen höhere Punktzahlen in VEINES-Sym und -QoL-Score, wenn auch keine Signifikanz im Unterschied festgestellt werden konnte.

Autor (Jahr)	Studien- design	N	Gruppe(n)	Dauer	Ergebnisse
Elsharawy E et al. (2002) (93)	RCT	35	CDT vs. AK	6	Signifikant höhere Durchgängigkeit bei CDT; signifikant höherer venöser Reflux bei AK allein
Baekgaard et al. (2009) (114)	prospektiv	101	CDT bei akuter IFT, Alter < 60	50	82% der therapierten Extremitäten wiesen eine gute Venenfunktion mit intakten Klappen ohne Zeichen eines PTS wie venöse Claudicatio oder trophische Veränderungen
Grommes J et al. (2010) (97)	prospektiv interventionell	12	USCDT bei TVT	/	Thrombolyse war erfolgreich in 85 % mit vollständiger Lyse (> 90% Lumenfreilegung. Es traten keine PE, 1 Blutung auf. 4 Patienten mit früher Re-Thrombose bei nicht behandelter residueller venöser Obstruktion
Sharifi et al. (2010) (89)	RT	169	PEVI vs. AK	6	Signifikant weniger PTS bei PEVI (3,4 vs. 27,2 %) und signifikant geringere Rethrombosen (2,3 % vs. 14,8 %)
Enden T et al. (2012) (92)	RCT	209	Konv. Therapie vs. CDT bei akuter IFT	24	Signifikant weniger PTS bei CDT (41,1 % vs. 55,6 %), signifikant höhere Durchgängigkeit nach 6 Monaten (65,9 % vs. 47,4 %), 20 Blutungsereignisse unter CDT
Baker R et al. (2012) (115)	prospektiv	83	UACDT vs. konv. CDT bei TVT	35	Keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Effektivität und Sicherheit
Dumantepe M et al. (2013) (95)	prospektiv	12	UACDT bei chron. IFT/FPT	9	92 % erfolgreiche initiale Lyse, nach 9 Mo. 91 % funktionale Venen, 18,18 % PTS und 27,27 % venöser Reflux, kein rel. Blutungsereignis
Scherthaner MB et al. (2014) (116)	prospektiv	102	UACDT vs. Standard-CDT bei (sub-)akuter TVT	/	Keine signifikanten Unterschiede in Lyse, venöser Durchgängigkeit und Langzeitüberleben; signifikant weniger Blutungen bei UACDT (6,7 % vs. 22,2 %)
Engelberger RP et al. (2015) (117)	RCT	48	UACDT vs. konv. CDT bei akuter IFT	3	Keine signifikanten Unterschiede (Thrombusreduktion, PTA-Implantation, Komplikationen, Durchgängigkeit, Schweregrad PTS)

Casey ET et al. (2015) (118)	Systemat. Review	/	CDT und Thrombek- tomie vs. AK bei akuter TVT	/	Signifikante Reduktion der Inzidenz eines PTS und venösen Reflux bei Thrombektomie und CDT gegenüber alleiniger AK
Watson L et al (2016) (91)	Systemat. Review	1103	Thrombolyse vs. AK für akute TVT	/	Thrombolyse steigerte die Funktionsfähigkeit der Venen und reduziert Inzidenz des PTS um ein 1/3. Ähnliche Effektivität. Mehr Blutung bei Thrombolyse.
Lu T et al. (2017) (119)	Retro- spektiv	67	CDT vs. UACDT bei akuter TVT	24	UACDT führt zu einer signifikant stärkeren akuten Reduktion der Thrombuslast, weniger ineffektive Lysen
Shi Y et al. (2018) (96)	Systemat. Review	512	UACDT	/	PTS-Prävalenz 17,1 %, 3,9 % relevante Blutungen, 77-100 % ausreichende Lyse (> 50 % Lumenfreilegung)

Tabelle 17: Vergleichende Studien zwischen alleiniger Antikoagulation vs. Kathetergestützter Lyse bzw. ultraschallgeschützte Lyse vs. konventioneller kathetergestützter Lyse.

Auflistung in aufsteigender Jahreszahl, Follow-up-Zeitraum-Angabe in Monaten.

N = Anzahl der Patienten/-innen, PEVI = percutaneous endovenous intervention, IFT = Iliofemorale Thrombose, FPT = femoropopliteale Thrombose, CDT = kathetergestützte Thrombolyse, UACDT = Ultraschallassistierte kathetergestützte Thrombolyse, PTS = Postthrombotisches Syndrom, chron. = chronisch, PCS = Summenscore der physikalischen Komponente des Short-Form 36-item zur Erfassung der generischen Gesundheit, SF-36 = Short-Form 36-item, VEINES-Sym/QoL = Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study-Quality of Life/Symptom-Fragebogen, vs. = versus, AK = Antikoagulation, TVT = tiefe Venenthrombose, RCT = randomisiert-kontrollierte Studie, RT = randomisierte Studie, rel. = relevant, konv. = konventionell.

Bei der EKOS-Lyse handelt es sich um eine Weiterentwicklung der konventionellen Katheter-gesteuerten Lyse, die auf der zusätzlichen Applikation von Ultraschallwellen beruht. In unserer kleinen Studiengruppe von acht Patienten/-innen, die eine alleinige EKOS-Lyse erhalten hatten, entwickelten vier Patienten/-innen (50 %) ein PTS, in der kombinierten Interventionsgruppe neun Patienten/-innen (60 %). Die in unserer Studie ermittelten Prävalenzen liegen damit weit höher als die Häufigkeit in der Studie des dänischen Forscherteams um Broholm et al., die mit 16,5 % angegeben wird (109). Die besondere Zusammensetzung unserer Kohorte könnte eine Erklärung für die im Vergleich mit der Literatur hohen Prävalenz beispielsweise des PTS sein. Eine weitere Ursache für den hohen Anteil an Patienten/-innen mit PTS ist die Betroffenheit des iliofemorales Stromgebietes durch die Thrombose (siehe Tabelle 5). In Bezug auf diese hohe Prävalenz ist es durch das retrospektive Studiendesign fraglich, wie viele der Patienten/-innen bereits ein PTS nach TVT entwickelt hatten, bevor sie ein

interventionelles Therapieverfahren zur Auflösung ihres Thrombus erhielten. Zur Beantwortung dieser Frage sollte ein prospektives Studiendesign für zukünftige Studien zur Anwendung kommen. 12 von 28 Patienten/-innen erhielten die Intervention mehr als einen Monat nach Symptombeginn, sodass durch die chronische Stauung bereits eine Schädigung der Venenklappen vorgelegen haben könnte, die die Entstehung eines PTS begünstigt haben kann.

Durch die Einteilung in chronische und akute TVT konnten in unserer Studie interessante Erkenntnisse in Bezug auf diese beiden Gruppen gewonnen werden, die so in der Literatur nicht zu finden sind. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Gerinnungsstörung und der Einteilung der Thrombose in akut und chronisch feststellen ($p = 0,009$). Patienten/-innen mit einer Gerinnungsstörung wiesen fünfmal häufiger eine chronische Thrombose auf im Vergleich zu Patienten/-innen ohne thrombophile Grunderkrankung (zehn versus zwei Patienten/-innen). Kahn et al. fanden in ihrer Untersuchung von 145 Patienten/-innen mit unprovokierten Thrombosen heraus, dass Gerinnungsstörungen wie Faktor-V-Leiden und Prothrombinmutation signifikant mit einem geringeren Schweregrad des PTS sowie einem geringeren Risiko eines PTS einhergehen (113). Dies ließ sich in unserer Studienpopulation nicht bestätigen. Patienten/-innen mit Gerinnungsstörung wiesen im Villalta-Score keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,363$).

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Schwellung der Beine und akuter bzw. chronischer Thrombose feststellen ($p = 0,017$). Erste signifikante Unterschiede könnten so interpretiert werden, dass bei größerer Stichprobengröße ggf. weitere signifikante Unterschiede in der Symptomausprägung bei Patienten/-innen mit akuter im Vergleich zu chronischer Thrombose festgestellt hätten werden können. Patienten/-innen mit akuter Thrombose hatten zudem im Durchschnitt eine höhere Lebensqualität und geringere Symptomlast nach VEINES-Sym/QoL-Score als Patienten/-innen mit einer chronischen Thrombose älter als 28 Tage (akut Sym 75,94; QoL 74,79 Punkte vs. chronisch Sym 60,46; QoL 60,35 Punkte). Auch konnten wir einen schwach signifikanten Zusammenhang zwischen der erhaltenen Therapie und der Chronizität der Thrombose feststellen ($p = 0,045$). Bei Patienten/-innen mit chronischer Thrombose kam eine PTA häufiger zum Einsatz als bei akuter Thrombose (33,33 % vs. 6,25 %). Ein kombinierter Therapieansatz wurde geringfügig häufiger bei chronischer TVT gewählt (50 % bei akuter TVT vs. 58,3 % bei chronischer TVT). Die Zahlen könnten sich dadurch erklären lassen, dass bei Patienten/-innen mit einer chronischen

Thrombose der Thrombus sich nach Konsolidierung nur schwer auflöst und weniger zugänglich für eine ultraschallgestützte Lyse allein ist. Eine Stentimplantation ist bei chronischen Thrombosen Mittel der Wahl zur Rekanalisierung mit einer Offenheitsrate von 85 % in den meisten Studien (5). Entscheidend für eine erfolgreiche Stentversorgung ist die Verwendung eines geeigneten Modells für das venöse Gefäßsystem, die richtige Größe, eine nur geringe Anzahl an zu versorgenden Segmenten, ausreichender Einstrom und Ausstrom nach Lumenwiederherstellung und ausreichende gerinnungshemmende Medikation während und nach der Implantation (120).

Eine Übersicht der Studien, welche die kathetergesteuerte Lyse mit alleiniger Antikoagulation resp. UASCDT vergleichen, ist in Tabelle 17 dargestellt. Die CDT scheint, insbesondere bei der Gruppe der iliofemoralen Thrombosen eine bedeutende Rolle zu spielen und ist der alleinigen Antikoagulation in Bezug auf PTS-Prävalenz, -Schweregrad und Durchgängigkeit der Venen, überlegen (114; 93; 92; 89; 91; 118). Bereits früh im Jahr 2002 zeigten Elsharawy et al. in einer kleinen randomisierten prospektiven Studie anhand von 35 Patienten/-innen, dass eine Katheter-assistierte Thrombolysen bezüglich venöser Durchgängigkeit und venösem Reflux der alleinigen Antikoagulation überlegen ist (93). Bis zu fünf Jahre nach dem Interventionszeitpunkt, und sogar darüber hinaus, traten signifikant weniger PTS bei CDT im Vergleich zu einer alleinigen Antikoagulation auf (91). Zwar ist das Risiko von Blutungskomplikationen 2,2-fach erhöht, jedoch scheinen strenge Einschlusskriterien in neueren Studien die Inzidenz von Blutungen zu verringern (91). Baekgaard et al. fanden in 82 % ihrer Patienten/-innen nach sechs Jahren eine zufriedenstellende Durchgängigkeit der Venen und Funktionsfähigkeit der Klappen, bei Fehlen von venöser Claudicatio oder Hautveränderungen wie Hyperpigmentierung (114). Auch diese Angabe liegt deutlich unter unseren Befunden: 11/28 Patienten/-innen, bzw. 9/23 Patienten/-innen (PTA-Stent-Gruppe ausgenommen) wiesen Hautveränderungen im Sinne einer Hyperpigmentierung auf und auch PTS als Zeichen einer Störung der Venendurchgängigkeit und Klappenfunktion wies die zuvor genannten Prävalenzen auf. Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Hyperpigmentierung zwischen Männern und Frauen ($p = 0,024$). Neun Männer gegenüber nur zwei Frauen wiesen eine trophische Veränderung in Form der Hyperpigmentierung als Folge einer venösen Insuffizienz auf. Jedoch weisen die Autoren/-innen selbst darauf hin, dass es sich bei ihrem Patienten/-innenkollektiv um eine hochselektive Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 29 Jahren handelt (114). Dies könnte die im Vergleich niedrigen Prävalenzen erklären, während im Umkehrschluss

durch die besondere Zusammensetzung unserer Kohorte die in Relation gesetzt hohen Prävalenzen erklären könnte. Enden et al. veröffentlichten im Jahr 2012 eine randomisiert-kontrollierte multizentrische norwegische CaVenT-Studie, welche in einer 209 Patienten/-innen umfassenden Kohorte die Überlegenheit einer zusätzlichen Katheter-gesteuerten Lyse gegenüber einer alleinigen Antikoagulation in Bezug auf die Inzidenz eines PTS und die Venenfunktion bestätigt (92). Die Patienten/-innen waren älter als in vergleichbaren Studien: zwischen 18 und 75 Jahren, die kumulative Inzidenz nach zwei Jahren lag in der Katheter-Gruppe bei 41,1 % (95 %-KI 31,5 – 51,4) im Vergleich zu 55,6 % (95 %-KI 45,7 – 65,0) in der Kontrollgruppe ($p = 0,047$) (92), was sich unseren Zahlen annähert. Es wurden außerdem 20 Blutungsereignisse im Zusammenhang mit der Katheter-gesteuerten Lyse dokumentiert, davon drei große, die eine Bluttransfusion oder chirurgischen Eingriff notwendig machten, und fünf klinisch relevante Blutungen (92). Die weitere fünf Jahre später, 2017, veröffentlichte randomisiert-kontrollierte Studie der Forscher der ATTRACT-Forschungsgruppe konnte zwischen alleiniger Antikoagulation und dem Einsatz einer pharmakomechanischen Thrombolyse keinen signifikanten Unterschied im Risiko ein PTS zu entwickeln feststellen (94). Die Inzidenz des PTS war in beiden Gruppen ähnlich hoch (48 % in der Kontroll-Gruppe, 47 % in der Interventionsgruppe) mit einem nicht signifikanten relativen Risiko von 0,96 (95 %-KI 0,82 – 1,11; $p = 0,56$) bei gleichzeitig signifikant mehr Blutungsereignissen unter Intervention (1,7 % vs. 0,3 %; $p = 0,049$) (94). Die Ergebnisse lassen sich jedoch kritisch hinterfragen. Die signifikant höhere Rate an Blutungsereignissen betrifft nur die ersten 10 Tage nach Intervention, nach zwei Jahren ist kein signifikanter Unterschied feststellbar (5,7 % gegenüber 3,7 %, $p = 0,23$) (94). Außerdem waren die Punktzahlen im Villalta-Score in der Interventionsgruppe zu allen Kontrollzeitpunkten (6, 12, 18 und 24 Monate) signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) und es waren mehr Fälle mittleren und schweren PTS in der Kontrollgruppe zu finden (94). So sollte UACDT ggf. Patienten/-innen mit niedrigem Blutungsrisiko vorbehalten sein bzw. unter engmaschigen Kontrollen in den ersten Tagen angewendet werden, scheint jedoch auf langfristige Sicht (z.B. bezüglich des PTS) gegenüber der konventionellen CDT Vorteile zu besitzen.

Komplikationen waren bei unseren Patienten/-innen in nur vier von 28 Fällen aufgetreten (4/28; 14,29 %), zwei davon bei kombinierter Intervention, jeweils eine bei PTA/Stent bzw. EKOS-Lyse allein. Davon waren drei eine Blutungskomplikation, die nach Einleitung therapeutischer Maßnahmen ohne Folgen blieben und eine Wundinfektion. Eine

mögliche Erklärung dessen könnte die geringere Dosis an lytischem Medikament sein, welches bei der EKOS-Lyse verabreicht wird. Während für die Katheter-gesteuerte Lyse eine Dosis von maximal 20 mg/24h beschrieben wird (92), liegt die Dosis des rt-PAs im EKOS-Lyseprotokoll bei 0,5 mg/h, was 12 mg/24 h entspricht.

Schernthaler et al. bestätigen das geringere Blutungsrisiko der UACDT gegenüber der konventionellen Katheterlyse: Das Risiko für große und kleinere Blutungsereignisse bei der Anwendung der US-assistierten Katheterlyse fiel mit 6,7 % signifikant geringer aus gegenüber 22,2 % in der konventionellen Katheter-assistierten Lyse (116). Die Maximaldosis des lytischen Medikamentes rtPA lag bei 20 mg (116). Auch Dumantepe et al. berichten von keinen relevanten Blutungen unter UACDT (95). Nicht alle Studien bestätigen eine Überlegenheit der UACDT, sondern zeigen eine Nichtunterlegenheit der UACDT gegenüber der CDT. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effektivität, Sicherheit (115), Langzeitüberleben (116), Thrombusreduktion, Komplikation, PTA-Implantationsfrequenz und Schweregrad des PTS feststellen (117). Grommes et al. zeigten in ihrer interventionellen Studie einer kleinen Kohorte von 12 Patienten/-innen, dass die Thrombolyse mit UACDT in 85 % der Fälle erfolgreich war mit einer Lumenfreilegung > 90 %. Von einer vergleichbar hohen Erfolgsquote wird in einem 2018 veröffentlichten systematischen Review zu UACDT berichtet, welcher insgesamt 512 Patient/-innen umfasste (96). Es zeigte sich eine PTS-Prävalenz von 17,1 % und in 3,9 % der Fälle relevante Blutungen sowie eine ausreichende Lyse in 77 - 100 % (> 50 % Lumenfreilegung) (96). Wichtig ist jedoch zu beachten, dass in diese Studie nicht nur Patienten/-innen mit TVT der unteren, sondern auch der oberen Extremität, der Lebervenen oder der V. cava superior eingeschlossen worden sind. Dies könnte eine mögliche Erklärung der im Vergleich zu unserer Kohorte sehr niedrigen PTS-Prävalenz des Reviews sein (96).

Auch wenn eine signifikante Überlegenheit bzw. ein signifikanter Vorteil der US-gestützten Methode gegenüber der konventionellen Katheterlyse in einigen Studien nicht festgestellt werden konnte oder eine Verbreitung der Methode wegen der höheren Kosten bei fehlendem zusätzlichem Nutzen sogar nicht empfohlen wird (115), gibt es Hinweise auf einen möglichen langfristigen Vorteil durch eine stärkere initiale Thrombuslastreduktion durch US-Lyse (119). Hierdurch könnte die Inzidenz eines PTS auf lange Sicht reduziert werden (119). Dieses Ergebnis stammt jedoch von einer retrospektiven Analyse (119).

Noch ist es unklar, inwieweit das Alter der Thrombose eine Auswirkung auf den Erfolg einer CDT oder einer UACDT hat. Die CaVenT-Studie setzte beispielsweise ihren Cut-Off bei Symptompersistenz < zwei Wochen, die ATTRACT-Studie < drei Wochen (92; 94). Da das EKOS-System mit Ultraschallwellen arbeitet, um die Erreichbarkeit der Medikamente am Thrombus zu erhöhen, stellt sich die Frage, ob die UACDT nicht auch bei der schwierig zu behandelnden Gruppe der chronischen Venenthrombose (Symptomdauer > 28 Tage) angewendet werden könnte. Zur Überprüfung der Effektivität der UACDT bei chronischer TVT ist die Studienlage dünn, darunter eine kleine Studie, die in der Türkei durchgeführt worden ist (95). Die 12 in die Studie eingeschlossenen Patienten/-innen hatten seit etwa 92 +/- 44 Tagen Symptome einer tiefen Thrombose der Beinvenen (95). Der EKOS-Lysekatheter hatte im Schnitt eine Verweildauer zwischen 16 und 39 Stunden und war bei 92 % der Patienten/-innen erfolgreich (95). Erfolgreich heißt in diesem Kontext, dass eine Lumenfreilegung von > 95 % (komplett) oder < 95 %, > 50 % (partiell) erreicht werden konnte (95). Die einzige nicht erfolgreiche Lyse ist einer/-m Patientin/-en mit einer 154 Tage alten Thrombose zuzuordnen (95). Nach erfolgreicher Lyse wurde eine rasche klinische Verbesserung beobachtet und im Nachbeobachtungszeitraum eine Abnahme des Beinumfangs um etwa 3,9 +/- 1,7 cm (95). Komplizierte Blutungsereignisse traten nicht auf (95). Thrombosen unserer Patient/-innengruppe waren teilweise sehr alt, einen oberen Cut-off-Wert bezüglich des Einsatzes einer Intervention gab es nicht. Mehr als 40 % der Patienten/-innen (12/28; 42,86 %) erhielten eine Intervention mehr als einen Monat nach dem Auftreten erster Symptome (chronische TVT). Eine alleinige EKOS-Lyse wurde bei Thrombosen älter als 6 Monate nicht mehr durchgeführt, während eine Kombination aus Lyse und Stenting auch noch bei Thrombosen älter als 1 Jahr angewandt worden ist, in einem Fall sogar bei einer 18 Jahre alten Thrombose. Das fortgeschrittene Alter der Thromben könnte eine der Ursachen für die hohe Inzidenz des PTS in unserer Studie sein (16/28, 57,14 %). Durch Schäden, die durch die lange Verweildauer des Thrombus hervorgerufen worden sind, könnte die Hämodynamik auch nach Entfernung der Flusstörung nicht wieder vollständig wiederhergestellt worden sein.

Zusätzliche Stentimplantation bzw. Angioplastie war in 19 von 24 Patienten/-innen (80 %) notwendig (117) und damit etwas häufiger als in unserer Patienten/-innenkohorte, in der von 23 Patienten 16 Patienten/-innen (69,57 %) eine PTA/Stentimplantation benötigten, um ausreichende hämodynamische Zustände wiederherzustellen und eine nach US-Lyse noch vorhandene Obstruktion zu beseitigen.

Bezüglich Lebensqualität konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen feststellen, bei insgesamt guten Ergebnissen sowohl im Sym- als auch QoL-Score.

Lebensqualitäts-Scores der Patienten/-innen, die eine EKOS-Lyse erhalten hatten (EKOS-Gruppe und kombinierte Therapiegruppe) lagen in unserer Kohorte bei EKOS-Lyse allein bei 72,50 Punkten im Sym-Score (95 %-KI: 50,209-94,791), 71,55 im QoL-Score (95 %-KI: 51,682-91,238), bei kombinierter Therapie bei 67,43 (95 %-KI: 50,630-84,237) und 66,24 (95 %-KI: 50,777-81,703) und somit höher als in den zuvor genannten Studien, wenn auch mit einer größeren Streuung. Bei höherer PTS-Inzidenz wiesen unsere Patienten/-innen eine höhere Lebensqualität und geringere Symptomlast auf als im Vergleich zur Literatur. Daraus lassen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen, die es näher zu beurteilen gilt: Erstens gibt es weitere Faktoren, die die Lebensqualität wesentlich beeinflussen und so positiven Einfluss nehmen trotz objektiver und subjektiver Beschwerden im Sinne eines PTS nach TVT und zweitens tragen interventionelle Therapien wie die EKOS-Lyse mit/ohne PTA/Stent dazu bei, die Lebensqualität von Patienten/-innen nach TVT langfristig hochzuhalten. Diese Thesen gilt es in größeren, prospektiven Studien zu untersuchen, um die optimale Therapie für Patienten/-innen mit TVT der Beinvenen mit und ohne Beteiligung der V. cava inferior, nicht nur unter objektiven Parametern, die in den regulären klinischen Nachuntersuchungen erfasst werden, sondern auch unter Berücksichtigung der subjektiven Parameter wie der Lebensqualität, die trotz PTS hoch sein kann und stärker fokussiert werden sollten, zu wählen.

8. Literaturverzeichnis

1. Herold G und Mitarbeiter. Innere Medizin 2023. *De Gruyter, Deutschland*. 2022 Dec 19:821-38.
2. Griessmann H. Die Phlegmasia coerulea dolens. *Griessmann, H. Arch. f. klin. Chir.* Dec 1957 Dec;287(1):343-5.
3. Schüler R. Apparative Gefäßdiagnostik. *ISLE Verlag, Ilmenau*. 1998:105-38.
4. Rabe E, Bauersachs RM, Pannier F, List SM. Heft 44 Venenerkrankungen der Beine. Robert-Koch-Institut für das Statistische Bundesamt. 2009:8-11.
5. Sista AK, Vedantham S, Kaufman JA, Madoff DC. Endovascular Interventions for Acute and Chronic Lower Extremity Deep Venous Disease: State of the Art. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):31-53.
6. Sturm W. Tiefe Venenthrombose - TVT. *Wiener Klin. Wochenschr. Educ.* 2009 Jun 1;2:57-66.
7. Righini M, Bounameaux H. Venous thrombosis: risk factors and management. *Herz*. 2007 Feb;32(1):27-34.
8. Deutsches Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. *Gesundheit*. 2017;12(4):1-51.
9. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Johri M, Shrier I. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1173-8.
10. Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland - Einzelkapitel: Was sind die wichtigsten Ergebnisse? *Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. 2015;11:486-500.
11. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005 Mar 26 - Apr 1;365(9465):1163-74.
12. McLachlin J, Paterson JC. Die Ätiologie der Venenthrombose. *Klin Wochenschr*. 1958 Jul 15;36(14):645-50.
13. Drenckhahn D, Waschke J. Taschenbuch Anatomie. *Elsevier Germany, Urban&Fischer*. 2014;2:107-8.
14. Marinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001 Jul;86(1):395-403.
15. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*. 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.
16. Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet*. 1994 May 28;343(8909):1361-2.

17. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000 May 6;355:1627-32.
18. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995 Mar 15;85(6):1504-8.
19. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998 Apr;79(4):706-8.
20. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
21. Ceelie H, Spaargaren-van Riel CC, Bertina RM, Vos HL. G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. *J Thromb Haemost*. 2004 Jan;2(1):119-27.
22. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1997 Sep;78(3):990-2.
23. Maruyama K, Kokame K. Carrier frequencies of antithrombin, protein C, and protein S deficiency variants estimated using a public database and expression experiments. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Nov 27;5(1):179-86.
24. Wypasek E, Undas A. Protein C and protein S deficiency - practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med*. 2013 Jul-Aug;22(4):459-67.
25. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost*. 1997 Mar;77(3):444-51.
26. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2353-8.
27. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia*. 2008 Nov;14(6):1229-39.
28. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 11;(4):17103.
29. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017 Nov;31(6):406-17.
30. Barbara Walzog, Joachim Fandrey. *Physiologie*. [Hrsg.] Armin Kurtz, Stefan Silbernagl Hans-Christian Pape. 9. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2019:295-303. 978-3-13-242391-6.

31. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology*. 1957 Oct;8(5):419-27.
32. Knuttinen MG, Naidu S, Oklu R, Kriegshauser S, Eversman W, Rotellini L, Thorpe PE. May-Thurner: diagnosis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Dec;7(3):159-64.
33. Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J Vasc Surg*. 2004 May;39(5):937-43.
34. Radaideh Q, Patel NM, Shammas NW. Iliac vein compression: epidemiology, diagnosis and treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2019 May 9;15:115-22.
35. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 1;125(1):1-7.
36. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):761-8.
37. Mearns ES, Coleman CI, Patel D, Saulsberry WJ, Corman A, Li D, Hernandez AV, Kohn CG. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):1043-52.
38. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 12;(347):f5298.
39. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697-706.
40. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):691-703.
41. James AH. Pregnancy, contraception and venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism). *Vasc Med*. 2017 Apr;22(2):166-9.
42. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003 Sep;90(3):446-55.
43. Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA, Alatri A, Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, Rosa V, Font L, Vilaseca A, Monreal M und Investigators, RIETE. Prediction of early mortality in patients with cancer-associated thrombosis in the RIETE Database. *Int Angiol*. 2019 Jun 3;38(3):173-84.
44. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712-23.

45. Seiderer-Nack J, Sternfeld A. Anamnese und körperliche Untersuchung. F. Christ, 3. Alliance for medical education Ludwig Maximilians-Universität München and Harvard Medical International Boston, *Lehmanns Media*. 2012:91-2.
46. Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2000 Sep-Oct;44(2):333-40.
47. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *Journal of Vascular Surgery*. 1989 Jan;9(1):89-97.
48. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology*. 1969 Apr;20(4):219-23.
49. Karmacharya RM, Batajoo H, Shakya YR, Pradhan S. Applicability of wells' criteria for diagnosis of deep vein thrombosis in lower extremities at Dhulikhel hospital, Kathmandu university hospital. *Indian J Vasc Endovasc Surg*. 2017;4:173-5.
50. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999 Apr;81(4):493-7.
51. Dt. Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *AWMF*. 2015;9-15.
52. Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Haemost*. 2009 Feb;35(1):50-9.
53. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1227-35.
54. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010 Oct 19;153(8):523-31.
55. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A und Investigators, PROLONG. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1780-9.
56. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, Krekt J, Wouter Ten Cate J, Huisman MV, Büller HR. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med*. 1989 Feb 9;320(6):342-5.
57. Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg*. 2007 Jul;46(1):101-7.
58. Anderson FA. Impedance plethysmography in the diagnosis of arterial and venous disease. *Ann Biomed Eng*. 1984 Jan;12:79-102.

59. Golden JC, Miles DS. Assessment of peripheral hemodynamics using impedance plethysmography. *Phys Ther.* 1986 Oct;66(10):1544-7.
60. Doerler M, Stücker M. Phlebologische Funktionsdiagnostik. *Phlebologie.* 2014;43(5):268-72.
61. Kahl S, Bruning G, Weitalla-Bruning J. Phlebologische Funktionsdiagnostik: Praktische Anwendung Teil 3: Venenverschlussplethysmographie. *Phlebologie.* 2019;48(5):325-8.
62. Sonotechnik Austria Angio Experience GmbH. AngioExperience Pro 8 Gebrauchsanweisung. *Sonotechnik Austria Angio Experience GmbH,* 2016.
63. Blazek V, Noppeney T. Wertigkeit der Photoplethysmographie (PPG) und der Strain-gauge-Plethysmographie (SGP) im Rahmen der funktionellen Beinvenendiagnostik. *Gefässchirurgie.* 2007 Sep;5:374-87.
64. Hach W, Hach-Wunderle V. Wie lassen sich Phlebogramme verbessern? *Gefässchirurgie.* 2003 Feb;8(1):55-62.
65. Hach, W., Hach-Wunderle, V. Der Stellenwert von Phlebographie und Duplex-Sonographie für die Diagnostik der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. *Gefässchirurgie.* 1998 Nov;3(4):235-41.
66. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJ. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008 Mar;63(3):299-304.
67. Arnoldussen CW, de Graaf R, Wittens CH, de Haan MW. Value of magnetic resonance venography and computed tomographic venography in lower extremity chronic venous disease. *Phlebology.* 2013 Mar;28(1):169-75.
68. Dt. Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. *S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.* Deutschland : AWMF, 2015:21-7.
69. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparin versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD001100.
70. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med.* 2000 Jan 24;160(2):181-8.
71. van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003074.
72. Braun J. Blut, Blutprodukte und Gerinnungsstörungen. *Klinikleitfaden Intensivmedizin. Elsevier Germany:Urban&Fischer.*2016:539-79.
73. Hiller E. Antikoagulanzen- und Fibrinolysebehandlung. *Therapie-Handbuch. Elsevier Germany:Urban&Fischer.* 2007 May;(2):1-13.

74. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 14;2:CD006771.
75. Bounameaux H, de Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost*. 2004 Apr;2(4):551-4.
76. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, Gallus AS, Simonneau G, Chesterman CH, Prins MH. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):682-7.
77. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie AG, Demers C, Kovacs M. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):677-81.
78. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014 Sep 18;124(12):1968-75.
79. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320-8.
80. Koster A, Nagler M, Erdoes G, Levy JH. Heparin-induced Thrombocytopenia: Perioperative Diagnosis and Management. *Anesthesiology*. 2022 Feb 1;136(2):336-44.
81. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996 Dec 12;335:1816-28.
82. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs MJ, Le Gal G, Ockelford P, Poli D, Prandoni P, Rodger M, Saccullo G, Siragusa S, Young L, Bonzini M, Caprioli M, Dentali F, Iorio A, Douketis JD. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2014 Jan;111(1):172-9.
83. Douketis J, Tostetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*. 2011 Feb 24;(342):d813.
84. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 Aug 17;141(4):249-56.

85. Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Nicolaidis AN, Geroulakos G. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2006 Oct;96(4):441-5.
86. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg.* 2000 Nov;32(5):861-9.
87. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 23;(1):CD002783.
88. Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):499-508.
89. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Smith G, Sharifi J. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Sep 1;76(3):316-25.
90. Chinsakchai K, Ten Duis K, Moll FL, de Borst GJ. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc Endovascular Surg.* 2011 Jan;45(1):5-14.
91. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 10;(11):CD002783.
92. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaastad AM, Sandbæk G, Sandset PM, CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 7;379(9810):31-8.
93. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002 Sep;24(3):209-14.
94. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, Magnuson E, Razavi MK, Comerota AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, Duncan JR, Nieters P, Derfler MC, Fillion M, Gu CS, Kee S, Schneider J, Saad N, Blinder M, Moll S, Sacks D, Lin J, Rundback J, Garcia M, Razdan R, VanderWoude E, Marques V, Kearon C, for the ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Eng J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2240-52.
95. Dumantepe M, Tarhan IA, Ozler A. Treatment of chronic deep vein thrombosis using ultrasound accelerated catheter-directed thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Sep;46(3):366-71.
96. Shi Y, Shi W, Chen L, Gu J. A systematic review of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in the treatment of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018 Apr;45(3):440-51.
97. Grommes J, Strijkers R, Greiner A, Mahnken AH, Wittens CH. Safety and feasibility of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Apr;41(4):526-32.

98. Dabir D, Feisst A, Thomas D, Luetkens JA, Meyer C, Kardulovic A, Menne M, Steinseifer U, Schild HH, Kuetting DLR. Physical Properties of Venous Stents: An Experimental Comparison. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Jun;41(6):942-50.
99. Schwein A, Georg Y, Lejay A, Nicolini P, Hartung O, Contassot D, Thaveau F, Heim F, Chakfe N. Endovascular Treatment for Venous Diseases: Where are the Venous Stents? *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018 Jul-Sep;14(3):208-13.
100. Braun S, Jünger M. Therapie des Ulcus cruris venosum. *Hautarzt*. 2003 Nov;54(11):1059-64.
101. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Johri M, Ginsberg JS. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1105-12.
102. Siddiqui NA, Sophie Z, Zafar F, Soares D, Naz I. Predictors for the development of post-thrombotic syndrome in patients with primary lower limb deep venous thrombosis: A case-control study. *Vascular*. 2017 Feb;25(1):10-8.
103. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg*. 2013 Jan;57(1):254-61.
104. Rodger MA, Kahn SR, Le Gal G, Solymoss S, Chagnon I, Anderson DR, Wells PS, Kovacs MJ. Inter-observer reliability of measures to assess the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2008 Jul;100(1):164-6.
105. 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 Feb;37(2):410-9.
106. Kahn, Susan R., Lamping, Donna L., et al. VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease specific quality of life measure for deep venous thrombosis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59:1049-56.
107. SAP Deutschland SE & Co. KG. (2023, Mar 10). Unternehmensinformationen: Häufig gestellte Fragen. <https://www.sap.com/germany/about/company/faq.html>.
108. Streiner, David L., Geoffrey R. Norman, and John Cairney, Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use, 5 edn (Oxford, 2014; online edn, Oxford Academic, 2015 Jan 1), <https://doi.org/10.1093/med/9780199685219.001.0001>, accessed 2023 Mar 9.
109. Broholm R, Sillesen H, Damsgaard MT, Jørgensen M, Just S, Jensen LP, Bækgaard N. Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg*. 2011 Dec;54(6 Suppl):18S-25S.
110. Tichelaar VY, Brodin EE, Vik A, Isaksen T, Skjeldestad FE, Kumar S, Trasti NC, Singh K, Hansen JB. A Retrospective Comparison of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis

and Catheter-Directed Thrombolysis Alone for Treatment of Proximal Deep Vein Thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Aug;39(8):1115-21.

111. Garcia MJ, Sterling KM, Kahn SR, Comerota AJ, Jaff MR, Ouriel K, Weinberg I und Investigators, ACCESS PTS. Ultrasound-Accelerated Thrombolysis and Venoplasty for the Treatment of the Postthrombotic Syndrome: Results of the ACCESS PTS Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 4;9(3):e013398.

112. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of Postthrombotic Syndrome on Health-Related Quality of Life After Deep Venous Thrombosis. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1144-8.

113. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, MacKinnon B, Kovacs MJ, Wells P, Crowther MA, Anderson DR, van Nguyen P, Demers C, Solymoss S, Kassis J, Geerts W, Rodger M, Hambleton J, Ginsberg JS for the Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism (ELATE) Investigators. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:718–23.

114. Baekgaard N, Broholm R, Just S, Jørgensen M, Jensen LP. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010 Jan;39(1):112-7.

115. Baker R, Samuels S, Benenati JF, Powell A, Uthoff H. Ultrasound-accelerated vs standard catheter-directed thrombolysis - a comparative study in patients with iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Nov;23(11):1460-6.

116. Scherthaner MB, Samuels S, Biegler P, Benenati JF, Uthoff H. Ultrasound-accelerated versus standard catheter-directed thrombolysis in 102 patients with acute and subacute limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Aug;25(8):1149-56.

117. Engelberger RP, Spirk D, Willenberg T, Alatri A, Do DD, Baumgartner I, Kucher N. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Jan;8(1):e002027.

118. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, Montori VM, Glociczki P, Meissner M. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 May;55(5):1463-73.

119. Lu T, Loh TM, El-Sayed HF, Davies MG. Single-center retrospective review of ultrasound-accelerated versus traditional catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis. *Vascular*. 2017 Oct;25(5):525-32.

120. Jalaie H, Arnoldussen C, Barbati M, Kurstjens R, de Graaf R, Grommes J, Greiner A, de Wolf M, Wittens C. What predicts outcome after recanalization of chronic venous obstruction: hemodynamic factors, stent geometry, patient selection, anticoagulation or other factors? *Phlebology*. 2014 May;29(1 suppl):97-103.

9. Anhang

Fragebogen zur Lebensqualität VEINES-SYM/QOL

- 1 Wie oft litten Sie unter den folgenden Beschwerden der Beine in den letzten 4 Wochen?
(bitte setzen Sie ein Kreuz in jeder Zeile)

	Jeden Tag	Mehrmals pro Woche	wöchentlich	Weniger als einmal pro Woche	nie
Schweregefühl	1	2	3	4	5
Schmerzen	1	2	3	4	5
Schwellung	1	2	3	4	5
Nächtliche Krämpfe	1	2	3	4	5
Hitzegefühl	1	2	3	4	5
Unruhe, Wippen	1	2	3	4	5
Pochen	1	2	3	4	5
Jucken	1	2	3	4	5
Kribbelgefühl (wie feine Nadelstiche oder Pins)	1	2	3	4	5

- 2 Wann sind die Beschwerden am Stärksten? (bitte setzen Sie nur ein Kreuz)

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1. Beim Gehen | 4. Nachts |
| 2. Mitten am Tag | 5. Zu jeder Tageszeit |
| 3. Am Ende des Tages | 6. Nie |

- 3 Verglichen mit der Situation vor einem Jahr, wie würden Sie Ihre Beinbeschwerden bewerten? (bitte setzen Sie nur ein Kreuz)

- | | |
|---|--|
| 1. Viel besser als vor einem Jahr | 4. etwas stärker als vor einem Jahr |
| 2. etwas besser als vor einem Jahr | 5. viel stärker als vor einem Jahr |
| 3. etwa genau wie vor einem Jahr
(unverändert) | 6. vor einem Jahr hatte ich keine
Beschwerden |

- 4 Im Folgenden sind typische alltägliche Aktivitäten aufgelistet. Schränken Ihre Beinbeschwerden Sie in diesen Aktivitäten ein? Wenn ja, wie stark? (bitte setzen Sie ein Kreuz in jeder Zeile)

	Ich arbeite nicht	JA, sie haben mich sehr eingeschränkt	JA, sie haben mich ein wenig eingeschränkt	NEIN, sie haben mich nicht eingeschränkt
Tägliche Tätigkeiten bei der Arbeit	0	1	2	3
Tägliche Aktivitäten zu Hause (z.B. bügeln, Wäsche waschen, Gartenarbeit, kleinere Reparaturen etc.)	--	1	2	3
Soziale Ereignisse oder Freizeitbeschäftigungen, die ein langes Stehen erfordern (z.B. Partys, Hochzeiten, Fahrten mit öffentlichen Verkehrsmitteln, Shoppen, etc.)	--	1	2	3
Soziale Ereignisse oder Freizeitbeschäftigungen, die ein langes Sitzen erfordern (z.B. Kino- oder Theaterbesuche, Reisen, etc.)	--	1	2	3

- 5 Hatten Sie eines der folgenden Probleme auf der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Aktivitäten aufgrund Ihrer Beinbeschwerden in den letzten 4 Wochen? (bitte setzen Sie ein Kreuz in jeder Zeile)

	JA	NEIN
Haben Sie die Zeit, die Sie für die Arbeit oder andere Aktivitäten aufbringen reduziert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie weniger geschafft, als sie sich vorgenommen hatten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Waren Sie in der Ausführung der Tätigkeit selbst eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie Schwierigkeiten Ihrer Arbeit oder einer bestimmten Tätigkeit nachzugehen (z.B. sie mussten mehr Energie aufwenden als früher?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 6 Inwieweit haben Ihre Beinbeschwerden Sie in Ihrem Sozialleben (Familie, Freunde, Nachbarn, Verein) in den letzten 4 Wochen eingeschränkt? (bitte setzen Sie nur ein Kreuz)

- | | |
|--------------|-------------|
| 1. gar nicht | 4. ziemlich |
| 2. leicht | 5. extrem |
| 3. moderat | |

- 7 Wie stark waren Ihre Schmerzen in Ihrem Bein in den letzten 4 Wochen? (bitte setzen Sie nur ein Kreuz)

- | | |
|------------------------------|---------------|
| 1. ich hatte keine Schmerzen | 4. moderat |
| 2. sehr mild | 5. stark |
| 3. mild | 6. Sehr stark |

- 8 Die folgenden Fragen befassen sich mit ihrem Wohlbefinden und Ihren Gefühlen in den letzten 4 Wochen in Hinblick auf Ihre Beinbeschwerden. Bitte wählen Sie für jede Frage die Antwort aus, die Ihrem Gefühl am nächsten kommt.

	ständig	meistens	häufig	manchmal	selten	nie
Waren Sie über die Erscheinung Ihrer Beine besorgt?	1	2	3	4	5	6
Haben Sie sich reizbar gefühlt?	1	2	3	4	5	6
Hatten Sie Schuldgefühle gegenüber Ihren Freunden oder Familie oder haben Sie sich wie eine Last gefühlt?	1	2	3	4	5	6
Hatten Sie Angst gegen Gegenstände zu stoßen?	1	2	3	4	5	6
Hat das Aussehen Ihrer Beine ihre Kleidungswahl beeinflusst?	1	2	3	4	5	6

Abbildung 3: VEINES-Sym/QoL-Fragebogen zur Erfassung der venenspezifischen Lebensqualität

Villalta Prandoni Skala für PTS				
	Keine 0 Pkt.	Mild 1 Pkt.	Moderat 2 Pkt.	Schwer 3 Pkt.
Symptome:				
Schmerzen				
Schweregefühl				
Parästhesien				
Pruritus				
objektive Kriterien:				
Prätibiale Ödeme				
Induration				
Hyperpigmentierung				
Erythem				
Varizen, Ektasie				
Wadendruckschmerz				
Ulcus cruris venosum				
Summe:				

Kein PTS Summe < 5; Mild/Moderat: Summe 5 - 9; schweres PTS: Summe >15

Abbildung 4: Villalta-Prandoni Skala aus Patientenfragebogen Anamnese und Untersuchung TVT PTS. Klinik für Gefäßchirurgie Campus Benjamin Franklin, Charité, © JF 2016; PTS = Postthrombotisches Syndrom, Pkt = Punkte

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Naomi Tribull-Potapczuk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Langzeitergebnisse nach venöser Rekanalisation des tiefen Venensystems und der V. cava inferior mittels EKOS-Lyse und interventioneller Therapie / Long-term outcome after venous recanalization of the deep venous system and the vena cava inferior using EKOS-lysis and interventional therapy] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen

einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Danksagung

Für wertvolle Anregungen und Kritik möchte ich meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Hinterseher danken. Eine große Hilfe waren auch die Mitarbeiter/-innen der Gefäßambulanz der Klinik für Gefäßchirurgie am Charité Campus Benjamin Franklin. Auch danke ich dem Leiter der Klinik, Herr Prof. Dr. med. univ. Andreas Greiner, für die Unterstützung und die Möglichkeiten die Räumlichkeiten und Ressourcen der Klinik zu nutzen und wertvolle praktische Einblicke zu gewinnen.

CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucheranschrift:

Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171



Name, Vorname: Tribull-Potapczuk, Naomi
E-Mailadresse: naomi.tribull-potapczuk@charite.de
Matrikelnummer: 221987
Promotionsbetreuerin: Prof. Dr. med. Irene Hinterseher
Promotionsinstitut/Klinik:
Klinik für Gefäßchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Naomi Tribull-Potapczuk innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Langzeitergebnisse nach venöser Rekanalisation des tiefen Venensystems und der V. cava inferior mittels EKOS-Lyse und interventioneller Therapie“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 01.03.2020
- Termin 2: 10.03.2020
- Termin 3: 04.04.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung der Nutzung des Statistik-Programms „IBM SPSS Statistics“ zwecks statistischer Auswertung der erhobenen Daten
 - Weiterhin Instruktion über die adäquate Eingabe der Werte
- Instruktion über die adäquate Deskription der kategorialen und metrischen Variablen
- Hinweise zur Erstellung von Kreuztabellen und Grafiken

- Empfehlung zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Test in Abhängigkeit von den Fragestellungen
 - Kruskal-Wallis-Test: Gruppenvergleich bzgl. quantitativer Merkmale zwischen den Therapie-Subklassen PTA/Stent, EKOS und PTA/Stent + EKOS (Signifikanztest)
 - Mann-Whitney-U-Test: Paarvergleich zwischen den Therapie-Subklassen (PTA/Stent vs. EKOS, EKOS vs. PTA/Stent + EKOS, PTA/Stent vs. PTA/Stent + EKOS)
 - Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. ggf. Test auf linearen Trend: Signifikanztest zum Zusammenhang zwischen kategorialen (nominal bzw. grob ordinal skaliert) Merkmalen
 - Korrelationskoeffizient nach Spearman: Bei der Annahme nicht normalverteilter Daten für die Messwerte der VVP und VFT; Maß der Effektstärke nach Cohen
- Hinweis darauf, dass auf Grund der geringen Fallzahlen eine an sich wünschenswerte Verwendung multipler Regressionsmethoden zur Adjustierung bzgl. potentieller Confounder bzw. zur Identifikation unabhängiger potentieller Prädiktoren nicht durchführbar ist
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Hinweis auf Erwähnung, dass es sich um eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter handle und daher keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen werden müsse
- Hinweis auf Erwähnung im Diskussions-Abschnitt der Monographie, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 04.04.2023

Name des Beraters/ der Beraterin:

A. Stroux

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel