

Aus der Klinik für Gefäßchirurgie und Endovascularchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

Iliofemorale Thrombosen

Langzeitergebnisse nach chirurgischer Thrombektomie
Vergleich eigener Ergebnisse mit der Literatur

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Katharina Grote
2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Sandmann

Zweitgutachter: Priv. Doz. Dr. Heiß

Für Opa

Zusammenfassung

Die tiefe Beinvenenthrombose ist mit einer Inzidenz von 1000 bis 2000 pro 100 000 Personen [1] ein häufiges Krankheitsbild und hat einen hohen gesundheitspolitischen und volkswirtschaftlichen Stellenwert. Die Mortalitätsrate liegt bei circa 6% für Patienten mit Venenthrombose und bei circa 12% bei Patienten mit einem Monat nach Diagnosestellung [1].

Die Folgen einer Thrombose sind die Lungenembolie und die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms.

Besonders das postthrombotische Syndrom mit einer rezidivierenden schmerzhaften Schwellung der Beine und der Entwicklung eines Ulcus cruris venosum schränkt die Lebensqualität der Patienten stark ein.

Das Ziel der Arbeit war die Klärung folgender Fragen:

1. Kann ein lumeneröffnendes Verfahren wie die Thrombektomie ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms erzielen als die konservative Therapie?
2. Hat die anatomische Ausdehnung der Thrombose, die Zeitspanne bis zur operativen Versorgung und der Zeitpunkt des operativen AV-Fistelverschlusses einen Einfluss auf die spätere Entwicklung des postthrombotischen Syndroms?

Hierfür wurden die Daten aller Patienten, die vom 01.01.1980 bis zum 20.12.2004 in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Universitätsklinik Düsseldorf wegen einer iliofemorale oder femoropopliteale Thrombose des tiefen Venensystems operativ behandelt wurden retrospektiv, ausgewertet.

Die Nachuntersuchung konnte bei 359 Patienten durchgeführt werden. Das durchschnittliche Nachuntersuchungsintervall betrug 12 ½ Jahre.

Die Patientendaten wurden in einem vorher festgelegten Dokumentationsformular gespeichert. Die erhobenen Daten wurden mittels ®MicrosoftExcel2003 ausgewertet. Die Patienten wurden duplexsonographisch untersucht, außerdem erfolgten Licht-Reflexions-Rheographie, venöse Verschluss-Plethysmographie und Doppler-Sonographie.

Mit Hilfe dieser Daten konnte am untersuchten Patientengut gezeigt werden, dass unter kritischer Auswahl des Patientenguts nach Kriterien der Thrombuslokalisations- und der Ausdehnung sowie des Alters der Thrombose mit modernen und standardisierten OP-

Techniken das postthrombotische Syndrom verhindert oder dessen Ausprägung langfristig gemildert werden kann

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 die venöse Thrombose	1
1.1.1 Geschichte der Thrombose	1
1.1.2 Pathogenese	2
1.1.3 Klinik	3
1.1.4 Diagnostik	3
1.1.5 Therapie	5
1.1.6 Komplikationen	6
1.2 Fragestellung	6
2. Material und Methodik	7
2.1 Aufbau der Studie	7
2.2 OP-Technik	8
2.3 klinische und apparative Diagnostik	9
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	9
2.3.2 apparative Diagnostik	10
2.4 Patienten	11
3. Ergebnisse	13
3.1 Risikofaktoren	13
3.2 Zugang	13
3.3 AV-Fistel	14
3.4 Symptomatik	14
3.5 Seitenpräferenz	15
3.6 Primäre und sekundäre Offenehit	16
3.7 Nachuntersuchungen	18
3.7.1 AV-Fistel-Verschluss	18
3.7.2 Postthrombotisches Syndrom	20
3.7.3 Klappenfunktion postoperativ	22
3.7.4 Offenheitsraten	25
3.7.5 Offenehit und Klappenfunktion bezogen auf postthrombotisches Syndrom	30
4. Diskussion	32
5. Schlussfolgerung	42
6. Literaturverzeichnis	43

1. Einleitung

Die tiefe Beinvenenthrombose ist mit einer Inzidenz von 1000 bis 2000 pro 100 000 Personen [1] ein häufiges Krankheitsbild und hat einen hohen gesundheitspolitischen und volkswirtschaftlichen Stellenwert. Die Mortalitätsrate liegt bei circa 6% für Patienten mit Venenthrombose und bei circa 12% bei Patienten mit Lungenembolie einen Monat nach Diagnosestellung [1].

Die Folgen einer Thrombose sind die Lungenembolie und die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms. Die Lungenembolie wird als Ursache für 5-10% der Todesfälle im Krankenhaus angesehen [2].

Besonders das postthrombotische Syndrom mit einer rezidivierenden schmerzhaften Schwellung der Beine und der Entwicklung eines Ulcus cruris venosum schränkt die Lebensqualität der Patienten stark ein.

Die Beinvenenthrombose bedarf einer erfolgreichen Diagnose und eines auf den Patienten zugeschnittenen Therapiekonzepts, um die Spätfolgen zu minimieren.

In den 1960er und 1970er Jahren geriet die operative Thrombektomie aufgrund von falschen Operationstechniken und einer undifferenzierten Patientenauswahl und damit ausbleibendem Therapieerfolg in Verruf. Nachdem in den 70er und 80er Jahren Heparin und somit ein konservativer Therapieansatz auf den Markt kam, wurden die operativen Therapieoptionen zunächst verlassen. Die Lyse, die in den 80er Jahren zunehmend an Einfluss gewann, wurde aufgrund der zahlreichen Komplikationen und Kontraindikationen und dem geringen Therapieerfolg schnell wieder verlassen. Heute rückt erneut die operative Thrombektomie, aufgrund ausbleibender Langzeiterfolge der konservativen Therapie, wieder stärker in den Fokus des Interesses.

1.1 Die venöse Thrombose

1.1.1 Geschichte der Thrombose

In der Antike und im Mittelalter wurde die Thrombose der Ödemata zugeordnet und passte gut zur Säfte- und Temperamentenlehre nach Hippokrates und Galenus [3].

Die erste moderne Darstellung der Thrombose und der Lungenembolie von John Hunter (1728-1793) beschrieb eine Entzündung, die sich teilweise als „wand-adhärentes Gerinnsel“ [3] und teilweise als „koagulierte Lymphe“ [3] darstellte. Ebenso war Hunter die Lungenembolie als Todesursache bei der Thrombose bekannt [3].

Erst als sich die pathologische Anatomie als eigenes Fach im 19. Jahrhundert [3]

entwickelte, wurde die Grundlage für unser heutiges pathophysiologisches Verständnis der Thrombose gelegt [3]. Rudolph Virchow klärte die morphologischen Verhältnisse mikroskopisch und veröffentlichte seine Forschungsergebnisse 1858 unter dem Titel *Metastasirende Dyscrasie* [3].

1865 erkannte Trousseau die veränderte Zusammensetzung des Blutes als Ursache der *Phlegmasia alba*, so dass die „Virchow’sche Trias“, Stase, Endothelschaden und Hyperkoagulabilität, inhaltlich erstmals genannt wird [3].

Als Behandlungsmethode und zur Prophylaxe der Thrombose wurde die Kompressionstherapie 1910 erstmals von Heinrich Fischer durchgeführt. [3]

Mit der Fibrinolysetherapie von Thromben hat sich besonders Widmer in den 1960er Jahren beschäftigt [3].

1938 veröffentlichte Artur Läden erste Daten zur operativen Therapie der Thrombose [3]. Sein OP-Verfahren umfasste die Freilegung der V. iliaca externa, ihr Ausdrücken mit einem Tupfer und das Entfernen der Thromben von der V. femoralis aus. „Er konstruierte dafür ein stumpfes hakenförmiges Instrument, den Thrombuskratzer.“ [3] „Nach dem Zweiten Weltkrieg konnte der französische Chirurg René Fontaine die Thrombektomie zu einem standardisierten Eingriff entwickeln.“ [3] Mit den Erkenntnissen über die Antikoagulation und der Erfindung des Fogarty-Katheters ist die Entwicklung der Thrombosechirurgie bis heute abgeschlossen [3].

1.1.2 Pathogenese

Die Pathogenese der tiefen Beinvenenthrombose umfasst die sogenannte „Virchow’sche Trias“ bestehend aus Endothelläsion, Stase und Veränderung der Blutzusammensetzung.

Die klassischen Risikofaktoren für die tiefe Venenthrombose lassen sich auch heute noch diesen drei Gruppen zuordnen. So stehen Immobilisation besonders nach Operationen, Schwangerschaft durch eine Abflussstörung in der Beckenetape und Endothelschäden durch Hypertension, Nikotinabusus, Exsikkose, maligne Tumoren mit paraneoplastischer Hyperkoagulabilität sowie angeborene oder erworbene Hyperkoagulabilität im Vordergrund.

1.1.3 Klinik

Klinisch charakteristisch für die tiefe Becken- und Beinvenenthrombose sind der unspezifische Krankheitsbeginn mit Schmerzen und Spannungsgefühl in den Waden. Hinzukommen können Schwellung, Überwärmung und vermehrte Füllung der oberflächlichen Venen.

Differentialdiagnostisch können spezifische klinische Zeichen diagnoseweisend sein. So gelten die Pratt-Warnvenen, die schmerzhafte Dorsalflexion des Fußes (Homans-Test), Druckschmerzen in der Leiste (Rielander-Zeichen) oder retromallolärer Kulissendruckschmerz (Bisgaard-Zeichen) als wegweisend. Jedoch sind klinische Zeichen mit einer geringen Spezifität und Sensitivität belastet.

Viele Thrombosen sind klinisch stumm und äußern sich erst in einer manifesten Lungenembolie.

1.1.4 Diagnose

Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung (Ödeme, Schmerzen, Spannungsgefühl, Zyanose, klinische Zeichen: Homann, Sigg, Payr, Bisgaard) haben klinische Wahrscheinlichkeitsscores und bildgebende Verfahren einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik der Thrombose.

In der klinischen Diagnostik hat der Wells-Score (Tabelle 1) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Wells-Score bestimmt anhand unterschiedlicher Kriterien die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Venenthrombose.

Wells-Score	
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)	1
Schmerz /Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
Schwellung Unterschenkel >3 cm gegenüber Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2
Wahrscheinlichkeit für TVT	
Hoch	≥2
nicht hoch	<2

Tabelle 1: nach Wells et al. 2003 [4]

Die Auswertung der D-Dimere sollte im klinischen Alltag in Zusammenschau mit der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgen.

Als initiale Bildgebung bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose hat die Kompressionssonographie als Methode der Wahl (Sensitivität 95%, Spezifität 94%) [5] die Phlebographie der betroffenen Extremität verdrängt. Die Phlebographie kann bei unklaren Befunden in der Sonographie hinzu gezogen werden.

Bei besonderen Fragestellungen, zum Beispiel nach der Ausdehnung einer Thrombose in die Beckenstrombahn oder nach begleitenden Pathologien, kann die Bildgebung unter erhöhtem Aufwand und ggfs. unter Strahlenbelastung durch die Computertomographie oder Magnetresonanztomographie ergänzt werden.

Im Rahmen der Umfeldsuche, jedoch nicht zur primären Diagnostik, kann, zum Ausschluss einer hereditären Koagulopathie, eine umfangreiche Untersuchung der Gerinnungsfaktoren vorgenommen werden.

1.1.5 Therapie

Das therapeutische Vorgehen bei diagnostizierter Thrombose der tiefen Becken- und Beinvenen ist nach wie vor umstritten.

Die konservative Therapie umfasst die Heparin-gabe und die Kompressionsbehandlung. Die Gabe von Heparin hat zum Ziel die Progression des Thrombus zu verhindern und damit auch die Gefahr der Lungenembolie zu vermindern [5]. Es stehen niedermolekulare Heparine als Standardtherapeutika zur Verfügung.

Die lumeneröffnenden Maßnahmen und die Thrombektomie haben das Ziel, das Lumen der venösen Strombahn wiederherzustellen und den Klappenapparat zu schonen. Damit soll die Klappenfunktion zu erhalten bleiben.

Das operative Vorgehen wird in Kapitel 2.7. beschrieben.

Die Indikation zur operativen Thrombektomie sollte definierten Regeln unterworfen sein.

Eine Gegenüberstellung mit den Kontraindikationen erstellte Sandmann 1980 und soll im Folgenden als Grundlage der Arbeit gelten:

Indikation	Kontraindikation
iliofemorale Thrombose	Dauerhaft immobilisierter Patient
embolisierende Thrombose	Drogenabusus
Gefäßverschluss mit beginnendem o. manifestem PTS	Alter > 70 J.
externe Kompression	Malignom mit Lebenserwartung < 12 Mo.
Tumorinvasion	Thrombosealter > 7 d bei femoropoplitealer Thrombose
Mehretagen-Thrombose	Thrombosealter > 21 d bei iliocavaler Thrombose
Schwangerschaftsassozierte Thrombose	
septische Thrombose	
Phlegmasia coerulea dolens	

Tabelle 2: Indikationen und Kontraindikationen zur Thrombektomie nach Sandmann 1980 [6]

1.1.6 Komplikationen

Als gefährlichste Komplikation der TVT gilt die Lungenembolie, die etwa bei 1/3 der Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose auftritt [7] und in ca. 15% durch plötzliches Herzversagen tödlich verläuft [7]. Es können sich Infektpneumonien und ein Cor pulmonale infolge rezidivierender stummer Embolien entwickeln.

Für die Patienten besonders belastend ist das postthrombotische Syndrom mit chronischer venöser Insuffizienz und folgender Varikosis, Stauung, Dermatitis und trophischen Störungen bis zum Ulcus cruris. Die Häufigkeit liegt bei 40-60% [7].

1.2 Fragestellung

Die vorliegende Studie soll drei Fragestellungen beantworten:

1. Kann ein lumeneröffnendes Verfahren wie die Thrombektomie ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms erzielen als die konservative Therapie?
2. Hat die anatomische Ausdehnung der Thrombose, die Zeitspanne bis zur operativen Versorgung und der Zeitpunkt des operativen AV-Fistelverschlusses einen Einfluss auf die spätere Entwicklung des postthrombotischen Syndroms?

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Im Zeitraum vom 01.01.1980 bis zum 20.12.2004 wurden 498 Patienten wegen einer iliofemorale oder femoropopliteale Thrombose des tiefen Venensystems in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Universitätsklinik Düsseldorf operativ behandelt.

Von den 498 Patienten konnten noch 359 (72,1%) für eine Nachuntersuchung ermittelt werden (*found to follow-up*) (Vgl. Abb.1).

Über 142 Patienten (28%) waren keine Daten für die Studie erhebbare (*drop-out*).

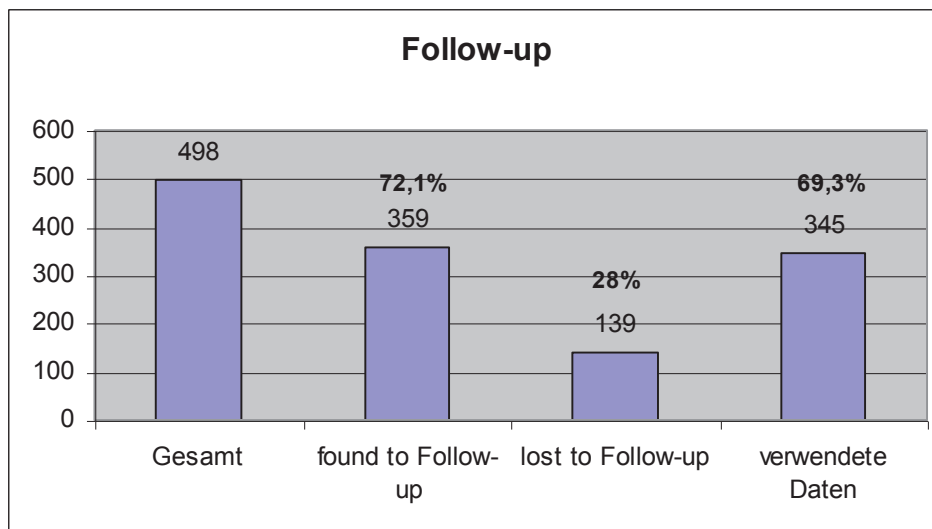


Abb. 1: Gesamtpatientenzahl im Zeitraum vom 01.01.1980 bis 20.12.2004

Die Patientendaten wurden in einem vorher festgelegten Dokumentationsformular gespeichert.

Dieser Bogen umfasste einerseits Informationen über die Anamnese des Patienten bezüglich des Risikoprofils, der familiären Belastung und der aktuellen Symptome. Diese Informationen wurden sowohl durch die direkte Patientenbefragung, als auch durch die Recherche der Krankenakten gewonnen. Desweiteren wurden in dem verwendeten Formular Daten zur präoperativen Diagnostik, zum operativen Vorgehen, postoperativen Komplikationen sowie die Daten der Nachuntersuchung festgehalten. Die erhobenen Daten wurden retrospektiv erfasst und mittels @MicrosoftExcel2003 ausgewertet.

Eine durchgängige V. cava inferior und der zweifelsfreie Nachweis einer iliofemorale Thrombose in der präoperativen Diagnostik stellen die Einschlusskriterien der Studie

dar (Tabelle 3). Der Nachweis erfolgte zum Teil durch eine Phlebographie und in den späteren Jahren zunehmend mittels Computertomogramm und oder Kompressionssonographie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
▶ V. iliaca com.: thrombotisch verschlossen	▶ V. cava inferior: thrombotisch verschlossen
▶ V. femoralis: thrombotisch verschlossen	▶ V. iliaca com, V. femoralis: durchgängig
▶ operatives Therapiekonzept	▶ Konservatives Therapiekonzept

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Bei allen Patienten wurde eine Anamnese erhoben und bei Allen eine körperliche und apperative Untersuchung angestrebt.

Erfasst wurde das Auftreten eines erneuten thrombotischen Ereignisses und Symptome des postthrombotischen Syndroms.

Die farbkodierte Duplexsonographie des Beinvenensystems wurde in der Untersuchung durch einen erfahrenen Mitarbeiter der Klinik durchgeführt. Anamnese, körperliche Untersuchung, Licht-Reflexions-Rheographie, venöse Verschluss-Plethysmographie und Doppler-Sonographie wurden durch die Doktorandin durchgeführt.

2.2 Op-Technik

Das standardisierte Vorgehen besteht darin, dass der Patient präoperativ zur Embolieprophylaxe in Anti-Trendelenburg-Lage gelagert und mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) beatmet wird.

Als Zugang wird ein ein- oder beidseitiger inguinaler Zugang gewählt.

Je nach Höhe des thrombotischen Verschlusses wird zunächst zur Embolieprophylaxe ein Ballonkatheter über die kontralaterale Seite in die V. cava eingebracht.

Nach Gabe von Heparin wird im Falle einer femoropoplitealen Thrombose mittels Tourniquet der proximale Abfluss gesperrt. Nach Drosslung des distalen Zuflusses wird die V. femoralis längs inzidiert, um alle Abgänge der Crosse einsehen zu können.

In die Venotomie wird mit zwei Fogarty-Kathetern eingegangen. Der erste wird proximal in der V. cava zur Embolieprophylaxe geblockt. Mittels des zweiten Katheters wird die Thrombektomie durchgeführt. Die Klappen werden dabei geschont, da aufgrund der bestehenden Thrombose die Klappen bereits offen stehen. Um die Klappen nicht sekundär zu schädigen, wird zuletzt das Bein mittels Esmarch-Wickel komprimiert bis sich kein Thrombus mehr entleert.

Im Falle einer Beteiligung der V. iliaca wird erst nach Thrombektomie das Tourniquet angelegt.

Am distalen Punkt der vorbeschriebenen Thrombose wird obligat eine AV-Fistel angelegt, um das Lumen der wiedereröffneten Strombahn mittels einer erhöhten Flussgeschwindigkeit offen zu halten. Hierzu wird die V. saphena magna selber oder einer ihrer Seitenäste auf die A. femoralis anastomosiert. Ist dies nicht möglich, wird ein freies Venen-Transplantat oder eine Prothese verwendet. Bei distaler Ausdehnung der Thrombose bis zum Adduktorenkanal oder bis zur V. poplitea wird die AV-Fistel auf Höhe des Adduktoren-Kanals, des Tractus iliotibialis oder mit der V. poplitea angelegt.

2.3 klinische und apparative Diagnostik

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wurden retrospektiv die möglichen Risikofaktoren zur Entstehung einer Thrombose wie eine Immobilisation, das Auftreten eines Traumas, das Vorliegen einer Schwangerschaft oder ein operativer Eingriff im zeitlichen Zusammenhang mit der damaligen Thrombose erfasst.

Die anamnestischen Daten zu hereditären Risikofaktoren wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurde den Patienten die Analyse des Thrombophilie-Risikos im Institut für Hämostasiologie der Universitätsklinik Düsseldorf angeboten und empfohlen. Es waren jedoch nur eine geringe Anzahl an Patienten bereit den Untersuchungsaufwand auf sich zu nehmen.

In der darauf folgenden Nachuntersuchung wurden Symptome des postthrombotischen Syndroms, wie Schwellneigung, Schweregefühl der Beine, Parästhesien und Wadenkrämpfe erfragt und in einem zuvor festgelegten Bogen dokumentiert.

In der körperlichen Untersuchung wurde die untere Extremität auf Ödeme, Verfärbungen, Umfangsdifferenz, Varizenbildung, Ulcerationen und Atrophie blanches untersucht. Die Palpation der Bein- und Fußpulse wurde ebenfalls dokumentiert.

Diese klinischen Symptome wurden nach den klinischen Zeichen der CEAP-Klassifikation eingeteilt und erfasst:

	CEAP-Klassifikation
C0	Keine sicht- oder tastbaren Zeichen einer Venenerkrankung
C1	Besenreiser u./o. retikuläre Besenreiser
C2	Varizen
C3	Ödem
C4	Zeichen der Stauungsdermatitis
C5	Wie C4 mit abgeheiltem Ulcus
C6	Wie C4 mit aktivem Ulcus

Tabelle 4: CEAP-Klassifikation

2.3.2 apparative Diagnostik

Duplex-Sonographie

Es werden die venösen Gefäße der unteren Extremität mittels B-Bild-Sonographie (Gerät: Siemens Elegra) auf das Vorliegen einer Thrombose untersucht. Dabei wird die Kompressibilität der V. femoralis bis zur V. tibialis post. getestet und als Indikator für das Vorliegen einer Thrombose benutzt.

Als Zeichen postthrombotischer Veränderungen werden Umgehungskreisläufe und Wandunregelmäßigkeiten gewertet. Im Bereich der V. iliaca com. und ext. wird das Flussverhalten gewertet.

Mit der farbkodierten Duplex-Sonographie und dem Valsava-Manöver wird die Klappenfunktion erfasst.

Venöse Verschluss-Plethysmographie

Mittels einer Druckmanschette am Oberschenkel wird der venöse Abstrom gestoppt. Da der arterielle Zustrom aber erhalten bleibt, kann das aufstauende venöse Blutvolumen

über die Zunahme des Unterschenkelumfangs gemessen werden. Nach Ablassen der Druckmanschette wird der venöse Abstrom über die Zeit anhand der Umfangsminderung gemessen.

Anhand der Veränderungen der venösen Kapazität und des venösen Abstroms wird das Vorliegen eines postthrombotischen Syndroms bewertet.

Licht-Reflexions-Rheographie

Eine Sonde mit Infrarot-Lichtquelle und Photosensor wird an der Innenseite der Unterschenkel befestigt.

Mittels Dorsalflexion des Fußes des Patienten werden über die aktivierte Muskelpumpe die venösen Hautgefäße entleert, was eine vermehrte Reflexion des Infrarotlichtes zur Folge hat.

Gemessen wird die venöse Wiederauffüllzeit als Marker der Klappenfunktion. Ist diese verkürzt, sind die Klappen geschädigt.

2.4 Patienten

Es wurden insgesamt 311 Frauen (62%) und 187 Männer (38%) im Rahmen der Studie untersucht.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des thrombotischen Ereignisses des untersuchten Patientenkollektivs betrug 42 Jahre (Range: 11 Jahre bis 91 Jahre).

In der graphischen Darstellung (Abb.2) fallen zwei Gipfel der Altersverteilung auf, die sich damit erklären lassen, dass im jüngeren Patientenalter ein hoher Anteil an schwangerschafts- und kontrazeptionsassoziierten Thrombosen auftreten und die Häufigkeit der Thrombose im Alter per se zunimmt.

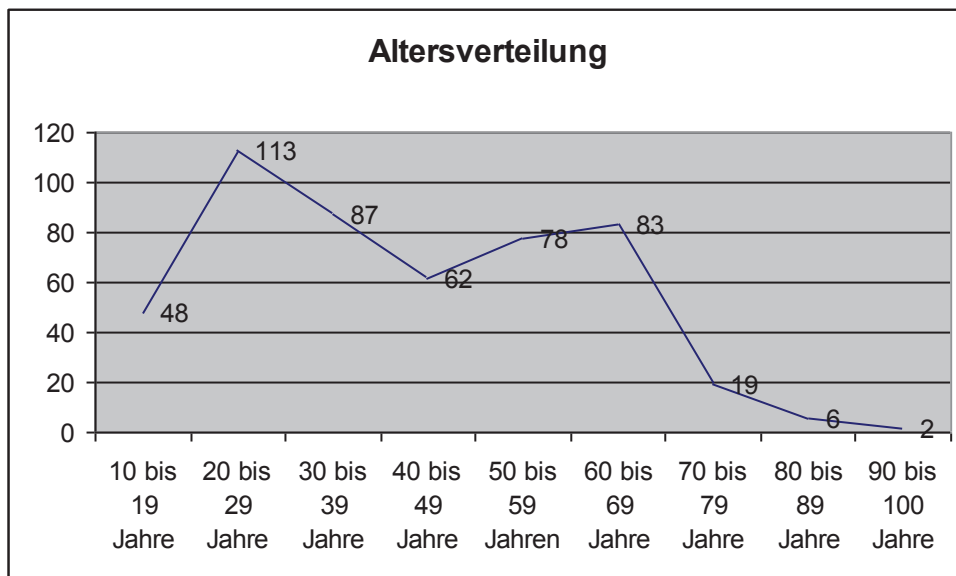


Abb. 2: Altersverteilung

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 12 ½ Jahre (7 Monate bis 24 Jahre). Von 498 Patienten konnte 345 (69,3%) für eine klinische und apparative Diagnostik gewonnen werden (*found to follow-up*). Sechs Patienten waren bereits verstorben (1x Todesursache Lungenembolie) und acht Patienten hatten kein Interesse an der Studie teilzunehmen. Bei 142 Patienten (28%) waren keine Nachsendeadressen ermittelbar (*drop-out*).

Von 80 Patienten wurden die Daten mittels eines standardisierten Fragebogens telefonisch ermittelt. Bei diesen Patienten war nur eine Annäherung an den tatsächlichen klinischen Zustand möglich.

2.5 Ethikvotum

Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf wurde diese Studie unter der Nummer 4602 geführt.

3. Ergebnisse

3.1 Risikofaktoren

In 60,8% der Fälle (n= 303) waren die Patienten vor Auftreten eines thrombotischen Ereignis immobilisiert. 35,7% der Patientinnen (n=111) nahmen ein orales Kontrazeptivum ein. Bei 15,5% (n=77) der Patienten war ein Trauma der Thrombose vorausgegangen. In 72 Fällen (14,5%) war anamnestisch bereits eine Thrombose aufgetreten. 22,5% (n=70) der Patientinnen waren schwanger. 55 Patienten (11%) hatten eine maligne Grunderkrankung. Bei 59 Patienten (11,8%) war eine genetische Prädisposition zur Thrombophilie nachweisbar. In 8% der Fälle (n=40) war eine positive Familienanamnese bezüglich des Auftretens eines thromboembolischen Ereignisses feststellbar. In 28 Fällen (5,6%) war intra- bzw. postoperativ ein Cava-Sporn nachweisbar. 20 Patientinnen (6,4%) befanden sich zum Zeitpunkt des Auftretens der Thrombose im Wochenbett (Abb.3).

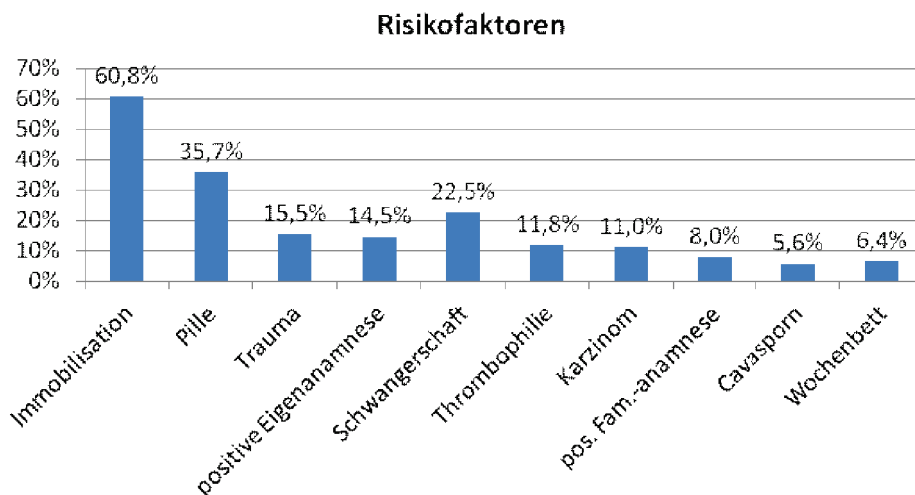


Abb. 3: Risikofaktoren

3.2 Zugang

Ein infrainguinaler bzw. inguinaler Zugang wurde bei 475 Patienten gewählt (95,4%). 16 Operationen (3,2%) wurden sowohl über einen inguinalen als auch über einen poplitealen Zugang durchgeführt. 7 Patienten (1,4%) wurden transabdominell operiert (Abb.4).

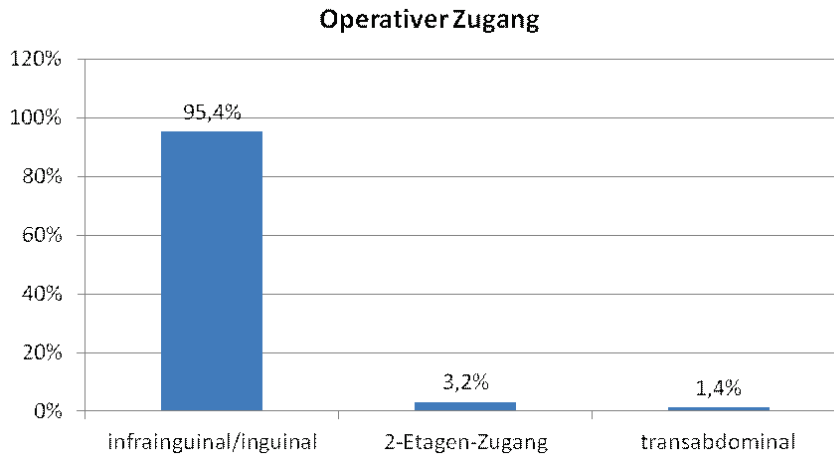


Abb. 4: Operativer Zugang

3.3 AV-Fistel

33 Patienten (6,6%) wurde intraoperativ keine AV-Fistel angelegt, da die Thrombose intraoperativ sehr frisch imponierte. 311 Patienten (62,5%) wurde eine inguinale Fistel angelegt. Bei 9,2% der Patienten (n=46) wurde eine AV-Fistel auf Höhe des Adduktorenkanals gewählt und bei 108 Patienten (21,7%) erfolgt die Anlage infraglenoidal (Abb.5).

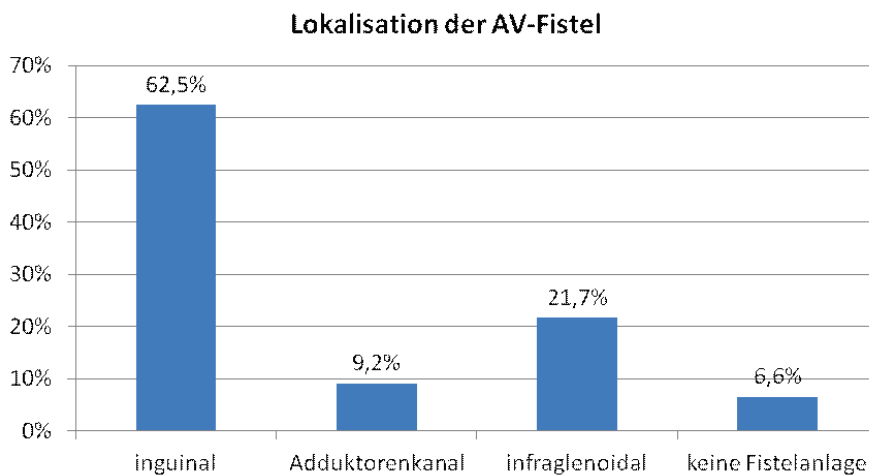


Abb. 5: Lokalisation der AV-Fisteln

3.4 Symptomatik

121 Patienten (24%) zeigten präoperativ eine Thrombose mit klinisch manifester Lungenembolie. Davon war in 45 Fällen (9%), die Embolien rezidivierend.

Intraoperativ kam es in zehn Fällen (2%) zu Lungenembolien, wobei fünf Patienten bereits präoperativ symptomatisch waren. Bei elf Patienten (2%) kam es intraoperativ zu Blutungen.

Postoperativ kam es bei zehn Patienten (2%) zu einer Lungenembolie. Fünf dieser Patienten (50%) hatten bereits präoperativ eine Lungenembolie.

In 21 Fällen (5,5%) kam es zu einer postoperativen Pneumonie, wobei 16 Patienten (76%) eine präoperative Lungenembolie hatten.

5 Patienten (1,5%) litten unter einem postoperativen Nierenversagen. In 2 Fällen (0,6%) kam es zu einem Multiorganversagen.

13 Patienten gaben zum Nachuntersuchungszeitpunkt an, im poststationären Verlauf eine Lungenembolie gehabt zu haben (2,6%). Keiner dieser Patienten hatte intra- oder postoperative bereits eine Lungenembolie erlitten. Bei 6 Patienten war jedoch bereits präoperativ eine Lungenembolie diagnostiziert worden (46%).

3.5 Seitenpräferenz

Wir fanden in unserem Patientengut eine Seitenverteilung zu Gunsten der linken unteren Extremität (69,3 %) (Abb. 6).

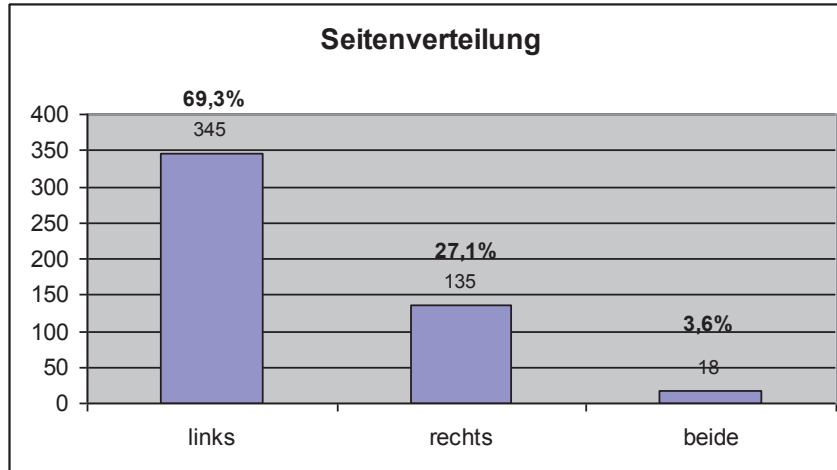


Abb. 6: Seitenverteilung

Die präoperative Lokalisation der Thrombose war bei 79 Patienten (16%) eine femoropopliteale Thrombose und bei insgesamt 419 Fällen (84%) eine iliofemorale Thrombose. Davon trat in 13 Fällen (3%) eine beidseitige iliofemorale Thrombose und in 406 Fällen eine einseitige iliofemorale Thrombose auf.

3.6 Primäre und sekundäre Offenheit

Bei 268 Patienten (77,7%) konnte im primären Eingriff die betroffene Strombahn wiedereröffnet werden. Bei 3 Patienten kam es intraoperativ zu einer Re-Thrombose, die in zwei Fällen sofort revidiert werden konnte, so dass sich eine primäre Offenheit von 78,3% (n=270) ergibt.

Postoperativ kam es zu 34 Frühverschlüssen (9,8%). In 19 Fällen (55,9%) konnte ein erfolgreicher Revisionseingriff durchgeführt werden. In neun Fällen (26,5%) gelang keine Wiedereröffnung der Strombahn. Sechs Patienten (17,6%) erhielten keinen Revisionseingriff.

Es ergibt sich somit eine sekundäre Offenheit von 83,8% (n=289).

In 12,8% der Fälle (n=44) konnte keine Wiedereröffnung der Strombahn erlangt werden.

Bei 12 Patienten fanden sich keine Angaben zur primären und sekundären Offenheit.

Bei 4 Patienten (1,2%) kam es intraoperativ zu einem Sofort-Verschluss der AV-Fistel, die in allen Fällen sofort revidiert wurden.

In 6,4% der Fälle (n=22) wurde ein postoperativer AV-Fistel-Verschluss ohne Effekt auf die Strombahn festgestellt. 9 AV-Fisteln (41%) wurden revidiert.

In 63,3% der Fälle (n=183), bei denen eine Wiedereröffnung der Strombahn möglich war, bestand die Thrombose am Operationstag nicht länger als sieben Tage. 86,2% (n=249) dieser Patienten mit eröffneter Strombahn wiesen eine negative Eigenanamnese bezüglich eines unabhängig von der aktuell aufgetretenen Thrombose aufgetretenen thromboembolischen Ereignisses auf (vgl. Abb.7).

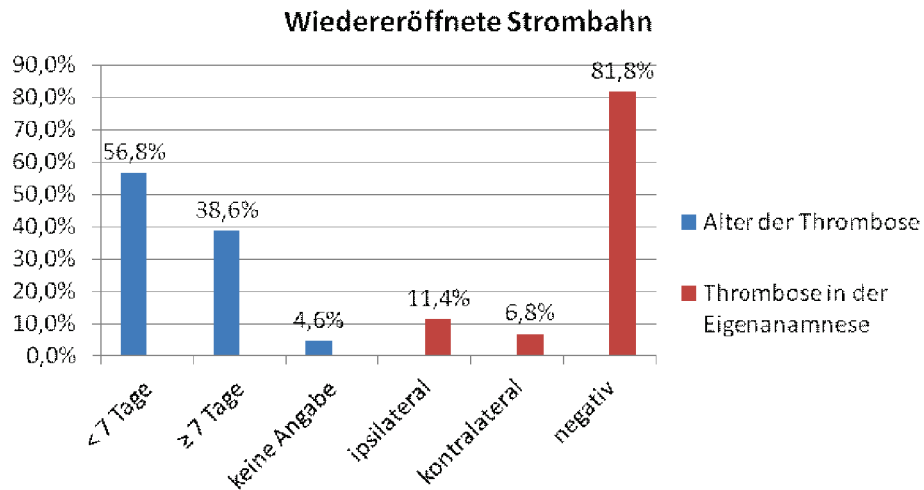


Abb. 7: Alter der Thrombose und Thrombose in der Eigenanamnese bei Patienten mit wiedereröffneter Strombahn (n=289=100%)

In 38,6% (n=17) der Fälle, bei denen keine Wiedereröffnung der Strombahn erreicht werden konnte, bestand die Thrombose am Operationstag seit sieben Tagen oder länger. 18,2% (n=8) dieser Patienten mit weiterhin verschlossener Strombahn wiesen eine positive Eigenanamnese bezüglich einer präoperativ stattgehabten Thrombose auf (Vgl. Abb. 8).

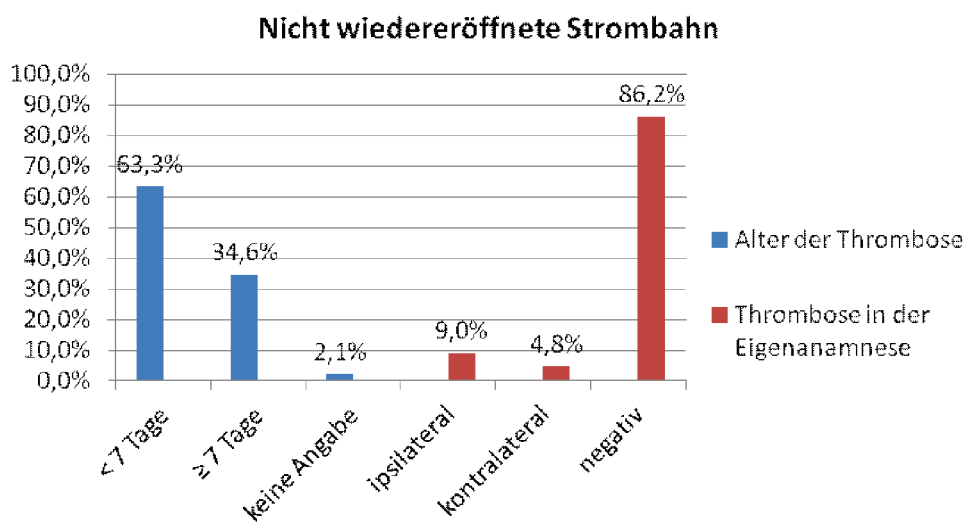


Abb. 8: Alter der Thrombose und Thrombose in der Eigenanamnese bei Patienten mit nicht wiedereröffneter Strombahn (n=44=100%)

3.7 Nachuntersuchungen

Das durchschnittliche Nachuntersuchungsintervall betrug 12 ½ Jahren.

3.7.1 AV-Fistel-Verschluss

Von den 345 intraoperativ angelegten AV-Fisteln wurden 224 (65%) chirurgisch verschlossen und 60 (17,4%) verschlossen sich spontan. Sechs AV-Fisteln (1,7%) verblieben wegen Restthrombosen oder eines erhöhten kardialen Risikos nachweislich offen.

Bei 55 Patienten fehlen die Angaben zu diesem Punkt.

Der chirurgische Verschluss wurde in der überwiegenden Anzahl der Fälle (72,8%) nach drei Monaten durchgeführt.

Bei zwei Patienten (0,5%) wurde der Verschluss erst nach 24 Monaten durchgeführt, da sich diese Patienten erst zu diesem Zeitpunkt wieder vorstellten (Abb.9).

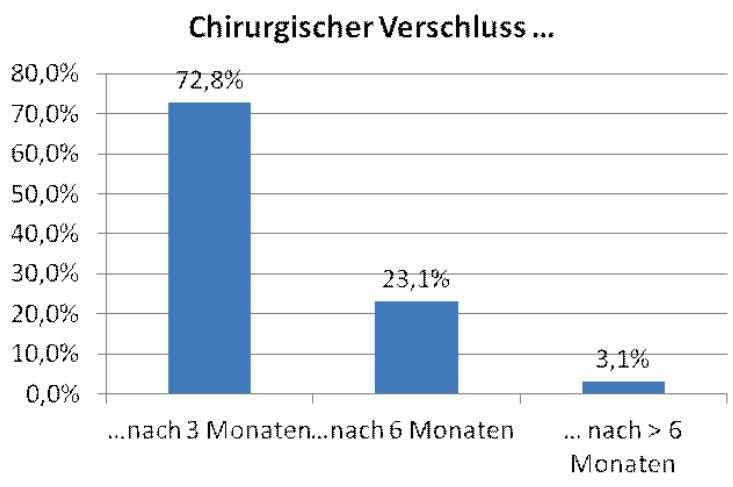


Abb.9: Zeit bis zum chirurgischen Verschluss (n=224=100%)

Bei den 163 Patienten, die einen chirurgischen Verschluss der AV-Fistel nach drei Monaten erhielten, ließ sich bei 125 Patienten (76,7%) ein überwiegend gutes Langzeitergebnis erzielen (CEAP-Stadium C 0 (36,8%,n=60) bis C 1-2 (39,9%, n=65)). 21 Patienten (12,9%) befanden sich im CEAP-Stadium C 3-4, 8 Patienten (4,9%) befanden sich im Stadium C 5-6 und bei 9 Patienten (5,5%) fanden sich keine Angaben (Abb.10).

Auch nach einem chirurgischen Verschluss nach sechs Monaten ließen sich gute Ergebnisse erzielen. 38 Patienten (73,1%) befanden sich in den CEAP-Stadium C 0 (28,8%, n=15) oder C 1-2 (44,2%, n=23). 9 Patienten (17,3%) befanden sich im Stadium C 3-4 und 3 Patienten (5,8%) im Stadium C 5-6. Bei 2 Patienten (3,9%) fehlten die Angaben zu diesem Aspekt (Abb.10).

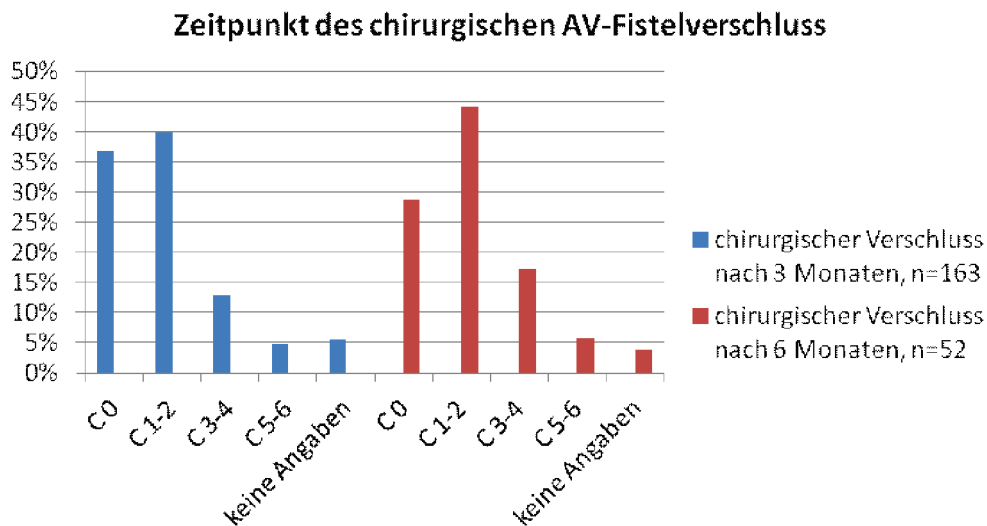


Abb. 10: CEAP-Stadium in Bezug zum Zeitpunkt des chirg. Verschlusses der AV-Fistel

Bei neun Patienten erfolgte ein chirurgischer Verschluss nach mehr als 6 Monaten. Hier zeigte sich in 44,4% (n=4) der Patienten zum Nachuntersuchungszeitpunkt ein postthrombotisches Syndrom im CEAP-Stadium C 3-4. 22,2% (n= 2) befanden sich im CEAP-Stadium C 0 und 33,3% (n=3) im CEAP-Stadium C 1-2.

Über 5 Patienten der 17,4% (n=60), deren AV-Fistel sich spontan verschlossen hatte, waren keine Informationen zum Zeitpunkt des Verschlusses zu eruieren.

Nach spontanem Verschluss nach drei Monaten sind die CEAP-Stadien C 0 und C1-2 mit insgesamt 66,6% (n=32) vertreten. Bei 18,8% (n= 9) fand sich das CEAP-Stadium C 3-4. 7 Patienten (14,6%) befanden sich im CEAP-Stadium C 5-6.

Jeweils 2 Patienten (28,6%), deren AV-Fistel sich nach 6 Monaten spontan verschlossen hatte, befanden sich im CEAP-Stadium C 0 und C 1-2. Bei 42,8% (n=3) der Patienten fand sich das CEAP-Stadium C 3-4.

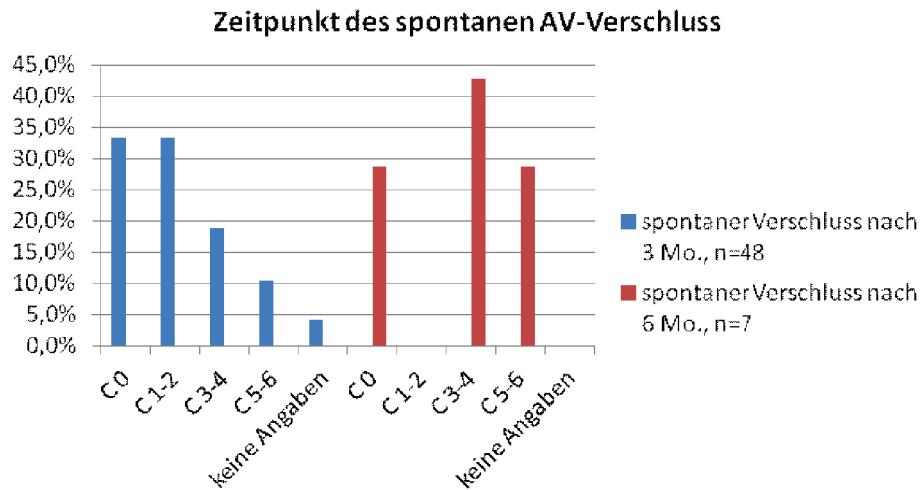


Abb. 11: CEAP-Stadium in Bezug zum Zeitpunkt des spontanen Verschlusses der AV-Fistel

Bei den Patienten, die einen chirurgischen AV-Fistel-Verschluss nach 3 oder 6 Monaten erhielten, fand sich das CEAP-Stadium C 5-6 in 4,9% bzw. 5,8% der Fälle.

Im Gegensatz dazu fand sich dieses Stadium bei den Patienten, die einen spontanen AV-Fistel-Verschluss nach 3 oder 6 Monaten aufwiesen, in 14,6% bzw. 28,6% (vgl. Tabelle 5).

	Chirurgischer Verschluss		Spontaner Verschluss	
	3 Monate	6 Monate	3 Monate	6 Monate
C 0	38,8%	28,8%	33,3%	28,6%
C 1-2	39,9%	44,2%	33,3%	/
C3-4	12,9%	17,3%	18,8%	42,8%
C 5-6	4,9%	5,8%	14,6%	28,6%
Keine Angaben	5,5%	3,9%	/	/

Tabelle 5: AV-Fistel-Verschluss und postthrombotisches Syndrom

3.7.2 Postthrombotisches Syndrom

Im Nachuntersuchungsintervall trat bei 240 Patienten (69,6%) ein postthrombotisches Syndrom im Stadium CEAP-Stadium C 0 oder C 1-2 auf. Nur 19 Patienten (5,5 %) hatten ein ausgeprägtes postthrombotischen Syndrom im CEAP-Stadium C 5-6 (Vgl. Abb.12).

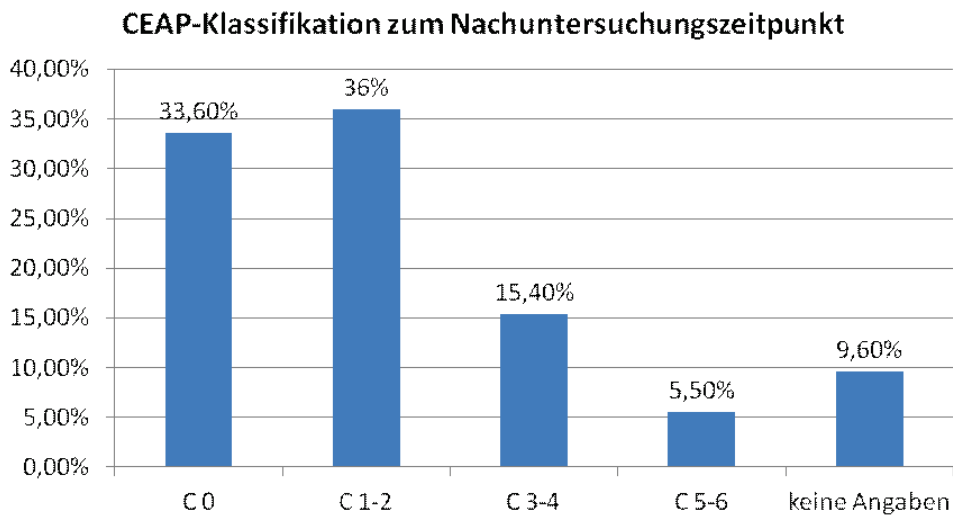


Abb. 12: Nachuntersuchungsergebnis CEAP-Klassifikation

Das CEAP-Stadium C 5-6 fand sich kein Mal bei Patienten mit einer 1-Etagen-Thrombose, in 8% der Fälle (n= 12) bei einer 2-Etagen-Thrombose, in 7% der Fälle (n=4) bei einer 3-Etagen-Thrombose und in 15% (n=13) der Fälle bei einer 4-Etagen-Thrombose (Abb.13).

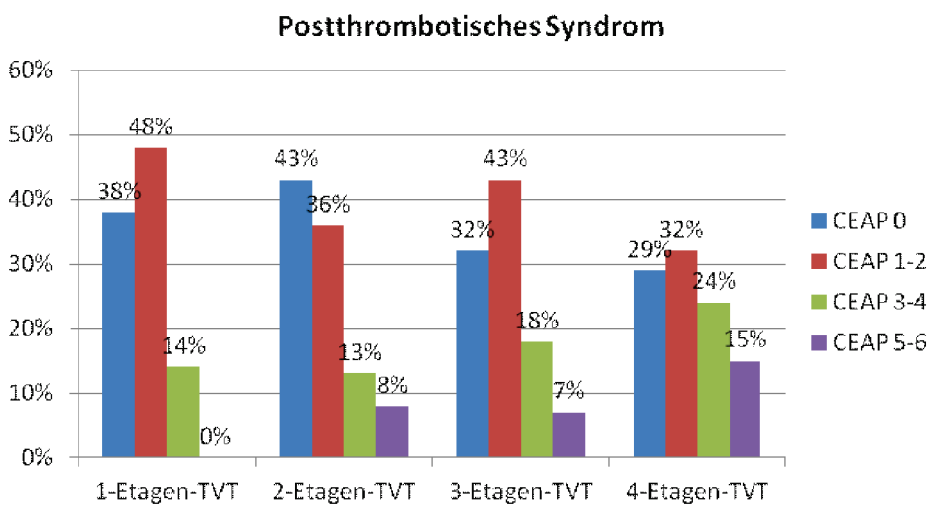


Abb. 13: Stadium des postthrombotischen Syndroms in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation

Das CEAP-Stadium C 0 fand sich in 40% der Fälle (n= 77) bei Patienten, bei denen die Thrombose präoperativ weniger als sieben Tage bestanden hatte und bei 31% der Fälle

(n= 37) bei Patienten, bei denen die Thrombose präoperativ länger als sieben Tage bestanden hatte (Abb.14).

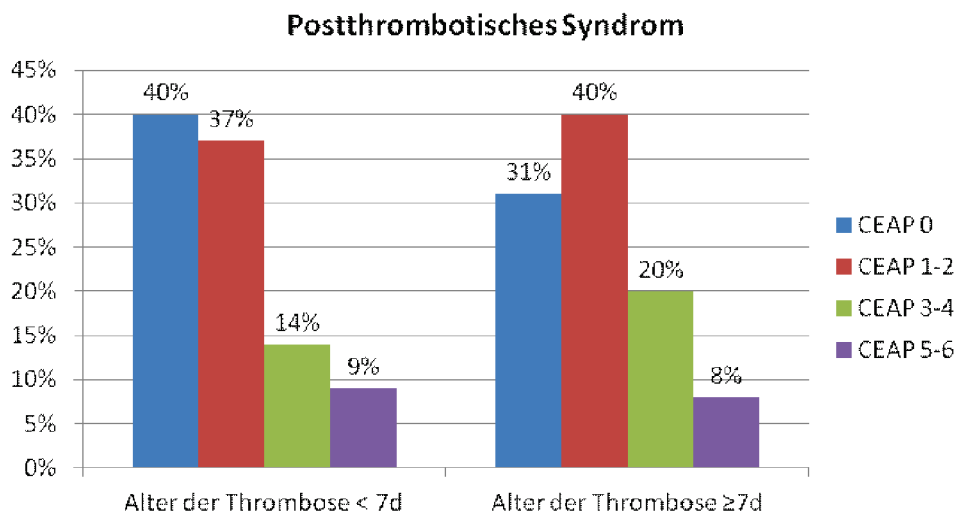


Abb.14: Stadium des postthrombotischen Syndroms in Abhängigkeit vom Alter der Thrombose

3.7.3 Klappenfunktion postoperativ

Die postoperative Klappenfunktion wurde mittels farbkodierter Duplexsonographie anhand des Vorliegens eines Refluxes über dem Schallkopf beurteilt. Eingang fanden dabei die anatomische Lokalisation der Klappeninsuffizienz und die Durchgängigkeit des tiefen Venensystems.

Bei 136 Patienten (39,4%) zeigte sich in der postoperativen Untersuchung, dass die Klappenfunktion erhalten werden konnte. Bei 7,8% (n=27) der Patienten zeigte sich eine globale Insuffizienz. 4,3% (n=15) der Patienten wiesen einen Verschluss der Strombahn auf.

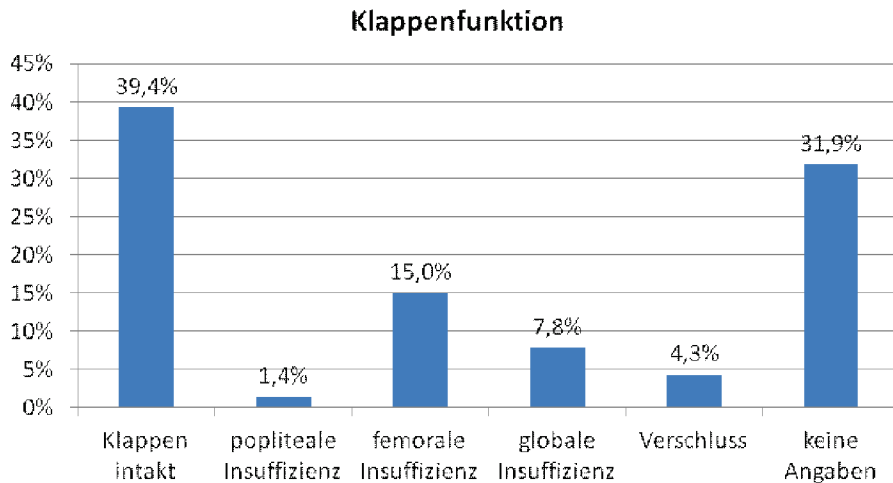


Abb.14: Nachuntersuchungsergebnisse Klappenfunktion

Die folgende Tabelle soll einen Überblick über die Seitenverteilung und den prozentualen Klappenerhalt geben:

Seite der Thrombosierung	Anzahl gesamt, n=	Klappenfunktion intakt, n=	Prozent	Keine Angaben
Beidseits	14	2	14,3%	71,4%
Rechts	98	42	42,8%	37,8%
Links	233	92	39,5%	27%
Klappenerhalt gesamt		136		39,4%
Offenheit gesamt		289		83,8%

Tabelle 6: Klappenerhalt und Offenheit postoperativ

Eine globale Insuffizienz der Klappenfunktion findet sich in 12% der Fälle (n=2) bei Patienten mit einer 1-Etagen-Thrombose und bei 13% der Fälle (n= 6) bei Patienten mit einer 3-Etagen-Thrombose sowie bei 20% der Fälle (n= 12) bei Patienten mit einer 4-Etagen-Thrombose (Abb. 15).

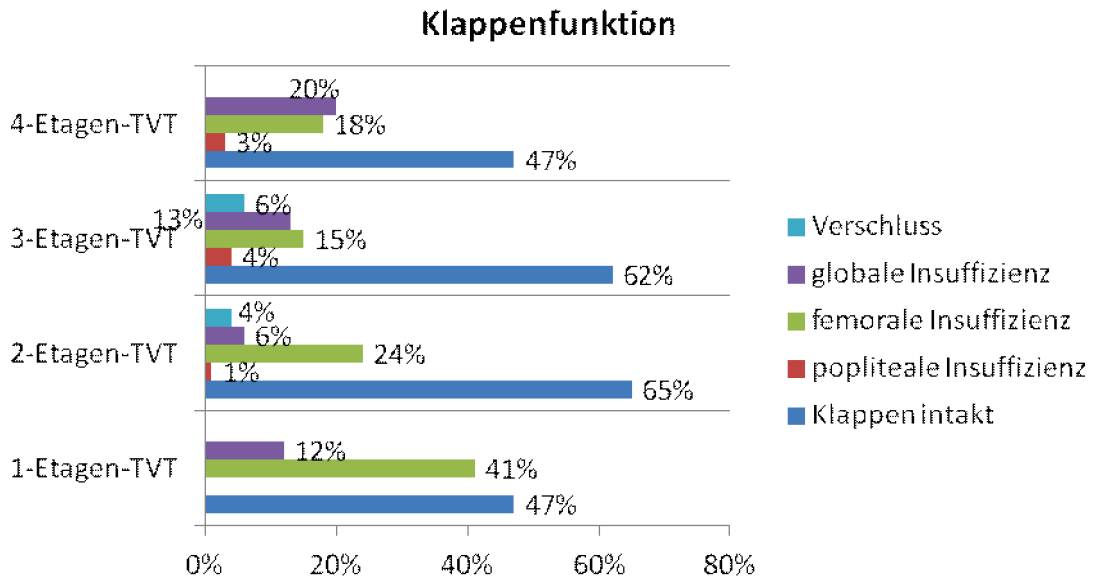


Abb.15: Klappenfunktion in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation der Thrombose

Die Klappenfunktion konnte postoperativ bei 91 Patienten (65%) erhalten werden, wenn die Thrombose weniger als sieben Tag bestand. Bei den Patienten, bei denen die Thrombose länger als sieben Tag bestand, konnte diese bei 45 Patienten (50%) erhalten werden.

Eine globale Insuffizienz fand sich bei 8% der Patienten (n= 12), deren Thrombose höchstens sieben Tage bestanden hatte und bei 23% der Patienten (n= 14), deren Thrombose länger als sieben Tage bestanden hatte (Abb.16).

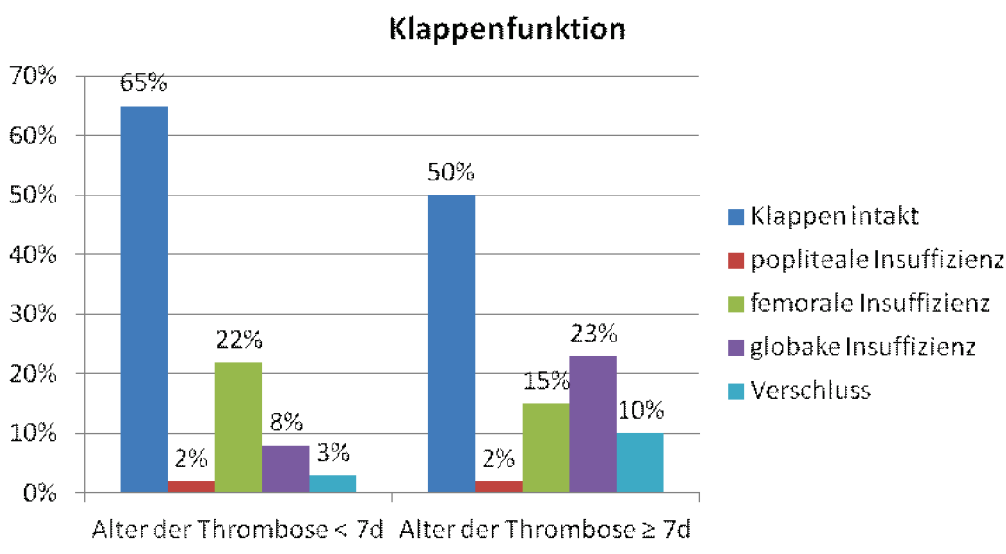


Abb. 16: Klappenfunktion in Abhängigkeit des Alters der Thrombose

Das beste klinische Ergebnis fand sich bei den Patienten, bei denen die Klappenfunktion postoperativ erhalten werden konnte.

78% der Patient (n=106) mit intakten Klappen zum Nachuntersuchungszeitpunkt befanden sich im Stadium CEAP C 0. 73% der Patienten (n=11) mit einem Verschluss zum Nachuntersuchungszeitpunkt befanden sich im Stadium CEAP C 5-6 (Abb.17).

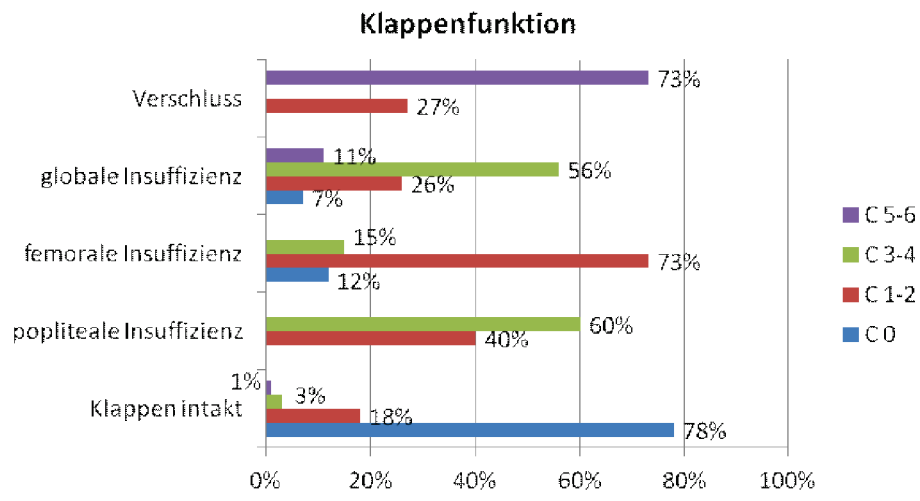


Abb.17: Klappenfunktion zum Postthrombotischen Syndrom

3.7.4 Offenheitsraten

Bei 65,8% (n=227) der Patienten war das tiefe Beinvenensystem zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung komplett durchgängig. Bei 28 Patienten (8,1%) war das tiefe Beinvenensystem partiell durchgängig und bei 3,5% (n=12) fand sich ein kompletter Verschluss.

In 78 Fällen (22,6%) gab es keine Angaben zu diesem Punkt.

Von 311 Frauen hatten 48,5% (n=151) und von 187 Männer hatten 40,6% (n=76) zum Nachuntersuchungszeitpunkt eine offene Strombahn.

In 63 % der Fälle (n=143) bestand die Thrombose zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs weniger als sieben Tage. 186 Patienten (81,9%) hatten kein unabhängig von der aktuell aufgetreten Thrombose aufgetretenes thromboembolisches Ereignis in der Eigenanamnese (Abb.18).

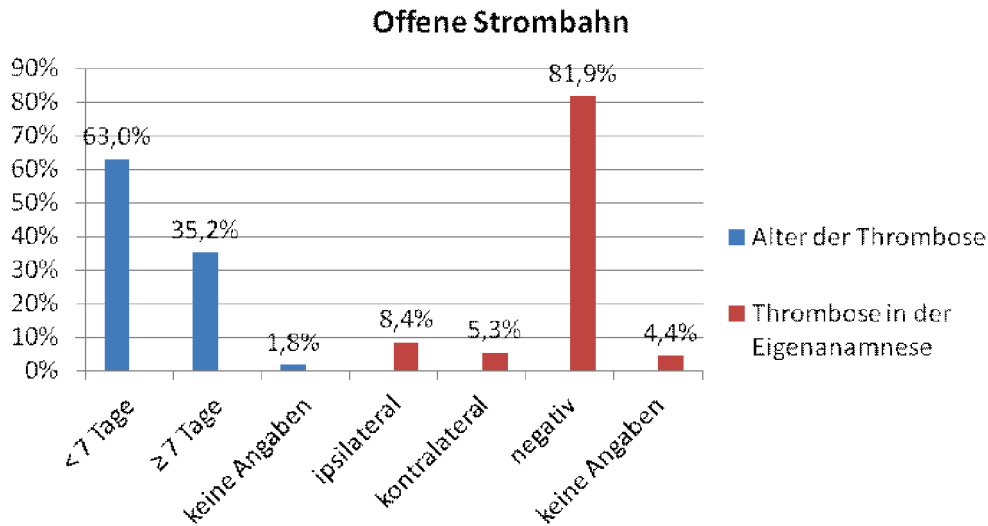


Abb. 18: Alter der Thrombose und Thrombose in der Eigenanamnese bei wiedereröffneter Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Bei 56,4 % der Patienten (n=128), deren Strombahn auch zum Nachuntersuchungszeitpunkt offen war, bestand präoperativ eine 1- oder 2-Etagen-Thrombose und bei 43,6% (n=99) eine 3- oder 4-Etagen-Thrombose (Abb.19).

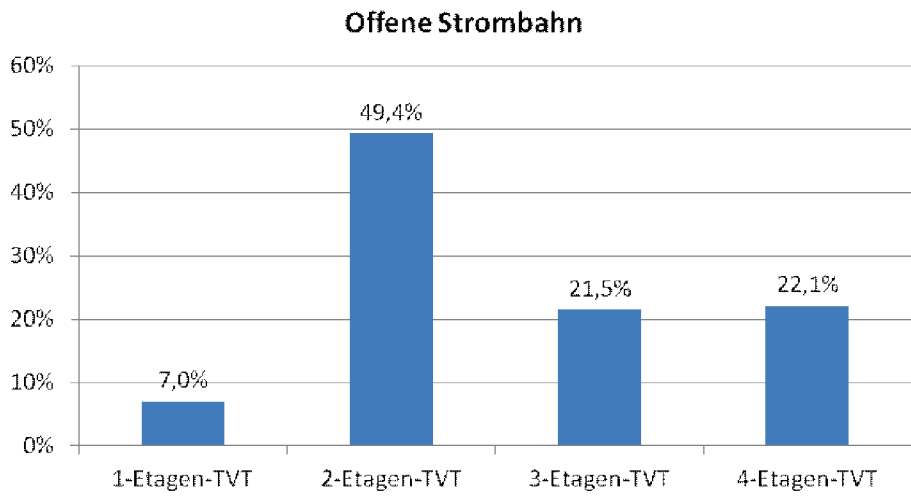


Abb. 19: Anatomische Lokalisation bei Patienten mit komplett offener Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

44% dieser Patienten (n=100) befanden sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt im CEAP-Stadium C 0 und 37% (n=84) im CEAP-Stadium C 1-2 (Abb.20).

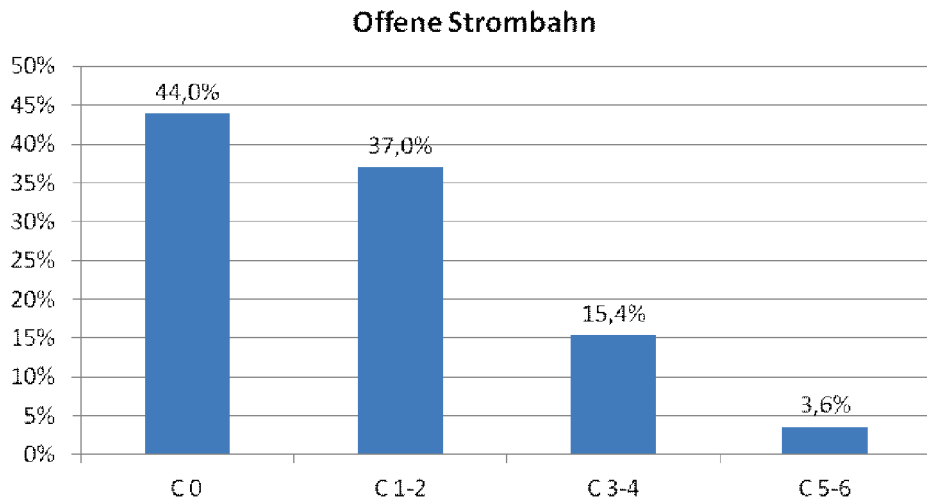


Abb. 20: CEAP-Stadien bei Patienten mit komplett offener Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Von 311 Frauen hatten 6,8% (n=21) und von 187 Männer hatten 3,7% (n=7) eine partiell offene Strombahn.

In 50% der Fälle (n=14) bestand die Thrombose zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs weniger als sieben Tage. 21 Patienten (75%) hatten kein unabhängig von der aktuell aufgetretenen Thrombose aufgetretenes thromboembolisches Ereignis in der Eigenanamnese (Abb.21).

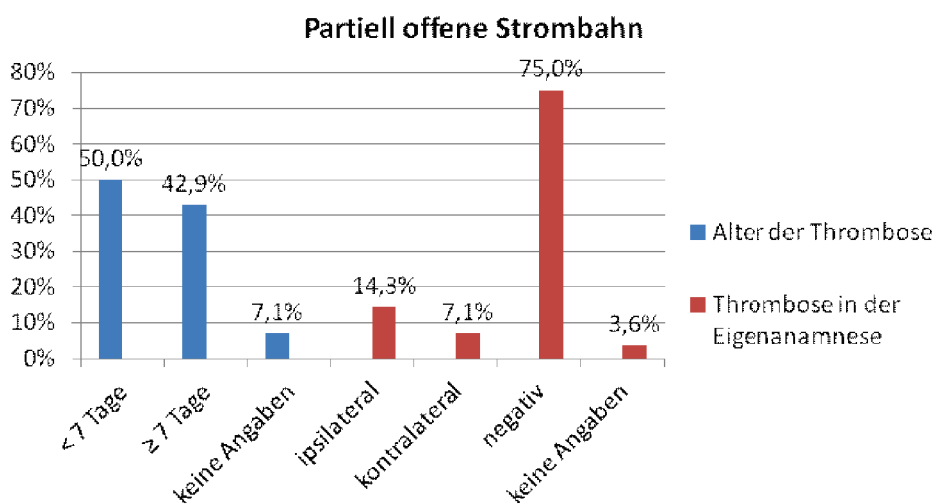


Abb. 21: Alter der Thrombose, Thrombose in der Eigenanamnese, bei partiell wiedereröffneter Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Bei 39,3 % der Patienten (n=11), deren Strombahn auch zum Nachuntersuchungszeitpunkt offen war, bestand präoperativ eine 2-Etagen-Thrombose und bei 60,7% (n=17) eine 3- oder 4-Etagen-Thrombose (Abb.22).

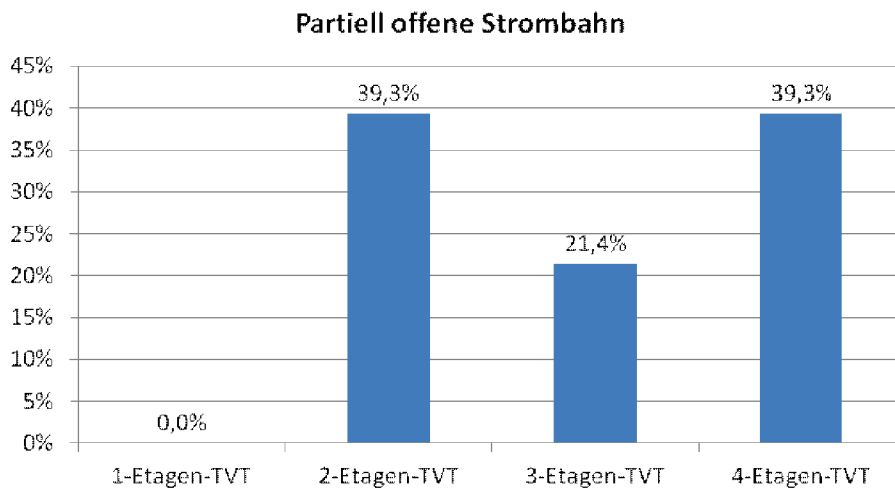


Abb. 22: Anatomische Lokalisation bei Patienten mit partiell offener Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

35,7% dieser Patienten (n=10) befanden sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt im CEAP-Stadium C 1-2 und 53,6% (n=15) im CEAP-Stadium C 5-6 (Abb.23).

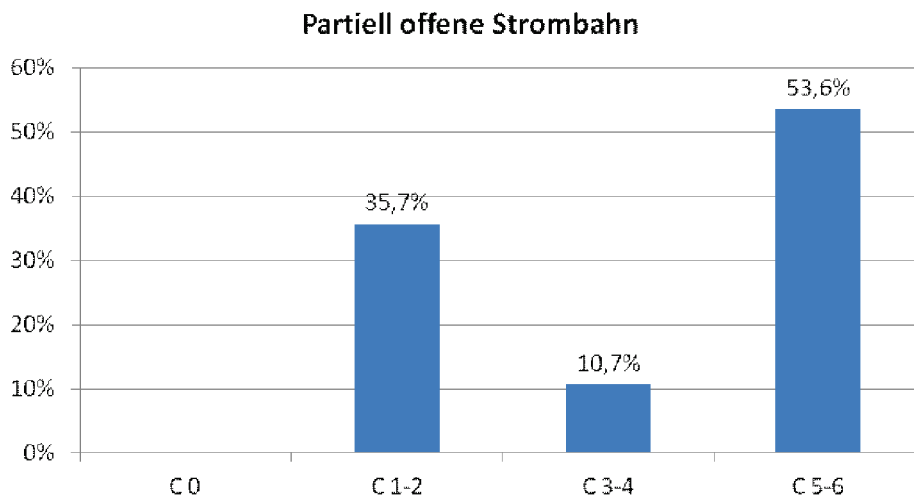


Abb. 23: CEAP-Stadien bei Patienten mit partiell offener Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Von 311 Frauen hatten 2,6% (n=8) und von 187 Männer hatten 2,1% (n=4) eine verschlossene Strombahn.

Bei 41,7% der Patienten (n=5) bestand die Thrombose zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs länger als sieben Tage. Kein Patient hatte eine präoperative Thrombose in der Eigenanamnese (Abb.24).

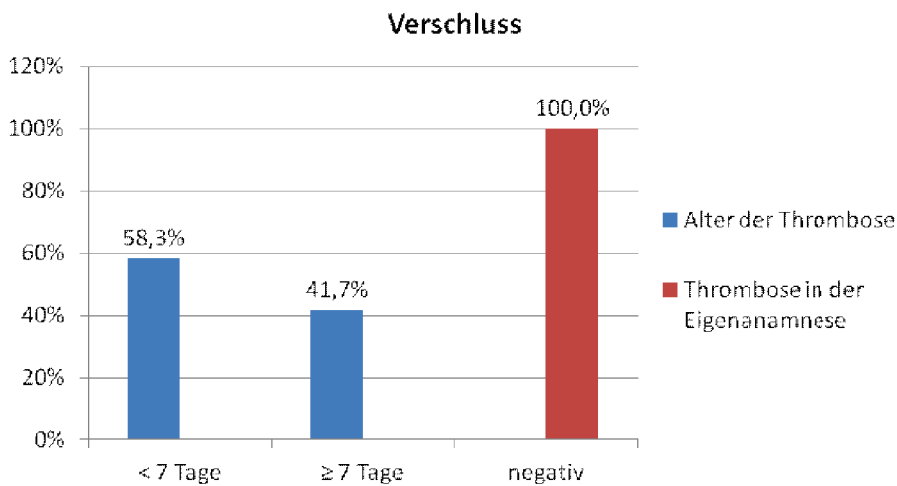


Abb. 24: Alter der Thrombose, Thrombose in der Eigenanamnese, bei nicht wiedereröffneter Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Bei 16,7 % der Patienten (n=2), deren Strombahn auch zum Nachuntersuchungszeitpunkt offen war, bestand präoperativ eine 1-Etagen-Thrombose und bei 33,3% (n=4) eine 4-Etagen-Thrombose (Abb.25).

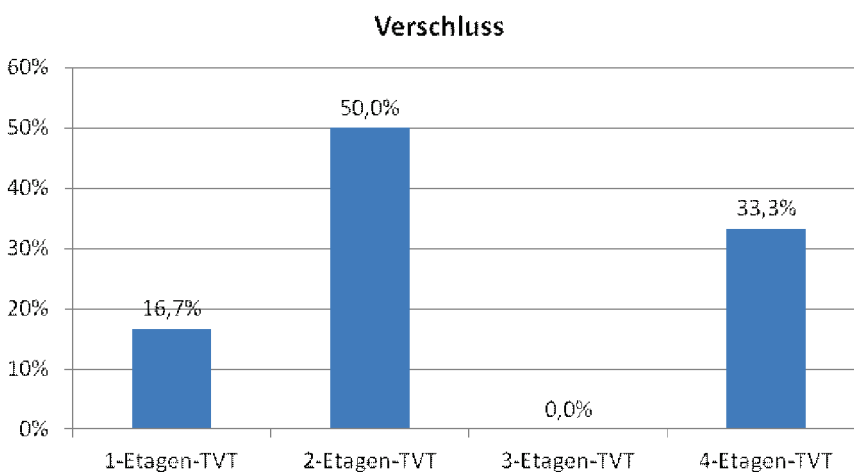


Abb. 25: Anatomische Lokalisation bei Patienten mit verschlossener Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

8,3% dieser Patienten (n=1) befanden sich zum Nachuntersuchungszeitpunkt im CEAP-Stadium C 0 und 75% (n=9) im CEAP-Stadium C 3-4 oder C 5-6 (Abb.26).

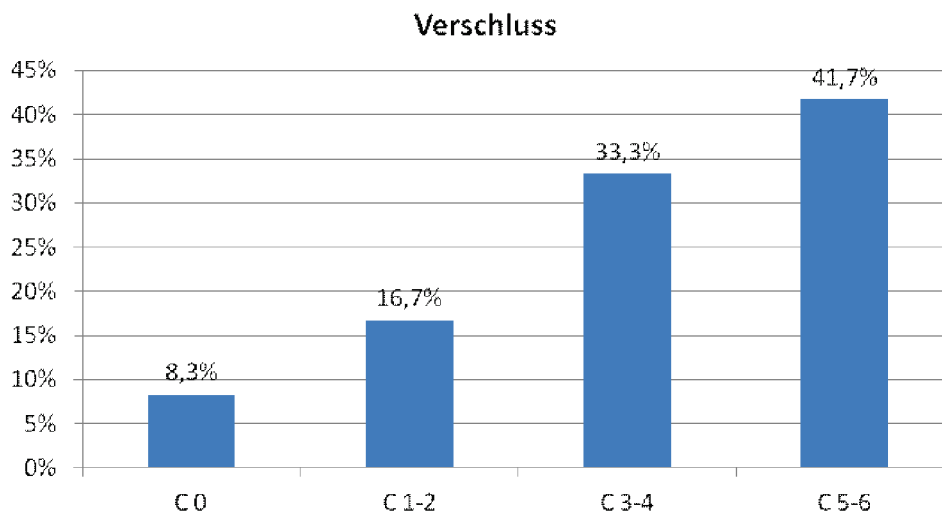


Abb. 26: CEAP-Stadien bei Patienten mit verschlossener Strombahn zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Bei 6 Patienten (50%) war bereits bei Entlassung keine Wiedereröffnung der Strombahn gelungen.

50% der Patienten (n=6) wiesen ein echtes Rezidiv zum Nachuntersuchungszeitpunkt auf. Von diesen Patienten konnte bei keinem eine Thrombophilie nachgewiesen werden.

3.7.5 Offenheit und Klappenfunktion bezogen auf postthrombotisches Syndrom

121 Patienten (35%) wiesen zum Nachuntersuchungszeitpunkt sowohl eine komplette Durchgängigkeit des vormals verschlossenen Venensystems als auch intakte Klappen am betroffenen Bein auf. In diesem Kollektiv befanden, sich 76,9% im CEAP-Stadium C 0 und kein Patient im CEAP-Stadium C 5-6.

Bei den Patienten, die zwar eine komplette Durchgängigkeit des Venensystems aufwiesen, aber ebenfalls eine globale Insuffizienz der Klappen befanden sich 3,5% (n=1) im CEAP-Stadium C 0 und 20 Patienten (69%) im CEAP-Stadium C 3-4 oder C 5-6.

Bei den Patienten, bei denen zum Nachuntersuchungszeitpunkt keine Durchgängigkeit des Venensystems feststellbar war und bei denen eine globale Insuffizienz der Klappen vorlag, befanden sich 100% (n=4) im CEAP-Stadium C 5-6 (Vgl. Tabelle 7).

	Klappen intakt	Popliteale Insuffizienz	Femorale Insuffizienz	Globale Insuffizienz	Verschluss	Keine Angaben
Komplette Durchgängigkeit	n= 121 C 0: 76,9% C 1-2: 19,8% C 3-4: 3,3% C 5-6: 0	n= 1 C 0: 0 C 1-2: 0 C 3-4: 100% C 5-6: 0	n= 44 C 0: 13,8% C 1-2: 70,5% C 3-4: 15,9% C 5-6: 0	n= 29 C 0: 3,5% C 1-2: 27,5% C 3-4: 55,2% C 5-6: 13,8%	/	33
Partielle Durchgängigkeit	/	/	n= 7 C 0: 0 C 1-2: 71,4% C 3-4: 0 C 5-6: 18,6%	n= 1 C 0: 0 C 1-2: 0 C 3-4: 0 C 5-6: 100%	n= 11 C 0: 0 C 1-2: 18,2% C 3-4: 0 C 5-6: 81,8%	9
Keine Durchgängigkeit	n= 1 C 0: 100% C 1-2: 0 C 3-4: 0 C 5-6: 0	/	n= 2 C 0: 50% C 1-2: 0 C 3-4: 50% C 5-6: 0	n= 1 C 0: 0 C 1-2: 0 C 3-4: 0 C 5-6: 100%	n= 3 C 0: 0 C 1-2: 0 C 3-4: 0 C 5-6: 100%	5

Tabelle 7: Durchgängigkeit und Klappenfunktion zum Postthrombotischen Syndrom

4. Diskussion:

Die tiefe Beinvenenthrombose ist mit einer Inzidenz von 3: 10000 Bundesbürgern jährlich zu einer der häufigsten Erkrankungen [7] und zunehmend zu einem volkswirtschaftlichen Problem geworden.

Die akute Lungenembolie tritt bei etwa 1/3 der Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose auf [7] und verläuft in ca. 15% der Fälle tödlich [7]. Das postthrombotische Syndrom als langfristige Komplikation der tiefen Beinvenenthrombose wird mit einer Häufigkeit von 40-60% [7] angegeben.

Das postthrombotische Syndrom entwickelt sich über mehrere Jahre auf der Grundlage einer venösen Hypertension, die wiederum auf die Zerstörung der Klappen nach einer Thrombose und den damit verbundenen venösen Reflux zurückzuführen ist.

Als allgemein anerkanntes Ziel der Thrombolyse gelten die Verhütung einer akuten Lungenembolie und eines postthrombotischen Syndroms [8]. Nach Möglichkeit sollte auch die Funktion der Venenklappen erhalten und die Offenheit des venösen Systems erreicht werden [7].

Prinzipiell gibt es drei Therapiekonzepte der tiefen Beinvenenthrombose: Die konservative Therapie mittels Antikoagulantien (Heparine und Cumarine), die interventionelle Therapie mit Lysaten (Urokinase, Streptokinase) oder Kathetersystemen und die operative Therapie, die Thrombektomie.

In der Vergangenheit wurde die pharmakologische Lyse des Thrombus aufgrund eines ausgeprägten Risikoprofils (cerebrale oder gastrointestinale Blutungen) und vielen Kontraindikationen zunehmend verlassen.

In den aktuellen Leitlinien [5] wird der konservativen Therapie mittels Heparinen eine übergeordnete Rolle zugeordnet ohne operative Ergebnisse ausreichend überprüft zu haben.

Das Ziel der Arbeit war es zu überprüfen, ob die Thrombektomie der venösen Strombahn der unteren Extremitäten in bestimmten, ausgewählten Fällen der konservativen Therapie überlegen ist.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Kann ein lumeneröffnendes Verfahren wie die Thrombektomie ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms erzielen als die konservative Therapie?
2. Hat die anatomische Ausdehnung der Thrombose, die Zeitspanne bis zur operativen Versorgung und der Zeitpunkt des operativen AV-Fistelverschlusses einen Einfluss auf die spätere Entwicklung des postthrombotischen Syndroms?

Beim Vergleich der vorliegenden Daten mit der Literatur fällt die wenig differenzierte Studienlage auf, die die Vergleichbarkeit erheblich erschwert.

Da die konservative Therapie mittels Heparinen als Goldstandard gilt, gibt es wenige Studien, die die Ergebnisse der konservativen Therapie aufarbeiten oder sich gar mit dem Thema der venösen Thrombektomie beschäftigen und diese mit den Daten zur konservativen Therapie vergleichen.

Viele Studien beschränken sich auf rein beschreibende Darstellungen der Inzidenzen und Komplikationen [2, 9, 10].

Doch auch die Studien, die sich genauer mit der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose auseinandersetzen sind wenig differenziert. Bis auf die Studie von Prandoni et al. [15] ist die untersuchte Patientenzahl sehr gering [11, 12, 13, 14]. Die größte Schwierigkeit der Vergleichbarkeit liegt jedoch darin, dass viele Studien nicht bezüglich der anatomischen Lokalisation der Thrombose unterscheiden [15]. Außerdem bestehen besonders bezüglich der untersuchten Endpunkte (postthrombotisches Syndrom und Offenheitsraten) große Differenzen. In keiner Studie wird die Klappenfunktion des venösen Systems als Endpunkt untersucht. Außerdem findet das Alter der Thrombose zum Interventionszeitpunkt keinen Eingang in die Studienlage.

In der Umfrage unter Mitgliedern der Gesellschaft für Gefäßchirurgie schätzten 136 befragte Mitglieder die Häufigkeit von schweren postthrombotischen Syndromen nach Heparinabgabe auf 10,4% [8].

Die Studie von P. Prandoni et al. [15] beschreibt die Häufigkeit eines postthrombotischen Syndroms nach Gabe von niedermolekularem Heparin und einer anschließenden Marcumarisierung in einem Patientengut von 528 Patienten mit einer tiefen

Beinvenenthrombose ungeachtet der anatomischen Lokalisation. Außerdem wurden in dieser Studie keine Offenheitsraten oder die Klappenfunktion untersucht.

Es fand sich ein schweres postthrombotisches Syndrom (> CEAP C 3) nach 5 Jahren in 29,6% der Fälle. Bei den Patienten im eigenen Patientengut fand sich ein um 22,4% geringerer Prozentsatz an schwerem postthrombotischen Syndrom (7,2%). Dieser Trend bleibt auch über die Zeit erhalten (Abb.27).

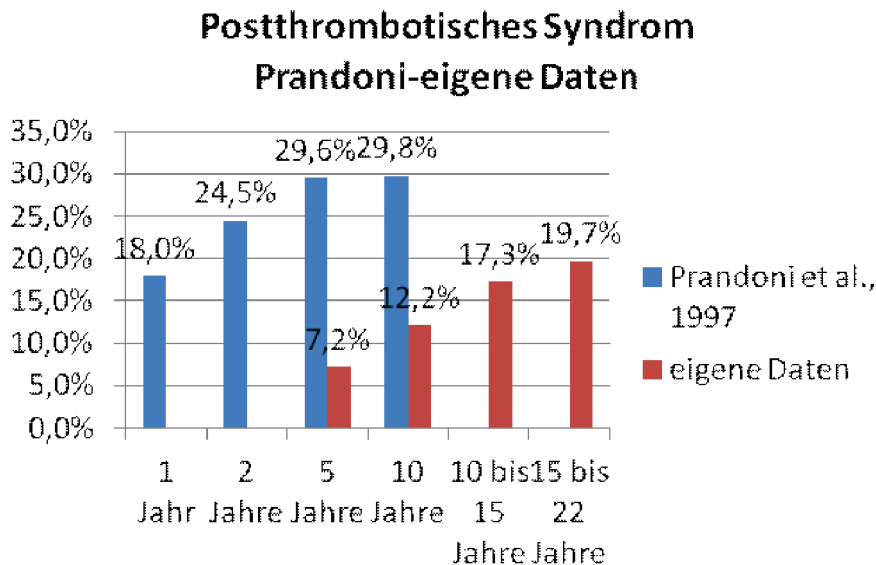


Abb. 27: Häufigkeit eines postthrombotischen Syndroms CEAP > C 3 nach konservativer Therapie, Vgl. Prandoni [15]- vorliegende Daten

Auch in den Studien von Plate et al. von 1990 und 1997 [11, 12], in der die kumulative Häufigkeit eines postthrombotischen Syndroms und die Offenheitsraten fünf und zehn Jahre nach konservativer Therapie einer iliofemorale Thrombose von 58 [11] beziehungsweise von 30 Patienten [12] untersucht und mit den Ergebnissen nach Thrombektomie einer iliofemorale Thrombose verglichen wurden, wird die Klappenfunktion des venösen Systems nicht erwähnt. Die angegebenen Offenheitsraten nach 5 bzw. 10 Jahren werden jedoch nicht mit der sekundären Offenheit zum Zeitpunkt der Entlassung in Relation gestellt.

Der Prozentsatz eines schweren postthrombotischen Syndroms (> CEAP C 3) 10 Jahre nach konservativer Therapie liegt um 9,1% höher als der durchschnittliche Prozentsatz 12 ½ Jahre nach Thrombektomie im eigenen Patientengut. Das CEAP-Stadium C 0 findet sich hingegen nur bei 12% der Patienten, die 10 Jahre zuvor konservativ

behandelt wurden, im Gegensatz zu 33,6% der Patienten, die thrombektomiert wurden (Abb.28).

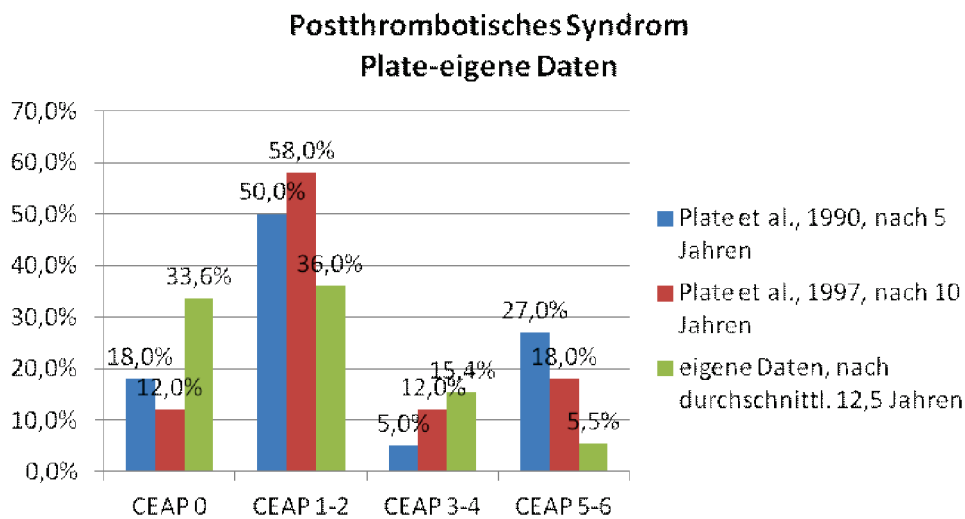


Abb. 28: CEAP-Stadien nach konservativer Therapie, Vgl. Plate et al. [11,12] mit eigenen Daten

Bezüglich der Offenheitsraten fällt in den Studien von Plate et al. eine um 47,4% geringere Verschlussrate nach Thrombektomie nach durchschnittlich 12 ½ Jahren auf als nach konservativer Therapie in einem Zeitrahmen von 10 Jahren (bzw. 38,4% in einem Zeitrahmen von 5 Jahren) (Abb.29).

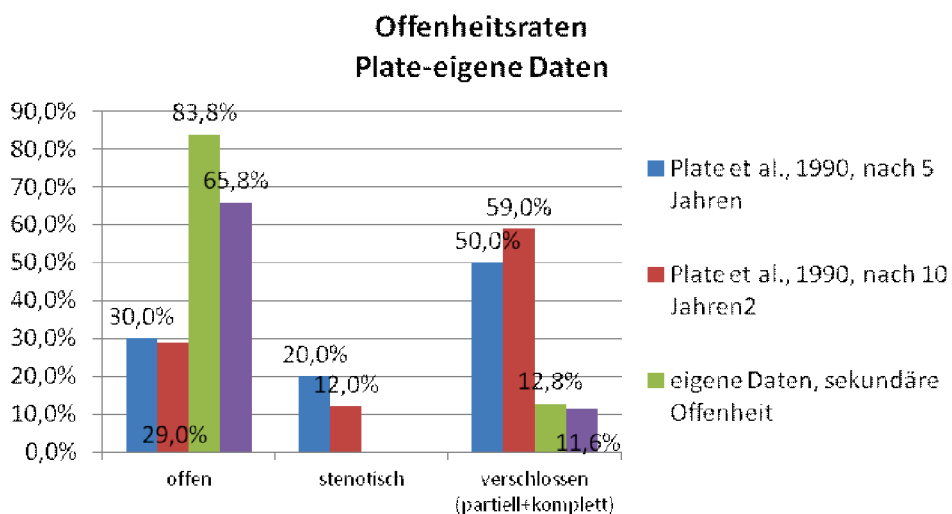


Abb. 29: Offenheitsraten nach konservativer Therapie, Vgl. Plate et al. [11,12] mit eigenen Daten

Besonders zur operativen Therapie der tiefen Beinvenenthrombose ist die Datenlage sehr dünn.

In der oben erwähnten Umfrage unter den Mitgliedern der Gesellschaft für Gefäßchirurgie wurde eine Offenheit von 71,8 % und ein postthrombotisches Syndrom von 6,2% nach Thrombektomie ermittelt [8]. Sandmann et al. publizierten 1997 eine postoperative Offenheit von 80% [16].

In der bereits erwähnten Studie von Plate et al. von 1990 und 1997 [11, 12] findet sich nach 10 Jahren ein schweres postthrombotisches Syndrom (> CEAP C 3) in 24% der Fälle. Gering ausgeprägte postthrombotische Veränderungen (< CEAP C 2) fanden sich in 76% der Fälle. Ähnliche Prozentsätze wurden auch im eigenen Patientengut nach durchschnittlich 12 ½ Jahren gefunden (CEAP < C 2: 69,6%; > CEAP C 3: 20,9%). Die Studie von Juhan et al. [13], die die Offenheitsraten und das Stadium des postthrombotischen Syndroms bei 75 Patienten (77 Thrombektomien) über einen Zeitraum von durchschnittlich 8 ½ Jahren erfasst, zeigt sich ein CEAP-Stadium C 0 nach 5 Jahren in 93% der Fälle und nach 10 Jahren in 94% der Fälle (Abb.30).

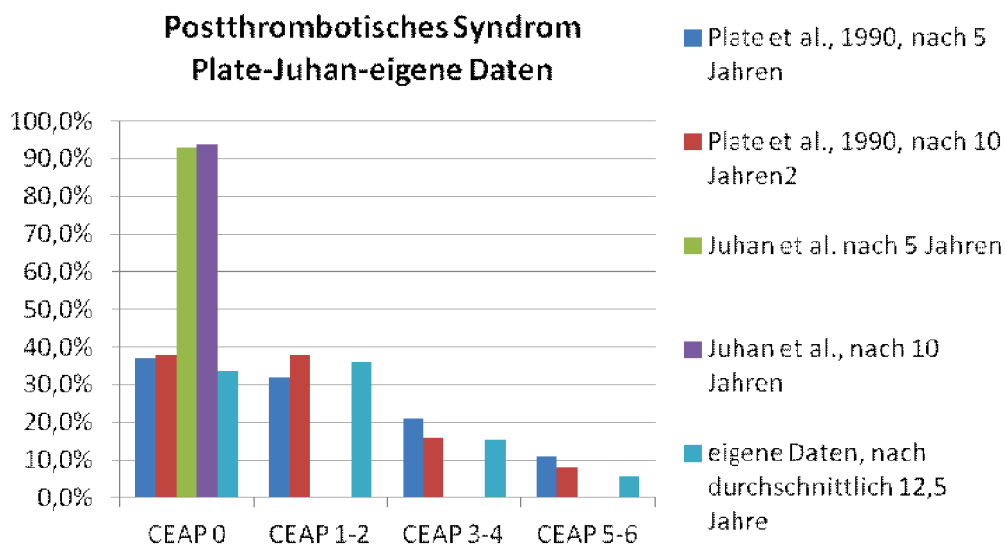


Abb. 30: CEAP-Stadien nach operativer Therapie, Vgl. Plate et al. [11,12] und Juhan et al. [13] mit eigenen Daten

Ebenso aufschlussreich ist die Meta-Analyse von Edward T. Casey [17] aus dem Jahr 2012.

In der Analyse fand sich in Zusammenschau von 8 Studien eine signifikante Reduktion des Risikos der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms durch Thrombektomie im Vergleich zur konservativen Therapie.

Bezüglich der Offenheitsraten nach Thrombektomie fanden Plate et al. nach 5 Jahren eine offenes tiefes Venensystem in 71% der Fälle und nach 10 Jahren in 42% der Fälle. Im eigenen Patientengut fand sich ein offenes tiefes Venensystem nach durchschnittlich 12 ½ Jahren in 65,8% der Fälle (Abb.31).

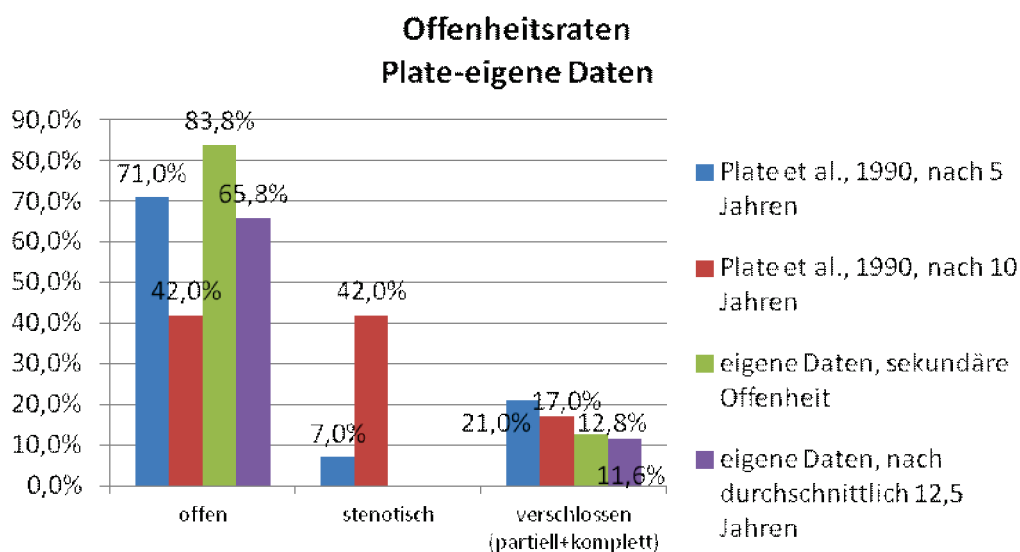


Abb. 31: Offenheitsraten nach operativer Therapie, Vgl. Plate et al. [11,12] mit eigenen Daten

Juhan et al. [13] fanden nach durchschnittlich 8 ½ Jahren eine kumulative sekundäre Offenheit von 84%.

Casey et al. [17] fanden in Zusammenschau von 4 Studien einen Trend zur Reduktion der postthrombotischen Obstruktion im Vergleich zur konservativen Therapie.

Pillny et al. [18] publizierten 2003 ein mildes postthrombotisches Syndrom als Folge einer schwangerschaftsassozierten Thrombose von 35,6% nach Thrombektomie. 56,3% wiesen keine Anzeichen eines postthrombotischen Syndroms auf und nur 8,1% zeigten ein CEAP-Stadium >3.

Das allgemein anerkannte Ziel der Beseitigung der Emboliequelle, konnte in unserem Patientengut mit einer Lungenembolierate von 2,6% erreicht werden. Die Rate liegt noch unter der von Kniemeyer et al. 1986 veröffentlichten Rate von 4,7% [19]. Im untersuchten Patientengut konnte eine sekundäre Offenheit von 83,8% und eine Offenheit zum Nachuntersuchungszeitpunkt von 65,8% erreicht werden. Bei 69,6% der Patienten fand sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein CEAP-Stadium von C 0 oder C 1-2. Die venöse Klappenfunktion des betroffenen Beines konnte in 39,4% vollständig erhalten bleiben.

Bei 93,4% der Patienten erfolgte intraoperativ die Anlage einer AV-Fistel, die in 72,8% der Fälle nach 3 Monaten chirurgisch verschlossen wurden. Bei genauer Betrachtung der Daten fällt auf, dass die Ausprägung eines postthrombotischen Syndroms geringer ausfällt bei Patienten, bei denen die AV-Fistel chirurgisch verschlossen wurde und sich nicht spontan verschloss (Patienten, die einen chirurgischen AV-Fistel-Verschluss nach 3 oder 6 Monaten erhielten, befanden sich in 4,9% bzw. 5,8% der Fälle im CEAP-Stadium C 5-6 gegenüber Patienten, die einen spontanen AV-Fistel-Verschluss nach 3 oder 6 Monaten aufwiesen, die sich in 14,6% bzw. 28,6% der Fälle im CEAP-Stadium C 5-6 befanden) und bei denen die AV-Fistel früh chirurgisch verschlossen wurde (CEAP-Stadium C 0 oder C 1-2 bei 76,7% bei Patienten mit chirurgischem Verschluss nach 3 Monaten gegenüber CEAP-Stadium C 3-4 oder C 5-6 in 44,4% der Fälle bei Patienten mit chirurgischem Verschluss nach mehr als 6 Monaten). Es bleibt also die Frage, ob die Patienten, bei denen sich die AV-Fistel spontan verschlossen hatte, anatomische Variationen (Cava-Sporn) oder eine ausgeprägte Thrombophilie, wie in der Arbeit von You Li [20] aufgearbeitet, aufwiesen, die zum Einen den Spontan-Verschluss bedingt haben und zum Anderen Einfluss auf das Stadium des postthrombotischen Syndroms haben.

Die Schwere des postthrombotischen Syndroms wird maßgeblich von der Durchgängigkeit des venösen Systems und von der postthrombotischen Klappenfunktion bestimmt.

Die chronisch venöse Insuffizienz der unteren Extremitäten tritt, als Grundlage der Entstehung eines postthrombotischen Syndroms, in Folge einer venösen Hypertension auf. Diese Hypertension ist bedingt durch Insuffizienz der Venenklappen und durch eine Verengung des Lumens der Venen. Diese Verengung meint nicht zwangsläufig einen kompletten Verschluss der Venen. Die venöse Hypertension ihrerseits begünstigt

die Stase im tiefen Venensystem und damit die Entwicklung einer Rezidiv-Thrombose [21].

Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein vollständig durchgängiges Venensystem aufwiesen, befanden sich in 81% der Fälle im CEAP-Stadium C 0 oder C 1-2. Bei Patienten, deren Durchgängigkeit nicht erhalten bleiben konnte, lag dieser Wert bei nur 25% im Gegensatz zum Stadium C 3-4 oder C 5-6 in 75% der Fälle.

Patienten, deren Klappenfunktion zum Nachuntersuchungszeitpunkt erhalten war, wiesen in 96% ein CEAP-Stadium C 0 bis C 1-2. Patienten mit einer globalen Insuffizienz oder einem Verschluss hingegen nur in 7% (CEAP C 5-6: 84%).

Sowohl die Offenheit als auch die Klappenfunktion werden wiederum vom Alter der Thrombose präoperativ als auch vom Grad der anatomischen Ausdehnung beeinflusst. Sowohl das Alter der Thrombose als auch die anatomische Ausdehnung haben damit Einfluss auf die Ausprägung des postthrombotischen Syndroms.

Je anatomisch geringer ausgeprägt die Thrombose ist, desto besser konnte die Klappenfunktion erhalten bleiben (22% globale Insuffizienz oder Verschluss bei 1-oder 2-Etagen-Thrombose gegenüber 39% bei 3-oder 4-Etagen-Thrombose) und desto geringer ist die Verschlussrate zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (22,1% Offenheit bei 4-Etagen-thrombose gegenüber 72,6% kompletter oder partieller Verschluss).

Je kürzer die Thrombose präoperativ bestanden hatte, umso besser konnte die Klappenfunktion erhalten bleiben (11% globale Insuffizienz oder Verschluss bei Alter < 7 Tage gegenüber 33% bei Alter > 7 Tage). Bei den Patienten, bei denen zum Nachuntersuchungszeitpunkt ein offenes Venensystem festgestellt wurde, bestand die Thrombose nur in 35,2% der Fälle länger als 7 Tage präoperativ im Gegensatz zu 50% bzw. 41,7% bei Patienten mit partiellem oder komplettem Verschluss.

Das postthrombotische Syndrom war folgerichtig geringer ausgeprägt bei Patienten, bei denen die Thrombose weniger als 7 Tage präoperativ bestanden hatte (CEAP-Stadium C 3-4 oder C 5-6 in 23% der Fälle bei Patienten, deren Thrombose nur 7 Tage präoperativ bestand gegenüber 28% bei denen, deren Thrombose länger als 7 Tage bestand) und bei denen die Thrombose weniger ausgeprägt war (CEAP-Stadium C 0 oder C 1-2 in 86% der Fälle bei einer 1-Etagen-Thrombose gegenüber keinem Patienten mit CEAP-Stadium C 3-4 oder C 5-6). Auf diese bedeutende Rolle der frühen Thrombusentfernung wiesen bereits Kniemeyer et al. 1993 hin [22].

Eine Zusammenfassung der oben erläuterten Zusammenhänge gibt Abbildung 32:

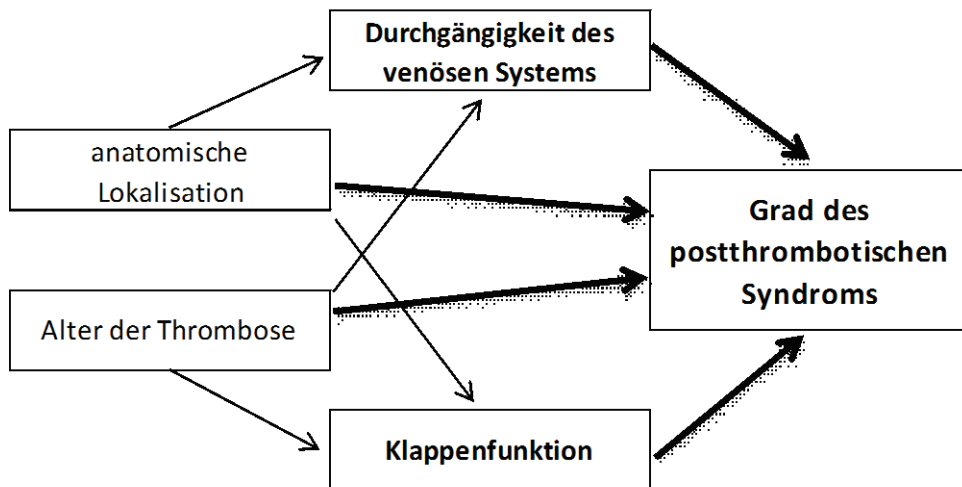


Abb. 32: Pathogenetischer Zusammenhang des Postthrombotischen Syndroms

Nachdem die Thrombektomie aufgrund ausbleibender Therapieerfolge und hoher Komplikationsraten in den 1960er und 1970er Jahren zunehmend in Verruf geriet, sind heute verbesserte Operationstechniken anwendbar.

Die ersten Versuche einen Thrombus des tiefen Beinvenensystems operativ zu entfernen wurden von Allgemein- und nicht von Gefäßchirurgen durchgeführt. Venenkatheter waren damals nicht verfügbar. Auch eine konsequente postoperative Antikoagulation mit Heparinen zur Gewährleistung der Offenheit stand den damaligen Operateuren ebenso wenig zur Verfügung wie die intraoperative Bildgebung zur Erfolgskontrolle [23].

Heutige OP-Verfahren können aufgrund der Durchführung eines intraoperativen Tourniquet-Manövers, aufgrund der Verwendung von Silikonzügeln statt Gefäßklemmen und der „No-Touch“-Technik sowie der obligaten Anlage einer AV-Fistel, welcher auch Rudolph et al. eine herausragende Rolle zu ordnen [24], erheblich bessere postoperative Ergebnisse bezüglich der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms aufweisen als vor 50 Jahren. Auch die Komplikationsrate konnte mittels erweiterter technischer Möglichkeiten wie dem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) gesenkt werden.

Eine gegenüberstellende Zusammenfassung der wichtigsten Unterschiede der aktuell angewandten OP-Techniken im Gegensatz zur OP-Technik zu Beginn der operativen Thrombosetherapie gibt Tabelle 8:

Technik	Alt	Aktuell
präoperative Phlebographie	Gelegentlich	Immer
venöser Thrombektomie Katheter	Nein	Ja
intraoperative Phlebographie	Nein	Ja, selektiv
Korrektur einer Stenose der V. iliaca mittels Stent	Nein	Ja, selektiv
AV-Fistel	Nein	Ja
infrainguinale Thrombektomie	Nein	Ja
postoperative Antikoagulation	Nein	Ja

Tabelle 8: Vergleich alter Op-Technik mit aktuellen Verfahren, modifiziert nach Comerota [23]

5. Schlussfolgerung

Wie oben dargelegt kann unter kritischer Auswahl des Patientenguts nach Kriterien der Thrombuslokalisations- und Ausdehnung sowie des Alters der Thrombose mit modernen und standardisierten OP-Techniken (Anlage einer AV-Fistel, PEEP, Tourniquet-Manöver, „No-Touch“-Technik) das postthrombotische Syndrom verhindert oder dessen Ausprägung langfristig gemildert werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Hach-Wunderle et al.: Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. Dtsch. Arztebl. 2008; 105 (1-2); 25-34
2. Cohen et al.: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study: Lancet 2008; 371 (387-94)
3. Hach W (2002) Die Geschichte der venösen Thrombose. Phlebologie 31:45-8, aus dem Venenzentrum Frankfurt am Main (Prof. Dr. W. Hach)
4. Wells et al.: Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of suspect Deep-Vein-Thrombosis. N Engl J Med 2003, 349: 1227-1235
5. AWMF – Leitlinien – Register Nr. 065/002: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie
6. Sandmann et al.: Akute Thrombose der tiefen Bein- und oder Beckenvenen mit Embolisierung, Stenosierung oder Verschluss: chirurgische Therapie und postoperative Klappenfunktion. Langenbecks Arch Chir 352: 527-531
7. Hach-Wunderle et al.: die ambulatorische und die ambulante Behandlung der tiefen Bein-Beckenvenenthrombose. Gefäßchirurgie. 1999; 4 (236-242)
8. Pillny et al.: Umfrage zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Chirurg. 2002; 73 (180-184)
9. Mohr et al.: The venous stasis syndrome after Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism: a population-based study. Mayo Clin Proc 2000; 75 (1249-1256)
10. Martin et al.: PHLECO: a multicenter study of the fate of 1647 hospital patients treated conservatively without fibrinolysis and surgery. Clin Investig 1993; 71: 471-477

11. Plate et al.: Venous Thrombectomy for iliofemoral Vein Thrombosis- 10-year results of a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997; 14 (367-374)
12. Plate et al.: Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula. *Eur J Vasc Surg.* 1990; 4 (483-489)
13. Juhan et al.: Late results of iliofemoral venous thrombectomy. *J Vasc Surg.* 1997; 25 (417-422)
14. AbuRahma et al.: Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Annals of Surgery* 2001, 233: 752-760
15. Prandoni et al.: The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997; 82 (423-8)
16. Sandmann et al.: Die tiefe Venenthrombose: andere Erfahrungen. *Dtsch. Arztebl.* 1997; 94 (33)
17. E. T. Casey: Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55 (1463-73)
18. Pillny et al., Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: Indications for and results of thrombectomy. *J Vasc Surg* 2003; 37 (528-32)
19. Kniemeyer et al., Thrombektomie mit AV-Fistel bei embolisierender tiefer Venenthrombose – das bessere Therapiekonzept. *Langenbecks Arch Chir* 369 (Kongressbericht 1986)
20. You Li, Tiefe Becken- und Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft und im Wochenbett – Langzeitergebnisse nach operativer Thrombektomie und temporärer AV-Fistelanlage, 2012, in Progress
21. Comerota und Paolini: Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 (351-360)

22. Kniemeyer et al., Thrombectomy with arteriovenous fistula for embolizing deep venous thrombosis: an alternativ therapy for preventing of recurrent pulmonary embolism. Clin Investig 1993, 72: 40-45
23. A.J. Comerota: The current role of operative venous Thrombectomy in deep vein thrombosis. Vasc Surg 2012; 25 (2-12)
24. Rudolph et al., Embolisierende Thrombose bei Fehlbildung der V.cava inf.. Chirurg 2007, 78: 757-760

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

14.05.2014, Katharina Grote

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde mit Hilfe der Klinik für Gefäßchirurgie und Endovascularchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verfasst. Mein besonderer Dank gilt daher dem aktuellen Klinikdirektor Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schelzig ebenso wie dem ehemaligen Direktor der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation Prof. Dr. med. Dr. hc. Wilhelm Sandmann für die Vergabe der Arbeit und für die Bereitstellung der hervorragenden Arbeitsbedingungen. Außerdem gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer PD Dr. med. Michael Pillny für die geduldige und konstruktive Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

In der gefäßchirurgischen Ambulanz haben mir außerdem viele geduldige und hilfsbereite Menschen beim Erstellen der Arbeit geholfen, denen ich in diesem Rahmen danken möchte.