

SURPRISE 3b: Prävention thromboembolischer Komplikationen bei oberflächlicher Venenthrombose

Beyer-Westendorf J et al. for the SURPRISE Investigators. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomized, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *The Lancet Haematology* 2017; online dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30014-5

Die oberflächliche Venenthrombose kann zu tiefer Venenthrombose und Lungenembolie führen. Der orale Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban könnte die Behandlung im Vergleich zu Fondaparinux erleichtern, da er keine täglichen subkutanen Injektionen erfordert und günstiger ist. Die Autoren verglichen Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit oberflächlicher Venenthrombose und zusätzlichen Risikofaktoren unter Behandlung mit Rivaroxaban oder Fondaparinux. Es sollte festgestellt werden, ob Rivaroxaban nicht-unterlegen ist gegenüber Fondaparinux bei der Prävention thromboembolischer Komplikationen (SURPRISE: Superficial Phlebitis Treated for Forty-five Days with Rivaroxaban versus Fondaparinux).

Die von GWT-TUD und Bayer Vital mitfinanzierte offene, prospektive, randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase 3b mit maskiertem Endpunkt wurde zwischen April 2012 und Februar 2016 mit 472 Patienten aus 27 deutschen Standorten durchgeführt. Sie waren 18 Jahre und älter und wiesen eine symptomatische oberflächliche Venenthrombose auf (mittleres Alter 61 Jahre, R-Gruppe: 100 Männer, 136 Frauen; mittlere Anzahl der Risikofaktoren: 2; F-Gruppe: 87 Männer, 149 Frauen; Risikofaktoren: 1). Die 1:1-randomisierten Patienten erhielten entweder 10mg Rivaroxaban oral (n= 236) oder 2,5mg Fondaparinux subkutan (n=236) jeweils einmal täglich über eine Dauer von 45 Tagen, das Follow-up dauerte 92 bzw. 91 Tage. Der primäre Wirksamkeits-Outcome umfasste eine Kombination aus symptomatischer tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, Progression oder Wiederauftreten der oberflächlichen Venenthrombose und

Mortalität während der Studie. Es wurde eine Nicht-Unterlegenheitsspanne von 4,5% zwischen den beiden Wirkstoffen bestimmt. Der Hauptsicherheitsendpunkt war die majore Blutung.

Der primäre Wirksamkeits-Outcome wurde am Tag 45 von 3% der Patienten aus der Rivaroxaban-Gruppe und 2% aus der Fondaparinux-Gruppe erreicht (p=0,0025), nach 90 Tagen von 7% in beiden Gruppen. Es gab in keiner Gruppe majore Blutungen. Unerwünschte Effekte traten in beiden Gruppen auf 167 vs. 161), die Mehrheit (315) vom Grad 1–2 (CTCAE), schwerwiegende Nebenwirkungen gab es bei 6% bzw. 3% der Patienten.

Somit wurde Rivaroxaban in der Intention-to-treat-Analyse als nicht-unterlegen gegenüber Fondaparinux nachgewiesen für die Behandlung der oberflächlichen Venenthrombose als Prävention gegen tiefe Venenthrombose und Lungenembolie, Progression oder Wiederauftreten oberflächlicher Venenthrombosen und allgemeiner Mortalität und war nicht assoziiert mit schweren Blutungen. Daher könnte Rivaroxaban nach Meinung der Autoren den Patienten durch seine orale Option als auch finanziell eine attraktive Therapiealternative bieten. Ebenfalls schlagen sie vor, die gegenwärtigen Leitlinien dementsprechend anzupassen.

Dr. Iris Weiche, Tübingen

Knochenperforatoren: Intra-osseale venöse Drainage verursacht Varikose und venösen Reflux

Ramelet A-A et al. Anomalous intraosseous venous drainage: Bone perforators? *Phlebology* 2016; 32: 241–248.

Die anomale intra-osseale venöse Drainage ist eine seltene und wenig bekannte Ursache von Varizen und venösem Reflux. Die Autoren benennen dafür einen „Knochenperforator“, der als eine ungewöhnlich große kommunizierende Vene zwischen den oberflächlichen Venen und dem intra-os-

sealen venösen Netzwerk beschrieben wird, meist lokalisiert im anterioren Bereich der Tibia. Ist er in seiner Funktion einträchtig und nährt Varizen, kann der venöse Reflux und der assoziierte, meist rundliche Knochendefekt leicht sonografisch oder radiologisch erfasst werden.

Zwischen 2005 und 2015 konnte durch die Zusammenarbeit von 13 Phlebologen aus sechs Ländern bei 32 Patienten (mittleres Alter 56,9 Jahre, 19 Frauen, 13 Männer) mit 35 Knochenperforatoren der Tibia (20 rechts, 15 links, davon drei Patienten bilateral) die Erkrankung belegt werden, bei 30 Beinen symptomatisch. Bei 20 von 32 Patienten war die Familiengeschichte für Varizen positiv. Anzeichen waren in 26 Beinen variköse Venen, in sechs Beinen Hautveränderungen, ein Ulkus in einem Bein und ein ausgeheiltes Ulkus in einem weiteren. In 25 Beinen war der Knochenperforator das einzige Ergebnis der Untersuchung, in fünf Beinen assoziiert mit einer Inkompetenz der Vena saphena magna, in einem Bein mit der Vena saphena parva, tiefem Venenreflux bei vier Patienten, davon bei einem mit post-thrombotischem Syndrom. Bei vier weiteren Patienten wurden Rezirkulationen bzw. mehrere Perforatoren gefunden.

26 symptomatische Beine wurden behandelt, meist mit flüssiger oder Schaumsklerotherapie (13), echogeleiteter Sklerotherapie, einer Kombination von Sklerotherapie und Chirurgie oder alleinigem chirurgischem Eingriff. Wenige Komplikationen wurden berichtet, bei drei Patienten schlug die Behandlung nicht an.

Die klinische Ausprägung scheint von der Entwicklungsdauer und der Art des Refluxes abzuhängen, folgern die Autoren. Die Duplexsonografie wird als Standard zur Detektion hervorgehoben, die radiografische Untersuchung kann den spezifischen Knochendefekt anzeigen, der meist mit 2 bis 4,5mm Durchmesser den anterioren Kortex des Knochens perforiert, kommunizierend mit einer proximalen longitudinalen Furche. Diese wenig bekannte Ausprägung sollte als Ursache für Symptome venöser Inkompetenz in Betracht gezogen werden.

Dr. Iris Weiche, Tübingen

Metaanalyse von Fünf-Jahresergebnissen nach VSM-Behandlung

Hamann SAS et al. Five year results of great saphenous vein treatment: A meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; online.

Die häufigste Behandlung bei Insuffizienz der Vena saphena magna sind die chirurgische Ligation plus Stripping, endovenöse Thermoablation (meist als endovenöse Laserablation oder Radiofrequenzablation) und Ultraschall-geführte Schaumsklerosierung.

Die Autoren führten eine systematische Literatursuche durch nach randomisierten, kontrollierten Studien mit einem Follow-up von fünf und mehr Jahren nach Behandlung der Vena saphena magna. Anatomischer Erfolg als primärer Endpunkt (acht Studien), Rate des wiederaufgetretenen Refluxes am saphenofemorale Übergang und die mittlere Differenz im klinischen Schweregrad (VCSS) sowie Daten zur Lebensqualität wurden verglichen.

Aus anfänglich 3004 Artikeln wurden 17 Publikationen mit letztlich zwölf Studien in die Metaanalyse inkludiert. Insgesamt wurden 1513 Beine behandelt, mit endovenöser Thermoablation 611 (40%), 549 (36%) mit Ligation und Stripping, 114 (8%) mit Schaumsklerosierung, 118 (8%) mit Ligation und endovenöser Lasertherapie und 121 (8%) mit anderen Methoden. Die Schaumsklerosierung hatte signifikant weniger anatomischen Erfolg (34%) als die chirurgische Behandlung mit Ligation und Stripping (83%), Laserbehandlung (88%) und Ligation plus Laserbehandlung (88%). Die gepoolte Rate des wiederkehrenden Refluxes war bei der Ligation mit Stripping niedriger (12%) als bei Schaumsklerosierung (29%) und Laserbehandlung (22%). VCSS-Punkte für Laserbehandlung und Li-

gation plus Stripping zeigten ähnliche Verbesserungen.

Laserbehandlung und chirurgische Intervention mittels Ligation und Stripping zeigen fünf Jahre nach Behandlung bessere Erfolgsraten als die Schaumsklerosierung. Wiederkehrender Reflux am saphenofemorale Übergang war signifikant niedriger nach chirurgischen Maßnahmen als nach Schaumsklerosierung und Laserbehandlung. Die Lebensqualität steigerte sich bei allen Behandlungsarten, in einer Studie erbrachte die Lasertherapie bessere Resultate als die Schaumsklerosierung.

Die Ergebnisse zeigten jedoch auch, dass es individuelle Unterschiede im langzeitlichen Erfolg jedweder Behandlungsart gibt. Außerdem bereiteten unterschiedliche Definitionen der Erfolgsraten Probleme wie auch die geringe Stichprobenzahl (meist unter 60). Dementsprechend fordern die Autoren, künftige Studien bezüglich der Endpunktmessungen zu standardisieren, um spätere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, und auch das klinische Wiederauftreten als Endpunkt aufzunehmen. Zusätzlich wird empfohlen, die Lebensqualität qualitativ mittels Standard-Fragebögen (bspw. VEINES-QoL, CIVIQ) zu erfassen.

Dr. Iris Weiche, Tübingen

Rupturierte Varize verursacht tödliche Blutung

Gilbert JDG, Byard RW. Ruptured varicose veins and fatal hemorrhage. *Forensic Sci Med Pathol* 2017; doi 10.1007/s12024-017-9897-y

Variköse Venen sind bei 40% der Bevölkerung vorhanden. Ihre Ursache wird weiterhin diskutiert. Möglicherweise führen sowohl kongenitale schwache Gefäßventile

oder -wände zu einem venösen Blutpool in den Extremitäten. Dieses Risiko kann verstärkt werden durch eine tiefe Venenthrombose, Schwangerschaft, abdominale Tumoren, Adipositas oder Aszites sowie bspw. durch hohes Alter und langes Stehen. Außerdem besteht vermutlich eine genetische Veranlagung.

Die Kasuistik beschreibt einen 84-jährigen Mann, der mit einer schweren Blutung am Bein aufgefunden wurde. Die Krankheitsgeschichte beinhaltete Hypertension, Hypercholesterinämie, Varikosen, zerebrale und Nierenprobleme. Beide Unterschenkel und die Finger beider Hände zeigten Bluteinstrom und eine Blutung aus einem kleinen Ulkus (2,5mm) am rechten Unterschenkel. Subkutane variköse Venen konnten bei der Autopsie benachbart ebenfalls festgestellt werden.

Manchmal können signifikante Blutungen aus kleinsten Verletzungen zum Tode führen, jedoch sind diese Fälle selten (8 aus 10.686 Autopsien in Süd-Australien). Die betreffenden Gefäße sind durch Dilatation, Dünnwandigkeit und fehlenden vaskulären Spasmus verletzungsanfällig, speziell bei älteren Patienten vorhandene antikoagulative Medikation trägt zur Blutungsschnelligkeit bei.

Bei entsprechenden Todesfällen sollte die Extremität vorsichtig gesäubert werden, um den möglichen Blutaustrittsort und tieferliegende rupturierte Schichten zu erfassen. Auch zugrundeliegende organische Erkrankungen sollten abgeklärt werden wie zerebro-vaskuläre ischämische Ereignisse sowie toxikologische Parameter.

Dr. Iris Weiche, Tübingen

Verantwortlicher Rubrikenleiter:
Prof. Markus Stücker, Bochum