

# Oberflächliche Venenthrombose der Beinvenen – Eine systematische Übersicht

## Teil 2: Therapie

### Superficial vein thrombosis of the leg veins – A systematic Review

#### Part 2: Treatment

#### Autoren

Volker Wienert<sup>1</sup>, Stefania Aglaia Gerontopoulou<sup>2</sup>, Knuth Rass<sup>3,4</sup>

#### Institute

- 1 Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen
- 2 Krankenhaus Tabea, Zentrum für Venen- und Dermatochirurgie, Hamburg
- 3 Eifelklinik St. Brigida, Zentrum für Venen und periphere Arterien, Simmerath
- 4 Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

#### Schlüsselwörter

oberflächliche Venenthrombose, Thrombophlebitis, Therapie

#### Key words

superficial vein thrombosis, thrombophlebitis, treatment

online publiziert 25.05.2021

#### Bibliografie

Phlebologie 2022; 51: 10–20

DOI 10.1055/a-1238-6645

ISSN 0939-978X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

#### Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Knuth Rass  
Zentrum für Venen und periphere Arterien  
Eifelklinik St. Brigida GmbH & Co. KG, Kammerbruchstr. 8,  
52152 Simmerath, Deutschland  
Tel.: +49/24 73/89 23 25  
Fax: +49/24 73/89 24 40  
knuth.rass@artemed.de

#### ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung** Die oberflächliche Venenthrombose (OVT) der Beinvenen ist mit einer Inzidenz von 0,5–1/1000 Einwohner/Jahr ein häufiges und mit einer Frequenz assoziierter thromboembolischer Ereignisse in bis zu 25% der Fälle ein ernst zu nehmendes Krankheitsbild. In der vorliegenden Übersichtsarbeit sollen alle relevanten Aspekte der OVT basierend auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur behandelt werden.

**Methoden** Die systematische Übersicht umfasst das Wissen über die OVT basierend auf dem gesamten, systemisch recherchierten Erkenntnismaterial in den Datenbanken PubMed und Google Scholar. Eine Literaturrecherche in PubMed von Publikationen (1968–2018) mit den Suchbegriffen „Superficial vein thrombosis; thrombophlebitis“ ergab 102 aussagekräftige Arbeiten, die nach Vorlage der Originalarbeit ausgewertet wurden. Teil 2 der Arbeit behandelt Aspekte zur Therapie.

**Ergebnisse** Die Bewertungskriterien der Therapie der OVT sind in den einzelnen Leitlinien und Übersichtsarbeiten z. T. unterschiedlich. Andererseits ist in den letzten Jahren eine zunehmende Stringenz in den Therapieempfehlungen festzustellen, die vom Ausprägungsgrad der OVT abhängig sind. Zu deren Prinzipien gehören die Mobilisation des Patienten und das Tragen eines medizinischen Kompressionsstrumpfes der Kompressionsklasse II. Die medikamentöse Therapie umfasst den Einsatz von Fondaparinux oder niedermolekularen Heparinen. Fondaparinux ist derzeit das einzig zugelassene Medikament für diese Indikation ab einer Thrombusausdehnung von mindestens 5 cm. Rivaroxaban in einer Tagesdosis von 10 mg war gegenüber Fondaparinux in einer randomisierten Studie nicht unterlegen; dies führte jedoch nicht zu einer Zulassung für die Indikation der OVT. Eine therapeutische Antikoagulation hingegen wird empfohlen, sobald sich das proximale Thrombusende 3 cm oder näher zum Übergang in das tiefe Venensystem befindet. Nichtsteroidale Antirheumatika reduzieren das Risiko einer OVT-Extension oder eines Rezidivs und wirken schmerzlindernd. Die Therapie mit Externa bietet nur lokale symptomlindernde Effekte. Eine operative Therapie der OVT kann in bestimmten Situationen erwogen werden, um Varizen, Schmerzen und das Risiko einer Thrombusasension in einem Behandlungsschritt zu beseitigen.

**Schlussfolgerung** Aufgrund der Häufigkeit und des Risikos potenziell lebensbedrohender Komplikationen sollte der OVT der Beinvenen eine größere Beachtung zukommen, insbesondere mit Blick auf eine auf den individuellen Befund ausgerichtete Stadien-adaptierte Therapie.

#### ABSTRACT

**Introduction** Superficial vein thrombosis (SVT) of the leg veins arises with an incidence of 0,5–1 per 1000 persons per

year and is complicated by associated thromboembolic events in 1 out of 4 cases. Thereby SVT is a frequent and serious venous disease. This review covers all relevant aspects of SVT based on the current scientific literature.

**Methods** This review article comprises the entire knowledge about SVT and is based on a systematic PubMed and Google Scholar search. Selective literature analysis based on a systematic PubMed search of publications between 1968 and 2018 with search terms „superficial vein thrombosis; thrombophlebitis“ yielded in 102 relevant publications which were evaluated for this review. Part 2 of this work compiles aspects of treatment.

**Results** Current guidelines and reviews propose different criteria and recommendations for SVT treatment, whereupon an increasing stringency in the therapy recommendations in recent years can be observed. The correct choice of treatment depends on the individual extent of SVT. Principles of the treatment are patient’s mobilization and the wearing of com-

pression stockings. A treatment with fondaparinux or low-molecular-weight heparin (LMWH) should be considered keeping in mind that Fondaparinux is exclusively approved for SVT treatment in patients with a thrombus length of at least 5 cm. Rivaroxaban with a daily dose of 10 mg was not inferior to Fondaparinux in a single randomized trial, but this did not lead to an approval for SVT. However, a therapeutic full-dose anticoagulation is recommended as soon as the thrombus reached a distance of 3 cm or less to the deep vein system. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce the risk of an extension of SVT or its recurrence and they reduce pain. A surgical treatment of SVT can be weighed in particular situations to remove varicose veins and eliminate pain and the risk of thrombus ascension within a single step.

**Conclusion** Because of its high frequency and the risk of potentially life-threatening complications SVT of the leg veins should be more focused, especially in terms of a specific treatment based upon the individual extent of the disease.

## Einleitung

Im 1. Teil der Arbeit wurde ausführlich auf die Epidemiologie, die Ätiopathogenese, die Risikofaktoren und Koexistenzleiden der oberflächlichen Venenthrombose (OVT) sowie auf die Diagnostik und den Krankheitsverlauf eingegangen. Es wurde eine Klassifikation nach duplexsonografischer Diagnostik hinsichtlich der Ausdehnung der OVT vorgeschlagen, aus der sich eine Stadien-adaptierte Therapieempfehlung ableiten lässt. Nach dem Auftreten einer OVT kann es innerhalb von Wochen bis Monaten zu einer spontanen Lyse des thrombotischen Verschlusses auch ohne Therapie kommen und somit eine Rekanalisierung der Vene eintreten. Sonografisch lassen sich jedoch häufig postphlebitische Veränderungen in Form von echogenen Wandauflagerungen oder Binnenstrukturen nachweisen. Unter Umständen können bräunliche Pigmentationen der Haut zurückbleiben. Bei der OVT handelt es sich um eine ernst zu nehmende Erkrankung mit möglichen schweren Komplikationen wie der tiefen Beinvenenthrombose und der Lungenembolie, sodass einer adäquaten Therapie eine große Bedeutung zukommt. Ziel der Therapie der OVT ist die Verhinderung einer Ausdehnung des Thrombusmaterials in das tiefe Venensystem und die Verhinderung einer Lungenembolie, aber auch die schnelle Schmerzlinderung, das Vermeiden von postphlebitischen Veränderungen der betroffenen Segmente sowie das Vermeiden eines Rezidivs.

In der Vergangenheit gab es keine einheitlichen Empfehlungen zum Vorgehen bei der Therapie der OVT. In den letzten 10 Jahren ist jedoch eine zunehmende Beschäftigung mit dem doch ernsthaften Krankheitsbild festzustellen, und in den verschiedenen Leitlinien werden nun stringentere Empfehlungen zur Therapie der OVT gegeben.

Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu schaffen und einen aktuellen Therapiealgorithmus vorzuschlagen.

## Therapiemöglichkeiten der OVT

### Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie (Kompressionsverbände, medizinische Kompressionsstrümpfe (MKS)) gehört zusammen mit der Mobilisation des Patienten zu den therapeutischen Basismaßnahmen einer OVT aller Formen und Ausbreitungsgrade [1]. Die langjährige und tägliche Erfahrung zeigt, dass die Kompressionstherapie der Linderung von Symptomen dient und zu einer schnelleren Rückbildung der Thromben und der klinischen Symptomatik führt. Es existieren leider kaum randomisierte Studien zur Effektivität der Kompression bei OVT, obwohl diese als sehr relevant angesehen wird [2]. In einem Cochrane Review von Di Nisio zur Therapie der OVT wurde die Kompressionstherapie als Standardbehandlung zusätzlich zu anderen Maßnahmen aufgenommen [3]. Boehler et al. berichteten 2014 in einer randomisierten Studie mit 73 Patienten über eine signifikant schnellere Thrombusregression in der Gruppe mit Kompressionstherapie zusätzlich zur Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR); allerdings hatte die Kompression in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die klinische Symptomatik, die Lebensqualität und den Analgetikaverbrauch [4].

### Lokaltherapie

Neun Studien befassten sich mit der lokalen Behandlung der OVT. Einen Überblick der verschiedenen Lokaltherapien präsentiert

#### ► Tab. 1.

Belcaro et al. untersuchten 2011 in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie die Anwendung eines Heparin-Spray-Gels bei Patienten mit einer OVT. Nach einer Woche zeigten sich in der Heparin-Spray-Gruppe anhand der visuellen Analogskala (VAS) gegenüber Placebo eine signifikant stärkere Schmerzreduktion (93 % vs. 61 %;  $p < 0,0001$ ), eine geringere Ausbreitung des Erythems (92 % vs. 26 %;  $p < 0,012$ ) und eine Reduzierung der Throm-

► **Tab. 1** Einsatz lokaler Therapeutika bei OVT.

Autor (Jahr)	OVT-Patienten	Präparat
	<b>n</b>	
Belcaro et al. (2011) [5]	120	Heparin-Spray-Gel
De Sanctis et al. (2001) [6]	30	Essaven-Gel
Gorski et al. (2005) [7]	46	liposomales Heparin-Spray-Gel vs. Enoxaparin 40 mg s. c. qd
Holzgreve et al. (1989) [8]	60	Diclofenac-Gel vs. Etofenak-Gel
Incandela et al. (2001) [9]	30	Essaven-Gel
Katzenschlager et al. (2003) [10]	42	Heparin-Spray-Gel vs. Enoxaparin 40 mg s. c. qd
Nocker et al. (1991) [11]	30	Diclofenac-Gel
Pinto et al. (1992) [12]	68	Methylthioadenosin
Winter et al. (1986) [13]	100	Diclofenac-Gel vs. Heparin-Gel
<b>gesamt</b>	<b>526</b>	

buslänge (41 % vs. 4 %;  $p < 0,0001$ ). Von den Autoren wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen oder Arzneimittelreaktionen berichtet [5].

Katzenschlager et al. und Gorski et al. verglichen 2003 und 2005 in randomisierten Studien die lokale Anwendung von Heparin-Spray-Gel vs. NMH [7, 10]. Gorski et al. fanden einen nichtsignifikanten Rückgang der OVT bei der Anwendung von NMH (RR: 0,30; 95 %-KI 0,03–2,70). Die Linderung der lokalen Symptome der OVT war in beiden Behandlungsarmen nach 21 Tagen vergleichbar [7].

Pinto et al. untersuchten 1992 in einer randomisierten Studie die Wirkung von lokalem Methylthioadenosin gegenüber einer Placebo-Therapie. Die Anwendung von Methylthioadenosin zeigte jedoch lediglich eine nichtsignifikante Verringerung der lokalen Symptome [12].

Demgegenüber wurde eine signifikante Verbesserung der lokalen Symptomatik im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung mit Diclofenac-Gel [11] und Essaven-Gel, einer Kombination von Aescin und Heparin [6, 9], beobachtet.

Holzgreve et al. und Winter et al. verglichen in ihren Studien von 1989 bzw. 1986 2 verschiedene Gele mit NSAR. Holzgreve prüfte Diclofenac-Gel vs. Etofenak-Gel und zeigte, dass beide topische Medikamente ein vergleichbares Wirksamkeitsprofil hatten [8]. Winter verglich Diclofenac-Gel mit Heparin-Gel und fand eine bessere Wirksamkeit bei ersterem [13].

Keine der Studien, in denen Lokaltherapien untersucht wurden, berichtet über venöse Thromboembolien oder über Rezidive der OVT als Endpunkt. Aus den wenigen, teilweise historischen Daten lässt sich schließen, dass lokal appliziertes Heparin, insbesondere als liposomal verkapseltes Spray-Gel, einen positiven Einfluss auf die entzündliche Reaktion, die Schmerzsymptomatik und die Thrombusrückbildung hat. Präparate, die liposomales Heparin enthalten, sind jedoch kommerziell nicht erhältlich. Auch NSAR entfalten nachweisbare antiphlogistische Effekte bei der OVT. Diese lokalen Therapiewirkungen ersetzen jedoch bei größerer Ausdehnung der OVT keinesfalls die durch eine systemische Anti-

koagulation induzierten Effekte. Sie können somit sinnvoll bei einer Thrombusausdehnung von  $< 5$  cm zur Anwendung kommen.

## Systemische Therapie

### Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR werden häufig, allein oder in Kombination, zur systemischen Therapie der OVT eingesetzt. Samuelson et al. dokumentierten in ihrer prospektiven Kohortenstudie 329 Patienten mit OVT und stellten fest, dass in 45 % der Fälle, somit am häufigsten, eine Behandlung mit NSAR oder Thrombozytenaggregationshemmern erfolgte [14]. Die Wirksamkeit von NSAR bei der Therapie der OVT wurde in 5 Studien untersucht (► **Tab. 2**).

Von diesen verglichen 3 Studien NSAR mit NMH [17–19] und 2 Studien verglichen randomisiert Patienten mit 2 verschiedenen NSAR [15, 16].

In der Rathbun-Studie von 2012 konnte gezeigt werden, dass die 14-tägige Therapie mit Dalteparin im Hinblick auf die Prävention einer Thrombusausdehnung der Einnahme von Ibuprofen signifikant überlegen war ( $p = 0,05$ ). Beide Therapieregime führten gleichermaßen zu einer signifikanten Reduzierung von Schmerzen. Als Komplikationen wurden ein Fall von fortschreitender OVT in die V. tibialis posterior und eine symptomatische Lungenembolie während der Nachbeobachtungszeit nach Beendigung der Therapiephase, beides in der NMH-Gruppe, dokumentiert. Außerdem wurden 2 Fälle mit Hautausschlag in der NMH-Gruppe beobachtet [17].

2003 wurde in der 4-armigen Placebo-kontrollierten doppelblinden Studie der Stenox-Gruppe die Wirkung von NSAR (Tenoxicam) mit NMH (Enoxaparin) in prophylaktischer (40 mg/d) und in gewichtsadaptierter, etwa 2/3 therapeutischer Dosis (1,5 mg/kg KG/d) verglichen. NSAR reduzierten im Vergleich zu Placebo signifikant das Risiko eines Wachstums der OVT oder eines OVT-Rezidivs oder von beidem (RR 0,46; 95 %-KI 0,27–0,78). Die Reduzierung der venösen Thromboembolie (VTE) am Behandlungsende war für die Therapie-

► **Tab. 2** Systemische Applikation von NSAR bei OVT.

Autor (Jahr)	OVT-Patienten	Studiendesign
	<b>n</b>	
Ferrari (1992) [15]	50	Nimesulide vs. Diclofenac
Nusser (1991) [16]	60	Acematin 60 mg bid vs. Diclofenac 50 mg bid
Rathbun (2012) [17]	72	Dalteparin Tag 1: 200U/kg KG s. c. qd; Tag 2–7: 10 000U/d s. c. qd vs. Ibuprofen Tag 1–7: 800 mg p. o. tid
Stenox Group (2003) [18]	427	Enoxaparin 40 mg s. c. qd vs. Enoxaparin 1,5 mg/kg KG s. c. qd vs. Tenoxicam 20 mg p. o. qd vs. Placebo
Titon (1994) [19]	117	Ca-Nadroparin 6150 anti-Xa IU s. c. qd vs. Ca-Nadroparin 31,5 anti-Xa IU/kg s. c. qd vs. Naproxen 500 mg p. o. qd
Marshall (2001) [20]	159	Wobenzym vs. Placebo
<b>gesamt</b>	<b>885</b>	

gruppen gegenüber Placebo statistisch nicht signifikant (RR: 0,45; 95 %-KI 0,04–4,89). Es gab keine Fälle von starken Blutungen oder von Heparin-induzierter Thrombozytopenie [18].

Titon et al. untersuchten 1994 in einer randomisierten Studie die Wirkung von NMH (Calcium (Ca) -Nadroparin) im Vergleich zu NSAR (Naproxen) bei 117 Patienten mit OVT. Nach 6 Tagen Therapie konnte allenfalls ein kleiner Vorteil, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Rekanalisation festgestellt werden. Gleiches zeigte sich auch bei der Reduktion der Schmerzen und Symptome 8 Wochen nach erfolgter Therapie [19].

Im Vergleich zu den NSAR scheinen sowohl die fixe Dosis NMH als auch die gewichtsangepasste Dosis NMH ähnliche Wirkungen auf das Risiko einer venösen Thromboembolie (RR: 0,93; 95 %-KI 0,24–3,63) und das Wiederauftreten der OVT (RR: 1,01; 95 %-KI 0,58–1,78) zu haben [3]. Allerdings muss einschränkend eingeräumt werden, dass in der Cochrane-Analyse die v. a. hinsichtlich der Therapiedauer aus heutiger Sicht ungenügende Heparin-Therapie nicht gewürdigt wird.

Eine Alternative zu NSAR mit antiphlogistischer und analgetischer Wirkung präsentierte Marshall 2001 in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bei 159 Patienten mit einer OVT. Er untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Enzympräparats, welches als Hauptkomponenten u. a. Bromelain, Trypsin und Rutin enthält, und konnte zeigen, dass es unter der Enzymtherapie zu einer signifikant stärkeren Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe 7 Tage später kam ( $p = 0,0071$ ). Alle Patienten wurden weiterhin zusätzlich mit MKS versorgt [20].

Die vorliegenden Studien zeigen, dass der Einsatz von NSAR zur symptomatischen Therapie der OVT mit dem Ziel der Schmerz- und Entzündungsreduktion sinnvoll sein kann. Auf eine Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit im Vergleich zu NMH kann aus den vorliegenden Daten nicht geschlossen werden, zumal die Therapiephasen mit NMH angesichts des heutigen Behandlungsstandards (s. u.) mit 1–2 Wochen zu kurz gewählt waren. Den NSAR kommt somit eher ein additiver Wert in der Therapie der OVT zu. Hierbei darf das kumulative Blutungsrisiko einer Kombi-

nation von NSAR und Antikoagulanzen nicht außer Acht gelassen werden.

### Niedermolekulares Heparin (NMH) und unfraktioniertes Heparin (UFH)

Vierzehn Studien untersuchten eine parenterale subkutane Therapie der OVT mittels UFH oder NMH (► **Tab. 3**).

Zwei Studien randomisierten die Teilnehmer in 2 Gruppen, wobei eine Gruppe lokal mit Heparin-Spray-Gel und die andere Gruppe mit NMH behandelt wurde [7, 10]. Diese Studien wurden bereits im Abschnitt „Lokaltherapie“ diskutiert.

Lozano et al. verglichen 2003 bei 84 Patienten mit einer OVT oberhalb des Knies eine Therapie mit NMH (Enoxaparin subkutan in therapeutischer Dosis (1 mg/kg KG 2-mal täglich) für eine Woche und halbtherapeutischer Dosis (1 mg/kg KG 1-mal täglich) für 3 weitere Wochen) gegen eine operative Behandlung (saphenofemorale Ligatur). Es ergaben sich eine vergleichbare Effektivität hinsichtlich der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen und ein ähnliches Sicherheitsprofil in beiden Gruppen. Es fand sich eine höhere Anzahl von Fällen mit Wachstum/Wiederauftreten der OVT in der NMH-Gruppe, allerdings war die Fallzahl niedrig und die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (RR 3,00; 95 %-KI 0,33–27,23) [25].

Drei Studien evaluierten NMH gegenüber NSAR [17–19]. Diese Studien wurden im Kapitel „NSAR“ dargestellt.

Innerhalb einer Studie von Uncu 2009 wurden 50 Patienten mit einer OVT der Vena saphena magna (VSM) in 2 Gruppen randomisiert und mit NMH (Nadroparin in halbtherapeutischer Dosis 190 IU anti Xa/kg KG 1-mal täglich für 10 Tage) als Monotherapie oder NMH (gleiche Dosierung) kombiniert mit dem NSAR Acematin behandelt. In beiden Gruppen gab es keine Fälle von VTE, Wachstum der OVT oder starken Blutungen. Die Besserung der klinischen Symptome der OVT war in beiden Gruppen deutlich nachweisbar ( $p < 0,001$ ). Einen statistisch signifikanten Vorteil der Patientengruppe, die eine Kombinationstherapie erhielt, konnte der Autor nur im Hinblick auf die Schmerzreduktion feststellen ( $p < 0,05$ ) [28].

► **Tab. 3** Studienübersicht der Therapie der OVT mit niedermolekularem Heparin (NMH) und/oder unfraktioniertem Heparin (UFH).

Autor (Jahr)	OVT-Patienten	Studiendesign
	<b>n</b>	
Belcaro et al. (1989) [21]	83	Thrombektomie + MKS vs. Ca-Heparin 0,5 mg bid + MKS vs. Venoruton 1000 mg tid + MKS vs. Thrombektomie + Venoruton 1000 mg tid + MKS
Belcaro et al. (1990) [22]	40	Defibrotid 400 mg bid d1–7, 400 mg od d8–21 vs. UFH s. c. 5000 IU bid
Belcaro et al. (1999) [23]	562	Operation (Ligatur) vs. Operation (komplettes Stripping) vs. Low-dose s. c. UFH vs. NMH vs. Coumadin
Cosmi et al. (2012) STEFLUX-Studie [24]	664	Parnaparin s. c. 8500 IU qd, d1–10 vs. Parnaparin s. c. 8500 IU qd, d1–10, 6400 IU qd, d11–30 vs. Parnaparin s. c. 4250 IU qd, d1–30
Gorski et al. (2005) [7]	46	liposomales Heparin-Spray-Gel vs. Enoxaparin 40 mg s. c. qd
Lozano et al. (2003) [25]	84	Enoxaparin 1 mg/kg KG s. c. bid d1–7, 1 mg/kg KG s. c. qd d8–28 vs. Operation (saphenofemorale Ligatur)
Marchiori et al. (2002) [26]	60	UFH s. c. 12 500 IU bid d1–7, 10 000 IU bid, d8–28 vs. UFH s. c. 5000 IU bid, d1–28
Katzenschlager et al. (2003) [10]	42	Heparin-Spray-Gel vs. Enoxaparin 40 mg s. c. qd
Rathbun et al. (2012) [17]	72	Dalteparin s. c. 200U/kg KG qd, d1, 10 000U/d, d2–7 vs. Ibuprofen Tag 1–7: 800 mg p. o. tid
Spirkoska et al. (2015) [27]	68	Dalteparin 5000U qd vs. Dalteparin 10 000U qd
Stenox Group (2003) [18]	427	Enoxaparin 40 mg s. c. qd vs. Enoxaparin 1,5 mg/kg KG s. c. qd vs. Tenoxicam 20 mg p. o. qd vs. Placebo
Titon et al. (1994) [19]	117	Ca-Nadroparin 6150 anti-Xa IU s. c. qd vs. Ca-Nadroparin 31,5 anti-Xa IU/kg KG s. c. qd vs. Naproxen 500 mg p. o. qd
Unçu (2009) [28]	50	Nadroparin 190 anti-Xa IU/kg s. c. qd vs. Nadroparin (o. g. Schema) + Acemetacin 60 mg p. o. bid
Vesalio Group (2005) [29]	164	Nadroparin 2850 anti-Xa IU s. c. qd, d1–30 vs. Nadroparin gewichtsadaptiert in therap. Dosis, qd, d1–10, gewichtsadaptiert in halbtherap. Dosis, qd, d11–30
<b>gesamt</b>	<b>2396</b>	

Die 3 folgenden Studien verglichen verschiedene NMH-Therapien „head-to-head“ ohne Einrichtung einer Placebo- oder inaktiven Kontrollgruppe [24, 27, 29].

Innerhalb der STEFLUX-Studie wurden insgesamt 664 Patienten mit einer OVT der VSM oder Vena saphena parva (VSP) mit mindestens 4 cm Thrombuslänge und 3 cm Entfernung von der Krosse in 3 Gruppen randomisiert. Gruppe A erhielt NMH (Parnaparin) in halbtherapeutischer Dosierung für 10 Tage, Gruppe B ebenfalls, allerdings mit Fortsetzung der Therapie in reduzierter intermediärer Dosis für weitere 20 Tage, und Gruppe C erhielt das NMH in prophylaktischer Dosierung über 30 Tage. Als primärer Endpunkt wurde eine Zusammensetzung folgender Ereignisse an Tag 33 gewählt: symptomatische und asymptomatische TVT, Rezidiv oder Ausdehnung der OVT, symptomatische Lungenembolie. Die Rekrutierung der Patienten wurde vorzeitig gestoppt, da sich zeigte, dass in Gruppe B signifikant seltener Ereignisse der primären Studienvariable auftraten im Vergleich zu den Gruppen A und C (A: 22/194 = 11,3%; B: 3/199 = 1,5%; C: 11/194 = 5,7%;  $p = 0,0016$ ). Die Inzidenz der symptomatischen VTE am Ende der Behandlung und bei der 3-Monats-Kontrolle unter-

schied sich in den Gruppen B und C nicht. Die Inzidenz der VTE war niedriger in Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A (0,46 % vs. 4,72%; RR 0,10; 95 %-KI 0,01–0,75; bzw. 1,82 % gegenüber 5,19%; RR 0,35; 95 %-KI 0,11–1,09). Die Inzidenz der symptomatischen TVT unterschied sich nicht zwischen den 3 Gruppen. Eine Ausbreitung der OVT war nach 3 Monaten in Gruppe B signifikant reduziert im Vergleich zu Gruppe C (2,28 % gegenüber 8,29%; RR 0,28; 95 %-KI 0,08–0,57). Die subjektive Intensität der lokalen Symptome war wiederum in allen 3 Gruppen vergleichbar. Es gab keine Fälle von starken Blutungen oder Heparin-induzierter Thrombozytopenie. Allergische Reaktionen betrafen in den 3 Gruppen 1,4 %, 0,4 % und 0 % der Teilnehmer [24]. Die Studie gibt wichtige Hinweise für die Behandlungsdauer und die Therapiedosis von NMH bei OVT. Nach den Ergebnissen der STEFLUX-Studie ist eine intermediäre NMH-Dosis über einen Zeitraum von 30 Tagen das effektivste Regime.

In einer Studie von Spirkoska et al. aus dem Jahr 2015 wurde die Effektivität des NMH Dalteparin in 2 verschiedenen Dosierungen (Gruppe A: prophylaktische Dosierung von 5000 IU 1-mal täglich vs. Gruppe B: doppelte Dosierung von 10 000 IU 1-mal täg-

lich) im Hinblick auf die Thrombusregression untersucht. Die Autoren berichteten von einer Regression des Thrombus am zeitlichen Ende der Studie bei 66 % der Teilnehmer in Gruppe A, verglichen mit 80 % der Teilnehmer in Gruppe B. Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant [27].

Die Vesalio-Gruppe untersuchte 2005 in einer Studie 164 Patienten mit einer OVT der VSM die Wirkung des NMH Dalteparin in unterschiedlichen Dosierungen. Sie stellten fest, dass die über 30 Tage durchgeführte Therapie in einer gewichtsadaptierten therapeutischen Dosis oder einer fixen prophylaktischen Dosis zu einer ähnlichen Reduktion der Ausbreitung der OVT, eines Rezidivs oder einer VTE (RR 1,20; 95 %-KI 0,42–3,40) nach einer Follow-up-Zeit von 3 Monaten führte. In der Gruppe der prophylaktischen NMH-Dosis ereignete sich die Großzahl der VTE (77 %) noch in der Therapiephase, während nur 33 % der Patienten unter einer therapeutischen Dosis NMH eine VTE in der Therapiephase entwickelten. Dieser Vorteil ging nach dem Absetzen des Arzneimittels ohne Unterschied am Ende des Studienzeitraums verloren („Catch-up-Phänomen“). Während der Studie wurden keine Fälle von starken Blutungen oder von Heparin-induzierter Thrombozytopenie beobachtet. Lokale Symptome gingen mit der therapeutischen Dosis NMH schneller zurück, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war [29].

Belcaro et al. konnten 1999 unter anderem zeigen, dass eine kombinierte Therapie mit NMH plus MKS die Inzidenz einer VTE und das Wachstum/Wiederauftreten einer OVT im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit MKS reduziert (VTE: RR 0,08; 95 %-KI 0,00–1,38; Wachstum der OVT oder Rezidiv oder beides gleichzeitig: RR 0,08; 95 %-KI 0,01–0,59). Die Differenz hinsichtlich der VTE-Inzidenz war allerdings nicht signifikant. Diese Studie lieferte keine Daten über Sicherheitsendpunkte. In der gleichen Studie zeigte sich die Kombinationstherapie mittels prophylaktischer Dosis UFH plus MKS im Vergleich zur Monotherapie mit MKS mit einer nicht statistisch signifikanten niedrigeren VTE-Rate assoziiert (RR 0,08; 95 %-KI 0,00–1,47) [23].

In einer Studie von Marchiori et al. wurden Patienten mit einer akuten OVT der VSM in 2 Gruppen geteilt. Gruppe A erhielt UFH in einer höheren Dosierung von 12 500 IU für eine Woche, gefolgt von 10 000 IU für weitere 3 Wochen, Gruppe B erhielt eine prophylaktische Dosis UFH von 5000 IU über 4 Wochen. Während der gesamten Studienzeit betrug die Komplikationsrate für VTE 3,3 % in Gruppe A vs. 20 % in Gruppe B. Aufgrund der geringen Fallzahl (n = 60) war der Unterschied statistisch nicht signifikant (p = 0,10). Es gab keine Fälle von schweren Blutungen oder Heparin-induzierter Thrombozytopenie in beiden Studiengruppen [26].

Belcaro et al. konnten 1989 zeigen, dass eine 8-wöchige Therapie mit Ca-Heparin in Kombination mit MKS bei Patienten mit OVT der operativen Therapie (oberflächliche Thrombektomie) und/oder der Therapie mit Rutosid bzgl. des mittels Thermografie bewerteten Entzündungsverlaufs eher unterlegen war [21].

Ein Jahr später verglich Belcaro die Wirkung von UFH gegenüber Defibrotid bei 40 Patienten mit OVT. Defibrotid ist ein Extrakt aus einzelsträngigen Oligonukleotiden, die wie Heparin aus intestinaler Schweinemukosa gewonnen werden und deren Wirkung u. a. auf profibrinolytischen Eigenschaften beruht. Jeweils nach 2 und 3 Wochen Behandlung zeigte sich die Therapie mit

Defibrotid signifikant effektiver im Hinblick auf die subjektiven Symptome und den mittels Thermografie untersuchten klinischen Befund [22].

Heparine sind wirksam in der Therapie der OVT. Die Studienlage ist jedoch heterogen. Teilweise widersprüchliche Ergebnisse zur Wertigkeit der Heparine können durch unterschiedliche Therapiedauern und Dosierungen und durch unterschiedliche Befunde bei Studieneinschluss erklärbar sein. UFH sind aufgrund des höheren Risikos für das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II gegenüber den NMH in den Hintergrund getreten [30]. Insbesondere die STEFLUX-Studie und die Studie der Vesalio-Gruppe geben deutliche Hinweise darauf, dass eine Prophylaxe-Dosis von NMH – gegenüber therapeutischer oder halbtherapeutischer Dosis – und eine kurzzeitige Behandlung von 7–10 Tagen – gegenüber einer Therapiephase von 30 Tagen – für eine effektive Behandlung der OVT nicht ausreichend sind.

### Fondaparinux

Bei Fondaparinux handelt es sich um ein synthetisches Pentasaccharid, das selektiv den aktivierten Faktor Xa inhibiert. In der CALISTO-Studie von 2010, eine 3002 Patienten umfassende, randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelblinde Studie, wurde die Wirkung einer prophylaktischen Dosis Fondaparinux (2,5 mg s. c. 1-mal täglich über einen Zeitraum von 45 Tagen) bei Patienten mit einer isolierten OVT im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt aus Tod, symptomatischer VTE, symptomatischer Ausdehnung der OVT in die Krosse oder symptomatischem Rezidiv untersucht und bewertet [31]. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde in der Fondaparinux-Gruppe die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts und jeder einzelne Komponente, mit Ausnahme des Todes, signifikant reduziert. Der primäre Endpunkt trat bei 0,9 % unter Fondaparinux gegen 5,9 % unter Placebo auf (RR 85 %; 95 %-KI 74–92 %; p < 0,001).

Aufgrund dieser Daten wurde Fondaparinux 2,5 mg (1,5 mg bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance 20–50 ml/min) zur Therapie der akuten, symptomatischen, isolierten (d. h. ohne begleitende TVT), spontanen OVT mit einer Thrombuslänge von mindestens 5 cm und einer Entfernung von > 3 cm zur Krossenregion für einen Behandlungszeitraum von 30–45 Tagen zugelassen [32]. Es ist das erste und derzeit einzige für die OVT zugelassene Medikament in Deutschland. In der Schwangerschaft und Stillzeit wird Fondaparinux aufgrund fehlender Daten nicht bzw. nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

### Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) – Rivaroxaban

Um die Therapie der OVT zu vereinfachen, wurde der oral verfügbare direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban als erster Vertreter der DOAKs, die u. a. für die Prophylaxe und Therapie der VTE zugelassen sind, gegenüber Fondaparinux als Standardtherapie getestet.

In der SURPRISE-Studie von 2016 wurden 472 Patienten mit OVT und einem weiteren Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen (Alter > 65 Jahre; männliches Geschlecht; frühere OVT, TVT oder Lungenembolie; akute oder frühere Krebserkrankung; Autoimmunerkrankung; Thrombose in nichtvarikösen Venen) randomisiert und erhielten Rivaroxaban 10 mg p. o. 1-mal

täglich oder Fondaparinux 2,5 mg s. c. 1-mal täglich über 45 Tage in beiden Gruppen [33, 34]. Die Studie war als offene „Nichtunterlegenheitsstudie“ konzipiert worden. In der Per-Protocol-Analyse zeigte sich die Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts (symptomatische TVT oder Lungenembolie, das Fortschreiten oder Wiederauftreten der OVT, Tod aus jeglicher Ursache innerhalb von 45 Tagen) an Tag 45 vergleichbar in beiden Gruppen (3 % in der Rivaroxaban-Gruppe vs. 2 % in der Fondaparinux-Gruppe) (HR 1,9; 95 %-KI 0,6–6,4), ebenso wie an Tag 90 (7 % in beiden Gruppen (HR 1,1; 95 %-KI 0,5–2,2)). Es gab keine Fälle von Lungenembolie, Wachstum der OVT oder starken Blutungen in beiden Behandlungsgruppen. Hierdurch wurde zwar die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Fondaparinux belegt. Allerdings wurden im Trend häufiger TVT und auch mehr klinisch relevante, nicht schwerwiegende Blutungen beobachtet [34]. Eine Zulassung für Rivaroxaban auf Basis dieser Daten erfolgte nicht.

## Operative Behandlung

Im Rahmen der operativen Therapie der OVT muss zwischen der symptomatischen Inzision und Thrombusexpression (oberflächliche Thrombektomie) und Eingriffen an der Stammvene mit dem Ziel der Vermeidung der Thrombusaszension in das tiefe Venensystem unterschieden werden. In einer historischen Studie behandelte Gjöres 40 Patienten mit einer ascendierten OVT operativ mittels Krossenligatur und Thrombektomien (Stripping oder Phlebektomien) und stellte fest, dass die Abheilung schneller war und die Operation von den Patienten als mild empfunden wurde [35]. Die Arbeitsgruppe von Verrel empfiehlt eine primär operative Behandlung in den Fällen, in denen der Thrombus das tiefe Venensystem über die VSM oder VSP erreicht [36]. Diese Empfehlungen erfolgen allerdings ohne Ergebnisse einer Studie und die Autoren selbst fordern die Durchführung einer randomisierten Studie zur Evaluation der Komplikationsraten sowohl der chirurgischen als auch der ausschließlich konservativen Therapie. Noppeney et al. orientierten sich ebenfalls an der Lokalisation und am Ausmaß der OVT hinsichtlich ihrer therapeutischen Strategien. Eine operative Sanierung kam in besonders schmerzhaften Fällen mittels Thrombusexpression nach Stichinzision zum Einsatz oder wenn die OVT den saphenopoplitealen oder saphenofemorale Übergang erreichte. Es erfolgte eine Krossektomie bzw. Ligatur des Übergangs und Stripping der Stammvene [37].

Dennoch muss man feststellen, dass, obwohl diese Operationsverfahren häufig praktiziert werden, lediglich 3 kontrollierte Studien existieren, die eine chirurgische Behandlung der OVT als Studienarm beinhalten [21, 23, 25].

Wie oben beschrieben, verglichen Lozano et al. 2003 die Operation (saphenofemorale Ligatur) mit einer NMH-Therapie und fanden häufiger ein Wachstum/Wiederauftreten der OVT in der NMH-Gruppe. Andererseits erscheint das Konzept einer alleinigen saphenofemorale Ligatur unzureichend und vor allem zu riskant hinsichtlich der hohen Anzahl dokumentierter nichttödlicher Lungenembolien bei 6,7 % der Patienten in der operativen Gruppe. Auch aus sozioökonomischer Sicht zeigte sich die Therapie mit NMH als vorteilhaft in dieser Untersuchung, was durch die letzt-

lich unvollständige Operation im Sinne der Varizensanierung gut erklärlich ist [25].

Belcaro et al. konnten 1989 zeigen, dass die operative Behandlung mittels Thrombektomie in Kombination mit einer Kompressionstherapie zu einer Verbesserung der lokalen klinischen Symptome und zu einer stärkeren Reduzierung der erkrankten Venen mit OVT, im Vergleich zu einer alleinigen Kompressionstherapie, führte. Die gleichzeitige Einnahme von Rutosid wirkte hier zusätzlich positiv auf die Abheilung der OVT. In keiner der Studiengruppen gab es VTE-Fälle [21].

In der anderen Studie von Belcaro et al. aus dem Jahr 1999 konnte gezeigt werden, dass das venöse Stripping in Kombination mit MKS das Risiko einer Ausdehnung der OVT und eines Rezidivs (RR 0,09; 95 %KI 0,01–0,64) verringerte und mit einem geringeren, aber nicht statistisch signifikanten Auftreten von venösen Thromboembolien assoziiert war im Vergleich zu einer alleinigen Kompressionstherapie (RR 0,37; 95 %-KI 0,08–1,78) [23].

Die Datenlage zur Sicherheit und Effektivität der operativen Therapie der OVT ist schwach. Insbesondere fehlen Vergleiche zum derzeitigen Standard. Bei der Varikothrombose gilt es, die Vorteile (kausale Behandlung, rasche Symptomlinderung) gegen potenzielle Nachteile (Risiko thromboembolischer Ereignisse) einer Krossektomie mit Stripping und Seitenastexhairese im Beratungsgespräch mit dem Patienten individuell abzuwägen. Wenig sinnvoll erscheint die isolierte Krossektomie oder einfache Ligatur am saphenofemorale Übergang mit der Notwendigkeit einer später erforderlichen Komplettierung der Operation bei Varikothrombose.

## Empfehlungen aus den verschiedenen Leitlinien

Aktuell existieren in der Literatur verschiedene Leitlinien zum Thema „Therapie der OVT“. Die Ergebnisse und Empfehlungen sind im zeitlichen Ablauf durchaus unterschiedlich, erklären sich aber durch die Chronologie der Studienlage (► Tab. 4). In den letzten Jahren ist eine zunehmende Stringenz und Vereinheitlichung der Empfehlungen in Leitlinien zu beobachten.

Büller et al. empfahlen 2004 im Rahmen der siebten Konferenz für antithrombotische und thrombolytische Therapien eine sofortige Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder NMH über mindestens 4 Wochen beim Auftreten einer spontanen OVT [38].

2005 veröffentlichte De Maeseneer praktische Tipps zur Diagnose und Therapie der OVT.

Bei allen Patienten mit einer OVT ist die sofortige Mobilisation mit elastischer Kompression verpflichtend. Eine Antikoagulation ist bei einer umschriebenen OVT meist nicht erforderlich und lediglich eine lokale Therapie ausreichend. Ausgedehnte OVT der VSM oder VSP sollten zeitnah operiert oder mit NMH behandelt werden. Empfehlungen zur Dosis und Dauer der Therapie werden nicht gegeben. Bei ausgedehnter OVT scheint es jedoch angezeigt, die Therapie länger als 10 Tage durchzuführen. Bei längerer Therapiedauer sollten orale Antikoagulanzen verwendet werden. Um die tatsächliche Ausdehnung der OVT beurteilen zu können, wird eine Duplexuntersuchung bei allen Patienten mit einem Befall der VSM und VSP angeraten, auch um eine mögliche TVT

► **Tab. 4** Übersicht der Leitlinienempfehlungen zur Therapie der OVT.

Leitlinie/Empfehlungen, Jahr/Erstautor	UFH	NMH	Fondaparinux	Mobilisation	elastische Kompression	OP
USA, 2004: Büller [38]	+	+				
Belgien, 2005: De Maeseneer [39]		+		+	+	+
GB, 2012: Kalodiki [2]		+	+	+	+	
D, 2015: Hach-Wunderle [40]		+	+		+	
USA, 2017: Jacobs [41]		+	+	+	+	+
EU, 2020: Mustonen [42]		+	+	+	+	
EU, 2021: Kakkos [43]		+	+			

(durch bilaterale Untersuchung) auszuschließen. Bei Patienten mit einer OVT einer nichtvarikösen Vene sollten alle Risikofaktoren abgefragt werden (vgl. Teil 1 unserer Übersicht) [39].

Kalodiki et al. beschrieben 2012 in einem Konsens-Dokument ein detailliertes Vorgehen beim Auftreten einer OVT. Die Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Alle Patienten mit einer diagnostizierten OVT sollten mit MKS versorgt und anschließend sofort mobilisiert werden. Wenn die OVT ein Ausmaß von mehr als 5 cm aufweist, sollte der Patient NMH erhalten. Dosierung und Dauer der Antikoagulation sind abhängig von den begleitenden Erkrankungen und den Risikofaktoren. Patienten mit ausgedehnter OVT – länger als 10 cm – und Risikofaktoren sollten mit Fondaparinux in prophylaktischer Dosis über 6 Wochen therapiert werden. Zu einer routinemäßigen chirurgischen Ligatur der VSM- oder VSP-Krosse wird nicht geraten [2].

In der deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der TVT und LE von 2015 wird die Therapie der OVT noch stärker am vorliegenden Befund orientiert. Dies setzt voraus, dass jeder Verdacht auf eine OVT mittels Ultraschalls untersucht wird, um die tatsächliche Ausdehnung des Prozesses festzustellen. Je nach Ausdehnung des Thrombus (unter oder über 5 cm Thrombuslänge) und Entfernung von der Krosse (weniger oder mehr als 3 cm) wird zusätzlich zu einer beschwerdelindernden Therapie mittels Kühlung und NSAR, ggf. mittels Inzision und Thrombusexpression, eine Therapie mit Fondaparinux (gemäß Zulassung, s. o.) oder mit NMH bzw. bei Ausdehnung der OVT bis innerhalb von 3 cm vor dem tiefen Venensystem eine Antikoagulation entsprechend der TVT-Therapie empfohlen. Ergänzend sollte in allen Stadien eine Kompressionstherapie stattfinden [40].

Den Empfehlungen des „American Venous Forum“ von 2017 zufolge sollte eine OVT anhand der vorliegenden Befundausdehnung behandelt werden. Bei einer Thrombusausdehnung unter 5 cm und einer Entfernung zu einer tiefen Vene von über 3 cm wird eine beschwerdelindernde Therapie mittels Kompression, warmen Umschlägen und NSAR empfohlen. Bei einer Thrombusausdehnung über 5 cm, aber einer Entfernung zu einer tiefen Vene von über 3 cm sollte zusätzlich eine Therapie mit Fondaparinux 2,5 mg täglich oder LMWH, z. B. Enoxaparin 40 mg täglich für 45 Tage, erfolgen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer TVT oder bei einer Thrombusentfernung unter 3 cm bis zum tiefen Venensystem

tem ist eine therapeutische Antikoagulation angezeigt. Sollte eine Antikoagulation nicht tolerabel sein, empfehlen die Autoren die Durchführung einer hohen Ligatur ohne Venenstripping. Bei Vorliegen einer abhängigen Veneninsuffizienz sollte eine interventionelle Behandlung nach Abklingen der akuten Symptomatik stattfinden [41].

Aus den EBM-Leitlinien wurde 2020 eine zusammenfassende Aktualisierung zum Vorgehen bei OVT veröffentlicht. Eine Mobilisation, eine Kompressionstherapie und eine medikamentöse Therapie mit NMH oder Fondaparinux, je nach Ausdehnung und Lokalisation, werden empfohlen. Beim Auftreten einer OVT in der Schwangerschaft sollte die Therapie mit NMH für die Dauer der Schwangerschaft und 6 Wochen darüber hinaus erfolgen [42].

Für den noch häufig praktizierten Einsatz von Antibiotika bei OVT gibt es, abgesehen von der eher seltenen septischen Phlebitis, keine Grundlage.

In der europäischen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der TVT von 2021 wird die Therapie der OVT ähnlich der deutschen Leitlinie am vorliegenden Befund orientiert. Jeder Verdacht auf eine OVT soll mittels Ultraschall untersucht werden, um die Ausdehnung des Prozesses festzustellen und eine asymptomatische TVT, auch am kontralateralen Bein, auszuschließen (vgl. Teil 1, Diagnostik). Je nach Ausdehnung des Thrombus (unter oder über 5 cm Thrombuslänge) und Entfernung von der Krosse (weniger oder mehr als 3 cm) wird eine Therapie mit Fondaparinux (gemäß Zulassung, s. o.) oder mit NMH bzw. bei Ausdehnung der OVT bis innerhalb von 3 cm vor dem tiefen Venensystem eine Antikoagulation entsprechend der TVT-Therapie empfohlen. Eine Verlängerung der Therapie bis zu 3 Monate kann nach Einschätzung des anatomischen und klinischen Risikos erwogen werden. Eine interventionelle Behandlung des insuffizienten Venenabschnittes sollte nach Abklingen der akuten Symptomatik, frühestens nach 3 Monaten, stattfinden [43].

## Zusammenfassende Therapieempfehlung bei OVT

Unter Berücksichtigung der o. g. empfohlenen therapeutischen Maßnahmen und der OVT-Klassifikation (Typ A bis Typ D) vom 1.

Teil der Arbeit schlagen wir bei Vorliegen einer OVT folgendes therapeutisches Vorgehen vor:

#### OVT vom Typ A

- **Thrombuslänge** in der Gesamtheit betroffener Venenabschnitte **< 5 cm**
- **Distanz** des proximalen Thrombusendes **zur Mündungsebene in das tiefe Venensystem > 3 cm**

#### Therapievorschlag:

- Kompression (MKS KKI. 2) bis zum Abklingen der Symptome, in der Regel über 3 Monate
- Mobilisation
- symptomatische Therapie durch Kühlung, lokale Anwendung von Heparin und NSAR, ggf. orale Gabe von NSAR
- ggf. Stichinzision und Thrombusexpression (lokale transkutane Thrombektomie)
- ggf. zeitnahe operative Therapie bei Varikothrombose und Bestandsdauer der OVT von max. 2 Wochen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung oder operative Therapie im erscheinungsfreien Intervall

#### OVT vom Typ B

- **Thrombuslänge** in der Gesamtheit betroffener Venenabschnitte **≥ 5 cm**
- **Distanz** des proximalen Thrombusendes **zur Mündungsebene in das tiefe Venensystem > 3 cm**

#### Therapievorschlag:

- Kompression (MKS KKI. 2) bis zum Abklingen der Symptome, in der Regel über 3 Monate
- Mobilisation
- symptomatische Therapie durch Kühlung, lokale Anwendung von Heparin und NSAR, ggf. orale Gabe von NSAR unter Magenschleimhautprotektion mit z. B. Protonenpumpenhemmer
- Fondaparinux 2,5 mg s. c. täglich für 30–45 Tage (1,5 mg bei Kreatinin-Clearance 20–50 ml/min), alternativ NMH in halbtage-therapeutischer Dosis für mindestens 30 Tage (Off-Label-Use), insbesondere bei Gravidität und Stillzeit
- ggf. Stichinzision und Thrombusexpression (lokale transkutane Thrombektomie)
- ggf. zeitnahe operative Therapie bei Varikothrombose und Bestandsdauer der OVT von max. 2 Wochen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung oder operative Therapie im erscheinungsfreien Intervall (Abstand zum Ereignis mind. 3 Monate)

#### OVT vom Typ C

- **Distanz** des proximalen Thrombusendes **zur Mündungsebene in das tiefe Venensystem ≤ 3 cm** (die Thrombuslänge ist hierbei irrelevant)

#### Therapievorschlag:

- Kompression (MKS KKI. 2) mindestens über 3 Monate
- Mobilisation
- symptomatische Therapie durch Kühlung, lokale Anwendung von Heparin und NSAR, ggf. orale Gabe von NSAR unter Magenschleimhautprotektion mit z. B. Protonenpumpenhemmer

- therapeutische Antikoagulation wie bei TVT für in der Regel 3 Monate
- ggf. Stichinzision und Thrombusexpression (lokale transkutane Thrombektomie)
- ggf. zeitnahe operative Therapie bei Varikothrombose und Bestandsdauer der OVT von max. 2 Wochen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung oder operative Therapie im erscheinungsfreien Intervall (Abstand zum Ereignis mind. 3 Monate)

#### OVT vom Typ D

- **das proximale Thrombusende** befindet sich **im tiefen Venensystem**

#### Therapievorschlag:

- Kompression (MKS KKI. 2) mindestens über 3 Monate
- Mobilisation
- symptomatische Therapie durch Kühlung, lokale Anwendung von Heparin und NSAR, ggf. orale Gabe von NSAR unter Magenschleimhautprotektion mit z. B. Protonenpumpenhemmer
- therapeutische Antikoagulation wie bei TVT für 3–6 Monate (vgl. Leitlinie TVT) [41]

## Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Publikation zur Therapie der OVT gibt einen Überblick über die derzeit in der Literatur verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Leitlinien. Auf die Epidemiologie, Ätiopathogenese, Risikofaktoren und Koexistenzleiden der OVT wurde im 1. Teil dieser Übersicht eingegangen. Zudem haben wir eine Klassifikation mit 4 Kategorien der OVT vorgeschlagen und das therapeutische Vorgehen, welches sich aus der Analyse der Literaturdaten und Leitlinienempfehlungen ergibt, zugeordnet.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass stets die Mobilisation der Patienten unter einer konsequenten Kompressionstherapie mit MKS der KKI. II zu empfehlen ist. Lokale Maßnahmen wie die Verwendung einer Pelotte zur Druckerhöhung im Bereich der OVT, Kühlung und Heparin- oder Antiphlogistika-haltige Externa kommen bei umschriebenen Befunden darüber hinaus nur additiv zum Einsatz. Die medikamentöse Therapie der OVT besteht heute in erster Linie aus der Gabe von Fondaparinux in Prophylaxe-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen. Fondaparinux reduziert das Risiko einer symptomatischen TVT oder LE um 85 % gegenüber Placebo und reduziert die Progression und das Risiko einer Rezidiv-OVT. Wenn auch die Therapie mit NMH die Extension und die Rezidivquote einer OVT möglicherweise in gleichem Maße reduzieren kann, besteht jedoch formal keine Zulassung, sodass deren Einsatz nur in bestimmten Situationen – Schwangerschaft, Stillzeit – zum Tragen kommt. NSAR haben ähnliche Effekte wie NMH auf die lokale Entzündung und reduzieren das Risiko einer OVT-Extension und von Rezidiven. Da sie jedoch keinen relevanten Einfluss auf thromboembolische Ereignisse haben, kann deren systemischer Einsatz nur mit dem Ziel der Symptomkontrolle erwogen werden.

Rivaroxaban als oral verfügbares Antikoagulans in einer Dosis von 10 mg täglich kann eine einfache und effektive Alternative zur Applikation von Fondaparinux bei OVT darstellen. Zu beachten

sind moderat höhere Raten an thromboembolischen und Blutungskomplikationen. Der Einsatz wäre ein Off-Label-Use, kann aber in speziellen Situation begründend erwogen werden.

Schwieriger ist es, eine klare Empfehlung zur operativen Therapie bei OVT abzugeben, die über die Stichinzision zur lokalen Thrombektomie hinausgeht, da aktuelle evidenzbasierte Daten fehlen. Eine „Notfall-Krossektomie“ oder reine Ligatur bei mündungsnaher OVT ist angesichts der verfügbaren medikamentösen Therapie selten indiziert, allenfalls, wenn Kontraindikationen für eine Antikoagulation bestehen. Die operative Sanierung der bestehenden Varikose bei noch akuter OVT kann individuell mit dem Patienten besprochen werden, da hierdurch ggf. die Dauer der Antikoagulation verkürzt und Symptome rasch gelindert werden können. Nach unserer Erfahrung sollte die Operation der Varikose bei bereits länger bestehender OVT (> 2 Wochen) eher später – im beschwerdefreien Intervall (nach 3–6 Monaten) – erfolgen, um das Rezidivrisiko der OVT zu reduzieren.

Künftig sollten mehr vergleichende Studien zwischen den verschiedenen Möglichkeiten der Therapie einer OVT konzipiert werden [3]. Auf ein repräsentatives Patientenkollektiv, das auch Risikopatienten (Patienten mit aktivem Tumorleiden, Gravidität, Autoimmunerkrankung, fortgeschrittenem Alter, Adipositas, Gerinnungsstörung, VTE in der eigenen oder Familienanamnese) stratifiziert, sollte besonders geachtet werden. Dadurch könnte man die notwendige Evidenz gewinnen, um zukünftig Patienten mit OVT das individuell beste Therapieverfahren anzubieten und ggf. Risikopatienten mit einer längeren Therapiedauer und/oder höheren Dosierung leitliniengerecht zu behandeln [44].

Mit den direkten oralen Antikoagulanzen stünden für den Patientenkomfort einfache orale Therapieoptionen zur Verfügung, die für einen sicheren und effektiven Einsatz bei der OVT eine breitere Studiengrundlage benötigen, um ggf. eine Zulassung zu erreichen [3, 42].

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Superficial thrombosis. Compression therapy of the extremities. Vol. Chapter 10.1.4.2 Paris: Phlebologiques Françaises; 2000: 300–304
- [2] Kalodiki E, Stvrtnova V, Allegra GM et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int. Angiol* 2012; 31: 203–216
- [3] Di Nisio M, Wichers JM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD004982
- [4] Boehler K, Kittler H, Stolkovich S et al. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 465–471
- [5] Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Medica* 2011; 53 (3): 3–11
- [6] De Sanctis MT, Cesarone MR, Incandela L et al. Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel – a placebo-controlled, randomized study. *Angiology* 2001; 52 (Suppl. 3): 57–62
- [7] Gorski G, Szopinski P, Michalak J et al. Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005; 56: 9–17
- [8] Holzgreve A, Kleine W, Stegmann W. Local treatment of superficial thrombophlebitis with nonsteroidal antiinflammatory agents. *Zeitschrift Allgemeinmedizin* 1989; 65: 663–667
- [9] Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR et al. Treatment of superficial vein thrombosis: clinical evaluation of essaven gel – a placebo-controlled, 8-week, randomized study. *Angiology* 2001; 52 (Suppl. 3): 69–72
- [10] Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study. *Journal Kardiologie* 2003; 10: 375–378
- [11] Nocker W, Diebschlag W, Lehmacher W. Lokalthherapie bei oberflächlicher Thrombophlebitis. Wirksamkeit eines Diclofenac-Natrium-Gels im Vergleich zu Placebo- und Heparin-Gel. *Zeitschrift Allgemeinmedizin* 1991; 67: 2214–2222
- [12] Pinto G, Galati D, Bompiani GD et al. Topical 5'-methylthioadenosine in the treatment of symptomatic chronic venous insufficiency, haemorrhoids and superficial phlebitis. A double-blind placebo-controlled trial. *Drug Investigation* 1992; 4: 205–214
- [13] Winter WR, Rauhut K, Arnold S et al. Lokale Therapie der Thrombophlebitis superficialis – Ein individueller Vergleich von Voltaren-Emulgel versus eines Heparin-haltigen Gels. *Zeitschrift Rheumatologie* 1986; 45: 180–181
- [14] Samuelson B, Go AS, Sung SH et al. Initial management and outcomes after superficial thrombophlebitis: The CVRN VTE study. *J Hosp Med* 2016; 11: 432–434
- [15] Ferrari E, Pratesi C, Scaricabarozzi I et al. A clinical study of efficacy and tolerability of nimesulide compared with diclofenac sodium in the treatment of acute superficial thrombophlebitis. *Minerva Cardioangiologica* 1992; 40: 455–460
- [16] Nusser CJ, Schare W, Bernard I. Therapie superfizieller Thrombophlebitiden mit nichtsteroidalen Antiphlogistika. *Therapiewoche* 1991; 41: 541–544
- [17] Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 833–839
- [18] Decousus H. The Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin (STENOX) Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1657–1663
- [19] Titon JP, Auger D, Grange P et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Ann Cardiol Angiol* 1994; 43: 160–166
- [20] Marshall W, Kleine MW. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer oralen Enzymtherapie bei der schmerzhaften akuten Thrombophlebitis superficialis. *Phlebologie* 2001; 30: 36–43
- [21] Belcaro G, Errichi BM, Laurora G et al. Treatment of acute superficial thrombosis and follow-up by computerized thermography. *Vasa* 1989; 18: 227–234
- [22] Belcaro G. Evolution of superficial vein thrombosis treated with defibrotide: comparison with low dose subcutaneous heparin. *Int J Tissue Reactions* 1990; 12: 319–324
- [23] Belcaro G, Nicolaides AN, Errichi BM et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology* 1999; 50: 523–529
- [24] Cosmi B, Filippini M, Tonti D et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1026–1035

- [25] Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovasc Surg* 2003; 37: 415–420
- [26] Marchiori A, Verlato F, Sabbion P. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002; 87: 523–527
- [27] Spirkoska A, Jezovnik MK, Poredos P. Time course and the recanalization rate of superficial vein thrombosis treated with low-molecular-weight heparin. *Angiology* 2015; 66: 381–386
- [28] Uncu H. A comparison of low-molecular-weight-heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis. *Phlebology* 2009; 24: 56–60
- [29] Prandoni P, Tormene D, Pesavento R. Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1152–1157
- [30] Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD007557
- [31] Decousus H, Prandoni P, Mismetti P et al. for the CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-Vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363: 1222–1232
- [32] Bauersachs RM. The Calisto-study. *Phlebologie* 2011; 40: 79–83
- [33] Werth S, Bauersachs R, Gerlach H et al. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE trial. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 197–204
- [34] Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematology* 2017; 4: 105–113
- [35] Gjöres JE. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology* 1962; 13: 241–243
- [36] Verrel F, Ruppert V, Spengel FA et al. Stadiengerechte Therapie der ascendierenden Thrombophlebitis. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 531–536
- [37] Noppeney T, Noppeney J, Winkler M et al. Strategien zur Antikoagulation und Operation bei akuter Thrombophlebitis. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 51–56
- [38] Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S–428S
- [39] De Maesseneer MGR. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 145–147
- [40] Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S et al. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie: AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002. *Vasa* 2016; 45 (Suppl. 90): 1–48
- [41] Jacobs B, Coleman DM. Superficial thrombophlebitis. In: Głowiczki P, (ed.): *Handbook of venous and lymphatic disorders*. 4th edition CRC Press; 2017
- [42] Mustonen P. Superficial venous thrombophlebitis. EBM Guidelines. Article ID: ebm00920 (005.035) © 2020 Duodecim Publishing Company Ltd
- [43] Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 61: 9–82
- [44] Cosmi B. Risk factors for recurrent events in the subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thrombosis Research* 2014; 133: 196–202