

# S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen (LL VALM)

AWMF Reg.-Nr. 003-007  
Innovationsfonds des GBA 01VSF21001

## **Leitlinie**

Version 1.0

## Vorwort

Werte Nutzerinnen und Nutzer dieser Zeilen,

das hier vorgestellte AWMF S3-Leitlinienprojekt umfasst die Gruppe der seltenen Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen angeborenen Gefäßmalformationen.

Damit begibt sich diese Leitlinie in ein innovatives und neues Territorium, nämlich das der transparenten und repräsentativen Erstellung von evidenz- und konsensbasierten Handlungsanweisungen für Seltene Erkrankungen, bei denen in aller Regel eben genau diese Kriterien kaum erfüllt werden können. Zudem existierten zu dieser Gruppe seltener Gefäßerkrankungen bisher weder eine konsequent genutzte einheitliche Nomenklatur noch standardisierte, konsenterte Diagnostik- und Therapiepfade. Die medizinischen Behandlungsgrundsätze basierten großteils auf Expertenmeinungen. Verschiedene medizinische Fachgruppen publizierten zum Teil organ- oder fachspezifische Empfehlungen, die auf kleinen Fallserien und umschriebenen Organlokalisationen aus fachspezifischen Blickwinkeln basierten. Diese Zeiten haben sich jetzt geändert.

Es ist der Verdienst der jahrelangen Bemühungen aller an diesem Leitlinienprojekt beteiligten Vertreter der Fachgesellschaften, hier nicht nur erstmals dieses Wissen zusammenzutragen, sondern auch nach methodischen, rationalen Aspekten zu bewerten und in einem umfangreichen Abstimmungsprozess mit hohem Konsens in konkrete, klinische Handlungsempfehlungen zu übersetzen. Auch betroffene Patienten und deren Angehörige haben aktiv und wertvoll hierzu beigetragen.

Der Wert der erarbeiteten Leitlinie besteht daher nicht in einer rein wissenschaftlichen Zusammenfassung der Evidenz (wenngleich diese ebenfalls Bestandteil des Projektes ist), sondern vor allem in ganz praktischen klinischen Handlungsempfehlungen, die die tägliche Patientenbetreuung verbessern sollen. Das Gesamtwerk umfasst daher neben der eigentlichen Leitlinie den methodischen Leitlinienreport, sowie den Evidenzbericht, in dem alle Daten der systematischen Literaturrecherche ausführlich dargestellt und thematisch geordnet sind.

Ohne den kontinuierlichen finanziellen Support durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses GBA wäre diese große Aufgabe nicht meisterbar gewesen.

Unsere Hoffnung ist es, dass diese S3-Leitlinie auch anderen, künftigen Leitlinien auf dem Gebiet der Seltene Erkrankungen methodisch als Vorlage dienen kann. Die großartigen Bemühungen aller Beteiligten sollten so weit wie möglich disseminiert werden und möglichst vielen Patienten eine verbesserte Behandlung ermöglichen.

In Dankbarkeit allen unermüdlich Beteiligten,

Walter Wohlgemuth

# Inhaltsverzeichnis

<b>Informationen zu dieser Leitlinie</b> .....	4
<b>Klassifikation und Epidemiologie</b> .....	8
Empfehlung 1: ISSVA-Klassifikation .....	8
Empfehlung 2 A + B: Genetische Untersuchungen .....	12
Empfehlung 3: Interdisziplinäre Malformationszentren .....	16
<b>Diagnostik</b> .....	19
Empfehlung 4: Basisdiagnostik .....	19
Empfehlung 5: Differentialdiagnose Ultraschall .....	22
Empfehlung 6: Weiterführende Differentialdiagnose .....	25
<b>Konservative/Nicht-Medikamentöse Therapie</b> .....	29
Empfehlung 7: Primäre Therapieziele .....	29
Empfehlung 8: Risiko-Nutzen-Bewertung der Invasivität .....	31
Empfehlung 9: Dauerhafte konservative Therapiemaßnahmen .....	33
Empfehlung 10: Kompressionstherapie .....	35
Empfehlung 11: Therapie begleitender Phlebo-/Lymphödeme .....	38
<b>Primäre Medikamentöse Therapie</b> .....	41
Empfehlung 12: Sirolimustherapie bei Venösen und Lymphatischen Malformationen .....	41
Empfehlung 13: Trametinibtherapie bei Arterio-Venösen Malformationen .....	45
<b>Antikoagulation</b> .....	48
Empfehlung 14: Blutungsrisiko .....	48
Empfehlung 15: Vorübergehende Antikoagulation bei Venösen Malformationen .....	52
Empfehlung 16: Prophylaxe venöser Thrombembolien .....	56
Empfehlung 17: Thromboseprophylaxe vor und nach invasiven Eingriffen .....	58
<b>Schmerztherapie</b> .....	62
Empfehlung 18: Bedarfsorientierte Schmerztherapie .....	62
<b>Wundbehandlung</b> .....	67
Empfehlung 19: Therapie chronischer Wunden .....	67
<b>Sonstige unterstützende Therapie</b> .....	71
Empfehlung 20: Berücksichtigung spezifischer Komorbiditäten .....	71
<b>Minimalinvasive interventionelle Therapie</b> .....	73
Empfehlung 21: Sklerosierungstherapie bei Venösen und Lymphatischen Malformationen ..	73
Empfehlung 22: Verschiedene Sklerosierungsmittel (A: Heilungsrate) Verschiedene Sklerosierungsmittel (B: Nebenwirkungsprofile) .....	79
Empfehlung 23: Bleomycinelektrosklerotherapie (BEST) .....	84

Empfehlung 24: Besonderheiten bei Embolisation von Arterio-Venösen Malformationen .....	88
Empfehlung 25: Lebenslanger Progress bei Arterio-Venösen Malformationen .....	91
Empfehlung 26: Verschluss von AVM-Gewebe bei invasiven Therapien .....	93
Empfehlung 27: Embolisation von nicht-resezierbaren Arterio-Venösen Malformationen .....	96
Empfehlung 28: Embolisation und anschließende Resektion von Arterio-Venösen Malformationen .....	99
<b>Offen chirurgische Verfahren .....</b>	<b>101</b>
Empfehlung 29: Resektion von symptomatischen Venösen und Lymphatischen Malformationen .....	101
Empfehlung 30: Embolisation vor vollständiger Resektion bei Arterio-Venösen Malformationen .....	106
<b>Kombinationstherapie .....</b>	<b>111</b>
Empfehlung 31: Minimalinvasive Therapien vor Durchführung offen chirurgischer Therapien bei Venösen und Arterio-Venösen Malformationen .....	111
Empfehlung 32: Medikamentöse Begleittherapie bei invasiver Therapie .....	115
<b>Patientenedukation und psychosoziale Aspekte .....</b>	<b>118</b>
Empfehlung 33: Individuelle psychoedukative und -therapeutische Maßnahmen .....	118
Empfehlung 34: Wissensvermittlung zur Krankheitsbewältigung .....	121

## Informationen zu dieser Leitlinie

### Federführende Fachgesellschaften

Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefa)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

### Finanzierung

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21001 gefördert.

### Kontakt

Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Geschäftsstelle

Ernst-Grube-Straße 40

06120 Halle (Saale)

Telefon: 0345 5574264

E-Mail: [geschaeftsstelle@diggefa.de](mailto:geschaeftsstelle@diggefa.de)

### Zitierweise

AMA

### Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport
- Evidenzbericht
- Patientenfassung

### Gültigkeit

Stand 24.10.2025

Gültig vom 24/10/2025 bis 23/10/2030

## Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### Leitung

Prof. Dr. Dr. Walter Wohlgemuth, Klinik und Poliklinik für Radiologie, Universitätsklinikum Halle/Saale, Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale

Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V., Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58/59, 10117 Berlin

### Methodische Koordination

Ronja Pfeleiderer, B. A.	Administrative Koordination des Gesamtprojekts, Leitliniensekretariat, Organisation der Arbeitstreffen und der Konsensuskonferenz
PD Dr. Beatrix Cucuruz	Unterstützung der Arbeitsgruppen bei medizinischen Fragestellungen
Prof. Dr. Michael Koller	Methodische Koordination des Gesamtprojekts, Austausch mit der AWMF als AWMF-zertifizierter Leitlinienberater

### Autorinnen und Autoren

Anatomische Gesellschaft	Prof. Dr. Jörg Wilting (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin	Prof. Dr. Michael Czihal (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie	Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen (Mandatsträger)
Deutsche Dermatologische Gesellschaft	Prof. Dr. Birgit Kahle (Mandatsträgerin) Dr. Hans Wilfried Jungkunz (Stellvertreter)
Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin	Prof. Dr. Werner Lang (Mandatsträger) Prof. Dr. Fiona Rohlfes (Stellvertreterin)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	Prof. Dr. Sebastian Jud (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie	Dr. Felix Strübing (Mandatsträger)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie	Prof. Dr. Urban Geithoff (Mandatsträger) Prof. Dr. Susanne Wiegand (Stellvertreterin)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Prof. Dr. Norbert Weiss (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie	Prof. Dr. Andreas Mahnken (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	PD Dr. Friedrich Kapp (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie	Prof. Dr. Martin Kaiser (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	Prof. Dr. Annette Müller (Mandatsträgerin) Prof. Dr. Hideo Baba (Stellvertreter)
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie	Dr. Tobias Hirsch (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin	PD Dr. Anett Reißhauer (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft Plastischer, Rekonstruktiver und Ästhetischer Chirurgen	Prof. Dr. Lukas Prantl (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Berthold Langguth (Mandatsträger)
Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien	Prof. Dr. Dr. Walter Wohlgemuth (Mandatsträger)
Deutsche Röntgengesellschaft	Prof. Dr. Thomas Vogl (Mandatsträger)
Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen	Prim. Dr. Christian Ure (Mandatsträger)
Gesellschaft für Humangenetik	Prof. Dr. Martin Zenker (Mandatsträger)
Initiative Chronische Wunden	Prof. Dr. Knut Kröger (Mandatsträger)
Wissenschaftlicher Beirat	Prof. Dr. Hans Peter Berlien

	Prof. Dr. Karin Pfister PD Dr. Caroline Seebauer Prof. Dr. Veronika Vielsmeier Prof. Dr. Moritz Wildgruber
Patientenbeirat (Bundesverband angeborene Gefäßfehlbildungen)	Maria Bäumer Andrea Dittler Werner Holtkamp René Strobach



## KLASSIFIKATION UND EPIDEMIOLOGIE

1	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK (Expertenkonsens)	<b>Die ISSVA-Klassifikation in der aktuellen Version soll Basis der medizinischen Nomenklatur und Einteilung der Gefäßmalformationen sein.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Vaskuläre Anomalien, bestehend aus vaskulären Tumoren und vaskulären Malformationen, repräsentieren ein breites, inhomogenes Feld von häufigen, seltenen und sehr seltenen Gefäßerkrankungen. Sie können verschiedene Organsysteme betreffen und in jedem Alter klinisch manifest werden. Zu den wesentlichen Vertretern der Gefäßmalformationen gehören die Gruppen der Venösen, Lymphatischen und Arterio-Venösen Malformationen. Diese Erkrankungen erfüllen das Kriterium für ‚seltene Erkrankungen‘ mit einer Inzidenz von jeweils unter 3 - 5: 10.000 (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>).

Lange Zeit existierte weder eine einheitliche Terminologie noch eine standardisierte Diagnostik und Therapie für diese Gruppe seltener Erkrankungen. Expertenmeinungen dominierten daher die Diagnose und Therapie (<sup>3</sup>). Die präzise und eindeutige diagnostische Einordnung als Basis für eine adäquate Therapie wurde durch eine inkonsistente Nomenklatur erschwert, und lange Zeit fehlte eine einheitliche, evidenzbasierte und fortlaufend aktualisierte Klassifikation der Gefäßmalformationen. Alte Publikationen waren rein beschreibender Natur.

Ein erster Schritt zu einer adäquaten biologisch-klinischen Klassifikation war die Unterscheidung zwischen ‚Hämangiomen‘ mit gefäßendothelialer Hyperplasie und ‚vaskulären Malformationen‘ als angeborenen, mitwachsenden Gefäßfehlbildungen (<sup>4</sup>). Die Proliferation als wesentliches Unterscheidungskriterium der beiden Gruppen ist aber heute kritisch zu sehen, da zugrundeliegende aktivierende Mosaikmutationen auch bei vaskulären Malformationen durchaus zu Proliferation führen können. Ein weiterer Schritt war die Entwicklung einer ‚Hamburger Klassifikation‘, sie unterschied zwischen vorwiegend Arteriellen, vorwiegend Venösen, vorwiegend Lymphatischen, vorwiegend Arterio-Venösen und kombinierten Gefäßfehlern. Später hinzukommende Begriffe wie ‚trunkulär‘ und ‚extratrunkulär‘ waren nicht unmittelbar international verständlich und fanden keine breite Akzeptanz. Aufbauend auf diesen Grundlagen entwickelte sich ab ca. 1996 in mehreren Zwischenschritten und Konsensuskonferenzen die Klassifikation der *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA). Diese wurde substantiell in ihrer aktuellen Fassung weiterentwickelt (<sup>5</sup>). Ihr letztes Update unter Berücksichtigung neuer genetischer Erkenntnisse der Erkrankungen erhielt sie auf der Konsensuskonferenz im Mai 2018 in Amsterdam (<sup>6</sup>). Die vaskulären Malformationen, zu denen auch die Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen gehören, werden in *fast-flow* und *slow-flow* sowie in ‚Einfache‘ oder ‚Kombinierte‘ Malformationen unterteilt (letztere definiert als zwei oder mehr vaskuläre Malformationen in einer Läsion vorhanden) sowie in ‚Vaskuläre Malformationen assoziiert mit anderen Anomalien‘ (meist umschriebener Großwuchs von Weichteil- oder Knochengewebe in Form von Syndromen).

Die aktuelle WHO-Klassifikation der ‚Soft Tissue Tumors‘ aus dem Jahr 2020 (<sup>7</sup>), die auch die vaskulären Entitäten ‚Venöses Angiom‘, ‚Arteriovenöse Malformation/Hämangiom‘ und ‚Lymphangiom und Lymphangiomatose‘ enthält, findet dagegen als eher morphologisch histopathologische Einteilung im Bereich der deskriptiven Histopathologie Anwendung.

Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die eigentlichen unterschiedlichen vaskulären Anomalien in der WHO-Klassifikation auf ganz verschiedene Kapitel aufgeteilt wurden (z.B. auf die Kapitel Soft Tissue Tumours, Paediatric Tumours, Genetic Tumour Syndromes, Skin Tumours u.a.) und innerhalb dieser verschiedenen Kapitel für die gleichen Entitäten teilweise unterschiedliche Nomenklatur verwendet wird. Dies führt in der aktuellen WHO-Klassifikation zu inkonsistenter Nomenklatur.

In der ISSVA-Klassifikation fehlen wenige vaskuläre Tumoren, die in der WHO gelistet werden: das Kirsch-Hämangiom, das poikilodermatöse plaque-artige Hämangiom, die postradiogene atypische vaskuläre Läsion und das synoviale Hämangiom. Weitere drei Entitäten der WHO, namentlich das sinusoidale Hämangiom, das Angiokeratom und das intramuskuläre Hämangiom, werden in der ISSVA-Klassifikation als provisorisch unklassifizierte vaskuläre Anomalien geführt, da die Unterscheidung zwischen einer Gefäßmalformation und einem Gefäßtumor hier biologisch aktuell bisher nicht klar ist.

Uneinheitlicher stellt sich in der WHO-Klassifikation dagegen die Bezeichnung und Einteilung der vaskulären Malformationen dar, die Gegenstand dieser Leitlinie sind. Als entwicklungsbedingte Fehler in der embryonalen Gefäßanlage sind sie keine Tumoren im eigentlichen Sinn, sondern tumorartige, angeborene Läsionen. Obwohl die klinische Klassifikation von Mullicken und Glowacki seit 1982 existiert, tauchten diese Gefäßmalformationen erst mit einer starken zeitlichen Verzögerung in den letzten Auflagen der histopathologischen WHO-Klassifikation in verschiedenen Unterkapiteln auf. Dabei kam es zu ungünstigen Begriffsvermischungen bzw. Gleichsetzung von Hämangiomen (als Tumoren) mit Malformationen (als Fehlbildungen), z.B. Lymphangiom (superfizielle lymphatische Malformation), venöses Hämangiom (venöse Malformation) oder arteriovenöses Hämangiom (arteriovenöse Malformation). Für diese Läsionen wurde jeweils auch ein onkologischer ICD-O-Code, entsprechend einem benignen Tumor, vergeben. Im Fließtext der WHO-Klassifikation wurde dann jedoch mitunter darauf verwiesen, dass die klinische Entwicklung und klinikopathologischen Merkmale nahelegen, dass diese Läsionen eher vaskuläre Malformationen repräsentieren bzw. der Angiombegriff einen Misnomer darstellt.

Dieses parallele Vorliegen verschiedener Klassifikationen und verschiedener Benennungen der biologisch gleichen Läsion als Malformation oder (traditionell, aber irreführend) als „Hämangiom“ in den unterschiedlichen Fachdisziplinen verwirrt und erschwert die korrekte Diagnose. In den letzten aktualisierten WHO-Klassifikationen findet allmählich eine zunehmende Angleichung der Nomenklatur hinsichtlich der einfachen vaskulären Malformationen statt. Auch kombinierte und syndromassoziierte Malformationen werden, wenn auch unvollständig, in der aktuellen WHO-Klassifikation erwähnt (WHO <sup>1,2,3</sup>).

Für die hier behandelten Entitäten hat sich die histopathologisch basierte WHO-Klassifikation daher in der Klinik und Wissenschaft weltweit nicht durchgesetzt. Dies belegt auch die

einschlägige Suche nach den jeweiligen genutzten Fachtermini in wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Thema. Da parallele Bezeichnungen eher zu Verwirrung in Nomenklatur, Diagnose und der Behandlung der Patienten führen und die Bezeichnung ‚Angiom‘ eigentlich für Tumoren reserviert ist - was Patienten angesichts der zumeist benignen Entitäten unnötig belasten könnte - wird einheitlich über alle beteiligten Fachgesellschaften die Verwendung der ISSVA-Klassifikation in der jeweils aktuellen Version empfohlen (100% Konsensus).

Dabei sollte zur Vereinheitlichung der Grundlagen und der Genauigkeit in Nomenklatur, Definition und Nosologie bei der Erkrankungsgruppe der ‚Malformationen assoziiert mit anderen Anomalien‘ möglichst auch einheitliche und die Erkrankung genau definierende Namen verwendet werden, anstatt unklar definierter, klassischer Syndromnamen (z.B. kombinierte Kapillär-venolymphatische Malformation (CVLM) mit Extremitätenhyperplasie statt Klippel-Trénaunay-Syndrom (KTS)).

### Weißer Fleck in der Evidenz

Die Leitlinienentwicklung mit vollständigem Konsens der Gruppe für die Anwendung der ISSVA-Klassifikation hat als Konsequenz die Notwendigkeit einer Bereinigung der Nomenklatur zur Folge. Aktuell umfasst die Erkrankungsgruppe der Gefäßanomalien auch in ORPHANET (Gefäßmalformationen und vaskuläre Tumoren) 143 unterschiedlich bezeichnete Erkrankungen, die oft unscharf definiert, mit unklaren Syndrom-Namen belegt, fehlerhaft oder mehrfach bezeichnet sind.

Notwendig ist auch ein Bereinigungsvorschlag beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). So existiert zum Beispiel das häufigste Krankheitsbild ‚Venöse Malformation‘ in der ICD-10-GM Klassifikation gar nicht und ist damit auch nicht adäquat kodierbar. Dies hat Konsequenzen nicht nur für die statistische Leistungserfassung und Abrechnung (z.B. der genetischen Diagnostik), sondern auch dauerhaft negative Folgen für die Patienten, die sich mit ihrer Erkrankung allein gelassen fühlen.

### Literatur

1. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, Taute BM, Rich NM. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg*. 2000;31(3):462-471.
2. Evert K, Kühnel T, Weiß KT, Wohlgemuth WA, Vielsmeier V. [Diagnosis and management of vascular malformations : Interdisciplinary teamwork in demand]. *Pathol*. 2019;40(4):422-430. doi:10.1007/s00292-019-0625-0
3. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2015;34(2):97-149.

4. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-422. doi:10.1097/00006534-198203000-00002
5. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-214. doi:10.1542/peds.2014-3673
6. ISSVA-Classification-2018.pdf. Accessed November 11, 2024.  
<https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
7. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(1):44-58. doi:10.1097/PAP.0000000000000284

2	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<p><b>A:</b></p> <p><b>Genetische Untersuchungen können hilfreich sein in der Beurteilung der Differentialdiagnose sowie der patientenindividuellen Therapie und Prognose, insbesondere bei syndromalen Gefäßmalformationen.</b></p> <p><b>B:</b></p> <p><b>Zur Klärung einer erblichen Form von Gefäßmalformationen sollte (bei entsprechenden klinischen Hinweisen) eine genetische Untersuchung diskutiert werden.</b></p>	
	<p>Konsensstärke: 23/23 (100 %)</p> <p>Starker Konsens</p>	

In der molekularen Pathogenese von Gefäßmalformationen spielen Störungen genetischer Programme für die Entwicklung oder Differenzierung von Gefäßstrukturen die entscheidende Rolle <sup>(1)</sup>. Bei den ursächlichen Genveränderungen kann es sich um postzygotische somatische Mutationen handeln, die auf Zellen aus der Läsion beschränkt sind, oder um Keimbahn-Varianten, die sich in allen Körperzellen befinden und vererbbar sind. Mit dem Einsatz moderner molekulargenetischer Analysemethoden gelingt heute der Nachweis der genetischen Ursache abhängig von der Art der Gefäßmalformation in bis zu 70% der Fälle <sup>(2, 3, 4)</sup>. Dabei kommt es entscheidend darauf an, dass je nach Fragestellung ausreichend breite (Anzahl der untersuchten Gene) und gleichzeitig ausreichend sensitive Untersuchungsverfahren (niedrige Schwelle der Mosaik-Detektion) an einem geeigneten Untersuchungsmaterial aus der Läsion zum Einsatz kommen <sup>(5)</sup>. Es wird daher empfohlen, dass genetische Untersuchungen bei dieser Erkrankungsgruppe in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, welches entsprechende diagnostische Verfahren etabliert hat <sup>(6)</sup>.

Dem Nachweis der zugrundeliegenden genetischen Ursache kann eine wichtige Rolle in der Differenzialdiagnose zukommen, die traditionell nur auf klinischen und histopathologischen Kriterien beruht. Der mögliche zusätzliche Wert der Genetik für die diagnostische Klassifikation vaskulärer Malformationen wird unterstrichen durch eine hohe Rate von Diskrepanzen zwischen der klinischen und der histopathologischen Diagnose <sup>(7)</sup>. Systematische Untersuchungen belegen eine starke Korrelation zwischen den Krankheitsentitäten und dem Genotyp bei Gefäßmalformationen <sup>(5, 6, 8)</sup>. Bei unklarer klinischer Zuordnung kann der Nachweis der zugrundeliegenden genetischen Veränderung daher zur Klärung der Diagnose beitragen und gelegentlich auch zur Revision einer Diagnose führen <sup>(4, 9)</sup>. Es ist zu erwarten, dass genetische Kriterien zukünftig auch noch stärker in die Klassifikationssysteme Eingang finden werden <sup>(10)</sup>.

Molekulare Inhibitoren der in der Pathogenese von Gefäßmalformationen involvierten molekularen Signalwege (RAS-MAPK- bzw. PI3K-AKT-mTOR-Signalweg), welche in der klinischen Onkologie bereits im Einsatz sind, werden zunehmend „off-label“ als gezielte molekulare Therapien für Gefäßmalformationen eingesetzt <sup>(2, 11)</sup>. Zulassungen sind in Zukunft zu erwarten. Mit der Möglichkeit des Einsatzes solcher „targeted therapies“ kommt der Sicherung des

zugrundeliegenden genetischen / molekularen Mechanismus eine entscheidende Bedeutung für die patientenindividuelle (personalisierte) Therapie zu.

Systematische Untersuchungen zum praktischen klinischen Nutzen einer genetischen Diagnose im Hinblick auf Diagnosesicherung und Therapieentscheidungen bei Patienten mit Gefäßmalformationen gibt es bisher nicht. Eine größere retrospektive Single-Center-Studie aus dem Jahr 2023 berichtete über eine Revision der Diagnose aufgrund der genetischen Befunde in 8 von 156 Fällen mit einer identifizierten genetischen Ursache (5,1%) <sup>(4)</sup>. In derselben Studie, in der ein verhältnismäßig hoher Anteil von 40% der Patienten eine systemische medikamentöse Therapie hatte, führten die genetischen Ergebnisse bei 25% (17 von 69) zu einer (geplanten oder vollzogenen) Änderung der Therapie und bei 38% (26 von 69) zur (geplanten oder vollzogenen) Einleitung einer Therapie.

Insbesondere bei syndromalen Formen von Gefäßmalformationen oder einem Verdacht auf eine zugrundeliegende syndromale Erkrankung kann der genetischen Abklärung der Diagnose zusätzlich entscheidende Bedeutung für die individuelle Prognose und das Patienten-Management zukommen, da die genaue genetische Zuordnung der Erkrankung Auskunft geben kann über zusätzliche, ggf. noch nicht manifeste Komponenten oder spezielle Risiken / Komplikationen des zugrundeliegenden syndromalen Krankheitsbildes, welche ggf. auch durch entsprechende gezielte Untersuchungen bzw. Maßnahmen adressiert werden müssen <sup>(12)</sup>.

Erbliche Erkrankungen aufgrund von Keimbahnmutationen sind als Ursache von Gefäßmalformationen zwar insgesamt seltener als somatische Mutationsereignisse; die Klärung der Vererbung / Vererbbarkeit ist dann aber von Bedeutung für die genetische Beratung von Patienten und betroffenen Familien. Als Hinweis für eine mögliche erbliche Form von Gefäßmalformationen ist insbesondere das Auftreten ähnlicher Symptome bei mehreren Personen in einer Familie zu werten. Auch ein disseminiertes Befallsmuster ohne regionalen oder segmentalen Bezug (wie z.B. bei M. Osler/HHT) sowie ein generalisierter Befall (z.B. primäre Lymphödeme) sprechen eher für eine Keimbahnmutation. Aber nicht immer sind erbliche Formen von Gefäßmalformationen klinisch eindeutig von sporadischen Fällen aufgrund von somatischen Mutationen zu unterscheiden. Klinische Beispiele für differenzialdiagnostische Schwierigkeiten sind: isolierte kindliche AVM der Lunge oder des Gehirns als Erstmanifestation bei M. Osler/HHT; PTEN-bedingtes SOLAMEN-Syndrom vs. PIK3CA-Related Overgrowth Spektrum (PROS) <sup>(13)</sup>; GNAQ-assoziierte kapilläre Malformationen / Sturge-Weber-Syndrom vs. CM-AVM durch RASA1- oder EPHB4-Keimbahnmutationen <sup>(9)</sup>; RASA1-bedingtes Parkes-Weber-Syndrom vs. segmentales KRAS-Mosaik mit Überwuchs und fast-flow-Malformationen <sup>(14)</sup>. Der Nachweis der ursächlichen genetischen Veränderung in der Keimbahn bzw. im Mosaik klärt in der Regel eindeutig die Möglichkeit der Vererbung. Dies ermöglicht die genetische Beratung betroffener Familien und ggf. eine Untersuchung weiterer Familienmitglieder, wenn es aufgrund des Vererbungsmodus indiziert ist. Daher sollte bei Fragen der Vererbungsmöglichkeit niederschwellig die genetische Untersuchung angeboten werden.

**Hinweis:** Bei genetischen Untersuchungen, die auf den Nachweis konstitutioneller oder erblicher genetischer Merkmale oder Eigenschaften abzielen, sind in Deutschland die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) zu beachten (GenDG) <sup>(15)</sup>. Genetische Untersuchungen auf somatische genetische Eigenschaften, die nur in einer Population klonal expandierter Körperzellen und nicht in den Keimzellen vorkommen (genetisches Mosaik), unterliegen dagegen nicht dem GenDG <sup>(16)</sup>.

**Zukünftiger Forschungs- und Entwicklungsbedarf:** Weitere genetische Grundlagenforschungen müssen in den nächsten Jahren dazu führen, dass die Ursachen und molekulare Pathogenese von Gefäßmalformationen noch vollständiger verstanden werden. In Kohorten mit nach einheitlichen Maßstäben klinisch klassifiziertem Phänotyp müssen die Spektren der mit bestimmten Genotypen assoziierten klinischen Bilder umfassend charakterisiert werden, und tradierte assoziierte Phänotypen müssen ggf. auch reklassifiziert werden, um Genotyp-Phänotyp-Assoziationen zu schärfen und damit die Genotypisierung unterstützend für die Klassifikation nutzen zu können. Die weitere Entwicklung und Vereinheitlichung von Empfehlungen zu Methodik und Qualitätskriterien der genetischen Diagnostik von Gefäßmalformationen sind notwendig. Klinische Studien zu Genotyp-abhängigen gezielten medikamentösen Therapien sind dringend erforderlich, um den Nutzen solcher Behandlungen zu belegen und ggf. Genotyp-bezogene Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren.

## **Literatur**

1. Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* 2021;129(1):155-173. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318145
2. Al-Olabi L, Polubothu S, Dowsett K, et al. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest.* 2018;128(4):1496-1508. doi:10.1172/JCI98589
3. Ten Broek RW, Eijkelenboom A, van der Vleuten CJM, et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of vascular malformations: A study of 319 cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2019;58(8):541-550. doi:10.1002/gcc.22739
4. Li D, Sheppard SE, March ME, et al. Genomic profiling informs diagnoses and treatment in vascular anomalies. *Nat Med.* 2023;29(6):1530-1539. doi:10.1038/s41591-023-02364-x
5. Revencu N, Eijkelenboom A, Bracquemart C, et al. Assessment of gene-disease associations and recommendations for genetic testing for somatic variants in vascular anomalies by VASCERN-VASCA. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):213. doi:10.1186/s13023-024-03196-9
6. Schmidt VF, Kapp FG, Goldann C, et al. Extracranial Vascular Anomalies Driven by RAS/MAPK Variants: Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(8):e033287. doi:10.1161/JAHA.123.033287
7. Horbach SER, Utami AM, Meijer-Jorna LB, et al. Discrepancy between the clinical and histopathologic diagnosis of soft tissue vascular malformations. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):920-929.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.045
8. Stor MLE, Horbach SER, Lokhorst MM, et al. Genetic mutations and phenotype characteristics in peripheral vascular malformations: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2024;38(7):1314-1328. doi:10.1111/jdv.19640



9. Yeom S, Cohen B, Weiss CR, et al. Genetic testing in the evaluation of individuals with clinical diagnosis of atypical Sturge-Weber syndrome. *Am J Med Genet A*. 2023;191(4):983-994. doi:10.1002/ajmg.a.63106
10. Greene AK, Goss JA. Vascular Anomalies: From a Clinicohistologic to a Genetic Framework. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(5):709e-717e. doi:10.1097/PRS.0000000000004294
11. Van Damme A, Seront E, Dekeuleneer V, Boon LM, Vikkula M. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):657-668. doi:10.1007/s40257-020-00528-w
12. Döcker D, Schubach M, Menzel M, et al. Germline PTPN11 and somatic PIK3CA variant in a boy with megalencephaly-capillary malformation syndrome (MCAP)--pure coincidence? *Eur J Hum Genet EJHG*. 2015;23(3):409-412. doi:10.1038/ejhg.2014.118
13. Caux F, Plauchu H, Chibon F, et al. Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome is related to mosaic PTEN nullizygosity. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2007;15(7):767-773. doi:10.1038/sj.ejhg.5201823
14. Schmidt VF, Wieland I, Wohlgemuth WA, Ricke J, Wildgruber M, Zenker M. Mosaic RASopathy due to KRAS variant G12D with segmental overgrowth and associated peripheral vascular malformations. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):3122-3128. doi:10.1002/ajmg.a.62386
15. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). *Bundesgesetzblatt Teil I*. 2009;(50):2529.
16. Rosenau H, Gillesen-Kaesbach G, Felbor U, et al. *Dritter Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission*. Robert Koch-Institut; 2019.



3	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b><i>Vor dem Hintergrund der Komplexität, Seltenheit und Vielgestaltigkeit der Erkrankung und der sich daraus ergebenden Herausforderungen für Diagnostik, nachfolgende Therapie und Nachsorge wird empfohlen, Patienten in interdisziplinären Zentren für Vaskuläre Anomalien vorzustellen, insbesondere im Falle von Arterio-Venösen Malformationen.</i></b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Da die Gefäßmalformationen jedes Organsystem betreffen und in jedem Lebensalter symptomatisch werden können, ist eine interdisziplinäre Therapie zwingend erforderlich (<sup>1, 2, 3, 4</sup>). Die frühzeitige Differentialdiagnose ist für die Betroffenen und ihre Angehörigen von größter Wichtigkeit. Für Diagnose, Therapie, palliative und psychosoziale Betreuung der Patienten ist Interdisziplinarität von herausragender Bedeutung. Dies kann nur von einem engmaschig interagierenden und kommunizierenden Team adäquat geleistet werden. Insbesondere bei Arterio-Venösen Malformationen, die sowohl von der Prognose als auch der Therapie schwerwiegend sein können, ist dies zu beachten, um hier eine dauerhafte Besserung zu erreichen und Komplikationen zu minimieren (<sup>5</sup>).

Die Versorgung von Patienten mit Gefäßmalformationen setzt indikationsbezogene Modelle der Versorgungsorganisation voraus: die Patienten haben eine kongenitale (angeborene), chronische Erkrankung, welche aufgrund des Auftretens in verschiedenen Organsystemen eine interdisziplinäre Therapie voraussetzt. Allerdings sind Diagnostik und Therapie von Gefäßanomalien in keinem Anforderungskatalog zum Erwerb eines spezifischen Facharzttitels vorgesehen. Dadurch sind ausgebildete Spezialisten auf diesem Gebiet selten. Bei der Diagnostik sollten Humangenetiker involviert sein, um zwischen (selteneren) Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen zu differenzieren und im Falle von Keimbahnmutationen eine genetische Beratung anbieten zu können. Mutationsabhängig können auch patientenindividuell Medikamente (targeted therapies) eingesetzt werden, um den Progress der Malformationen zu stoppen oder sogar ihren Regress zu unterstützen. Diese Fortschritte, aber vor allem auch der interdisziplinäre Ansatz, führen zu einer deutlich verbesserten Therapie dieser Patienten (<sup>6</sup>).

Letztlich erfordert die adäquate Therapie der Gefäßmalformationen die Aufhebung der bisher zumeist Fachdisziplin-bezogenen Arbeitsteilung. Eine neue Bündelung der Tätigkeiten, über die Grenzen der einzelnen Facharztbereiche hinaus, bis hin zur Physiotherapie und psychosozialen Betreuung, ist erforderlich. Analog zu Tumorboards sind Arbeitszirkel sinnvoll, in denen jeder einzelne Malformationspatient besprochen wird (Tabelle 1; modifiziert nach <sup>7</sup>). In einem interdisziplinären Zentrum sollten die Möglichkeiten der Diagnostik, der konservativen, medikamentösen und invasiven Therapie, aber auch das Qualitätsmanagement abgebildet werden. Die spezifischen Indikationen sowie der Ablauf der Diagnostik und Therapie sowie die Betreuung des Langzeitverlaufs werden im Rahmen dieser Leitlinie in den jeweiligen Kapiteln dargestellt.

Dieses Kapitel enthält einen Vorschlag, welche Fachdisziplinen bei der Betreuung der Patienten involviert werden sollten (Tabelle 1). Die genaue Zusammensetzung der jeweils individuell

involvierten Disziplinen variiert von Patient zu Patient und von Zentrum zu Zentrum und in Abhängigkeit von der Erkrankung. Durch die Etablierung möglichst zertifizierter Zentren wäre ein deutschlandweites System möglich, in dem jeder Verantwortliche der Einrichtung die Kompetenz zur Diagnostik und Therapie von Gefäßmalformationen aufweist. Diese Kompetenz des Zentrums wird zunächst durch eine Zertifizierung überprüft.

**Tabelle 1:** Fachbereiche in interdisziplinären Zentren für Gefäßmalformationen (modifiziert nach 7)

Diagnostik und Beratung	Nichtinvasive Therapie (konservativ und medikamentös)	Invasive Therapie (interventionell; chirurgisch)	Qualitätsmanagement und Forschung
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiologie</li> <li>- Kinderradiologie</li> <li>- Neuroradiologie</li> <li>- Angiologie</li> <li>- Gefäßchirurgie</li> <li>- Humangenetik</li> <li>- Psycho-/Soziotherapie</li> <li>- Pädiatrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Innere Medizin</li> <li>- Angiologie</li> <li>- Hämostasiologie</li> <li>- Pädiatrie/Pädiatrische Onkologie</li> <li>- Orthopädie</li> <li>- Wundmanagement</li> <li>- Dermatologie</li> <li>- Neurologie</li> <li>- Physiotherapie</li> <li>- Patientenedukation</li> <li>- Psycho-/Soziotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiologie</li> <li>- Neuroradiologie</li> <li>- Gefäßchirurgie</li> <li>- Plastische Chirurgie</li> <li>- HNO</li> <li>- Angiologie</li> <li>- Kinder- und Jugendchirurgie</li> <li>- Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interdisziplinäre Gefäßanomalie Boards</li> <li>- Ambulante und stationäre Versorgung</li> <li>- Verlaufskontrolle</li> <li>- Interdisziplinäre Fallbesprechung</li> <li>- Morbiditäts- &amp; Mortalitäts-Konferenzen</li> <li>- Patientenregister</li> <li>- Klinische Standards</li> </ul>

## **Literatur**

1. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, Taute BM, Rich NM. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):462-471.
2. Evert K, Kühnel T, Weiß KT, Wohlgemuth WA, Vielsmeier V. [Diagnosis and management of vascular malformations : Interdisciplinary teamwork in demand]. *Pathol.* 2019;40(4):422-430. doi:10.1007/s00292-019-0625-0
3. Pang C, Lim CS, Brookes J, Tsui J, Hamilton G. Emerging importance of molecular pathogenesis of vascular malformations in clinical practice and classifications. *Vasc Med Lond Engl.* 2020;25(4):364-377. doi:10.1177/1358863X20918941
4. Carqueja IM, Sousa J, Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2018;37(2):127-142. doi:10.23736/S0392-9590.18.03961-5

5. Narayanan M, Atwal GS, Nakaji P. Multimodality management of cerebral arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol*. 2017;143:85-96. doi:10.1016/B978-0-444-63640-9.00008-4
6. Bouwman FCM, Verhoeven BH, Klein WM, Schultze Kool LJ, de Blaauw I. Congenital Vascular Malformations in Children: From Historical Perspective to a Multidisciplinary Approach in the Modern Era-A Comprehensive Review. *Child Basel Switz*. 2024;11(5):567. doi:10.3390/children11050567
7. Cucuruz B, Koller M, Pfleiderer R, et al. Towards a better treatment of patients with vascular malformations: certified interdisciplinary centers are mandatory. *Z Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2022;168:1-7. doi:10.1016/j.zefq.2021.11.003

## DIAGNOSTIK

4	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Die Basisdiagnostik (Anamnese und körperliche Untersuchung, meist mit Palpation, ggf. Auskultation) stellt die wichtigste diagnostische Grundlage zur Beurteilung von Gefäßmalformationen dar und soll bei jedem Patienten erhoben und dokumentiert werden.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Die Grundsäulen der Basisdiagnostik sind Anamnese, Inspektion und Palpation und sollen in dieser Reihenfolge durchgeführt werden. Für die Durchführung wird die Anwendung einer Checkliste zur Basisdiagnostik empfohlen, um strukturiert die einzelnen Punkte abzufragen und zu dokumentieren (<sup>1</sup>).

Bei der *Allgemeinen Anamnese* erfolgt die Erhebung einer eventuellen familiären (hereditären) Belastung, sonstiger Vorerkrankungen/ Komorbiditäten, bisheriger Medikation, erfolgter bisheriger interventioneller oder operativer Eingriffe, beobachteten Hautveränderungen, oder abgelaufenen entzündlichen Prozessen in ihrer Dynamik.

Bei der *Speziellen Anamnese* wird der zeitliche Verlauf der klinischen Symptome, wie Erstlokalisierung und Ausbreitungsrichtung, Größenzunahme, Beschwerden durch Schwellungen, Funktionseinschränkungen, Schmerzen, Hämatomen, Flüssigkeitsaustritt, entzündlichen Begleiterkrankungen und bereits erfolgter spezifischer Vorbehandlungen abgefragt (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>).

Bei der *Inspektion* wird am entkleideten Patienten die Lokalisation und Ausdehnung, die eventuelle Umfangsdifferenz und Längendifferenz (Hemihyperplasie) an den Extremitäten

beschrieben und die Haut wird hinsichtlich trophischer Störungen, Farbe, Hauttextur, Hautveränderungen wie vertiefte natürliche Hautfalten, Kastenform der Zehen, Syndaktylie,

interdigitale Hautmazeration untersucht (<sup>3</sup>, <sup>4</sup>, <sup>5</sup>). Eine Fotodokumentation wird nach entsprechendem Patienteneinverständnis empfohlen.

Bei der *Palpation* werden die Lymphknoten und die Malformation bezüglich ihrer Größe, Konsistenz, Verschieblichkeit, Härte (weich eindrückbar oder hart solide) und Druckdolenz getastet, ein tastbares Schwirren geprüft (als Hinweis auf einen Arterio-Venösen Shunt), bei vorliegendem Ödem erfolgt die Beurteilung der Ödemkonsistenz, diese reicht von teigig weich, über prall elastisch, derb fibrotisch bis zu hart induriert, sowie durch Fingerdruck die Prüfung der Dellbarkeit („pitting edema“). Auch die Hauttemperatur (erhöht bei fast-flow und selten slow-flow Malformationen), die aktive/passive Gelenkbeweglichkeit und der Pulsstatus werden erfasst.

Die Prüfung der Abhebbarkeit der Haut an der proximalen Phalanx des zweiten und/oder dritten Strahls an den Zehen („Kaposi-Stemmer-“ oder „Stemmer- Zeichen“) (<sup>3</sup>), aber auch an Fingern

beziehungsweise an anderen betroffenen Körperstellen gibt Auskunft über eine Verhärtung des Gewebes.

Am Ende der Untersuchung wird die Dokumentation (Checkliste) und standardisierte Archivierung der erhobenen Befunde empfohlen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit manifestem Lymphödem ist nach weiteren klinischen Zeichen für Gefäßmalformationen zu suchen, ggf. ist eine weitere apparative Diagnostik abzuwägen.<sup>(6, 7, 8)</sup>. Diesbezüglich verweisen wir auf die S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“, AWMF Reg.-Nr. 058-001.

Die typischen Symptome dieser Patienten sind primär Schwellung und Schmerz<sup>(9)</sup>. Häufig sind auch Blutungen und Ulzerationen bei Patienten mit Arterio-Venösen Malformationen (AVM), Gerinnungsstörungen im Sinne einer Lokalisierten Intravasalen Gerinnung bei Patienten mit Venösen Malformationen und infektiöse Komplikationen bei Patienten mit Lymphatischen Malformationen<sup>(10)</sup>. Extremitätenlängendifferenzen treten eher bei „Malformationen kombiniert mit anderen Anomalien“ auf als bei einfachen oder kombinierten Malformationen<sup>(10)</sup>.

Des Weiteren wichtig für die Messung der klinischen Symptome der Patienten zur Erst- und Folgeeinschätzung sowie zur Messung der therapieinduzierten Veränderungen ist die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit spezifischen, validierten Messinstrumenten<sup>(11, 12)</sup>.

## **Literatur**

1. Ure C, Döller W. Extremitätenlymphödem - Diagnosesicherung durch einen diagnostischen Algorithmus. *Z Für Gefäßmedizin*. Published online June 8, 2011. Accessed November 11, 2024.  
<https://www.semanticscholar.org/paper/Extremit%C3%A4tenlymph%C3%B6dem-Diagnosesicherung-durch-einen-Ure-D%C3%B6ller/092253ff4a7692250d767321792518de9b0bae10>
2. Flores T, Bergmeister KD, Staudenherz A, Pieber K, Schrögenderer KF. [Diagnosis, prevention and therapy of lymphedema]. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(15-16):855-868.  
doi:10.1007/s00508-020-01766-y
3. Stemmer R. [A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema]. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 1976;5(3):261-262.
4. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19.
5. Földi M, Földi E. *Lehrbuch Lymphologie*. 7th ed. Elsevier, Urban und Fischer; 2009.

6. Knorz S. Diagnostic imaging procedures in lymphoedema: Basics and state of the art. *Phlebologie*. 2006;35:188-196.
7. Rajebi MR, Chaudry G, Padua HM, et al. Intranodal lymphangiography: feasibility and preliminary experience in children. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2011;22(9):1300-1305. doi:10.1016/j.jvir.2011.05.003
8. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. 2015;166(4):1048-1054.e1-5. doi:10.1016/j.jpeds.2014.12.069
9. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2018;190(9):825-835. doi:10.1055/a-0620-8925
10. Tuleja A, Bernhard S, Hamvas G, et al. Clinical phenotype of adolescent and adult patients with extracranial vascular malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(5):1034-1044.e3. doi:10.1016/j.jvsv.2023.03.012
11. Stor MLE, Lokhorst MM, Horbach SER, Luijten MAJ, Spuls PI, van der Horst CMA. Responsiveness of the condition-specific Outcome measures for VAScular MAIformations (OVAMA) questionnaire to measure symptoms and appearance in patients with vascular malformations. *Br J Dermatol*. 2024;191(5):728-736. doi:10.1093/bjd/ljae213
12. Bouwman FCM, Verhoeven BH, Klein WM, Schultze Kool LJ, de Blaauw I. Congenital Vascular Malformations in Children: From Historical Perspective to a Multidisciplinary Approach in the Modern Era-A Comprehensive Review. *Child Basel Switz*. 2024;11(5):567. doi:10.3390/children11050567

5	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑↑	<b>Zur Beurteilung von Art, Ausdehnung, Schweregrad und Differentialdiagnose sollte bei Zugänglichkeit bei jedem Patienten eine Ultraschalluntersuchung inklusive Duplexsonographie durchgeführt werden.</b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Genauigkeit der Diagnosestellung:</u> Moderat ⊕⊕⊕⊖,  <u>Strahlenbelastung</u> -  <u>Benutzerabhängige Schwankungen</u> -  <u>Nebenwirkungen:</u> Moderat ⊕⊕⊕⊖,	<u>Genauigkeit der Diagnosestellung:</u> Qi et al. 2013, Sangwan et al. 2022.  -  -  <u>Nebenwirkungen:</u> Sangwan et al. 2022.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Bei Zugänglichkeit der vermuteten oder bereits klinisch diagnostizierten vaskulären Malformation sollte bei jedem Patienten eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, einerseits hinsichtlich Art und Ausdehnung der Läsion, andererseits auch hinsichtlich des Vorliegens von Differentialdiagnosen wie etwa soliden Tumoren. Die Sonographie ist hierbei komplementär zu weiteren bildgebenden Verfahren, insbesondere der MRT, anzusehen. Als kostengünstiges Verfahren ohne Strahlenbelastung und meist ohne notwendige Sedierung kann die Sonographie darüber hinaus in der Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Die Sonographie sollte über die B-Bild-Untersuchung (mit Kompressionsmanövern) hinaus auch eine Farbduplexsonographie beinhalten, die als funktionelles Verfahren Hinweise für die Klassifikation einer vaskulären Malformation liefert (slow-flow versus fast-flow) <sup>(1)</sup>. Auf befundabhängig adäquate Geräteeinstellungen (z.B. Sendefrequenz des Schallkopfs in Abhängigkeit der Eindringtiefe; Pulsrepetitionsfrequenz, Farbverstärkung und Wandfilter in Abhängigkeit Flussgeschwindigkeit) ist zu achten <sup>(2)</sup>.

Bei der sonographischen Untersuchung der Extremitäten sollte neben der häufig subkutan und/oder intramuskulär lokalisierten Gefäßmalformation selbst auch das epifasziale Venensystem (z.B. Detektion einer persistierenden Marginalvene) und das tiefe Venensystem (z.B. Agenesie oder Hypoplasie der tiefen Venen, Klappeninsuffizienzen, venöse Aneurysmen) mit untersucht werden <sup>(3)</sup>. Dazu gibt es Evidenz mit moderater Qualität (s. Evidenzbericht, S. 614). Bei Arterio-Venösen Malformationen sind auch die zuführenden arteriellen Gefäße und die abführenden Drainagevenen zu untersuchen. Näherungsweise kann hier bei Patienten mit Arterio-Venösen Malformationen in vielen Fällen durch seitenvergleichende Messungen (z.B. an

den Axillar- oder den Femoralgefäßen) das Shuntvolumen zumindest an den Extremitäten abgeschätzt werden <sup>(2)</sup>.

Weitere sonographische Verfahren (nicht dopplerbasierte Verfahren der Flussdetektion, Elastographie, Kontrastmittelsonographie) können bei entsprechender Expertise und Geräteausstattung ergänzend angewandt werden. Ein potenzieller diagnostischer Zusatznutzen bei Evidenz mit moderater Qualität (Evidenzbericht, S. 614, 639) wurde für die Kontrastmittelsonographie gezeigt <sup>(4, 5)</sup>, die auch für das Monitoring von venösen Malformationen nach perkutaner Sklerosierung hilfreich sein könnte <sup>(6)</sup>.

Eine Echokardiographie kann angezeigt sein in der Beurteilung struktureller kardialer Veränderungen infolge hoher Volumenbelastung bei Arterio-Venösen Malformationen oder im Rahmen einer Rechtsherzbelastung <sup>(2)</sup>. Die kontrastmittelverstärkte Echokardiographie <sup>(7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)</sup> sowie die transkranielle carotideale Dopplersonographie <sup>(11, 16)</sup> sowie eine kontrastmittelunterstützte Ultraschalluntersuchung der Carotiden <sup>(17)</sup> können einen diagnostischen Nutzen in der Erkennung von pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen haben.

## **Literatur**

1. Trop I, Dubois J, Guibaud L, et al. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US. *Radiology*. 1999;212(3):841-845. doi:10.1148/radiology.212.3.r99au11841
2. Schmidt VF, Masthoff M, Czihal M, et al. Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives. *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1):19. doi:10.1186/s40348-021-00132-w
3. Qi HT, Wang XM, Zhang XD, et al. The role of colour Doppler sonography in the diagnosis of lower limb Klippel-Trénaunay syndrome. *Clin Radiol*. 2013;68(7):716-720. doi:10.1016/j.crad.2013.02.004
4. Sangwan A, Goyal A, Kumar A, et al. Contrast enhanced ultrasound for characterization of suspected soft tissue vascular anomalies. *Eur J Radiol*. 2022;153:110370. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110370
5. Teusch VI, Wohlgemuth WA, Piehler AP, Jung EM. Color-coded perfusion analysis of CEUS for pre-interventional diagnosis of microvascularisation in cases of vascular malformations. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;58(1):183-193. doi:10.3233/CH-141878
6. Huf VI, Wohlgemuth WA, Uller W, et al. Contrast-enhanced ultrasound with perfusion analysis in patients with venous malformations before and after percutaneous treatment with ethanol-gel. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;76(2):161-170. doi:10.3233/CH-209215
7. Al-Saleh S, Dragulescu A, Manson D, et al. Utility of contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformation screening in pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr*. 2012;160(6):1039-1043.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.038



8. Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009;10(4):513-518. doi:10.1093/ejechocard/jen317
9. Karam C, Sellier J, Mansencal N, et al. Reliability of contrast echocardiography to rule out pulmonary arteriovenous malformations and avoid CT irradiation in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2015;32(1):42-48. doi:10.1111/echo.12615
10. Kroon S, Van Thor MCJ, Vorselaars VMM, et al. The use of echo density to quantify pulmonary right-to-left shunt in transthoracic contrast echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(10):1190-1196. doi:10.1093/ehjci/jeaa155
11. Manawadu D, Vethanayagam D, Saqur M, Derksen C, Choy J, Khan K. Screening for right-to-left shunts with contrast transcranial Doppler in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke*. 2011;42(5):1473-1474. doi:10.1161/STROKEAHA.110.608224
12. Parra JA, Bueno J, Zarauza J, et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1279-1285. doi:10.1183/09031936.00104309
13. Lim KH, Kim SM, Park SJ, et al. Significance of transesophageal contrast echocardiography with the agitated saline test for diagnosing pulmonary arteriovenous malformations. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:975901. doi:10.3389/fcvm.2022.975901
14. van Gent MWF, Post MC, Luermans JGLM, et al. Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J*. 2009;33(1):85-91. doi:10.1183/09031936.00049008
15. Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, Cohen JH, Faughnan ME. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest*. 2007;132(1):18-23. doi:10.1378/chest.06-2356
16. Kijima Y, Gevorgyan R, McWilliams JP, Miller N, Nouredin N, Tobis JM. Usefulness of Transcranial Doppler for Detecting Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1180-1184. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.061
17. Yanna-Schulze A, Schneider G, Maßmann A, Gräber S, Geithoff UW. Carotid ultrasound for pulmonary arteriovenous malformation screening. *Open Med (Wars)*. 2015;10(1):285-293. doi: 10.1515/med-2015-0040.

6	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b><i>Unter folgenden Umständen ist weiterführende apparative Bildgebung sinnvoll und soll durchgeführt werden: unklare Differentialdiagnose und Tiefenausdehnung, Planung therapeutischer, insbesondere invasiver Maßnahmen, therapeutische Verlaufskontrollen, Verdacht auf Einbeziehung innerer Organe und assoziierte Fehlbildungen.</i></b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Für die diagnostische Aufarbeitung bei Verdacht auf eine vaskuläre Malformation existieren bisher keine validierten Algorithmen oder evidenzbasierten Empfehlungen. Grundsätzlich gilt aber natürlich, dass nicht-invasive Diagnostik vor invasiver Diagnostik erfolgen sollte (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Apparative Bildgebung jenseits des Ultraschalls macht in bestimmten Fällen bei Kindern, je nach Altersstufe, eine Sedierung oder Vollnarkose nötig. Während Säuglinge nach Nahrungsaufnahme für eine bestimmte Zeit im Spontanschlaf untersucht werden können, benötigen Kinder zwischen dem 1. und dem 6. Lebensjahr typischerweise eine Sedierung oder Narkose. Dieser Aspekt ist bei der Planung apparativer Bildgebung zu berücksichtigen. Eine Übersicht über die bildgebenden Modalitäten ist in Tabelle 2 abgebildet.

Während die häufigen vaskulären Malformationen oft durch eine profunde klinische Untersuchung zu diagnostizieren sind, können differentialdiagnostische Zweifel bestehen, die eine weitere Abklärung mittels Bildgebung notwendig machen. Die Tiefenausdehnung vaskulärer Malformation ist insbesondere vor einer anstehenden Therapie von entscheidender Bedeutung (<sup>3,4</sup>). Während rein kutane/subkutane Malformation einer chirurgischen Resektion per se zugänglich sind, limitiert die Ausdehnung nach intramuskulär oft eine chirurgische Resektion, da diese mit einem entsprechenden Verlust an funktionellem Gewebe assoziiert wäre. Ebenfalls muss die Infiltration, sowie räumliche Nähe zu anderen vitalen Strukturen wie großen Leitungsbahnen sowie inneren Organen vor einem geplanten invasiven Eingriff bekannt sein, da diese das Resektionsausmaß und die assoziierten Komplikationen, auch bei rein interventionellen Eingriffen, relevant beeinträchtigt.

Auch für perkutane interventionelle Eingriffen wie Sklerosierungen oder Embolisation ist die Ausdehnung der Malformation von entsprechender Relevanz und muss vor einer Therapie bekannt sein. Die Therapie von intramuskulären Malformationen kann zu ausgedehnten narbigen Veränderungen der Muskulatur führen, die eine entsprechende Muskel- und Sehnenverkürzung zur Folge haben kann, die dann sekundär korrigiert werden müsste. Ebenfalls muss eine Ausdehnung von vaskulären Malformationen nach intraartikulär vor einem minimal-invasiven interventionellen wie auch chirurgischem Eingriff bekannt sein.

Der Befall der inneren Organe durch Gefäßmalformationen ist selten, kann aber entscheidend für die Prognose und Therapie sein. Organbeteiligungen sind insbesondere bei syndromalen Erkrankungen differentialdiagnostisch abzuklären, da diese hier gehäuft auftreten. So sind bei der Hereditären Hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) der Befall von Lunge und Leber von großer Bedeutung, da intraparenchymatöse Shuntverbindungen sowohl zu paradoxen Embolien wie auch zu Minderperfusionen des angrenzenden Parenchyms führen können.

Bei bestimmten syndromalen Erkrankungen ist gleichermaßen eine Bildgebung zum Screening der Neuroachse notwendig, da intrakranielle sowie intraspinale Anomalien hier gehäuft auftreten

können wie z.B. bei der CM-AVM. In einzelnen Fällen wie der Neurofibromatose Typ 1 kann auch eine Ganzkörper MRT Bildgebung notwendig werden, um die mögliche multifokale Ausdehnung der Erkrankung zu erfassen (<sup>5</sup>, <sup>6</sup>). Derartige Bildgebung sollte in der Regel einmalig im Rahmen des initialen diagnostischen Work-Up erfolgen und muss nicht zwingend in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Anders verhält es sich bei syndromalen Erkrankungen, die mit einer erhöhten Inzidenz von malignen Tumoren assoziiert sind. Das PTEN Hamartoma Syndrom beispielsweise ist mit einer erhöhten Inzidenz an Karzinomen der Schilddrüse (<sup>7</sup>), der Mamma (<sup>8</sup>), wie auch der Nieren (<sup>9</sup>) assoziiert, sodass hier dedizierte apparative Bildgebung in festen Abständen erforderlich sein können (<sup>10</sup>).

Für die Differentialindikation der apparativen Bildgebung nach stattgehabter Therapie vaskulärer Malformationen kann aktuell noch keine klare, evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden. Bei initial inkompletter Therapie kann eine apparative Bildgebung notwendig und sinnvoll sein, um noch zu therapierende Areale sicher zu identifizieren, gleiches gilt für die Diagnostik eines klinischen Rezidivs nach initialer Therapie. Eine reine Kontrolle des volumenreduzierenden Effektes der vorausgegangenen Therapie ist nicht zwingend erforderlich, kann aber insbesondere im Studienrahmen sinnvoll sein.

**Tabelle 2.** Bildgebende Modalitäten bei Gefäßmalformationen (modifiziert nach 1, 2, und 4).

Modalität	Spezifika	Kontrastmittel	Indikationen	Kontraindikationen
<b>Duplexsonographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermöglicht Erfassung von Morphologie, Kompressibilität sowie Flussdynamik</li> <li>• Keine Strahlenbelastung</li> <li>• Kostengünstig, gut geeignet für Verlaufskontrollen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Regel nicht erforderlich</li> <li>• In Einzelfällen zur Differentialdiagnostik indiziert</li> <li>• Sonderform: Bubble-Test zur Detektion von pulmonalen AV-Shunts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modalität der ersten Wahl bei Kindern und Erwachsenen zur primären Diagnostik</li> <li>• Modalität der ersten Wahl zur Steuerung minimalinvasiver Therapie wie perkutaner Sklerosierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul>
<b>Magnetresonanztomographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ermöglicht insbesondere unter Einsatz von Kontrastmittel eine präzise Differentialdiagnostik, vor allem in der Abgrenzung Malformation versus vaskuläre/vaskularisierte Tumore</li> <li>• ermöglicht dedizierte Planung von minimalinvasiven Eingriffen sowie offenen Operationen mit präziser Tiefenbestimmung, Perfusionsmessungen sowie anderen funktionellen Parametern</li> <li>• Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren in der überwiegenden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Differentialdiagnostik von Gefäßmalformationen, insbesondere bei gemischten Typen hilfreich</li> <li>• zur reinen Lokalisationsdiagnostik und Bestimmung der Tiefenausdehnung nicht erforderlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differentialdiagnostische Abklärung unklarer duplexsonographischer Befunde</li> <li>• Ergänzende Abklärung insbesondere der Neuroachse bei syndromalen Erkrankungen</li> <li>• Planung von therapeutischen Eingriffen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metallimplantate, Herzschrittmacher sowie andere implantierte ferromagnetische Funktionseinheiten</li> <li>• Kontraindikation für Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz</li> <li>• Allergie auf Kontrastmittel</li> </ul>

	Anzahl der Fälle nur in Allgemeinanästhesie oder Sedierung bei jüngeren Kindern möglich			
<b>Computertomographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der assoziierten Strahlenbelastung als Alternative bei MRT-Kontraindikationen indiziert</li> <li>• Limitierte Indikationen aufgrund fehlender Überlegenheit gegenüber der MRT</li> <li>• Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren in der überwiegenden Anzahl der Fälle nur in Allgemeinanästhesie möglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der überwiegenden Anzahl der Fälle bei vaskulären Malformationen notwendig</li> <li>• Ausnahme: Erfassung der ossären Infiltration/Destruktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AV-Shunts bei HHT/M. Osler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Kontrastmittelallergie</li> </ul>
<b>Konventionelle Radiographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur in Einzelfällen zur Abklärung ossärer Beteiligungen oder syndromalen Erkrankungen indiziert</li> </ul>			
<b>Nuklearmedizinische Verfahren wie Szintigraphie, SPECT, PET</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur in Einzelfällen zu differentialdiagnostischen Abklärungen von Gefäßmalformationen zu vaskulären/vaskularisierten</li> <li>• Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren in der überwiegenden Anzahl der Fälle nur in Allgemeinanästhesie möglich Tumoren indiziert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioaktiver Tracer erforderlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differentialdiagnostische Abklärung</li> <li>• Ossäre Beteiligung bei vaskulärer Malformation</li> </ul>	

## **Literatur**

1. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 2018;190(9):825-835. doi:10.1055/a-0620-8925
2. Schmidt VF, Masthoff M, Czihal M, et al. Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives. *Mol Cell Pediatr.* 2021;8(1):19. doi:10.1186/s40348-021-00132-w
3. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part II): Interventional Therapy of Peripheral Vascular Malformations. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* Published online February 7, 2018. doi:10.1055/s-0044-101266

4. Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, et al. Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations. *Hamostaseologie*. 2022;42(2):131-141. doi:10.1055/a-1728-5686
5. Thakur U, Ramachandran S, Mazal AT, Cheng J, Le L, Chhabra A. Multiparametric whole-body MRI of patients with neurofibromatosis type I: spectrum of imaging findings. *Skeletal Radiol*. Published online August 6, 2024. doi:10.1007/s00256-024-04765-6
6. Kang E, Kim YM, Choi Y, et al. Whole-body MRI evaluation in neurofibromatosis type 1 patients younger than 3 years old and the genetic contribution to disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):24. doi:10.1186/s13023-022-02174-3
7. Drissen MMCM, Vos JR, Netea-Maier RT, Gotthardt M, Hoogerbrugge N. Detection and yield of thyroid cancer surveillance in adults with PTEN hamartoma tumour syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(10):e230009. doi:10.1530/ERC-23-0009
8. Hoxhaj A, Drissen MMCM, Vos JR, Bult P, Mann RM, Hoogerbrugge N. The yield and effectiveness of breast cancer surveillance in women with PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *Cancer*. 2022;128(15):2883-2891. doi:10.1002/cncr.34326
9. Mester JL, Zhou M, Prescott N, Eng C. Papillary renal cell carcinoma is associated with PTEN hamartoma tumor syndrome. *Urology*. 2012;79(5):1187.e1-7. doi:10.1016/j.urology.2011.12.025
10. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J. PTEN hamartoma tumor syndrome in childhood and adolescence-a comprehensive review and presentation of the German pediatric guideline. *Mol Cell Pediatr*. 2022;9(1):3. doi:10.1186/s40348-022-00135-1

## KONSERVATIVE/NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

7	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Die primären Therapieziele bei Gefäßmalformationen als angeborene und chronische Erkrankung sollen die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (psychisch, körperlich und sozial), die Vermeidung von krankheitsbedingten Komplikationen und die möglichst nachhaltige Symptomverbesserung sein.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Die Gefäßmalformationen erfordern als angeborene und chronische Erkrankungen zahlreiche Anpassungsprozesse von den Betroffenen, da neben den körperlichen auch psychische und soziale Belastungen auftreten, die eine Beeinträchtigung in der Bewältigung alltäglicher Aufgaben im familiären, sozialen und beruflichen Kontext verursachen <sup>(1)</sup>.

Somit spielen die notwendigen Behandlungsmaßnahmen und die individuellen Bewältigungsressourcen eine wesentliche Rolle, um eine Verbesserung der Teilhabe am privaten, gesellschaftlichen und beruflichen Leben im kulturellen und sozialen Kontext zu erreichen. In diesem Zusammenhang verfolgt auch die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefa) in ihrer Satzung unter anderem den Zweck, bestimmte Ausprägungen der Gefäßanomalien und der damit verbundenen Syndrome, aus der Tabuzone zu befreien und die Gesellschaft über existente und wirksam erprobte Behandlungsmöglichkeiten im Bereich dieser Erkrankungen zu informieren und zu sensibilisieren <sup>(2)</sup>.

Die Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt die Grundlage für ein umfassendes Verständnis der Patientenbehandlung dar <sup>(3)</sup>.

Die Behandlung folgt auf Basis der ICF-Klassifikation multiprofessionell und interdisziplinär. Dafür sind Screeninginstrumente zur Erhebung der psychischen Belastung, sowie der subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche Symptome verfügbar, die auch zur Erhebung von patient reported outcome measures (proms) und quality of life scales (QoLS) dienen <sup>(4, 5, 6, 7, 8)</sup>.

Aufgrund der Komplexität der Gefäßmalformationen wurden spezifische Fragebögen für Patienten mit Gefäßmalformationen entwickelt <sup>(9, 10, 11)</sup>.

### Literatur

1. Schliehe F. [The ICF classification system--a problem oriented inventory on behalf of the German Society of Rehabilitation Sciences]. *Rehabil.* 2006;45(5):258-271.  
doi:10.1055/s-2006-940105

2. Wohlgemuth WA. Ziele der DiGGefa. Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien. <https://diggefa.de/ziele-der-diggefa.html>
3. Gerdes N, Weis J. Zur Theorie der Rehabilitation. In: Bengel J, Koch U, eds. *Grundlagen Der Rehabilitationswissenschaften: Themen, Strategien Und Methoden Der Rehabilitationsforschung*. Springer Berlin Heidelberg; 2000:41-68. doi:10.1007/978-3-642-57114-5\_3
4. Williams AF, Moffatt CJ, Franks PJ. A phenomenological study of the lived experiences of people with lymphoedema. *Int J Palliat Nurs*. 2004;10(6):279-286. doi:10.12968/ijpn.2004.10.6.13270
5. Flagg F, Melcher M, Döller W. Auch die Seele braucht Bandagen. Was Bringt Klin Psychol Mitbehandlung Von Psych Belasteten Patienten Lymphologischen Rehabil Lymphol Forsch Prax. 2010;14(2):85-89.
6. Burckhardt CS, Anderson KL, Archenholtz B, Hägg O. The Flanagan Quality Of Life Scale: evidence of construct validity. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:59. doi:10.1186/1477-7525-1-59
7. Jäger G, Döller W, Roth R. Quality-of-life and body image impairments in patients with lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(4):193-200.
8. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Teusch V, Hammer S, Wildgruber M, Uller W. Ethanolgel sclerotherapy of venous malformations improves health-related quality-of-life in adults and children - results of a prospective study. *Eur Radiol*. 2017;27(6):2482-2488. doi:10.1007/s00330-016-4603-0
9. Lokhorst MM, Horbach SER, Young-Afat DA, et al. Development of a condition-specific patient-reported outcome measure for measuring symptoms and appearance in vascular malformations: the OVAMA questionnaire. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):797-803. doi:10.1111/bjd.20429
10. Tan J. Getting to the core of peripheral vascular malformations: measuring what matters. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):695-696. doi:10.1111/bjd.20635
11. Horbach SER, van der Horst CM a. M, Blei F, et al. Development of an international core outcome set for peripheral vascular malformations: the OVAMA project. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):473-481. doi:10.1111/bjd.16029

8	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Hinsichtlich der Invasivität von Diagnostik und Therapie soll gemeinsam mit jedem Patienten eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung getroffen werden.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Die Diagnostik einer vaskulären Malformation erfolgt primär klinisch, bildgebende Diagnostik ist nur in primär unklaren Fällen oder zur diagnostischen Bestätigung nötig. Ebenfalls ist eine Labordiagnostik initial nur dann indiziert, wenn differentialdiagnostische Abwägungen getroffen werden müssen oder der Schweregrad einer Krankheitsentität weiter eingeordnet werden muss, beispielweise bei arteriellen Aneurysmen, Aneurysmen des tiefen Venensystems, einer Lokalen Intravasalen Koagulopathie (LIC) bei großen Venösen Malformationen oder dem Kasabach-Merritt Phänomen (KMP) beim Kaposiformen Hämangioendotheliom (KHE) beziehungsweise beim Büschelangioma (tufted angioma) (<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup>).

Insbesondere bei Kindern ist die Invasivität der Diagnostik individuell mit dem Kind und den Eltern abzuwägen. Während Ultraschalluntersuchungen zumindest orientierend in jedem Alter durchgeführt werden können, erfordern die bildgebende Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erfahrungsgemäß zwischen dem 1. und 6. Lebensjahr eine Sedierung oder Vollnarkose (<sup>15, 16</sup>). Hier ist die Abwägung, ob eine bildgebende Diagnostik notwendig ist, besonders sorgsam zu treffen. Inwieweit insbesondere repetitive Narkosen im Kindesalter die Entwicklung beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt, ein Einfluss auf das zentrale Nervensystem ist jedoch klar belegt (<sup>17</sup>). Wenn absehbar ist, dass sich aus dem Ergebnis der Bildgebung zu dem Zeitpunkt keine unmittelbare Therapieindikation ergibt, kann und sollte diese in der Regel auf einen Zeitpunkt nach dem 6. Lebensjahr gelegt werden, wenn die Bildgebung ohne Vollnarkose durchgeführt werden kann. Primär sollte vor der invasiven Diagnostik (Arteriographie oder Phlebographie im Rahmen der Intervention) eine nicht-invasive Diagnostik (z. B. MRT) zur besseren Planung und Verlaufskontrolle erfolgen (<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17</sup>).

## **Literatur**

1. Eng W, Hammill AM, Adams DM. Overgrowth syndromes and new therapies. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150974. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150974
2. Goh BKP, Tan YM, Ong HS, et al. Intra-abdominal and retroperitoneal lymphangiomas in pediatric and adult patients. *World J Surg.* 2005;29(7):837-840. doi:10.1007/s00268-005-7794-0
3. Hoang VT, Nguyen MD, Van HAT, Hoang DT. Review of diagnosis, differential diagnosis, and management of retroperitoneal lymphangioma. *Jpn J Radiol.* 2023;41(3):283-301. doi:10.1007/s11604-022-01356-0



4. Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: single-center experience and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):21. doi:10.1186/s12887-020-02447-5
5. Lopez RN, Day AS. Primary intestinal lymphangiectasia in children: A review. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(11):1719-1723. doi:10.1111/jpc.14837
6. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, et al. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet.* 2017;91(1):14-21. doi:10.1111/cge.12832
7. Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, Nakajima J, Yasunaga H. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(3):1137-1143. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.04.069
8. Nassiri N, Cirillo-Penn NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1667-1676. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.052
9. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2013;32(1):9-36.
10. Shen Y, Su L, Wang D, Fan X. Overview of peripheral arteriovenous malformations: From diagnosis to treatment methods. *J Interv Med.* 2023;6(4):170-175. doi:10.1016/j.jimed.2023.10.006
11. Cao J, Liu J, Zhang X, Wang Z. A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(1):210-218.e3. doi:10.1016/j.jvsv.2022.08.004
12. Scuglia M, Conforti A, Valfrè L, et al. Operative Management of Neonatal Lymphatic Malformations: Lesson Learned From 57 Consecutive Cases. *Front Pediatr.* 2021;9:709223. doi:10.3389/fped.2021.709223
13. Dubois J, Thomas-Chaussé F, Soulez G. Common (Cystic) Lymphatic Malformations: Current Knowledge and Management. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019;22(4):100631. doi:10.1016/j.tvir.2019.100631
14. Laurian C, Bisdorff A, Toni F, Massoni C, Cerceau P, Paraskevas N. Surgical treatment of vulvar venous malformations without preoperative sclerotherapy: Outcomes of 18 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(6):102007. doi:10.1016/j.jogoh.2020.102007
15. Reichl N, Rabl E, Shehu N, et al. Ambulatory sedation for children under 6 years with CHD in MRI and CT. *Cardiol Young.* 2024;34(3). doi:10.1017/S1047951123003207
16. Copeland A, Silver E, Korja R, et al. Infant and Child MRI: A Review of Scanning Procedures. *Front Neurosci.* 2021;15. doi:10.3389/fnins.2021.666020
17. Salaün J, Chagnot A, Cachia A, et al. Consequences of General Anesthesia in Infancy on Behavior and Brain Structure. *Anesth Analg.* 2023;136(2). doi:10.1213/ANE.0000000000006233

9	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b><i>Auch nach invasiven Behandlungen sind konservative Therapiemaßnahmen (Kompressionstherapie, Physikalische Therapie, Medikamentöse Therapie etc.) oft dauerhaft notwendig.</i></b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Konservative Therapieansätze spielen bei der Behandlung von Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen eine wesentliche Rolle. Diese ergibt sich einerseits daraus, dass es sich um chronische Erkrankungen mit einem oft progredienten bzw. rezidivierenden Verlauf - insbesondere bei kombinierten vaskulären Malformationen - handelt <sup>(1)</sup>.

Postinterventionelle und -operative Verläufe können bei diesen Patienten kompliziert werden und benötigen neben der Therapie von Koagulopathien oft spezielle Wunddrainagen und spezialisierte Wundversorgung sowie Kompression zur Erhaltung eines guten Ergebnisses <sup>(2)</sup>. Physikalische bzw. physiotherapeutische Ansätze wie Manuelle Lymphdrainage (MLD) und Komplexe Physikalische Entstauung (KPE) zielen maßgeblich auf die Linderung von Symptomen ab (Ödementstauung, Volumenreduktion, Schmerzlinderung) sowie auf den Funktionserhalt betroffener Körperteile. Ein früher Therapiebeginn insbesondere bei Kindern ist dabei entscheidend für die Verhinderung einer funktionseinschränkenden Fibrosierung bzw. von Kontrakturen <sup>(3, 4, 5)</sup>.

Ein systematischer Review von 2018 identifizierte in 5 Studien insgesamt 101 Patienten mit Klippel-Trénaunay-Syndrom, die mittels Kompressionstherapie behandelt wurden. Neben der Ödemreduktion belegten die eingeschlossenen Untersuchungen auch eine prophylaktische Wirkung gegen oberflächliche und tiefvenöse Thrombenbildung bei guter Verträglichkeit und Fehlen relevanter schwerer Nebenwirkungen. Allerdings bemängelten die Autoren das Fehlen prospektiver Vergleichsstudien mit standardisierten Outcome-Measurement-Instrumenten <sup>(6)</sup>. Kompressionsbehandlung ist auch in Betracht zu ziehen, um im Falle von Gliedmaßen-Amputationen Schwellungen des Stumpfes vorzubeugen <sup>(5)</sup>.

Neben Physiotherapie und physikalischen Methoden besitzt auch die medikamentöse Therapie (Schmerztherapie, antithrombotische Therapie mit niedermolekularem Heparin, mTOR-Inhibition) einen Stellenwert als unterstützendes Element neben chirurgischer bzw. interventioneller Behandlung. Dabei wurde kein negativer Einfluss der mTOR-Inhibition auf die Wundheilung postoperativ bei Patienten mit vaskulären Anomalien festgestellt <sup>(7, 8)</sup>. Untersuchungen an Kindern mit intramuskulären Venösen Malformationen belegten, dass in Fällen mit leichter Symptomatik die konservative Therapie allein die primäre Behandlungsform darstellen kann, ohne das Risiko für schmerzhafte Kontrakturen zu erhöhen <sup>(9)</sup>.

Gerade die Langzeittherapie mit patientenindividueller Kompressionsware bleibt aber bei Zustand nach invasiven Therapiemaßnahmen bei Gefäßmalformationspatienten oft unverzichtbar <sup>(2, 6, 10)</sup>.

## **Literatur**

1. Yun WS, Kim DI, Rho YN, et al. Natural course of venous malformation after conservative treatment. *Surg Today*. 2012;42(10):950-955. doi:10.1007/s00595-012-0185-x
2. Chute C, Stein B, Sylvia MB, Spera E. Perioperative care of the vascular anomaly patient. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(4):233-237. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.07.007
3. Ali K, Dibbs RP, Dougherty C, Iacobas I, Maricevich RS. Treatment Outcomes of Manual Lymphatic Drainage in Pediatric Lymphedema. *Ann Vasc Surg*. 2022;78:263-271. doi:10.1016/j.avsg.2021.06.021
4. Santos FR, Loson V, Coria A, Martínez H. Conservative management of knee arthropathy in a patient with Klippel Trenaunay syndrome. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20200010. doi:10.1590/1677-5449.200010
5. Yahata T, Takeuchi A, Yoshida S, Tsuchiya H. Distinctive features of stump volume change in a fresh lower limb amputee with Parkes-Weber syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206315. doi:10.1136/bcr-2014-206315
6. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*. 2018;33(1):5-13. doi:10.1177/0268355516684694
7. Akbayrak T, Orhan C, Baran E, Kaya S, Coskun G, Varan A. Effects of physiotherapy combined with sirolimus in a patient with vascular malformation: A case report. *Turk J Pediatr*. 2016;58(2):203-207. doi:10.24953/turkjped.2016.02.013
8. Mehl SC, Whitlock RS, Ortega RM, et al. No Association of Sirolimus with Wound Complications in Children With Vascular Anomalies. *J Pediatr Surg*. 2023;58(8):1555-1559. doi:10.1016/j.jpedsurg.2022.11.009
9. Wieck MM, Nowicki D, Schall KA, Zeinati C, Howell LK, Anselmo DM. Management of pediatric intramuscular venous malformations. *J Pediatr Surg*. 2017;52(4):598-601. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.08.019
10. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD000265. doi:10.1002/14651858.CD000265.pub3

10	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<p><b>Im Langzeitverlauf hat die Kompressionstherapie eine große Bedeutung.</b></p> <p><b>Die Kompressionsversorgung sollte patientenindividuell maßangefertigt werden. Aufgrund des Patientenwachstums, Volumenveränderungen, Nachlassens der Kompressionswirkung, sowie aus hygienischen Gründen (Wechsel der Kompressionsware) sollte eine Reevaluation und ggf. Erneuerung innerhalb von 6 Monaten erfolgen.</b></p>	
	Konsensstärke: 22/22 (100 %), eine Enthaltung wegen Befangenheit Starker Konsens	

Bei Gefäßmalformationen kommt es häufig aufgrund der chronisch venösen Insuffizienz oder des begleitenden Lymphödems bei lymphatischer Beteiligung zu einer Schwellneigung der Extremität (<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12</sup>). Als Therapie wird der medizinische Kompressionsstrumpf (MKS; <sup>1, 2, 3</sup>), der phlebologische Kompressionsverband (PKV), der lymphologische Kompressionsverband (LKV; <sup>1, 4, 5</sup>) und die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE; <sup>4, 5, 6</sup>) empfohlen.

Aufgrund der veränderten Anatomie, die die vaskuläre Malformation verursacht, werden patientenindividuell maßangefertigte Kompressionsstrümpfe (MKS; <sup>7</sup>) empfohlen. Falls die lymphatische Komponente, Neuropathien oder Arterio-Venöse Malformationen im Vordergrund sind, sind Flachstrick-MKS zu empfehlen, sonst Rundstrick-MKS (<sup>2, 6</sup>). Eine deutlich verbesserte Rückbildung der vermehrten extrazellulären Matrix bzw. eine Reduktion des alterierten Bindegewebes im Langzeitverlauf und somit auch eine Volumenreduktion bei Lymphödem durch eine gezielte lokale Erhöhung der Stiffness mit Hilfe von nach ärztlicher Hautzeichnung individuell gefertigten speziellen Pelotten in Einstecktaschen wurde durch eine RCT mit relativ hoher Fallzahl nachgewiesen (<sup>6, 8, 9</sup>).

Aufgrund des Patientenwachstums, Volumenveränderungen, Nachlassens der Kompressionswirkung sowie aus hygienischen Gründen (Wechsel der Kompressionsware) sollte eine Reevaluation und ggf. Erneuerung innerhalb von 6 Monaten erfolgen (<sup>6</sup>).

Das Patientenwachstum spielt hier eine große Rolle, da sich diese Leitlinie insbesondere auch auf Kinder und Jugendliche fokussiert. Volumenveränderungen sind aufgrund von Therapieerfolgen gerade hinsichtlich der Volumenreduktion häufig (<sup>1, 2, 3, 4, 5, 10</sup>), leider ist auch eine Volumenzunahme bei Progredienz (<sup>11</sup>) nicht selten. Der MKS sollte täglich gewaschen werden, da Schweiß und Schmutz das Material angreifen (<sup>7</sup>). Da die Betroffenen oft täglich ganztags auf ihre Kompressionsversorgung angewiesen sind, bleibt wenig Zeit zum Trocknen. MKS sollten hinsichtlich ihrer medizinischen Wirksamkeit (Kompressionswirkung) für eine Nutzungsdauer von in der Regel 6 Monaten vorgesehen sein. Diese hängt von der richtigen Handhabung (z. B. bei der Pflege, dem An- und Ausziehen) und der Nutzung der Produkte im gewöhnlichen Umfang ab. Durch berufliche oder krankheitsbedingte Belastungen können aber erhebliche Unterschiede in der Haltbarkeit auftreten. Bei vorzeitigem nutzungs- oder krankheitsbedingtem Verschleiß und bei ausgeprägter Formänderung der Extremität, beziehungsweise des zu komprimierenden Körperteils, kann eine vorzeitige erneute Verordnung eines MKS erforderlich sein. Im Rahmen der Erstversorgung sollte aus hygienischen Gründen

immer eine Zweitverordnung erfolgen (<sup>7</sup>). Bei Kindern sollte die Kompressionskleidung angefertigt werden, da die Wirkung von vorgefertigter Ware hier recht gering ist.

## **Literatur**

1. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*. 2018;33(1):5-13. doi:10.1177/0268355516684694
2. Li Y, Mücke A, Rother U, et al. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. *J Clin Med*. 2023;12(7):2723. doi:10.3390/jcm12072723
3. Yahata T, Takeuchi A, Yoshida S, Tsuchiya H. Distinctive features of stump volume change in a fresh lower limb amputee with Parkes-Weber syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206315. doi:10.1136/bcr-2014-206315
4. Akbayrak T, Orhan C, Baran E, Kaya S, Coskun G, Varan A. Effects of physiotherapy combined with sirolimus in a patient with vascular malformation: A case report. *Turk J Pediatr*. 2016;58(2):203-207. doi:10.24953/turkjped.2016.02.013
5. Santos FR, Loson V, Coria A, Martínez H. Conservative management of knee arthropathy in a patient with Klippel Trenaunay syndrome. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20200010. doi:10.1590/1677-5449.200010
6. Wilting J, Bartkowski R, Baumeister R, et al. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme AWMF Reg.-Nr. 058-001. Published online May 23, 2017. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/058-001L\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/058-001L_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07-abgelaufen.pdf)
7. Rabe E, Földi E, Gerlach H, et al. Medical compression therapy of the extremities with medical compression stockings (MCS), phlebological compression bandages (PCB), and medical adaptive compression systems (MAC) : S2k guideline of the German Phlebology Society (DGP) in cooperation with the following professional associations: DDG, DGA, DGG, GDL, DGL, BVP. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2021;72(Suppl 2):37-50. doi:10.1007/s00105-020-04706-z
8. Dissemmond J, Jockenhöfer F, Miller A, et al. S1-Leitlinie - Dermatosen bei dermalen Lymphostase. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2018;16(4):512-524. doi:10.1111/ddg.13496\_g
9. Noori S, Petereit R, Rindermann J, Jungkunz HW. Reducing lymphostatic fibrosclerosis in different skin layers during CDT: Results of a randomized controlled trial with 88 patients. 2014;18:13-21.
10. Wieck MM, Nowicki D, Schall KA, Zeinati C, Howell LK, Anselmo DM. Management of pediatric intramuscular venous malformations. *J Pediatr Surg*. 2017;52(4):598-601. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.08.019
11. Yun WS, Kim DI, Rho YN, et al. Natural course of venous malformation after conservative treatment. *Surg Today*. 2012;42(10):950-955. doi:10.1007/s00595-012-0185-x

12. Schwahn-Schreiber C, Breu FX, Rabe E, et al. [S1 guideline on intermittent pneumatic compression (IPC)]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 2018;69(8):662-673. doi:10.1007/s00105-018-4219-1

11	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Die konservative Therapie von begleitenden chronischen Phlebo-/ Lymphödemen sollte durch regelmäßige manuelle Lymphdrainage oder intermittierende pneumatische Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und ergänzende Maßnahmen der physikalischen Therapie unterstützt werden.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Für die konservative Behandlung der begleitenden Phlebo-/Lymphödeme ist die Standardtherapie die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie, welche durch die Kombination Hautpflege, manuelle Lymphdrainage, Kompressionsverbände und/oder Kompressionsstrumpfversorgung, Entstauungsgymnastik und Schulung zur Selbsttherapie eine Mobilisation und Reduktion der pathologisch vermehrten interstitiellen Flüssigkeit mit deutlicher Verringerung der Schwellung bewirkt (<sup>1, 2, 3</sup>).

Dadurch kommt es auch zum Rückgang des stauungsbedingten Schwere- und Spannungsgefühls, zur Steigerung der Mobilität und zur Reduktion der Erysipelanfälligkeit (<sup>4</sup>).

Die manuelle Lymphdrainage führt, wahrscheinlich durch einen Dehnungsreiz auf Kutis und Subkutis mit einer Dehnung der Lymphgefäßwände, zu einer konsekutiven Steigerung der Lymphangiomotorik und dadurch erhöhtem Lymphfluß in den Lymphkollektoren (<sup>5, 6</sup>).

Die Kompressionstherapie reduziert auch den erhöhten venösen Druck und die pathologisch erhöhte Ultrafiltration, und führt zur Reduktion der lymphostatischen Fibrose/Fibrosklerose (<sup>7, 8</sup>).

Die unter Kompression durchgeführte entstauende Bewegungstherapie führt durch die zusätzliche Kontraktion der Skelettmuskulatur zu einem interstitiellen Druckanstieg und damit zur Steigerung der Lymphangiomotorik (<sup>9, 10</sup>).

Insbesondere die Verbesserung der Koagulopathie bei Venöser Malformation, die Symptomverbesserung (Druck- und Spannungsgefühl), die Reduktion des Ödems und die Protektionswirkung auf die Haut gegen kleinere Traumata wurden in einem systematischen Review nachgewiesen, wenngleich in retrospektiven Fallserien mit geringer Evidenz (<sup>11</sup>)

In einer einzigen prospektiven Studie zur Kompressionstherapie mit Flachstrickware bei Patienten mit Venösen Malformationen zeigte sich MR-tomographisch eine signifikante Reduktion des Malformationsvolumens, wobei weder die Kompressionsklasse I noch II die Lebensqualität beeinträchtigte, der Effekt der Kompressionsklasse II jedoch signifikant größer war (<sup>12</sup>).

Ergänzende physikalische Therapiemaßnahmen können zum Beispiel Atemtherapie, Aquagymnastik, Tiefenoszillation und die apparative intermittierende pneumatische Kompression (AIK/IPK) sein, sind jedoch nicht systematisch untersucht (<sup>13, 14, 15, 16</sup>).

Fehlende Evidenzlage:

Die systematische Literatursuche zum Thema der konservativen Therapie, die die Patienten im Gegensatz zu invasiven Eingriffen lebenslang begleitet, fördert ebenfalls relevante, methodisch belastbare Studien zutage. Angesichts der überragenden Langzeitbedeutung konservativer, nicht-medikamentöser Therapieverfahren bei diesen chronischen, oft nicht heilbaren Erkrankungen, stellt dies einen relevanten „Weißen Fleck“ in der evidenzbasierten, rationalen und effektiven Versorgung von Patienten mit Gefäßmalformationen dar.

## **Literatur**

1. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19.
2. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2013;32(6):541-574.
3. Yamamoto T, Todo Y, Kaneuchi M, Handa Y, Watanabe K, Yamamoto R. Study of edema reduction patterns during the treatment phase of complex decongestive physiotherapy for extremity lymphedema. *Lymphology*. 2008;41(2):80-86.
4. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ*. 1999;318(7198):1591-1594. doi:10.1136/bmj.318.7198.1591
5. Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, et al. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. *Lymphology*. 1999;32(1):15-21.
6. Harris R, Piller N. Evaluierung der Behandlungseffektivität-objektive Messungen zur Wirkung der Manuellen Lymphdrainage. *Lymphol Forsch Prax*. 2002;6(2):93-96.
7. Noori S, Petereit R, Rindermann J, Jungkunz HW. Reducing lymphostatic fibrosclerosis in different skin layers during CDT: Results of a randomized controlled trial with 88 patients. 2014;18:13-21.
8. Strubel G, Kottmann T, Wörmann P, Waldvogel-Röcker K, Jungkunz H. Kann der lymphologische Kompressionsverband in der Phase II der KPE die lymphostatische Fibrosklerose reduzieren? *Z Für Wundheilung*. 2015;1:15-25.
9. Partsch H. Compression therapy: clinical and experimental evidence. *Ann Vasc Dis*. 2012;5(4):416-422. doi:10.3400/avd.ra.12.00068
10. Mosti GB, Mattaliano V. Simultaneous changes of leg circumference and interface pressure under different compression bandages. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2007;33(4):476-482. doi:10.1016/j.ejvs.2006.11.035
11. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*. 2018;33(1):5-13. doi:10.1177/0268355516684694



12. Li Y, Mücke A, Rother U, et al. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. *J Clin Med*. 2023;12(7):2723. doi:10.3390/jcm12072723
13. Brenke R, Freund R, Stössenreuther R. Adjuvante physikalische Therapie beim Lymphödem sowie bei ausgewählten Begleiterkrankungen am Bewegungsapparat. *Lehrb Lymphol Für Med Masseure Physiother*. 2010;7:507-509.
14. Boisnic S, Branchet MC. Anti-inflammatory and draining effect of the Deep Oscillation® device tested clinically and on a model of human skin maintained in survival condition. *Eur J Dermatol EJD*. 2013;23(1):59-63. doi:10.1684/ejd.2012.1904
15. Zaleska M, Olszewski WL, Jain P, et al. Pressures and timing of intermittent pneumatic compression devices for efficient tissue fluid and lymph flow in limbs with lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2013;11(4):227-232. doi:10.1089/lrb.2013.0016
16. Taradaj J, Rosińczuk J, Dymarek R, Halski T, Schneider W. Comparison of efficacy of the intermittent pneumatic compression with a high- and low-pressure application in reducing the lower limbs phlebolymphedema. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1545-1554. doi:10.2147/TCRM.S92121

## PRIMÄRE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

12	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: B ↑	<i>Insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen von Patienten mit Lymphatischen oder Venösen Malformationen sollte die mTOR-Inhibition mit Sirolimus erwogen werden, da diese einen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und insbesondere das Outcome Schmerz hat. Dabei kommt ein therapeutischer Zieltalspiegel unter dem für die Immunsuppression gewählten Spiegel zum Einsatz.</i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Hammer et al., 2018 (aus Wiegand et al., 2021), Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021, Maruani et al., 2021, Teng et al., 2023.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Freixo et al., 2020, Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021, Maruani et al., 2021, Teng et al., 2023, Wiegand et al., 2022, Wong et al., 2019.	
<u>Volumenreduktion:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Volumenreduktion:</u> Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021, Maruani et al., 2021, Wiegand et al., 2022.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Freixo et al., 2020, Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021, Maruani et al., 2021, Teng et al., 2023, Wiegand et al., 2022, Wong et al., 2019.	
	Konsensstärke: 22/22 (100 %) eine Enthaltung wegen Befangenheit Starker Konsens	

Die Kenntnis der molekulargenetischen Ursachen von Gefäßmalformationen hat in den letzten Jahren zur Etablierung von zielgerichteten medikamentösen Therapien geführt. Die meiste Erfahrung besteht mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus, der insbesondere bei kaposiformen Hämangioendotheliomen sowie bei durch Mutationen im PIK3CA/mTOR-Signalweg ausgelösten Lymphatischen und Venösen Malformationen positive Effekte zeigt (<sup>1, 2</sup>). Hierzu liegen mittlerweile auch zahlreiche Studien von allerdings unterschiedlicher Qualität vor (<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</sup>), welche die Effektivität von Sirolimus bei diesen Krankheitsentitäten belegen. Die Evidenz hierzu wird als niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 69). Zum Einsatz von Sirolimus bei Arterio-Venösen Malformationen, welche durch eine Aktivierung des RAS-Signalweg bedingt sind, liegt deutlich weniger publizierte Literatur vor. Der molekulargenetischen Ursache entsprechend

scheint Sirolimus jedoch keinen wesentlichen Effekt auf den Krankheitsverlauf der Arterio-Venösen Malformation zu haben und wird auch, soweit berichtet, in nur geringerem Ausmaß beobachtet (<sup>5</sup>).

Die Effektivität der niedrig dosierten Sirolimus-Therapie auf Gefäßanomalien ist dabei unterschiedlich. In einem systematischen Review von Freixo et al. 2020 (enthalten 2 RCTs, 2 nichtrandomisierte prospektive Studien und 69 Fallberichte bzw. Fallserien) war die Effektivität am höchsten zur Therapie des Kasabach-Merritt Phänomens bei KHE (bei 95,5% der Patienten Verbesserung), bei Venösen Malformationen (Größenreduktion bei 88,9% der Patienten) und bei Patienten mit Lymphatischen Malformationen (Verbesserung klinische Symptome bei 94,9%).

Sowohl bei Lymphatischen als auch Venösen Malformationen kann Sirolimus positive Effekte haben. Die Patienten profitieren insbesondere von einer Abnahme der mit der slow-flow Malformation assoziierten Schmerzen (z. B. <sup>3, 4, 6</sup>). Hierzu liegt Evidenz mit niedriger Qualität vor (s. Evidenzbericht S. 69).

Lymphatische Malformationen sprechen sehr gut auf eine Therapie mit Sirolimus an (<sup>7, 8</sup>). Kutane Lymphvesikel werden meist kleiner und verschwinden teilweise komplett, ebenso lässt das Nässen bzw. die Lymphorrhoe aus den Vesikeln nach (z.B. <sup>6</sup>). Durch das Ausheilen der Eintrittspforten kann eine Abnahme der Häufigkeit von bakteriellen Infektionen vermutet werden. Bei Lymphatischen Malformationen im Kopf-Hals-Bereich kann unter Sirolimus-Therapie teilweise der Verschluss eines zuvor angelegten Tracheostomas ermöglicht werden (<sup>9</sup>).

Auch bei Venösen Malformationen wird eine Verbesserung des klinischen Zustands beobachtet. Dies spiegelt sich in einer Abnahme der lokalisierten Intravasalen Koagulopathie mit sinkenden D-Dimer-Werten sowie steigendem Fibrinogen wider (<sup>10</sup>). Auch Patienten mit Blue-rubber-bleb-nexus-Syndrom scheinen oft gut auf eine Therapie mit Sirolimus anzusprechen, hier vor allem durch Abnahme der Darmblutungen (<sup>11</sup>). Ein Ansprechen auf Sirolimus-Therapie scheint bei Venösen Malformationen jedoch nicht in der gleichen Regelmäßigkeit aufzutreten wie bei den Lymphatischen Malformationen (<sup>6</sup>).

Auch Patienten mit PIK3CA-assoziiierter Überwucherkrankung können von einer Sirolimus-Therapie profitieren. Auch hier scheinen Areale mit Lymphatischen Malformation am besten anzusprechen. Die Abnahme des lipomatösen Überwuchses fällt jedoch meist eher moderat aus (<sup>12</sup>).

Bei Lymphatischen und Venösen Malformationen sowie PIK3CA-assoziierten Überwucherkrankungen mit entsprechender Krankheitsschwere und einschränkender Symptomatik sollte ein Behandlungsversuch mit Sirolimus interdisziplinär abgewogen werden. Eine Evaluation des Therapieansprechens sollte im Verlauf erfolgen. Bei gutem Ansprechen und fehlenden alternativen Therapieoptionen kann eine dauerhafte, niedrigdosierte Sirolimus-Therapie notwendig sein.

Besondere Beachtung in dieser Indikation muss die Initialdosierung sowie die Dosisfrequenz bei der Aufdosierung insbesondere bei Kindern finden, hierzu existiert eine populationsbasierte, pharmakokinetische Studie (<sup>13</sup>), die jedoch einen mittlerweile unüblich hohen Sirolimus-Talspiegel von bis zu 15 ng/ml anstrebt.

## **Literatur**

1. Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):318-327. doi:10.1016/j.jvs.2019.06.217
2. Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):191. doi:10.1186/s13023-018-0934-z
3. Harbers VEM, Rongen GAPJM, van der Vleuten CJM, et al. Patients with Congenital Low-Flow Vascular Malformation Treated with Low Dose Sirolimus. *Adv Ther*. 2021;38(6):3465-3482. doi:10.1007/s12325-021-01758-y
4. Harbers VEM, Zwerink LGJM, Rongen GA, et al. Clinical differences in sirolimus treatment with low target levels between children and adults with vascular malformations - A nationwide trial. *Clin Transl Sci*. 2023;16(5):781-796. doi:10.1111/cts.13488
5. Ji Y, Chen S, Yang K, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. *J Vasc Surg*. 2021;74(5):1673-1681.e3. doi:10.1016/j.jvs.2021.04.071
6. Maruani A, Tavernier E, Boccara O, et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: The Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(11):1289-1298. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3459
7. Teng JMC, Hammill A, Martini J, Treat J. Sirolimus in the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 2023;21(2):101-110. doi:10.1089/lrb.2021.0103
8. Wiegand S, Dietz A, Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2022;279(8):3801-3810. doi:10.1007/s00405-022-07378-8
9. Holm A, Te Loo M, Schultze Kool L, et al. Efficacy of Sirolimus in Patients Requiring Tracheostomy for Life-Threatening Lymphatic Malformation of the Head and Neck: A Report From the European Reference Network. *Front Pediatr*. 2021;9:697960. doi:10.3389/fped.2021.697960
10. Mack JM, Verkamp B, Richter GT, Nicholas R, Stewart K, Crary SE. Effect of sirolimus on coagulopathy of slow-flow vascular malformations. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27896. doi:10.1002/pbc.27896
11. Wong XL, Phan K, Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(2):152-155. doi:10.1111/jpc.14345
12. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2019;21(5):1189-1198. doi:10.1038/s41436-018-0297-9

13. Fan L, Guo HL, Zhao YT, et al. Population pharmacokinetic study in children with vascular anomalies: body weight as a key variable in predicting the initial dose and dosing frequency of sirolimus. *Front Pharmacol.* 2024;15:1457614. doi:10.3389/fphar.2024.1457614

13	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	<b>Bei Patienten mit schwerwiegender Arterio-Venöser Malformation, bei denen eine invasive Therapie nicht möglich oder nicht erfolgreich war, kann nach Konsultation an einem interdisziplinären Zentrum eine Therapie mit Trametinib erwogen werden.</b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖  <u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖  <u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖  <u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Boon et al., 2022, Chowers et al., 2022, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020.  <u>Klinische Verbesserung:</u> Boon et al., 2022, Chowers et al., 2022, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Lekwuttikarn et al., 2019.  <u>Volumenreduktion:</u> Boon et al., 2022, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Lekwuttikarn et al., 2019.  <u>Nebenwirkungen:</u> Boon et al., 2022, Chowers et al., 2022, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Lekwuttikarn et al., 2019.	
	Konsensstärke: 22/22 (100 %) eine Enthaltung wegen Befangenheit Starker Konsens	

Arterio-Venöse Malformationen stellen je nach Lokalisation und Ausdehnung schwere chronische Erkrankungen dar, deren Verlauf durch interventionell-radiologische und chirurgische Maßnahmen zum Teil nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Durch eine bessere Kenntnis der molekulargenetischen Grundlagen dieser Erkrankungen (Überaktivierung des RAS-MAP-Kinase ERK Signalwegs) sind entsprechende Therapieversuche einer zielgerichteten Therapie in der Literatur veröffentlicht worden, sowohl bei Arterio-Venösen Malformationen (<sup>1, 2</sup>) als auch bei kaposiformer Lymphangiomatose auf dem Boden einer RAS-Signalweg-Mutation (<sup>3, 4</sup>).

Auch wenn keine höherwertigen klinischen Studien zum Einsatz von MEK-Inhibitoren bei vaskulären Malformationen vorliegen, wurden bislang Einzelfälle einer erfolgreichen Therapie, vor allem mit Trametinib, publiziert (<sup>2, 4, 5</sup>). Hierzu liegt Evidenz mit sehr niedriger Qualität vor (s. Evidenzbericht, S. 105-106). Bemerkenswert ist, dass es sich bei den berichteten Patienten teilweise um sehr schwere Krankheitsausprägungen handelt, die Patienten neigten z.B. zu rezidivierenden lebensbedrohlichen Blutungen aus der Arterio-Venösen Malformation und konnten mittels Embolisation und/oder Resektion nicht ausreichend behandelt werden. Trotz therapierefraktärer Situation zeigt sich unter MEK-Inhibition teilweise ein relevantes Ansprechen (<sup>5</sup>). Gleichzeitig ist aus der onkologischen Behandlung mit MEK-Inhibitoren (z.B. bei Patienten mit Malignem Melanom oder cerebralem Gliom) ein breites Spektrum an Nebenwirkungen bekannt,

führend sind hier vor allem kutane Nebenwirkungen wie Follikulitis, Paronychie und Erysipel, es kann aber auch zu ophthalmologischen, kardiologischen und hämostaseologischen Nebenwirkungen kommen, die teilweise schwer sind (z.B. Retinaablösung, eingeschränkte Ejektionsfraktion, Thrombosen/Blutungen<sup>6</sup>). Diese möglichen Nebenwirkungen sind vor einer Therapie mit MEK-Inhibitoren (z.B. Trametinib) je nach der Schwere der Erkrankung gegenüber alternativen Therapieoptionen abzuwägen.

Bei entsprechender Krankheitsschwere und fehlenden anderen Therapieoptionen kann jedoch trotz fehlender aussagekräftiger Studien ein Therapieversuch mit einer zielgerichteten Therapie, z.B. Trametinib angestrebt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen eine genetische Ursache im Sinne einer aktivierenden Mutation im RAS-MAPK-ERK Signalweg identifiziert werden konnte. Bei 2 erwachsenen Patienten mit schweren *KRAS* G12C-mutierten Arterio-Venösen Malformationen wurde durch den MEK-Inhibitor Sotorasib (spezifischer *KRAS* G12C Inhibitor) eine schnelle Reduktion der Symptome sowie der Größe der Arterio-Venösen Malformationen berichtet (<sup>7</sup>).

Des Weiteren ist ein Therapieversuch nicht nur bei Patienten mit schwerwiegenden Arterio-Venösen Malformationen zu erwägen, sondern auch bei Patienten mit komplexen lymphatischen Anomalien mit Mutationsnachweis (<sup>3</sup>, <sup>4</sup>); die genetischen Ursachen komplexer lymphatischer Anomalien sind bisher jedoch weniger klar verstanden.

Bei Patienten mit schwerwiegender Arterio-Venösen Malformation kann zudem eine Therapie mit Thalidomid erwogen werden, auch bei Patienten, bei denen die genetische Ursache nicht bekannt ist. Eine Thalidomid-Therapie führte in einer Fallserie zu einem guten Ansprechen bei Patienten mit Arterio-Venöser Malformation (<sup>8</sup>). Weitere Daten zu dem Einsatz von Thalidomid bei Arterio-Venösen Malformationen liegen jedoch bislang nicht vor und es ist auf Grund der Teratogenität eine besondere Sorgfalt bei der Aufklärung insbesondere bei Patienten im zeugungsfähigen Alter notwendig. Hinzu kommt, dass die Thalidomid-Therapie häufig aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (insbesondere peripherer Neuropathien) beendet wird (<sup>8</sup>, <sup>9</sup>).

Eine vergleichende Einschätzung der Effektivität von Thalidomid und Trametinib ist bisher nicht möglich, weder was die Effektivität noch die Toxizität anbelangt, so dass weitere Studien notwendig sind.

Forschungsbedarf:

Angeichts der Erkrankungsschwere und des sehr häufigen Progresses der Patienten mit Arterio-Venösen Malformationen ist hier ein besonderer Forschungsbedarf zu identifizieren. Die neuen Erkenntnisse aus der Molekularpathologie und Genetik legen hier die Wirksamkeit besonderer, patientenindividueller targeted-therapy Ansätze nahe. Diese könnten potentiell helfen, besonders auch invasiv nicht beherrschbare Krankheitsverläufe zu behandeln, sind jedoch auch mit relevanten Nebenwirkungen versehen. Hier sind prospektive Studien zur Risiko-Nutzen Abwägung und Differentialindikation dringend notwendig.

## **Literatur**

1. Lekwuttikarn R, Lim YH, Admani S, Choate KA, Teng JMC. Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. *JAMA Dermatol.* 2019;155(2):256-257. doi:10.1001/jamadermatol.2018.4653
2. Edwards EA, Phelps AS, Cooke D, et al. Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype-Targeted Therapy. *Pediatrics.* 2020;146(3):e20193206. doi:10.1542/peds.2019-3206
3. Foster JB, Li D, March ME, et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. *EMBO Mol Med.* 2020;12(10):e12324. doi:10.15252/emmm.202012324
4. Chowers G, Abebe-Campino G, Golan H, et al. Treatment of severe Kaposiform lymphangiomatosis positive for NRAS mutation by MEK inhibition. *Pediatr Res.* 2023;94(6):1911-1915. doi:10.1038/s41390-022-01986-0
5. Kapp FG, Bazgir F, Mahammadzade N, et al. Somatic RIT1 delins in arteriovenous malformations hyperactivate RAS-MAPK signaling amenable to MEK inhibition. *Angiogenesis.* Published online July 5, 2024. doi:10.1007/s10456-024-09934-8
6. Habibi MA, Mirjani MS, Ahmadvand MH, Delbari P, Alasti O. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib in patients with glioma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(5):639-656. doi:10.1007/s00228-024-03635-3
7. Fraissenon A, Bayard C, Morin G, et al. Sotorasib for Vascular Malformations Associated with KRAS G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2024;391(4):334-342. doi:10.1056/NEJMoa2309160
8. Boon LM, Dekeuleneer V, Coulie J, et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1(6):562-567. doi:10.1038/s44161-022-00080-2
9. Hosman A, Westermann CJJ, Snijder R, Disch F, Mummery CL, Mager JJ. Follow-up of Thalidomide treatment in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Rhinology.* 2015;53(4):340-344. doi:10.4193/Rhino14.289



## ANTIKOAGULATION

14	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<b><i>Antikoagulation sollte bei Patienten mit ausgedehnten Venösen Malformationen vor allem der unteren Extremitäten zur Vermeidung von Thrombosen und Lungenembolien sowie Verbrauchskoagulopathien unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos erwogen werden.</i></b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Binet et al., 2018, Liu et al., 2022, Mack et al., 2018, Vandenbriele et al., 2014.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Binet et al., 2018, Liu et al., 2022, Mack et al., 2018, Mehta et al., 2017, 2022, Vandenbriele et al., 2014, Yamada et al., 2021 und Yasumoto et al., 2017.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Volumenreduktion:</u> Liu et al., 2022, Nguyen et al., 2014, Serrano et al., 2022.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Binet et al. 2018, Cha & Hong, 2022, Liu et al., 2022.	

Venöse Malformationen können, insbesondere bei großvolumiger Ausprägung, mit chronischen Koagulopathien assoziiert sein (<sup>1</sup>). Durch die Stase des Blutes in den meistens ektatischen, oft schwammartigen Gefäßkonvoluten kommt es zu einer persistierenden lokalisierten Gerinnungsaktivierung (lokalisierte intravasale Koagulopathie, LIC) mit Ausbildung von akuten und chronischen Thromben, oft im Verlauf kalzifizierend zu Phlebolithen, die zu Schmerzen und Schwellung führen können. Betroffene Patienten zeigen im Rahmen dieser lokalen Verbrauchskoagulopathie häufig laborchemisch deutlich erhöhte D-Dimer-Werte und im fortgeschrittenen Fall auch erniedrigte Fibrinogen-Werte (<sup>2, 3, 4, 5</sup>). Die Thrombozyten bleiben dabei im Gegensatz zum Kaposiformen Hämangioendotheliom (KHE)-assoziierten Kasabach-Merritt Phänomen meist im Normbereich, sinken bei deutlich erniedrigtem Fibrinogen dann letztlich aber auch. In seltenen Fällen, vor allem nach Traumata oder invasiven Prozeduren bei großen Venösen Malformationen, kann die lokalisierte intravasale Koagulopathie (LIC) auch in eine lebensbedrohliche disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIC) umschlagen. Perioperativ kann dies mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (<sup>6</sup>). Bei pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen kann es zudem zu Embolien kommen (<sup>7</sup>).

In welcher Weise die LIC bei betroffenen Patienten mit einem erhöhten Risiko für systemische, thrombembolische Ereignisse assoziiert sein kann, ist bisher nicht eindeutig oder nur in Fallberichten und kleineren Fallserien erfasst. Das Auftreten venöser thrombembolischer

Ereignisse (VTE) wie Lungenarterienembolien wird bei kleineren Venösen Malformationen, vor allem im Gesichts- und Halsbereich, als gering angesehen (<sup>8, 9</sup>) und ist vor allem im Zusammenhang eines syndromalen Auftretens Venöser Malformationen, z.B. im Rahmen eines Klippel-Trenaunay-Syndroms, eines PIK3CA-related overgrowth syndrome (PROS) oder eines Proteus Syndroms (<sup>10</sup>) also bei gleichzeitigem Vorkommen aberranter, ektatischer Venen insbesondere der unteren Extremitäten, beschrieben (<sup>11, 12, 13, 14</sup>). In einer Studie mit 46 Patienten mit slow-flow Malformationen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für VTE, wenn die Oberfläche der Malformation  $\geq 10 \text{ cm}^2$  betrug, wenn tastbare Phlebolithen vorhanden waren oder wenn die D-Dimer-Werte  $>500 \text{ mg/ml}$  waren (<sup>15</sup>).

Eine längerfristige Antikoagulation zur Behandlung einer LIC (und somit zur Prävention von VTE) wurde in kleineren Kohorten oder einzelnen Fallstudien evaluiert. Dabei kamen verschiedene Antikoagulantien zur Anwendung (<sup>2</sup>) (s. Evidenzbericht, S. 178). Als Alternative zu niedermolekularem Heparin wurden vor allem direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) eingesetzt. In einer Studie mit 19 Patienten mit Venösen Malformationen und LIC führte die Behandlung mit Dabigatran über einen längeren Zeitraum bei allen Patienten zu einer Schmerzreduktion, 18 Patienten zeigten eine Verbesserung ihrer D-Dimer- und Fibrinogen-Werte, es kam im Beobachtungszeitraum nicht zu einer VTE. In dieser Kohorte ergaben sich keine Blutungskomplikationen (<sup>16</sup>) (s. Evidenzbericht, S. 199). Ähnliche Ergebnisse waren in einer Studie mit 4 Patienten und in einer Fallbeschreibung unter Rivaroxaban zu verzeichnen (<sup>17, 7</sup>) (s. Evidenzbericht, S. 193, 198). Insgesamt scheint das Blutungsrisiko bei den jungen Patienten mit meist fehlenden Komorbiditäten gering zu sein, bei jedoch sehr kleinen Fallzahlen in den verfügbaren Studien.

Standardisierte Angaben zu Auswahl, Dosierung und Dauer der Antikoagulation sind der aktuellen Literatur nicht zu entnehmen. Während in der akuten Phase vor allem niedermolekulare Heparine in therapeutischer gewichtsadaptierter Dosierung eingesetzt werden, sind für eine Erhaltungstherapie niedermolekulare Heparine oder DOAKs in Prophylaxedosierung möglicherweise ausreichend.

Zusammenfassend sollte unter strenger individueller Nutzen-Risiko Abwägung, insbesondere hinsichtlich potenzieller Blutungskomplikationen, bei Patienten mit ausgeprägten Venösen Malformationen und LIC (vor allem bei assoziierter D-Dimer-Erhöhung) eine Antikoagulation erwogen werden. Das Vorkommen aberranter, ektatischer Venen der unteren Extremitäten kann ein zusätzliches Risiko für VTE darstellen. Das Hinzuziehen hämostaseologischer Expertise sowie die Überwachung der D-Dimere und Fibrinogen-Werte sind dabei sinnvoll. Die Evidenz ist allerdings bisher gering und sollte in größeren, prospektiven Studien erhärtet werden.

## **Literatur**

1. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(5):556-560. doi:10.1111/pde.12373
2. Binet Q, Lambert C, Hermans C. Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations. *Thromb Res.* 2018;168:114-120. doi:10.1016/j.thromres.2018.06.013

3. Serrano F, Bisdorff-Bresson A, Sroussi J, et al. Giant intrahepatic venous malformation with localized intravascular coagulopathy. Follow-up and treatment during pregnancy. *J Med Vasc.* 2020;45(6). doi:10.1016/j.jdmv.2020.10.121
4. Yamada S, Arahata M, Morishita E, Asakura H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. *Ann Vasc Dis.* 2021;14(3):252-255. doi:10.3400/avd.cr.20-00148
5. Yasumoto A, Ishiura R, Narushima M, Yatomi Y. Successful treatment with dabigatran for consumptive coagulopathy associated with extensive vascular malformations. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2017;28(8). doi:10.1097/MBC.0000000000000666
6. Asnake ZT, Fishman TJ, Sun L, Salabei JK. Recurrent Venous Thromboembolism in a Patient with Klippel-Trenaunay Syndrome Despite Adequate Anticoagulation with Warfarin. *Cureus.* 2020;12(4):e7576. doi:10.7759/cureus.7576
7. Cha J, Hong J. Concurrent pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary embolism causing stroke: a therapeutic dilemma. *CVIR Endovasc.* 2022;5(1). doi:10.1186/s42155-021-00282-y
8. Dharmarajan H, McCoy JL, Jabbour N, et al. Peri-procedural Anticoagulation in Patients with Head and Neck Versus Extremity Venous Malformations. *The Laryngoscope.* 2021;131(5):1163-1167. doi:10.1002/lary.29123
9. Swerdlin RF, Briones MA, Gill AE, Hawkins CM. Coagulopathy and related complications following sclerotherapy of congenital venous malformations. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(5):e29610. doi:10.1002/pbc.29610
10. Keppler-Noreuil KM, Lozier JN, Sapp JC, Biesecker LG. Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2359-2365. doi:10.1002/ajmg.a.38311
11. Mehta V, Bhatia K, Dave AM, Depew ZS. A 39-Year-Old Pregnant Woman with Pulmonary Emboli on Long Term Anticoagulation. *Cureus.* 2017;9(6):e1356. doi:10.7759/cureus.1356
12. Zwerink LGJM, Te Loo DMWM, Praster R, Verhoeven BH, van der Vleuten CJM. Aberrant venous anatomy as a risk factor for thromboembolic events in patients with Klippel-Trénaunay syndrome: Case-control study within a cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1470-1472. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.019
13. Crary SE, Mack JM. Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(3):102402. doi:10.1016/j.rpth.2024.102402
14. Sepúlveda P, Zavala A, Zúñiga P. Factors associated with thrombotic complications in pediatric patients with vascular malformations. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):400-404. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.10.048
15. Liu H, Hu L, Yang X, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(2):397-403.e1. doi:10.1016/j.jvsv.2022.09.015

16. Mack JM, Richter GT, Crary SE. Effectiveness and Safety of Treatment with Direct Oral Anticoagulant Rivaroxaban in Patients with Slow-Flow Vascular Malformations: A Case Series. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(3):278-281. doi:10.1089/lrb.2017.0029
17. Vandenbriele C, Vanassche T, Peetermans M, Verhamme P, Peerlinck K. Rivaroxaban for the treatment of consumptive coagulopathy associated with a vascular malformation. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(1):121-123. doi:10.1007/s11239-013-1024-7

15	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	<b><i>Eine vorübergehende Antikoagulation kann bei symptomatischen Venösen Malformationen erwogen werden, da sie einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, insbesondere Schmerzreduktion haben kann.</i></b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Binet et al., 2018, Liu et al., 2022, Mack et al., 2018, Nguyen et al., 2014, Serrano et al., 2022, Vandenbriele et al., 2014.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Asnake et al., 2020, Binet et al., 2018, Cha & Hong, 2022, Liu et al., 2022, Mack et al., 2018, Mehta et al., 2017, Ndzengue et al., 2012, Nguyen et al., 2014, Yamada et al., 2021, Yasumoto et al., 2017.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Volumenreduktion:</u> Liu et al., 2022, Nguyen et al., 2014, Serrano et al., 2022.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Binet et al. 2018, Cha & Hong, 2022, Liu et al., 2022, Nguyen et al., 2014.	
	Konsensstärke: 22/23 (95,3 %) Starker Konsens	

Bei Venösen Malformationen kann es durch die Stase des Blutes in den ektatischen Gefäßkonvoluten zur lokalisierten Gerinnungsaktivierung (lokalisierte intravasale Koagulopathie, LIC) mit Ausbildung von Thromben und Phlebolithen kommen, die zu akuten Schmerzen und Schwellung führen können. Dies kann die Lebensqualität der Patienten einschränken. Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen und im Analogieschluss zur Behandlung der oberflächlichen Venenthrombosen (Thrombophlebitis) könnte eine Antikoagulation einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, insbesondere auf den Schmerz haben (<sup>1, 2, 3, 4</sup>). Bei pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen kann es zu Embolien kommen, die Notwendigkeit einer Antikoagulation ist dann zu diskutieren (<sup>5</sup>).

Bei Patienten mit Venösen Malformationen wurden entsprechende therapeutische Effekte durch Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin, direkten oralen Antikoagulanzen oder Vitamin K Antagonisten in mehreren Einzelfallberichten (<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup>) und retrospektiv analysierten Fallserien (<sup>11, 12, 13, 14</sup>) sowie durch Thrombozytenfunktionshemmung in einer retrospektiven Kohortenstudie (<sup>15</sup>) beschrieben. Insgesamt ist die Evidenz hierfür anekdotisch und von geringer Qualität (s. Evidenzbericht, S. 193). Effekte auf Schmerz und Lebensqualität wurden meist nur deskriptiv angegeben ohne Anwendung quantifizierbarer Tools zur Schmerz- und Lebensqualitätsevaluation. Bei Schwangerschaft sollte eine eventuell notwendige Antikoagulation nicht mit DOAKs erfolgen.

3 Patientinnen mit Venöser Malformation und LIC wurden nach Vorbehandlung mit niedermolekularem Heparin bzw. Vitamin K Antagonisten über 2 bis 4 Jahre mit Dabigatran (75 bzw. 110 mg/bid) behandelt und berichten subjektiv von symptomatischer Besserung von Schmerz, Schwellung und Schweregefühl (<sup>11</sup>). Nach einer retrospektiven Analyse von 4 Patienten mit Venöser Malformation und LIC beschreiben Mack et al. (<sup>12</sup>) eine subjektive Besserung von Schmerzen und Parameter der Gerinnungsaktivierung unter Rivaroxaban 10 mg täglich. Liu et al. (<sup>13</sup>) sammelten retrospektiv Daten von 19 Patienten, die in einem 2-Jahreszeitraum mit Dabigatran in einer Dosierung von 110 mg bid bei Erwachsenen und 55 mg bid bei Kindern bei symptomatischer Venöser Malformation behandelt wurden. Der mittlere Schmerzscore erhoben mittels einer visuellen Analogskala verringerte sich von 6,5 auf 1,3. Alle Patienten berichteten von einer Verbesserung. Keiner berichtete von einer Größenabnahme. Eine funktionelle Besserung beschrieben 7 Patienten. Ein Patient berichtete von gastrointestinalen Nebenwirkungen, sonst war die Behandlung gut verträglich. In einer retrospektiven Studie von 29 Patienten, die bei Venöser Malformation und LIC zwischen 2013 und 2023 mit Dabigatran, Apixaban oder Rivaroxaban in unterschiedlichen Dosierungen behandelt wurden, beschreiben Langeaux et al. (<sup>14</sup>) eine subjektive Verbesserung von Schmerz bei 85 % der Patienten. Als Nebenwirkung traten bei 37 % meist kleinere Blutungen wie Epistaxis, Gingivablutung, Hämaturie, Menorrhagie und Hämatochezie (bei vorbestehender colorectaler Venöser Malformation) auf.

Diese Fallserien werden unterstützt durch eine Reihe von Fallberichten, welche klinische Verläufe unter verschiedensten Antikoagulanzen (niedermolekulares Heparin, Vitamin K Antagonisten, direkte orale Antikoagulanzen) berichten mit durchwegs positivem klinischem Ergebnis bei jedoch hohem Risiko eines Selection Bias (<sup>6, 7, 8, 9, 10</sup>).

Somit kann zusammenfassend eine Antikoagulation in meist prophylaktischer Dosierung, bei Nichtansprechen auch in therapeutischer Dosierung, bei Patienten mit vorwiegend durch Schmerz symptomatischen Venösen Malformationen einen therapeutischen Nutzen haben bei niedriger Nebenwirkungsrate. Über die Dauer der Antikoagulation kann aufgrund der Datenlage keine feste Empfehlung gegeben werden. In der Regel wird die Antikoagulation bis zur Schmerzfreiheit durchgeführt oder in Analogie zur Behandlung der oberflächlichen Venenthrombose für 45 Tage (<sup>16, 17</sup>).

Zur Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern liegt lediglich eine retrospektive Fallserie vor, bei der 29 Kindern zwischen 1 und 17 Jahren mit Venöser Malformation niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (5-10 mg/kg/Tag) zur Therapie empfohlen wurde, 22 nahmen dies ein. Diese wurden retrospektiv zur klinischen Wirkung mittels Fragebögen befragt. 77 % berichteten von einem klinischen Benefit mit Verringerung von Schmerz und Schwellung, wobei diese Effekte nicht quantifiziert waren (<sup>15</sup>). Nebenwirkungen traten bei 6 Kindern auf. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit und Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure fehlen. Aufgrund der hauptsächlichen hämostaseologischen Wirksamkeit der ASS in der Thrombozytenfunktionshemmung ist die Wirksamkeit auf die mit Venösen Malformationen assoziierte LIC aus pathophysiologischer Sicht zu diskutieren. Insbesondere liegen auch keine Daten zum Risiko der Entwicklung eines Reye-Syndroms unter Acetylsalicylsäure bei Kindern mit Venöser Malformation vor. Somit kann keine Empfehlung zum Einsatz einer Thrombozytenfunktionshemmung gegeben werden.

## **Literatur**

1. Cray SE, Mack JM. Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(3):102402. doi:10.1016/j.rpth.2024.102402
2. Asnake Z, Fishman T, Sun L, Salabei J. Recurrent Venous Thromboembolism in a Patient with Klippel-Trenaunay Syndrome Despite Adequate Anticoagulation with Warfarin. *Cureus.* 2020;12(4). doi:10.7759/cureus.7576
3. Mehta V, Bhatia K, Dave A, Depew Z. A 39-Year-Old Pregnant Woman with Pulmonary Emboli on Long Term Anticoagulation. *Cureus.* 2017;9(6). doi:10.7759/cureus.1356
4. Ndzenge A, Rafal R, Balmir S, Rai D, Jaffe E. Klippel-trenaunay syndrome: an often overlooked risk factor for venous thromboembolic disease. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2012;21(4). doi:10.1055/s-0032-1328969
5. Cha J, Hong J. Concurrent pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary embolism causing stroke: a therapeutic dilemma. *CVIR Endovasc.* 2022;5(1). doi:10.1186/s42155-021-00282-y
6. Serrano F, Bisdorff-Bresson A, Sroussi J, et al. Giant intrahepatic venous malformation with localized intravascular coagulopathy. Follow-up and treatment during pregnancy. *J Med Vasc.* 2020;45(6):309-315. doi:10.1016/j.jdmv.2020.10.121
7. Vandenbriele C, Vanassche T, Peetermans M, Verhamme P, Peerlinck K. Rivaroxaban for the treatment of consumptive coagulopathy associated with a vascular malformation. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(1):121-123. doi:10.1007/s11239-013-1024-7
8. Yasumoto A, Ishiura R, Narushima M, Yatomi Y. Successful treatment with dabigatran for consumptive coagulopathy associated with extensive vascular malformations. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* 2017;28(8):670-674. doi:10.1097/MBC.0000000000000666
9. Yamada S, Arahata M, Morishita E, Asakura H. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. *Ann Vasc Dis.* 2021;14(3):252-255. doi:10.3400/avd.cr.20-00148
10. Oo HP, Pasricha SR, Thompson B, Winship I, Scardamaglia L. Rivaroxaban in the treatment of TEK-related venous malformation. *Australas J Dermatol.* 2022;63(3):e255-e258. doi:10.1111/ajd.13856
11. Binet Q, Lambert C, Hermans C. Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations. *Thromb Res.* 2018;168:114-120. doi:10.1016/j.thromres.2018.06.013
12. Mack JM, Richter GT, Cray SE. Effectiveness and Safety of Treatment with Direct Oral Anticoagulant Rivaroxaban in Patients with Slow-Flow Vascular Malformations: A Case Series. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(3):278-281. doi:10.1089/lrb.2017.0029
13. Liu H, Hu L, Yang X, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(2):397-403.e1. doi:10.1016/j.jvsv.2022.09.015

14. Lagneaux E, Boon LM, Revencu N, Vikkula M, Hermans C. Direct oral anticoagulants and venous malformations: literature review and retrospective study of 29 patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(3):102400. doi:10.1016/j.rpth.2024.102400
15. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(5):556-560. doi:10.1111/pde.12373
16. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222-1232. doi:10.1056/NEJMoa0912072
17. 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 Haematol*. 2017;4(3):e105-e113. doi:10.1016/S2352-3026(17)30014-5



16	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Bei Patienten mit Venösen Malformationen und assoziierten aneurysmatischen Erweiterungen des tiefen Venensystems sollten Maßnahmen der Prophylaxe venöser Thrombembolien erwogen werden.</b>	
	Konsensstärke: 22/23 (95,3 %) Starker Konsens	

Die Inzidenz von Aneurysmen des tiefen Venensystems liegt bei 0,2% (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Ab einem Durchmesser der Vene von 2 cm ist das Risiko der Entstehung einer tiefen Venenthrombose mit Lungenembolie signifikant erhöht (<sup>3</sup>, <sup>4</sup>, <sup>5</sup>, <sup>6</sup>, <sup>7</sup>, <sup>8</sup>, <sup>9</sup>, <sup>10</sup>, <sup>11</sup>, <sup>12</sup>, <sup>13</sup>). Optionen zur Prophylaxe der Lungenembolie sind therapeutische Antikoagulation oder operative Resektion, zudem sollten alle Patienten mit Kompressionsstrümpfen versorgt werden (<sup>1</sup>, <sup>14</sup>, <sup>15</sup>). Bei angeborenen aneurysmatischen Erweiterung des tiefen Venensystem kann primär aufgrund des meist jugendlichen Alters der Patienten eine Intervention angestrebt werden (<sup>14</sup>). Alternativ besteht die Möglichkeit der therapeutischen Antikoagulation (<sup>15</sup>, <sup>10</sup>). Alle Patienten sollten mit Kompressionsbehandlung versorgt werden (<sup>16</sup>).

Nach erfolgter Diagnostik (Sonographie, CT) kann bei einem gering bis asymptomatischen Patienten, ohne Risiko einer Lungenembolie, d.h. ein Aneurysma < 2 cm, die alleinige Verlaufskontrolle erwogen werden (<sup>1</sup>). Bei Patienten mit Risiko zur Lungenembolie durch Aneurysmen des tiefen Venensystems ist eine interventionelle oder chirurgische Therapie zu erwägen. Auch bei symptomatischen Patienten ist eine Therapie zu erwägen. Eine medikamentöse Therapie ist bei Rezidiven oder wenn keine interventionelle oder chirurgische Resektion möglich ist, zu erwägen (<sup>15</sup>). Eine Kompressionsbehandlung sollte allen Patienten angeboten werden, da eine Reduktion des Volumens der Malformation erwiesen ist (<sup>16</sup>). Inwieweit es zu einer Reduktion des Risikos einer Lungenembolie bei Patienten mit Aneurysmen des tiefen Venensystems und Gefäßmalformation kommt, ist noch nicht geklärt.

## **Literatur**

1. Noppeney T, Kopp R, Pfister K, Schierling W, Noppeney J, Cucuruz B. Treatment of popliteal vein aneurysms. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019;7(4):535-542. doi:10.1016/j.jvsv.2018.12.013
2. Labropoulos N, Volteas SK, Giannoukas AD, Touloupakis E, Delis K, Nicolaides AN. Asymptomatic Popliteal Vein Aneurysms. *Vasc Surg*. 1996;30(6):453-457. doi:10.1177/153857449603000602
3. Contreras-Jiménez E, Martínez-Quesada JI, Miranda-Ramírez MW, et al. Acute pulmonary embolism as a complication in a young male patient with a left popliteal venous aneurysm. *J Vasc Bras*. 2023;22:e20220073. doi:10.1590/1677-5449.202200732
4. Zwerink LGJM, Te Loo DMWM, Praster R, Verhoeven BH, van der Vleuten CJM. Aberrant venous anatomy as a risk factor for thromboembolic events in patients with Klippel-

- Trénaunay syndrome: Case-control study within a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1470-1472. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.019
5. Chenbhanich J, Leelayuwatanakul N, Phowthongkum P. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome as a cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018224621, bcr-2018-224621. doi:10.1136/bcr-2018-224621
  6. Marvin EK, Schoch JJ, Nguyen H, et al. Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1277-1282. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.018
  7. Reis J, Alomari AI, Trenor CC, et al. Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(4):511-516. doi:10.1016/j.jvsv.2018.01.015
  8. Hedelund L, Poulsen LH. [Large venous malformations increase the risk of thromboembolic complications]. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(38):2179-2182.
  9. Keppler-Noreuil KM, Lozier JN, Sapp JC, Biesecker LG. Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2359-2365. doi:10.1002/ajmg.a.38311
  10. Sepúlveda P, Zavala A, Zúñiga P. Factors associated with thrombotic complications in pediatric patients with vascular malformations. *J Pediatr Surg*. 2017;52(3):400-404. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.10.048
  11. Oduber CEU, Young-Afat DA, van der Wal AC, van Steensel MAM, Hennekam RCM, van der Horst CMAM. The persistent embryonic vein in Klippel-Trenaunay syndrome. *Vasc Med Lond Engl*. 2013;18(4):185-191. doi:10.1177/1358863X13498463
  12. Uller W, Hammer S, Wildgruber M, Müller-Wille R, Goessmann H, Wohlgemuth WA. Radiofrequency Ablation of the Marginal Venous System in Patients with Venous Malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(2):213-219. doi:10.1007/s00270-018-2099-5
  13. Noppeney T, Rabe E, Hoffmann U, et al. Varicose vein surgery after acute isolated superficial vein thrombosis in daily practice: INSIGHTS-SVT study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024;12(6):101917. doi:10.1016/j.jvsv.2024.101917
  14. Kalemci S, Kizilay F, Ergun KE, Yurtseven E, Cinar C. Endovascular Treatment of a Giant Renal Vein Aneurysm Arising from a High-Flow Arteriovenous Fistula. *Vasc Endovascular Surg*. 2022;56(1):98-101. doi:10.1177/15385744211045608
  15. Liu H, Hu L, Yang X, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(2):397-403.e1. doi:10.1016/j.jvsv.2022.09.015
  16. Li Y, Mücke A, Rother U, et al. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. *J Clin Med*. 2023;12(7):2723. doi:10.3390/jcm12072723

17	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b><i>Zur Vorbereitung von und nach invasiven Eingriffen sollte eine physikalische und medikamentöse Thromboseprophylaxe oder therapeutische Antikoagulation erwogen werden, um eine Thrombembolie aus dem Interventionsgebiet oder eine Disseminierte Intravasale Gerinnung zu vermeiden.</i></b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Prospektive Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zu Nutzen und Risiken einer periinterventionellen bzw. perioperativen physikalischen und/oder medikamentösen Thromboseprophylaxe für Gefäßeingriffe bei Patienten mit vaskulären Malformationen ist nicht verfügbar. Für grundsätzliche Aspekte der Prophylaxe der venösen Thromboembolie im Rahmen von operativen Eingriffen wird auf die Leitlinien zur Venenthrombose und venösen Thrombembolien verwiesen (<sup>1, 2</sup>).

Aufgrund der Heterogenität des Erkrankungs- und Eingriffsspektrums variiert das Thromboembolierisiko von Patienten mit vaskulären Malformationen im Rahmen invasiver Eingriffe erheblich. Die Entscheidung für oder gegen eine Thromboseprophylaxe und die Auswahl der Maßnahme sind individuell unter Berücksichtigung der Patienten- und Läsionscharakteristika einerseits (dispositionelle Risikofaktoren) und der Eingriffscharakteristika andererseits (expositioneller Risikofaktor) zu treffen (<sup>3</sup>).

Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Anleitung zu Bewegungsübungen und Kompressionsstrümpfen) sollten bei allen Patienten zur Anwendung kommen (<sup>4</sup>).

Eine physikalische Prophylaxe mit medizinischen Prophylaxestrümpfen (knie- oder Oberschenkelang) ist gegenüber der Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (s.u.) weniger effektiv in der Verhinderung von venösen Thromboembolien (<sup>5</sup>). Sie stellt daher lediglich bei Patienten mit als niedrig eingeschätztem Thromboembolierisiko eine Alternative zu einer medikamentösen Thromboseprophylaxe dar oder kommt bei Kontraindikationen für diese zur Anwendung (<sup>6</sup>). Bereits vorhandene Kompressionsware (häufig maßgefertigt und mit höherer Kompressionsklasse) kann in vielen Fällen auch nach einem Eingriff zur Anwendung kommen. Nach invasiver Behandlung von Venösen Malformationen der Extremitäten sollte nach Auffassung der Leitliniengruppe als physikalische Maßnahme in der Regel ein Kompressionsverband mit elastischen Kurzzugbinden angelegt werden. Ob in manchen Fällen die intermittierende pneumatische Kompression einen Zusatznutzen haben kann, ist unklar.

Eine medikamentöse Prophylaxe sollte bei allen Patienten mit als mittel oder hoch eingeschätztem Thromboembolierisiko regelhaft angewandt werden (<sup>1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>). In der Indikationsstellung hat stets eine Abwägung des Thromboembolierisikos gegenüber dem Blutungsrisiko stattzufinden, hierbei sollten neben klinischen und prozeduralen Aspekten auch Thrombozytenzahl, Leber- und Nierenfunktion berücksichtigt werden. Vor allem bei disseminierter intravasaler Gerinnung kann im Einzelfall die Bestimmung der D-Dimere, des Fibrinogens und der Thrombozyten zur Risikostratifizierung beitragen (<sup>7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23</sup>).

Die medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgt in den meisten Fällen mit niedermolekularem Heparin in den jeweiligen Prophylaxedosen, in ausgewählten Fällen mit antizipiert sehr hohem Thromboembolierisiko in halbtherapeutischer oder therapeutischer Dosierung. Alternativ, z.B. bei ambulant durchgeführten Eingriffen, können direkte orale Antikoagulantien eingesetzt werden (off label-Gebrauch, <sup>7</sup>). Eine Thrombozytenaggregationshemmung, z.B. mit niedrig dosierter ASS, kann im Einzelfall nach arteriellen Gefäßeingriffen sinnvoll sein (<sup>8</sup>).

Wenn keine dispositionellen Risikofaktoren vorbestehen, ist ein Beginn der medikamentösen Thromboseprophylaxe postoperativ in der Regel ausreichend (<sup>1</sup>). Die Dauer der Prophylaxemaßnahmen nach dem Eingriff ist individuell festzulegen. Während in Fällen ohne dispositionelle Risikofaktoren die Thromboseprophylaxe mit der Mobilisation in den meisten Fällen beendet werden kann, sollte bei Vorliegen von persistenten Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse die Notwendigkeit einer verlängerten Thromboembolieprophylaxe über den periprozeduralen Zeitraum hinaus evaluiert werden.

## **Literatur**

1. 065-002L\_S2k\_Venenthrombose-Lungenembolie\_2023-09.pdf. Accessed November 12, 2024. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002L\\_S2k\\_Venenthrombose-Lungenembolie\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002L_S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-09.pdf)
2. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage.
3. Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, van Dam RM. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2010;34(1):10-19. doi:10.1007/s00268-009-0284-z
4. Karasavvidis T, Bouris V, Xiang W, et al. Prophylaxis for Venous Thromboembolic Events in Elective Total Hip and Total Knee Arthroplasty. *Curr Pharm Des.* 2022;28(10):771-777. doi:10.2174/1381612828666220418090928
5. Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, van Dam RM. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2010;34(1):10-19. doi:10.1007/s00268-009-0284-z
6. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015. [www.awmf.org](http://www.awmf.org).
7. Li Y, Mücke A, Rother U, et al. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. *J Clin Med.* 2023;12(7):2723. doi:10.3390/jcm12072723
8. Cray SE, Mack JM. Anticoagulation and vascular anomalies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(3):102402. doi:10.1016/j.rpth.2024.102402
9. Liu H, Hu L, Yang X, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(2):397-403.e1. doi:10.1016/j.jvsv.2022.09.015

10. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(5):556-560. doi:10.1111/pde.12373
11. Zwerink LGJM, Te Loo DMWM, Praster R, Verhoeven BH, van der Vleuten CJM. Aberrant venous anatomy as a risk factor for thromboembolic events in patients with Klippel-Trénaunay syndrome: Case-control study within a cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1470-1472. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.019
12. Chenbhanich J, Leelayuwatanakul N, Phowthongkum P. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome as a cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018224621, bcr-2018-224621. doi:10.1136/bcr-2018-224621
13. Marvin EK, Schoch JJ, Nguyen H, et al. Venous thromboembolic and bleeding complications among pregnant women with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1277-1282. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.018
14. Reis J, Alomari AI, Trenor CC, et al. Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(4):511-516. doi:10.1016/j.jvsv.2018.01.015
15. Hedelund L, Poulsen LH. [Large venous malformations increase the risk of thromboembolic complications]. *Ugeskr Laeger.* 2013;175(38):2179-2182.
16. Keppler-Noreuil KM, Lozier JN, Sapp JC, Biesecker LG. Characterization of thrombosis in patients with Proteus syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(9):2359-2365. doi:10.1002/ajmg.a.38311
17. Sepúlveda P, Zavala A, Zúñiga P. Factors associated with thrombotic complications in pediatric patients with vascular malformations. *J Pediatr Surg.* 2017;52(3):400-404. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.10.048
18. Oduber CEU, Young-Afat DA, van der Wal AC, van Steensel MAM, Hennekam RCM, van der Horst CMAM. The persistent embryonic vein in Klippel-Trenaunay syndrome. *Vasc Med Lond Engl.* 2013;18(4):185-191. doi:10.1177/1358863X13498463
19. Uller W, Hammer S, Wildgruber M, Müller-Wille R, Goessmann H, Wohlgemuth WA. Radiofrequency Ablation of the Marginal Venous System in Patients with Venous Malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(2):213-219. doi:10.1007/s00270-018-2099-5
20. Douma RA, Oduber CEU, Gerdes VEA, et al. Chronic pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):71-77. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.002
21. Oduber CEU, Gerdes VEA, van der Horst CMAM, Bresser P. Vascular malformations as underlying cause of chronic thromboembolism and pulmonary hypertension. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2009;62(5):684-689; discussion 689. doi:10.1016/j.bjps.2007.12.062
22. Suetomi T, Shimokawahara H, Sugiyama Y, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension concomitant with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Pulm Circ.* 2022;12(4):e12155. doi:10.1002/pul2.12155

23. Seferian A, Jaïs X, Savale L, et al. Klippel-Trenaunay syndrome as a rare cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med Res*. 2019;76:48-53. doi:10.1016/j.resmer.2019.06.002

## SCHMERZTHERAPIE

18	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<b><i>Chronischer und chronisch rezidivierender Schmerz ist eines der häufigsten Symptome bei Patienten mit vaskulären Malformationen und sollte durch den Einsatz einer bedarfsorientierten stufenweisen Schmerztherapie behandelt werden.</i></b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Schmerz (VAS):</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Schmerz (VAS):</u> Franz, R. W. et al., 2009, Gawai, N. et al., 2022, Imamura, M. et al., 2019, Javed, S. et al., 2022, Kim, S. et al., 2020, Liu, H. et al., 2022, Nguyen, J. T. et al., 2014, Sen, S. et al., 2023, Woo, A. et al., 2015, Yang, X. et al., 2017.	
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Franz, R. W. et al., 2009, Imamura, M. et al., 2019, Javed, S. et al., 2022, Sen, S. et al., 2023, Woo, A. et al., 2015	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Franz, R. W. et al., 2009, Imamura, M. et al., 2019, Javed, S. et al., 2022, Liu, H. et al., 2022, Nguyen, J. T. et al., 2014.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Volumenreduktion:</u> Imamura, M. et al., 2019, Liu, H. et al., 2022, Nguyen, J. T. et al., 2014.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Gawai, N. et al., 2022, Imamura, M. et al., 2019, Javed, S. et al., 2022, Kim, S. et al., 2020, Liu, H. et al., 2022, Nguyen, J. T. et al., 2014, Yang, X. et al., 2017.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Da vaskuläre Malformationen oft chronische und progrediente Erkrankungen sind, sind Schmerzen häufig und ein führendes Symptom. Der chronische Schmerz prädisponiert bei diesen Patienten auch zu psychischen und sozialen Beeinträchtigungen, bis hin zu Angst und Depression (<sup>1</sup>). Die spezifische Schmerzursachen bei Patienten mit Gefäßmalformationen sind die chronisch venöse Insuffizienz, Phlebolithen, oberflächliche Thrombophlebitiden und

Thrombosen <sup>(2)</sup>, Verkalkungen der Gefäßfehlbildungen, intraossäre und intraartikuläre Gefäßfehlbildungen, Arthritis, Hämarthros, Neuropathische Schmerzen und Ischämieschmerzen (bei Arterio-Venösen Malformationen, <sup>3)</sup>)

Die spezifische Behandlung von Schmerzen hängt von ihrer Ursache ab. Grundsätzlich gilt, wie auch bei anderen Erkrankungen, wenn eine Schmerzursache kausal therapierbar ist, sollte dies geschehen und hat die höchste Priorität. Hier sei hier noch auf die spezifischen schmerzverbessernden Wirkungen einer Antikoagulation (bei Venösen Malformationen; siehe Empfehlung 15) und auf die schmerzverbessernde Wirkung von Sirolimus (bei Lymphatischen Malformationen, Venösen Malformationen; siehe Empfehlung 12) hingewiesen.

Ist die Schmerzursache nicht vollständig zu beseitigen oder ist der Schmerz vorübergehender Natur, so folgt die Schmerztherapie dem WHO-Schema.

Das WHO-Stufenschema kennt drei Stufen der medikamentösen analgetischen Therapie:

Stufe	Medikamente
<b>Stufe 1</b>	Nicht-Opioideanalgetika (ggf. zusätzlich Co-Analgetika)
<b>Stufe 2</b>	Niederpotente Opioideanalgetika + Nicht-Opioideanalgetika (ggf. zusätzlich Co-Analgetika)
<b>Stufe 3</b>	Hochpotente Opioideanalgetika + Nicht-Opioideanalgetika (ggf. zusätzlich Co-Analgetika)

Bei der medikamentösen Therapie wird der Übergang von einer Stufe auf die nächsthöhere vollzogen, wenn die Analgesie nicht ausreicht, z.B. wenn Patient seine Schmerzen auf einer Schmerzskala weiterhin mit einem Wert von über 3 in Ruhe und über 5 bei Belastung angibt.

Zusätzlich gibt es weiterführende invasive Maßnahmen. Diese weiterführenden oder additiven Maßnahmen sind

- periphere Lokalanästhesie
- rückenmarksnahe Therapiekonzepte (peridurale, intrathekale, intraventrikuläre Applikationen)
- computergesteuerte transportable oder implantierte Pumpensysteme mit Kathetern oder Zuspritz- und Portkammern
- Ganglienblockade
- Rückenmarkstimulation

Psychotherapeutische Möglichkeiten der Schmerztherapie sind in Empfehlung 33 beschrieben.



Spezifische schmerztherapeutische Ansätze bei Patienten mit einer vaskulären Malformation sind in der Literatur nur selten, meist in Einzelfällen beschrieben. Die Evidenzqualität wurde daher als sehr niedrig bewertet (s. Evidenzbericht, S. 205).

Rückenmarkstimulation bei Klippel-Trénaunay-Syndrom: Franz et al. berichten über einen jungen Mann mit stärksten Schmerzen im linken Bein <sup>(4)</sup>. Er wollte keine hochpotenten Opioidanalgetika einnehmen, da er fürchtete davon anhängig zu werden. Ein Rückenmarkstimulator machte ihn schmerzfrei. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 210).

Venöse Malformationen und Aspirin: Nguyen et al. berichten über den schmerzlindernden Effekt von Aspirin bei Venösen Malformationen <sup>(5)</sup>. Von 28 Patienten, die Aspirin ausprobiert haben, gaben 17 einen gewissen Nutzen an, darunter weniger Schmerzen (n = 2), weniger stechende Schmerzen (n = 15), weniger Druckgefühl und Schwellungen (n = 13) und ein Schrumpfen der Venösen Malformation (n = 1). Das Absetzen von Aspirin ging bei fünf von sechs Patienten mit einer Verschlimmerung der VM-Symptome einher. Nebenwirkungen traten bei 6 von 28 Patienten auf, darunter fünf kleinere Blutungen oder übermäßige Blutergüsse und eine Übelkeit und Erbrechen. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 211).

Stellatum-Blockade bei Venöser Malformation: Woo et al. berichten über eine ultraschallgesteuerte Stellatum-Blockade bei einem Patienten mit Venöser Malformation am Arm <sup>(6)</sup>. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 211).

Intraläsionale Lidocainanästhesie für die Ethanol-Sklerotherapie bei Venöser Malformation: Yang et al. berichten über eine prospektive Studie mit 100 Patienten mit Venöser Malformation, die einer Sklerotherapie in Kombination mit intraläsionaler Lidocainanästhesie (ILA) unterzogen wurden <sup>(7)</sup>. Die Schmerzen wurden unmittelbar nach dem Eingriff anhand einer numerischen Bewertungsskala (NRS) bewertet. In der ILA-Gruppe hatten 13 Patienten während des Eingriffs keine Schmerzen, 42 Patienten hatten leichte Schmerzen, 38 Patienten hatten mäßige Schmerzen und 7 Patienten hatten starke Schmerzen. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 226).

Interkostalnervenblockaden bei CLOVES-Syndrom: Javed et al. berichten über eine 35-jährige Frau mit komplexer Anamnese aufgrund des CLOVES-Syndroms, die große vaskuläre Malformationen auf der Brust hatte, deren Status nach einer früheren Debulking-/Embolisationstherapie und nun mit anhaltenden chronischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen <sup>(8)</sup>. Sie erfuhr durch eine fluoroskopisch gesteuerte Interkostalnervenblockaden eine gewisse Erleichterung. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 213).

Kryoneurolyse bei CLOVES-Syndrom: Sen et al. berichten über eine Patientin mit einer akuten Verschlimmerung chronischer Schmerzen aufgrund von Ulzerationen im Brustbereich, die durch kongenitale lipomatöse Überwucherung, vaskuläre Fehlbildungen, epidermale Naevus, spinal/skelettale Anomalien/Skoliose (CLOVES)-Syndrom verursacht wurden und die erfolgreich stationär mit einem tragbaren Kryoneurolysegerät behandelt wurde <sup>(9)</sup>. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 214).

Sklerotherapie einer labialen Fehlbildung unter Blockade des Nervus ilio-inguinalis: Kim et al. berichten von einem 14-jährigen Mädchen mit einer venösen Fehlbildung der großen und kleinen

Schamlippen, bei dem eine Sklerotherapie angewendet wurde <sup>(10)</sup>. Dabei konnte über eine ultraschallgesteuerte Blockade des Nervus ilio-inguinalis mit einem Gesamtvolumen von 15 ml Ropivacain 0,2 % mit 1 µg.ml<sup>-1</sup> Dexmedetomidin eine wirksame postoperative Analgesie ermöglicht werden. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 210).

Lymphatische Malformation und lokalen Schmerzbehandlung mit Celecoxib: Imamura et al. berichten von einem 11-jährigen Mädchen mit großer zervikaler Lymphatischer Malformation und zunehmender Dysphagie <sup>(11)</sup>. Zur lokalen Schmerzbehandlung wurde eine Behandlung mit Celecoxib (100 mg/Tag) eingeleitet. 2 Wochen nach Behandlungsbeginn wurde eine Erweichung der Läsion beobachtet, und die Dosis wurde auf 200 mg/Tag erhöht, was zu einer weiteren Schrumpfung der Lymphatischen Malformation innerhalb der nächsten 2 Wochen führte. Nach 6 Monaten wurde eine Volumenreduktion von 65 % erreicht.

Die COX-2 Inhibition, z.B. mittels Celecoxib, stellt zudem dabei möglicherweise eine neue therapeutische Option bei Lymphatischen Malformationen dar. Durch diese kann man spezifisch den parakrinen Crosstalk des immun-interagierenden Subtyps der Ptx3-positiven dermalen lymphatic capillary endothelial cells (iLECs) hemmen, die pro-lymphangiogene Makrophagen aktivieren, die wiederum progressiven lymphatischen Überwuchs induzieren <sup>(12)</sup>. Auch hier wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 210).

Es gibt zudem Hinweise in der Literatur, dass insbesondere bei Patienten mit slow-flow vaskulären Malformationen auch hinsichtlich des Druck- und Schmerzgefühls in den Beinen von einer spezifischen Kompressionstherapie profitieren <sup>(13)</sup>.

Zudem bestehen bei den Patienten mit Gefäßmalformation perioperativ erhöhte Schmerzen <sup>(14, 2)</sup>, welche einer spezifischen Analgesie bedürfen.

## **Literatur**

1. Harvey JA, Nguyen H, Anderson KR, et al. Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):899-903. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.1245
2. Liu H, Hu L, Yang X, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(2):397-403.e1. doi:10.1016/j.jvsv.2022.09.015
3. Chute C, Stein B, Sylvia MB, Spera E. Perioperative care of the vascular anomaly patient. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(4):233-237. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.07.007
4. Franz RW, Prok A. Klippel-Trénaunay syndrome: treatment of lower extremity pain with a spinal cord stimulator. *Vascular*. 2009;17(5):293-295. doi:10.2310/6670.2009.00021
5. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(5):556-560. doi:10.1111/pde.12373

6. Woo A, Tharakan L, Vargulescu R. Stellate Ganglion Block for Painful Congenital Venous Malformation of the Arm. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2015;15(6):E65-68. doi:10.1111/papr.12296
7. Yang X, Chen H, Lin X, et al. Intralesional Lidocaine Anesthesia: A Novel Facilitated Anesthesia Technique for Ethanol Sclerotherapy of Venous Malformation. *J Craniofac Surg*. 2017;28(6):1405-1407. doi:10.1097/SCS.00000000000003756
8. Javed S, Tabansi P. Use of intercostal nerve block for chest wall pain in a patient with CLOVES syndrome. *Pain Manag*. 2022;12(6):681-685. doi:10.2217/pmt-2021-0120
9. Sen S, De Haan JB, Mehrafza M, Hernandez N. Ultrasound-Guided Percutaneous Intercostal Cryoneurolysis for Acute-on-Chronic Pain in CLOVES Syndrome. *Cureus*. 2023;15(1):e34066. doi:10.7759/cureus.34066
10. Kim S, Josephs S, Tsui BCH. Successful postoperative analgesia with ilio-inguinal nerve block following sclerotherapy for a labial venous malformation. *Anaesth Rep*. 2020;8(2):e12069. doi:10.1002/anr3.12069
11. Imamura M, Okamoto Y, Nishikawa T, et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. *Pediatrics*. 2019;144(3):e20190319. doi:10.1542/peds.2019-0319
12. Petkova M, Kraft M, Stritt S, et al. Immune-interacting lymphatic endothelial subtype at capillary terminals drives lymphatic malformation. *J Exp Med*. 2023;220(4):e20220741. doi:10.1084/jem.20220741
13. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology*. 2018;33(1):5-13. doi:10.1177/0268355516684694
14. Gawai N, Bhong G, Diwan S, Sancheti P. Sciatic Nerve Hemangioma, a Challenge in Klippel-Trenaunay Syndrome for Perioperative Analgesia. *J Med Ultrasound*. 2022;30(3):233-234. doi:10.4103/jmu.jmu\_130\_21

## WUNDBEHANDLUNG

19	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<b><i>Beim Vorliegen chronischer Wunden sollten neben dem Fortführen der Basistherapie spezifische Verfahren zum Wundverschluss bzw. zur Reduktion des Volumens der Wunde angewandt werden.</i></b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Zeit bis Wundverschluss, Volumen der Wunde</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Zeit bis Wundverschluss, Volumen der Wunde</u> Hayek S, et al., 2015, Katz MS, et al., 2012, Shiokawa I, et al., 2021, Ueda T, et al., 2016.	
<u>Klinische Verbesserung</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung</u> Hayek S, et al., 2015, Hever P, et al., 2016, Katz MS, et al., 2012, Shiokawa I, et al., 2021.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Katz MS, et al., 2012.	
<u>Gesundheitsökonom. Aspekte:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Gesundheitsökonom. Aspekte:</u> Hayek S, et al., 2015, Hever P, et al., 2016, Shiokawa I, et al., 2021.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Bei chronischen Wunden sollten neben der Fortführung der Basistherapie spezifische Verfahren zum Wundverschluss bzw. zur Reduktion des Volumens der Wunde angewandt werden. Chronische Wunden stellen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und bedürfen einer umfassenden und spezialisierten Behandlung, um die Heilung zu fördern und Komplikationen zu vermeiden <sup>(1)</sup>.

Spezifische Verfahren wie die Unterdruck-Wundtherapie (Negative Pressure Wound Therapy, NPWT), der Einsatz moderner Wundauflagen sowie bioaktive Therapien haben sich grundsätzlich als effektiv in der Behandlung chronischer Wunden erwiesen. Die Unterdruck-Wundtherapie kann durch die Schaffung eines optimalen Wundmilieus und die Förderung der Granulation zur Reduktion des Wundvolumens beitragen <sup>(2,3)</sup>. Die Studie von Katz et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie) untersucht die Anwendung von postoperativer Vacuum-assisted closure an 13 Kindern (durchschnittliches Alter 8 Jahre (Range, 34 Tage bis 20 Jahre), welche sich einer Resektion Lymphatischer Malformationen unterzogen <sup>(4)</sup>. Shiokawa et al. 2021 (Case report)

beschreibt die Anwendung von Negative pressure wound therapy zur Behandlung einer Wunde einer 18-jährigen Patientin mit Gorham-Stout disease und Paraplegie <sup>(2)</sup>.

Die Individualisierung der Wundtherapie, basierend auf den spezifischen Eigenschaften der Wunde, ist entscheidend für den Behandlungserfolg ist. Dies beinhaltet die regelmäßige Reevaluation der Wunde und Anpassung der Therapie entsprechend dem Heilungsverlauf und dem Auftreten möglicher Komplikationen <sup>(5)</sup>.

Hayek et al. 2015 (Case report) beschreibt die Anwendung von Heparan Sulphate (Caciqliq20) zur Behandlung von zwei Wunden eines 22-jährigen Mannes mit einer Arterio-Venösen Malformation mit Stewart-Bluefarb Syndrom <sup>(6)</sup>.

Durch moderne Wundauflagen, die feuchtigkeitsregulierend und antimikrobiell wirken, wird eine optimale Wundheilung unterstützt. Diese modernen Auflagen können das Wundmilieu verbessern und das Infektionsrisiko reduzieren <sup>(7, 8)</sup>.

Ueda et al. wiesen darauf hin, dass bioaktive Therapien wie Wachstumsfaktoren und Hautäquivalente die Heilung chronischer Wunden durch Stimulierung der Zellproliferation und Angiogenese fördern können. Diese Therapien bieten innovative Ansätze zur Beschleunigung der Wundheilung und zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten <sup>(9)</sup>.

Hever et al. bestätigten, dass die Kombination von Basistherapie und spezifischen Wundverschlussverfahren zu besseren Heilungsergebnissen führen kann. Eine multimodale Herangehensweise, die verschiedene fortschrittliche Wundbehandlungstechniken integriert, kann die Heilungschancen erhöhen und die Behandlungsdauer verkürzen <sup>(10, 11)</sup>.

Insgesamt zeigt die allgemeine Literatur, die jedoch nicht spezifisch für Vaskuläre Malformationen ist, dass die Kombination aus Basistherapie und spezifischen Verfahren zum Wundverschluss entscheidend für die erfolgreiche Behandlung chronischer Wunden ist. Die Qualität der Literatur wird als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 205).

Besonders problematisch sind dabei aber v.a. Arterio-Venöse Malformationen (AVMs), da sich hier durch die Ischämie sehr schwer oder nicht abheilende Ulzerationen gerade an den unteren Extremitäten bilden können <sup>(5, 6, 12, 13, 14, 15, 16)</sup>. Hier steht dann die kausale Therapie der AVM im Vordergrund <sup>(1)</sup>.

## **Literatur**

1. Akita S, Houbara S, Akatsuka M, Hirano A. Vascular anomalies and wounds. *J Tissue Viability*. 2013;22(4):103-111. doi:10.1016/j.jtv.2013.08.001

2. Shiokawa I, Oshima N, Mizumura N, Momosawa A. Negative-pressure Wound Therapy for Sacral Pressure Ulcer in Gorham-Stout Disease. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(1):e3303. doi:10.1097/GOX.0000000000003303
3. Li W, Zheng J. Negative Pressure Wound Therapy for Chronic Wounds. *Ann Plast Surg*. 2024;93(2S Suppl 1):S19-S26. doi:10.1097/SAP.0000000000003891
4. Katz M, Finck C, Schwartz M, et al. Vacuum-assisted closure in the treatment of extensive lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg*. 2012;47(2). doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.11.030
5. Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, Furukawa H, Sasaki S. Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Adv Wound Care*. 2019;8(6):246-255. doi:10.1089/wound.2018.0835
6. Hayek S, Atiyeh B, Zgheib E. Stewart-Bluefarb syndrome: review of the literature and case report of chronic ulcer treatment with heparan sulphate (Caciqliq20®). *Int Wound J*. 2015;12(2). doi:10.1111/iwj.12074
7. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):607-625; quiz 625-626. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.070
8. Mishra A, Kushare A, Gupta MN, Ambre P. Advanced Dressings for Chronic Wound Management. *ACS Appl Bio Mater*. 2024;7(5):2660-2676. doi:10.1021/acsabm.4c00138
9. Ueda T, Tanabe K, Morita M, Nakahara C, Katsuoka K. Leg ulcer due to multiple arteriovenous malformations in the lower extremity of an elderly patient. *Int Wound J*. 2016;13(2):226-230. doi:10.1111/iwj.12273
10. Hever P, Cavale N, Harnett P. Severe soft tissue infection masquerading as necrotising fasciitis in a 31-year-old woman with a background of right thigh arteriovenous malformation. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016216951. doi:10.1136/bcr-2016-216951
11. Chute C, Stein B, Sylvia MB, Spera E. Perioperative care of the vascular anomaly patient. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(4):233-237. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.07.007
12. Gates PE, Drvaric DM, Kruger L. Wound healing in orthopaedic procedures for Klippel-Trenaunay syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1996;16(6):723-726. doi:10.1097/00004694-199611000-00004
13. Chung CJ, David LR, Morykwas MJ, Argenta LC. Case review: management of life-threatening sepsis and wound healing in a Klippel-Trenaunay patient using serial surgical débridements and vacuum-assisted closure. *Eur J Plast Surg*. 2003;26(4):214-216. doi:10.1007/s00238-003-0512-y
14. Dixit S, Maiya AG, Umakanth S, Shastri BA. Closure of non-healing chronic ulcer in Klippel-Trenaunay syndrome using low-level laser therapy. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr2012006226. doi:10.1136/bcr-2012-006226
15. Danikas D, Theodorou SJV, Wurmser E. Successful treatment of chronic wound in Klippel-Trenaunay syndrome with recombinant human platelet-derived growth factor-BB. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(7):2608-2609. doi:10.1097/00006534-200206000-00089

16. Langner D, Heining B, Schönlebe J, et al. Foot ulcers in klippel-trenaunay syndrome: two case reports and one metatypical Basal cell carcinoma. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(1 Suppl):27-30.

## SONSTIGE UNTERSTÜTZENDE THERAPIEN

20	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Bei Patienten mit vaskulären Malformationen sollten spezifische Komorbiditäten berücksichtigt und ggf. prophylaktische und therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Dazu gehören u. a.: Nagelbettentzündungen, Hauterkrankungen wie Erysipele, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Blutungskomplikationen und kardiale Manifestationen.</b>	
	Konsensstärke: 21/23 (91,3 %) Konsens	

Gefäßmalformationen führen bei einem Großteil der betroffenen Patienten zu orthopädischen Komplikationen. Dies betrifft insbesondere die untere Extremität, da hier im Gegensatz zur oberen Extremität Unterschiede in der Länge eine Veränderung in der Statik verursachen <sup>(1)</sup>. Die Patienten leiden an Beinlängendifferenz, Gelenkbeteiligung durch die Malformation, Muskelbeteiligungen, sekundäre Skoliose, Kontrakturen und diversen Entzündungen wie Erysipele oder Nagelbettentzündungen <sup>(1, 2, 3)</sup>. Dies führt zu Schmerzen, Deformation sowie funktionellen Einschränkungen. Dementsprechend sollten operative, aber auch konservative Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie dieser Komorbiditäten ergriffen werden <sup>(3)</sup>.

Die genaue Grenze, ab welchem Längenunterschied orthopädische Konsequenzen, wie z. B. Rückenschmerzen und Gelenkverschleiß (Arthrosen), zu erwarten sind, ist noch nicht definiert <sup>(1, 4, 5)</sup>. Es herrscht jedoch unter Orthopäden und Kinderchirurgen weitgehend Einigkeit, dass ab einer Beinlängendifferenz von 2 cm eine Therapie erfolgen sollte, da hierdurch die Statik relevant verändert wird <sup>(5)</sup>.

Extremitätenlängendifferenzen sind entweder bei Geburt noch nicht vorhanden oder angeboren. Sie entwickeln sich im Laufe des Wachstums, wobei die Differenz in der Regel bis zum Wachstumsabschluss ständig zunehmend ist <sup>(1)</sup>. Kommt es im Rahmen einer Gefäßmalformation zur Mitbeteiligung eines Gelenkes (häufig Kniegelenk) so kann sich das Krankheitsbild einer angiodysplastischen Arthropathie entwickeln <sup>(6)</sup>.

Bei Patienten mit Ödemen oder einer lokalen Hyperplasie des Weichteilgewebes mit Vergrößerung der Weichteildeckung an den Zehen kommt es sehr leicht zur Überwachsung der Ränder eines Zehennagels und entsprechender Nagelbettentzündung mit Erweiterung zum Erysipel <sup>(7, 8, 9, 10)</sup>.

Ebenso kommt es im Rahmen der spezifischen medikamentösen Therapie, vor allem bei MEK-Inhibitoren zu ausgeprägten kutanen Nebenwirkungen <sup>(11)</sup>.

Aufgrund der multiplen sekundären Komorbiditäten ist eine individuelle, interdisziplinäre Therapie dieser Patienten nötig, um das gesamte Spektrum der Therapien von konservativ bis chirurgisch anbieten zu können <sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)</sup>.



## **Literatur**

1. Spencer SA, Sorger JI. Orthopedic issues in vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(5):150973. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150973
2. França K, Chacon A, Ledon J, Savas J, Izakovic J, Nouri K. Lasers for cutaneous congenital vascular lesions: a comprehensive overview and update. *Lasers Med Sci.* 2013;28(4):1197-1204. doi:10.1007/s10103-012-1220-2
3. Harvey JA, Nguyen H, Anderson KR, et al. Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):899-903. doi:10.1016/j.jaad.2018.05.1245
4. Erivan R, Urbain A, Santorum T, et al. What is the clinical detection threshold for lower limb length inequality? In silico study of reproducibility and optimization using a centimeter graduated support. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* 2024;110(8):103981. doi:10.1016/j.otsr.2024.103981
5. Böhm H, Dussa CU. Impact of mild leg length discrepancy on pelvic alignment and gait compensation in children. *Gait Posture.* 2025;118:122-129. doi:10.1016/j.gaitpost.2025.02.003
6. Reading L, Brown C, Pasqualini I, Huffman N, Piuze NS. 24-Year-Old Patient with Klippel-Trenaunay Syndrome Underwent Cementless Robotic Cruciate-Retaining TKA: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2024;14(2). doi:10.2106/JBJS.CC.23.00560
7. Uller W, Fishman SJ, Alomari AI. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(4):208-215. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.013
8. Damstra RJ, van Steensel M a. M, Boomsma JHB, Nelemans P, Veraart JCJM. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1210-1215. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08503.x
9. Eder S, Stücker M, Läuchli S, Dissemmond J. [Is compression therapy contraindicated for lower leg erysipelas? : Results of a retrospective analysis]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 2021;72(1):34-41. doi:10.1007/s00105-020-04682-4
10. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):947-950. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07419.x
11. Iriarte C, Yeh JE, Alloo A, et al. Mucocutaneous toxicities from MEK inhibitors: a scoping review of the literature. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2024;32(9):610. doi:10.1007/s00520-024-08810-x

## MINIMALINVASIVE INTERVENTIONELLE THERAPIE

21	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<i><b>Bei Patienten mit Venösen und Lymphatischen Malformationen führt die intraläsionale Injektion von Sklerosierungsmitteln (Sklerosierungstherapie) meist zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und sollte bei beeinträchtigenden Beschwerden oder zur Vorbeugung von Komplikationen erwogen werden.</b></i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Cao J, et al., 2023, Fernandes S, et al., 2022, De Maria L, et al., 2020, Sun LM, et al., 2020.	
<u>Volumenreduktion:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Volumenreduktion:</u> Finitis S, et al., 2020, Gao Z, et al., 2018, Helal HA, et al., 2020, Wang X, et al., 2016, Yamaki T, et al., 2008.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Cao J, et al., 2022, Fernandes S, et al., 2021, De Maria L, et al., 2020, Finitis S, et al., 2021, Gao Z, et al., 2018.	
	Konsensstärke: 22/23 (95,3 %) Starker Konsens	

Die Sklerosierung von slow-flow Malformationen kann sowohl mit einer Größenreduktion der Läsion als auch einer Verbesserung der klinischen Symptomatik assoziiert sein. Die Korrelation zwischen Volumenreduktion und Besserung der klinischen Symptomatik ist jedoch gering und noch nicht ausreichend wissenschaftlich evaluiert. Die Qualität der Evidenz hierzu wurde dementsprechend als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 276).

In Bezug auf die klinische Verbesserung sollten Venöse und Lymphatische Malformationen getrennt betrachtet werden. Für die Venösen Malformationen existieren aktuell zwei große Metaanalysen, welche den Effekt der Sklerosierung auf die klinische Symptomatik der Betroffenen untersuchen. Cao et al. untersuchen Kinder und Erwachsene mit Venösen Malformationen (n = 547), welche mit Sklerotherapie behandelt wurden und analysierten im Rahmen einer Netzwerk-Metaanalyse die unterschiedliche lokale Effektivität und Nebenwirkungen von verschiedenen Sklerosantien. Die Ergebnisse zeigten, dass Ethanol hinsichtlich der Symptomverbesserung die besten Ergebnisse erzielte (87,7%), gefolgt von

Pingyangmycin (76,7%), Polidocanol (59,6%), Sodium morrhuate (41,9%), Bleomycin (29,3%) und sodium tetradecyl sulfate (4,8%). Im Hinblick auf den Outcome „Complete response“ zeigte sich die besten Ergebnisse für Pingyangmycin (72,4%), gefolgt von Sodium Morrhuate (63%), Polidocanol (60,1%), Ethanol (55,1%). Bleomycin (43,6%) und STS (5,8%). Major-Komplikationen traten unterschiedlich häufig auf: Ethanol (34,06%), Bleomycin (8,75%) und Sodium Morrhuate (5,68%), keine bei den anderen Sklerosantien. <sup>(1)</sup>. Sun et al. 2020 untersuchten Kinder und Erwachsene mit Venösen Malformationen (n = 448), welche sich einer Sklerotherapie (Ethanol oder Polidocanol) unterzogen und untersuchen das Outcome „Response“ nach der Behandlung. Die Ansprechrate bei Patienten mit Ethanolsklerosierung betrug 85 %, die vollständige Ansprechrate 27%. Dagegen betrug die Gesamtansprechrate bei Patienten mit Polidocanol Sklerosierung 77 %, die vollständige Ansprechrate 52% <sup>(2)</sup>.

Bei Lymphatischen Malformationen unterscheidet sich der Sklerosierungseffekt pathophysiologisch partiell von den Venösen Malformationen, alkoholbasierte Substanzen spielen hier eine geringere Rolle. Fernandes et al. untersuchte Kinder mit Lymphatischen Malformationen (n = 886), welche mit Sklerotherapie behandelt wurden und vergleicht verschiedene Sklerosantien (OK-432, Bleomycin, Doxycycline, Ethibloc, Pinyangmycin). Am wirksamsten (> 50 % Symptomrückgang) war Bleomycin (92 %) im Vergleich zu OK-432 (75 %) und Doxycyclin (86 %), während Doxycyclin die höchste Rate an vollständigem Rückgang (63 %) aufwies. Ethibloc und Pingyangmycin wurden ebenfalls bei mehr als 50 Patienten untersucht. Die Raten des klinischen Erfolgs (> 50% Verbesserung) für Ethibloc und Pingyangmycin betrugen 91% und 98% mit Raten der vollständigen Auflösung der Malformation von 52% und 22%. Zudem wurde beobachtet, dass makrozystische Läsionen konsistent auf die gängigen Sklerosierungsmittel ansprachen (insgesamt vollständiges oder gutes Ansprechen = 88,6 %), während gemischte Läsionen (70,8 %) und mikrozystische Läsionen (33,9 %) schlechtere Ansprechraten aufwiesen. Bleomycin erzielte mit 91 % der Patienten die besten positiven klinischen Ergebnisse (> 50 % Symptomrückgang), während Doxycyclin und OK-432 bei 85 % bzw. 67 % der Patienten eine Verbesserung bewirkten. Das Sklerosierungsmittel mit der höchsten Rate an vollständig abgeklungenen Symptomen war Doxycyclin mit 61 %, gefolgt von Bleomycin und OK-432 <sup>(3)</sup>. Eine weitere Kohorte an slow-flow Malformationen mit gutem klinischen Ansprechen wurde prospektiv von Jan et al untersucht <sup>(4)</sup>.

Diese Ergebnisse wurden durch die Arbeit von de Maria im Wesentlichen bestätigt. Zudem wurden detailliert die unterschiedlichen Ansprechraten von makro- versus mikrozystischen Lymphatischen Malformationen klar herausgearbeitet. Bei makrozystischen Läsionen lag die Rate an kompletten Remissionen bei 53,1 %, während die Remissionsrate bei mikrozystischen Läsionen 35,1 % und bei gemischten Läsionen 31,1 % betrug. In Hinblick auf die Sklerosantien hatte Doxycyclin im Vergleich zu allen anderen Wirkstoffen die höchste Heilungsrate (62,4 %), während Pingyangmycin die niedrigste Remissionsrate (27,8 %) aufwies. Die Gesamtrate der partiellen Remission betrug 30,7 % (95 % CI, 22,2 %-39,3 %). Die Rate der partiellen Remission reichte von 15,5 % bei makrozystischen Malformationen bis 39,9 % bei mikrozystischen Malformationen und 59,6 % bei gemischten Läsionen. Bezüglich der Wirkstoffe reichten die Raten von 19,6 % bei Ethanolamin bis 49,2 % bei Bleomycin <sup>(5)</sup>. Eine relevante Symptomverbesserung für Malformationen mit kleinem bis mittlerem Diameter nach Sklerosierung mit 1%igem Polidocanol Schaum wurde von Leal et al berichtet <sup>(6)</sup> und durch die Ergebnisse von Uka et al bestätigt <sup>(7)</sup>.

Zum Ausmaß der Volumenreduktion von Venösen Malformationen existieren zwei systematische Reviews, welche die Daten von zahlreichen Kohortenstudien, sowie randomisiert kontrollierten Studien zusammenfassen. Gao et al berichten über 1500 Patienten aus insgesamt 19 RCTs die sämtlich eine signifikante Größenreduktion überwiegend von Venösen Malformationen nach Sklerotherapie belegen. In Bezug auf die Effektivität der Sklerosierung war die Kombination von Polidocanol mit anderen Substanzen wie Pingyangmycin signifikant besser als Polidocanol alleine, gleichzeitig war die Kombination beider Substanzen mit einer signifikant niedrigeren Rate an unerwünschten Ereignissen assoziiert <sup>(8)</sup>. Finitsis et al. untersuchten in ihrem systematischen Übersichtsartikel den Effekt von Bleomycin oder Pingyangmycin auf das Volumen Venolymphatischer Malformationen der Orbita nach interventioneller Sklerotherapie und konnte eine Größenreduktion in über 90% der Fälle belegen <sup>(9)</sup>.

In einer prospektiv-randomisierten Studie konnten Helal et al. zeigen, dass die Zubereitung von Bleomycin als Schaum im Vergleich zur gelösten Form eine signifikant bessere Wirkung auf die Volumenreduktion von Venösen Malformationen der Kopf-Hals-Region hat und damit bevorzugt werden sollte <sup>(10)</sup>. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits von Yamaki et al. berichtete Überlegenheit der Schaumsklerosierung gegenüber der reinen Flüssigkeitssklerosierung <sup>(11)</sup>. Die Kombination einer reinen Sklerosierung mit anderen Verfahren wie Radiofrequenzablation kann die Effektivität der Sklerosierung in Bezug auf die Volumenreduktion der Malformation erhöhen <sup>(12)</sup>.

Die Raten an unerwünschten Nebenwirkungen sowie Komplikationen wurden in den bereits erwähnten systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen detailliert ausgearbeitet. Auch hier sollte zwischen Venösen und Lymphatischen Malformationen nach Möglichkeit differenziert werden. Im Rahmen der Therapie Venöser Malformationen traten erwartungsgemäß die häufigsten Komplikationen bei der Verwendung von Ethanol als Sklerosans auf. Die Rate der schwerwiegenden Komplikationen betrug 34,06 %, 8,75 % und 5,68 % in den Gruppen Ethanol, Bleomycin und Natriummorrhuat. Bei der Verwendung der anderen Mittel traten keine schwerwiegenden Ereignisse auf <sup>(1, 11)</sup>. Die Verwendung von Bleomycin sowohl in flüssiger Form wie auch als Schaum war in einer vergleichenden Studie bei Einhaltung der aus der Onkologie bekannten maximalen Kumulativdosis nicht mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet <sup>(10)</sup>.

Das sicherste der am häufigsten untersuchten Sklerosierungsmittel war Doxycyclin mit einer Gesamtkomplikationsrate von 11 % (6 % minor complications (m), 5 % major complications (M)) im Vergleich zu 16 % (4 %m, 12 %M) und 16 % (6 %m, 10 %M) für OK-432 und Bleomycin. In der Subgruppe Kopf- und Halsmalformationen war OK-432 das Sklerosierungsmittel mit der niedrigsten Komplikationsrate (4 %m, 4 %M), während für Bleomycin und Doxycyclin eine Komplikationsrate von 22 % bzw. 8 % festgestellt wurde <sup>(3)</sup>. Die niedrigen Komplikationsraten für die nicht-alkoholbasierten Substanzen im Setting der Therapie Lymphatischer Malformationen wurden durch de Maria bestätigt <sup>(5)</sup>.

Auch wenn keine größeren Studien zu dem Thema pulmonale Toxizität von Bleomycin im Setting vaskulärer Malformation existieren, erscheint das Risiko, dass die im Vergleich zur Chemotherapie deutlich niedrigeren Dosen an Bleomycin eine pulmonale Schädigung induzieren, gering <sup>(13)</sup>. Trotzdem sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen, wie eine niedrige inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>) während der Narkose und die Beachtung der bislang applizierten kumulativen Bleomycindosis, strikt eingehalten werden. Des Weiteren sollte postinterventionell auf eine mögliche Akuttoxizität von Bleomycin geachtet werden.

Im Rahmen der Sklerosierung kann es initial im Rahmen der akuten inflammatorischen Reaktion sowohl zu einer lokalen Schwellung und Volumenzunahme kommen, gleichermaßen kann die inflammatorische Reaktion einer fieber- bzw. grippeartiges Krankheitsgefühl für einige Tage erzeugen, worüber die Patienten entsprechend aufgeklärt sein müssen. Der volumenreduzierende Effekt wie auch die Besserung der klinischen Symptomatik erfolgt zeitversetzt im Rahmen der langsamen Rückbildung der Gefäßmalformation. Durch die Sklerosierung kann damit nicht nur die lokale Symptomatik, sondern auch die generelle Funktionalität, allgemeines Wohlbefinden und Lebensqualität positiv beeinflusst werden<sup>(14)</sup>. Wichtig ist auch festzuhalten, dass bildgesteuerte Sklerosierungen mit einer gewissen Strahlenbelastung einhergehen, die insbesondere bei wiederholten Eingriffen berücksichtigt werden muss<sup>(15)</sup>. Die Evaluierung des klinischen Erfolgs perkutaner Sklerotherapien ist bis dato nicht standardisiert, Patient-reported Outcome Ansätze existieren in verschiedenen Variationen, ohne dass diese ausreichend validiert sind<sup>(16, 17)</sup>.

Nach klinisch erfolgloser perkutaner Sklerosierung können alternative Verfahren wie Cryoablation oder Bleomycin-Elektrosklerotherapie in der Zweitlinie zum Einsatz kommen<sup>(18, 19)</sup>

Inwieweit eine präventive Therapie asymptomatischer vaskulärer Malformationen sinnvoll sein kann, hängt von der zugrunde liegenden Art der Gefäßmalformation, der Größe und Architektur sowie der Lage ab. Insbesondere slow-flow Malformationen im Kopf-Halsbereich, auch wenn sie primär asymptomatisch sind, können durch eine akute Volumenzunahme beispielsweise im Rahmen einer lokalen Thrombose/Thrombophlebitis (Venöse Malformationen) oder im Rahmen eines infektiösen Geschehens (vor allem Lymphatische Malformationen) eine akute oder chronische Kompromittierung der oberen Atemwege erzeugen. Hier kann eine präventive Therapie sinnvoll sein, um mögliche Komplikationen im Verlauf zu vermeiden oder zu reduzieren. Ebenfalls bei ausgedehnten Venösen Malformationen, die eine direkte Drainage in eine tief Leitvene aufweisen, kann eine präventive Sklerosierung oder Embolisation sinnvoll sein, um thrombembolische Komplikationen zu vermeiden. Im Falle einer ausgeprägten lokalen intravasalen Gerinnungsaktivierung bei großen Venösen Malformationen kann eine Reduktion des perfundierenden Volumens die Gerinnungssituation stabilisieren, was insbesondere vor operativen Eingriffen sinnvoll sein kann. Inwieweit eine alterierte Gerinnungssituation vor einem interventionellen oder operativen Eingriff korrigiert werden sollte, ist noch nicht abschließend geklärt<sup>(20)</sup>.

## **Literatur**

1. Cao J, Liu J, Zhang X, Wang Z. A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(1):210-218.e3. doi:10.1016/j.jvsv.2022.08.004
2. Sun LM, Ni XD, Yuan SM. The Efficacy of Absolute Ethanol and Polidocanol in the Treatment of Venous Malformations. *J Craniofac Surg.* 2020;31(3):e272-e275. doi:10.1097/SCS.00000000000006268
3. Fernandes S, Yeung P, Heran M, Courtemanche D, Chadha N, Baird R. Sclerosing agents in the management of lymphatic malformations in children: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2022;57(5):888-896. doi:10.1016/j.jpedsurg.2021.12.056

4. Jan I, Shah A, Beigh SH. Therapeutic Effects of Intralesional Bleomycin Sclerotherapy for Non-Invasive Management of Low Flow Vascular Malformations - A Prospective Clinical Study. *Ann Maxillofac Surg*. 2022;12(2):151-156. doi:10.4103/ams.ams\_65\_22
5. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(1):154-164. doi:10.1016/j.jvsv.2019.09.007
6. Leal BAN, Procópio RJ, Dardik A, Navarro TP. Sclerotherapy Improves Symptoms in Patients with Small and Moderate Diameter Low-Flow Vascular Malformations: A Prospective Cohort Study. *Ann Vasc Surg*. 2023;89:68-77. doi:10.1016/j.avsg.2022.09.051
7. Uka M, Sakurai J, Matsui Y, et al. A single-center, single-arm, prospective, open-label trial to evaluate the efficacy and safety of percutaneous sclerotherapy with polidocanol for painful venous malformations (SCIRO-2001): study protocol. *Nagoya J Med Sci*. 2022;84(4):746-751. doi:10.18999/nagjms.84.4.746
8. Gao Z, Zhang Y, Li W, Shi C. Effectiveness and safety of polidocanol for the treatment of hemangiomas and vascular malformations: A meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2018;31(1). doi:10.1111/dth.12568
9. Finitis S, Faiz K, Linton J, Shankar JJS. Bleomycin for Head and Neck Venolymphatic Malformations: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2021;48(3):365-371. doi:10.1017/cjn.2020.178
10. Helal HA, Mahmoud NA. Effect of foam and liquid bleomycin in the management of venous malformations in head and neck region: A comparative study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2020;73(1):90-97. doi:10.1016/j.bjps.2019.05.034
11. Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T. Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *J Vasc Surg*. 2008;47(3):578-584. doi:10.1016/j.jvs.2007.11.026
12. Wang X, Meng J, Zhang J, et al. Curative effects of RF combined with DSA-guided ethanol sclerotherapy in venous malformations. *Exp Ther Med*. 2016;12(6):3670-3674. doi:10.3892/etm.2016.3804
13. Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6):1476-1481. doi:10.1007/s00270-014-0932-z
14. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Teusch V, Hammer S, Wildgruber M, Uller W. Ethanolgel sclerotherapy of venous malformations improves health-related quality-of-life in adults and children - results of a prospective study. *Eur Radiol*. 2017;27(6):2482-2488. doi:10.1007/s00330-016-4603-0
15. Giet L, Evans N, Papadopoulou A, et al. Patient radiation exposure from emboloscclerotherapy of peripheral vascular malformations. *J Vasc Surg*. 2021;73(5):1794-1799. doi:10.1016/j.jvs.2020.08.152
16. Ring NY, England RW, Motaghi M, et al. Responsiveness of the Patient-Reported Outcome Measure for Vascular Malformation Questionnaire in Patients with Low-Flow Vascular

- Malformations. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2023;34(5):840-848.e5.  
doi:10.1016/j.jvir.2023.01.036
17. Teusch VI, Wohlgemuth WA, Hammer S, et al. Ethanol-Gel Sclerotherapy of Venous Malformations: Effectiveness and Safety. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(6):1390-1395.  
doi:10.2214/AJR.16.17603
18. Cornelis FH, Labrèze C, Pinsolle V, et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation as Second-Line Therapy of Soft-Tissue Venous Vascular Malformations of Extremities: A Prospective Study of Safety and 6-Month Efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(9):1358-1366. doi:10.1007/s00270-017-1636-y
19. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Meyer L, et al. Bleomycin electrosclerotherapy in therapy-resistant venous malformations of the body. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(3):731-739. doi:10.1016/j.jvsv.2020.09.009
20. Swerdlin RF, Briones MA, Gill AE, Hawkins CM. Coagulopathy and related complications following sclerotherapy of congenital venous malformations. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(5):e29610. doi:10.1002/pbc.29610



22	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<p><b>A:</b></p> <p><b>Bei Venösen und Lymphatischen Malformationen zeigen verschiedene Sklerosierungsmittel sowohl hinsichtlich der klinischen Verbesserung als auch hinsichtlich der Heilungsrate ähnliche Ergebnisse, sodass nicht generell einem Mittel der Vorzug zu geben ist.</b></p> <p><b>B:</b></p> <p><b>Verschiedene Sklerosierungsmittel zeigen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, was in die Auswahl mit einbezogen werden sollte.</b></p>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

A:

Sklerosierungen sind eine wichtige Therapieoption im Spektrum der interventionellen Behandlungsmöglichkeiten von Lymphatischen, Venösen und Arterio-Venösen Malformationen. Eine Vielzahl von Substanzen wird für Sklerosierungen eingesetzt. Diese beinhalten Ethanol, Bleomycin, Polidocanol, Natrium-Morrhuat, Natriumtetradecylsulfat (STS), Monoethanolamin, Picibanil (OK-432), Doxycyclin, Ethibloc®. Keine dieser Substanzen ist für die Sklerosierung der genannten Gefäßanomalien in Europa zugelassen. Es existieren keine randomisierten, prospektiv-vergleichenden Studien von ausreichendem Evidenzgrad, welche einen direkten Vergleich der Sklerosierungsmittel mit hoher Aussagekraft zulassen. Eine große Zahl von Einzelstudien liegt jedoch vor.

Retrospektiv wurde im Rahmen einer Metaanalyse (Ethanol, Bleomycin, Polidocanol, Natrium-Morrhuat, Natriumtetradecylsulfat (STS)) bei der Behandlung von Venösen Malformationen für Ethanol die höchste Effektivität, aber auch höchste Rate schwerwiegender Nebenwirkungen gefunden (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Die zweitbesten Ergebnisse bei Venösen Malformationen wurden Bleomycin zugeschrieben (<sup>1</sup>). Bei einer Metaanalyse zur Sklerosierung von Lymphatischen Malformationen (Monoethanolamin, Picibanil (OK-432), Doxycyclin, Bleomycin) wurde Monoethanolamin mit der höchsten, Bleomycin mit der geringsten Wirksamkeit assoziiert (<sup>3</sup>). Eine systematische Übersicht aus dem Jahr 2020 kommt dagegen zu dem Schluss, dass Bleomycin (im Vergleich zu Picibanil, Doxycyclin, Ethibloc®) die höchste Erfolgsquote hatte (<sup>4</sup>). Interessanterweise war jedoch bei Doxycyclin die größte Rate von kompletten Sklerosierungen zu beobachten. Allgemein hatte dieses Mittel auch die geringste Komplikationsrate, während für den Kopf-Hals-Bereich Picibanil benannt wurde.

Angesichts der geringen Evidenz und der zum Teil widersprüchlichen Datenlage konnte das Panel keinem Sklerosierungsmittel einen allgemeinen Vorzug zuordnen.

Wie bei anderen Behandlungen gilt, dass bei der Wahl des Verfahrens Befund und Situation des Patienten, Erfahrungen des Behandlers mit der Methode, Erfolgchancen und Risiken individuell abzuwägen sind und der Patient hierüber detailliert aufzuklären ist.



B:

In Bezug auf die Wahl des geeigneten Sklerosierungsmittels stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzklassen mit unterschiedlichem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zur Verfügung. Die Verwendung von purem Alkohol als Sklerosierungsmittel kann entweder in flüssiger Form erfolgen, alternativ kann das Ethanol mit Ethylzellulose in Gelform appliziert werden (<sup>5, 6</sup>), was ein schnelles Auswaschen der Substanz reduziert. Hochkonzentriertes Ethanol ist extrem effektiv, da es zu einer unmittelbaren Nekrose des Endothels führt. Damit assoziiert ist ein erhöhtes Risiko für Majorkomplikationen wie irreversible Weichteilnekrosen sowie Nervenläsionen durch Kontakt des Ethanols mit den Vasa nervorum. Die Rate an entsprechenden Majorkomplikationen wird in der Literatur in bis zu 25% der Fälle (<sup>7</sup>) angegeben. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Verwendung von intravasalem reinem Ethanol mit einer intravasalen Hämolyse und konsekutiver Hämoglobinurie sowie dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie assoziiert ist. Die Verwendung von purem Ethanol ist damit in der Regel der Therapie von komplexen fast-flow Arterio-Venösen Malformationen vorbehalten.

Alkoholbasierte sklerosierende Substanzen wie Polidocanol oder STS (Sodium Tetradecyl Sulphat) enthalten kein reines Ethanol, sondern modifizierte Alkohole, die in ihrer Endothelschädigenden Potenz weniger effektiv sind, dafür aber ein besseres Sicherheitsprofil aufweisen (<sup>8</sup>). Diese kommen vor allem zur Therapie von Venösen Malformationen zum Einsatz.

Neben den alkoholbasierten Sklerosierungsmitteln existieren weitere Substanzklassen, die partiell antibiotische oder antineoplastische Charakteristika aufweisen. Hier ist vor allem Bleomycin sowie Doxycyclin zu nennen. Detaillierte Übersichten zu den unterschiedlichen Wirkungsweisen sowie Risikoprofilen sind sowohl für Lymphatische (<sup>4</sup>), wie auch Venöse Malformationen (<sup>9</sup>) publiziert.

Bleomycin, als eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Sklerosierungsmittel (<sup>10</sup>), wurde initial aufgrund seiner cytotoxischen sowie antibiotischen Eigenschaften in Bereichen außerhalb der vaskulären Anomalien verwendet. Da der sklerosierende Effekt von Bleomycin jedoch ausgeprägt ist, bei gleichzeitig niedrigerem Risikoprofil für Nerven- und Gewebeschäden, verglichen mit alkohol-basierten Substanzen, ist der Einsatz sowohl für Venöse wie auch Lymphatische Malformation effektiv und sicher. Die mit dem Einsatz von Bleomycin berichteten schweren pulmonalen Komplikationen, die sowohl in einem akuten Lungenversagen münden können wie auch in einer Lungenfibrose, sind bei niedrigen Dosierungen des Bleomycins zur Sklerotherapie nicht regelhaft beschrieben (<sup>11</sup>), einzelne Fallberichte in Zusammenhang mit der Sklerosierung von vaskulären Anomalien existieren jedoch (<sup>12, 13</sup>).

Insbesondere Bleomycin scheint dabei sowohl bei Venösen, Arterio-Venösen, wie auch Lymphatischen Malformationen effektiv zu sein, wobei sich die einzelnen Wirkmechanismen möglicherweise etwas unterscheiden. Durch das Fehlen einer unmittelbaren Nekroseinduktion (verglichen mit den alkoholbasierten Substanzen) haben Substanzen wie Bleomycin und Doxycyclin ein gutes Sicherheitsprofil, wobei bei Bleomycin auf die kumulative Lebensdosis zu achten ist, ab der Lungenschädigungen wahrscheinlicher auftreten können. Alle Substanzen verfügen über eine individuelle Potenz, mehr oder weniger ausgedehnte Schwellungen der therapierten Areale zu induzieren, was insbesondere bei vaskulären Malformationen im Kopf-Hals-Bereich und damit verbundener Nähe zu den oberen Atemwegen, zu berücksichtigen ist. Bleomycin scheint dabei die geringste akute Schwellung zu induzieren, daher wird es häufig bei der Sklerosierung orbitaler slow-flow Malformationen empfohlen (<sup>14, 15</sup>). Entsprechende Eingriffe in der Nähe der oberen Atemwege bedürfen einer dedizierten anästhesiologischen Vor- und

Nachbereitung und die Sicherstellung des Atemweges muss hier Priorität haben. Hier kann in einzelnen Fällen eine protektive Tracheotomie wie auch post-interventionelle Nachbeatmung mit intensivmedizinischer Betreuung erforderlich werden <sup>(16)</sup>.

Die unterschiedlichen Sklerosierungsmittel können dabei vor der eigentlichen Injektion durch turbulente Mischung mit Luft in Schaumform umgewandelt werden (Tessari-Technik), was die Kontaktzeit mit den dysplastischen Endothelien verlängern und gleichzeitig ein schnelles Auswaschen reduzieren soll. Ob damit auch Nebenwirkungsprofile positiv verändert werden, ist bisher nicht sicher geklärt. Gleichzeitig können auch unterschiedliche Sklerosierungsmittel bereits vor Injektion kombiniert werden <sup>(17)</sup> oder durch konsekutive Injektionen mehrerer Substanzklassen das Wirkungsprofil potentiell verändert werden <sup>(18)</sup>. Die Evidenz für die Kombination mehrerer Substanzen sowie Substanzklassen wie auch der Einfluss auf das Risikoprofil ist jedoch gering.

Eine Sonderform der Sklerosierungsmittel stellt Picibanil dar (OK-432), welches aus lyophilisiertem *Streptococcus pyogenes* gewonnen wird. Durch die Behandlung der Bakterien mit Penicillin und Wasserstoffperoxid sind die lyophilisierten Streptokokken nicht mehr infektiös, behalten jedoch einen starken immunstimulatorischen Effekt, der eine starke lokale Entzündung auslöst mit erhöhter Permeabilität des lymphatischen Endothels. Dementsprechend wirkt Picibanil vor allem bei Lymphatischen Malformationen, wo es eine Rückbildung der lymphatischen Zysten induziert <sup>(19)</sup>, mit gutem und persistierenden Langzeiteffekten. Bei generell gutem Sicherheitsprofil müssen mögliche ausgedehnte Schwellungen der behandelten Areale durch den starken immunstimulatorischen Effekt berücksichtigt werden.

## **Literatur**

1. Cao J, Liu J, Zhang X, Wang Z. A systematic review and network meta-analysis of the effectiveness of sclerotherapy for venous malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(1):210-218.e3. doi:10.1016/j.jvsv.2022.08.004
2. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Guideline. Diagnosis and treatment of venous malformations. consensus document of the international union of phlebology (iup): updated-2013. *Int Angiol J Int Union Angiol.* Published online June 10, 2014.
3. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(1):154-164. doi:10.1016/j.jvsv.2019.09.007
4. Fernandes S, Yeung P, Heran M, Courtemanche D, Chadha N, Baird R. Sclerosing agents in the management of lymphatic malformations in children: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2022;57(5):888-896. doi:10.1016/j.jpedsurg.2021.12.056
5. Teusch VI, Wohlgemuth WA, Hammer S, et al. Ethanol-Gel Sclerotherapy of Venous Malformations: Effectiveness and Safety. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(6):1390-1395. doi:10.2214/AJR.16.17603
6. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Teusch V, Hammer S, Wildgruber M, Uller W. Ethanolgel sclerotherapy of venous malformations improves health-related quality-of-life in adults

- and children - results of a prospective study. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2482-2488. doi:10.1007/s00330-016-4603-0
7. Hyun D, Do YS, Park KB, et al. Ethanol embolotherapy of foot arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 2013;58(6):1619-1626. doi:10.1016/j.jvs.2013.06.074
  8. Schmitt N, Lorenz J, Hohenstatt S, et al. Sclerotherapy of Venous Malformations Using Polidocanol: Effectiveness, Safety, and Predictors of Outcomes and Adverse Events. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2023;34(12):2103-2109. doi:10.1016/j.jvir.2023.08.032
  9. Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, et al. Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations. *Hamostaseologie.* 2022;42(2):131-141. doi:10.1055/a-1728-5686
  10. Horbach SER, Rigger IM, Smitt JHS, Reekers JA, Spuls PI, van der Horst CMAM. Intralesional Bleomycin Injections for Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):244-256. doi:10.1097/PRS.0000000000001924
  11. Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1476-1481. doi:10.1007/s00270-014-0932-z
  12. Cho AL, Kiang SC, Lodenkamp J, Tritch WTH, Tomihama RT. Fatal Lung Toxicity After Intralesional Bleomycin Sclerotherapy of a Vascular Malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(4):648-651. doi:10.1007/s00270-020-02420-w
  13. Khera D, Bhatnagar A, Khera PS, Kumar P. Percutaneous Sclerotherapy of Superficial Vascular Malformation Leading to Bleomycin Induced Lung Injury and Lipoid Pneumonia. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):97-98. doi:10.1007/s12098-018-2718-9
  14. Dave TV, Madhuri BK, Laghmisetty S, et al. Long term outcomes of transcutaneous non-image guided bleomycin sclerotherapy in orbital/adnexal lymphatic malformations: a protocol-based management in 69 eyes. *Eye Lond Engl.* 2022;36(4):789-799. doi:10.1038/s41433-021-01527-9
  15. Faiz K, Finitzis S, Linton J, Shankar JJS. Bleomycin for orbital and peri-orbital veno-lymphatic malformations - A systematic review. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci.* 2021;27(2):291-297. doi:10.1177/1591019920972514
  16. Bourgouin P, Thomas-Chaussé F, Gilbert P, et al. Effectiveness and Safety of Sclerotherapy for Treatment of Low-Flow Vascular Malformations of the Oropharyngeal Region. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2018;29(6):809-815. doi:10.1016/j.jvir.2017.12.028
  17. Sun Y, Gu H, Yang X, et al. Bleomycin Polidocanol Foam (BPF) Stability - In Vitro Evidence for the Effectiveness of a Novel Sclerosant for Venous Malformations. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2020;59(6):1011-1018. doi:10.1016/j.ejvs.2020.01.023
  18. Fraissenon A, Fortin F, Durois V, et al. Percutaneous Sclerotherapy of Large Venous Malformations Using Consecutive Polidocanol and Bleomycin Foam: MR Imaging Volumetric and Quality-of-Life Assessment. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2024;35(1):127-136.e1. doi:10.1016/j.jvir.2023.09.004

19. Ghaffarpour N, Petrini B, Svensson LA, Boman K, Wester T, Claesson G. Patients with lymphatic malformations who receive the immunostimulant OK-432 experience excellent long-term outcomes. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2015;104(11):1169-1173. doi:10.1111/apa.13086

23	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	<i><b>Bei rezidivierenden oder therapieresistenten Lymphatischen und Venösen Malformationen kann die Bleomycin-Elektrosklerotherapie zum Einsatz kommen, da sie zu einer Volumenreduktion und klinischen Verbesserung führen kann.</b></i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Keine  <u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Klinische Verbesserung:</u> Horbach et al. 2019, Guntau et al. 2023, Wohlgemuth, W. et al. 2021, Kostusiak, M. et al. 2021. McMorrow et al. 2017, Muir et al. 2023.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Volumenreduktion:</u> Guntau et al. 2023, Wohlgemuth, W. et al. 2021, Kostusiak, M. et al. 2021.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Nebenwirkungen:</u> Horbach et al. 2019, Kostusiak, M. et al. 2021, Wohlgemuth, W. et al. 2021.	
	Konsensstärke: 22/22 (100 %) eine Enthaltung wegen Befangenheit Starker Konsens	

Neben chirurgischen Verfahren stellt die am häufigsten verwendete interventionelle Therapie bei Patienten mit Lymphatischen und Venösen Gefäßmalformationen die Sklerosierung dar. Obwohl die Sklerosierung effektiv und sicher ist, ist sowohl der klinische Erfolg wie auch die Volumenreduktion von slow-flow Malformationen moderat. Eine andauernde Besserung nach perkutaner Sklerosierung wird nur in 65% erzielt (<sup>1</sup>). Insbesondere bei ausgedehnten Malformationen, die größere Areale sowie mehrere Gewebeschichten betreffen, kann mit einzelnen Therapien bestenfalls eine moderate Reduktion der Malformation erreicht werden. Konsekutiv sind bei ausgedehnten Befunden multiple Therapiesitzungen nötig, um eine zufriedenstellende Besserung der Symptome und Volumenreduktion zu erreichen. Mikrozystische Lymphatische Malformation sind einer konventionellen Sklerosierung nur erschwert zugänglich, da die multiplen Kompartimente oft nicht von einer ausreichend hohen Konzentration des Sklerosans erreicht werden.

Bleomycin, als eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Sklerosierungsmittel, wurde initial aufgrund seiner cytotoxischen sowie antibiotischen Eigenschaften in Bereichen außerhalb der vaskulären Anomalien verwendet. Da der sklerosierende Effekt von Bleomycin jedoch ausgeprägt ist, bei gleichzeitig niedrigerem Risikoprofil für Nerven- und Gewebeschäden, verglichen mit alkohol-basierten Substanzen, ist der Einsatz sowohl für Venöse wie auch Lymphatische

Malformation effektiv und sicher <sup>(2)</sup>. Die mit dem Einsatz von Bleomycin in der Onkologie bekannten schweren pulmonalen Komplikationen, die sowohl in einem akuten Lungenversagen münden können wie auch in einer Lungenfibrose sind bei niedrigen Dosierungen des Bleomycins zur Sklerotherapie nicht regelhaft beschrieben <sup>(3)</sup>, einzelne Fallberichte in Zusammenhang mit der Sklerosierung von vaskulären Anomalien existieren jedoch <sup>(4)</sup>.

Daher möchte man gleichermaßen die systemisch wirksame Bleomycindosis so niedrig wie möglich halten, wie auch eine optimale Verteilung des Bleomycins erreichen, mit möglichst hohen intrazellulären Konzentrationen am Wirkort, den dysplastischen Endothelien und Gefäßstrukturen.

Hierzu nutzt man den seit Langem bekannten Effekt der reversiblen Elektroporation. Über die Anwendung kurzer elektrischer Impulse wird die Zellmembran für einige Minuten permeabel, sodass auch Substanzen mit großen Molekülgrößen, wie das Bleomycin intrazellulär aufgenommen werden. Zumindest ex vivo kann durch die Anwendung der reversiblen Elektroporation die zelluläre Bleomycintoxizität bis auf das 10.000fache erhöht werden <sup>(5)</sup>. Dieser Effekt wird heute bei der Bleomycin-Elektrosklerotherapie von vaskulären Malformationen genutzt. Durch die reversible Elektroporation erhofft man sich eine Konzentrierung des Bleomycins im Areal der Malformation während in den nicht-elektroporierten Arealen weniger Bleomycin intrazellulär wirksam wird.

Nach einem ersten positiven Fallbericht <sup>(6)</sup> zeigten erste retrospektive Kohortenstudien eine hohe Effektivität in der Volumenreduktion von vaskulären Malformationen wie auch eine deutliche Symptombesserung nach nur einer singulären Sitzung. Horbach et al. beschreibt einen Erfolg der Bleomycin-Elektrosklerotherapie bei 17 Patienten mit Reduktion der Beschwerden <sup>(2)</sup>. Guntau et al. beschreibt die Bleomycin-Elektrosklerotherapie bei 7 Patienten mit Venösen und Lymphatischen Malformationen der Zunge mit deutlicher Volumenreduktion und Reduktion der Beschwerden <sup>(7)</sup>. Wohlgemuth WA et al. beschreibt die Bleomycin-Elektrosklerotherapie bei 17 Venösen Gefäßmalformationen, welche zuvor mit geringem Benefit mittels herkömmlicher Sklerosierung behandelt wurden <sup>(8)</sup>. 8/17 Patienten hatten bereits nach 4 Monaten keine Beschwerden und 9 Patienten hatten eine deutliche Reduktion der Beschwerden. Diese Ergebnisse in Sklerotherapie-refraktären slow-flow Malformationen konnten durch Kostusiak et al. bestätigt werden <sup>(9)</sup>. Auch bei slow-flow Malformationen an komplexen Lokalisationen wie der Zunge konnte in einer ersten kleinen Kohorte eine positive Effektivität in Bezug auf Größenreduktionen und Symptomverbesserung belegt werden <sup>(10)</sup>.

Eine Übersicht über mögliche Komplikationen der Bleomycin-Elektrosklerotherapie in einer größeren Kohorte sind von Schmidt VF et al. aufgelistet <sup>(11)</sup>: Schmerzen und dadurch bedingte Einschränkung der Mobilisation bei 8,8% Patienten, deutliche Zunahme der lokalen Schwellung mit ästhetischen Beschwerden bei 16,8% und eine Hyperpigmentierung im Bereich der Haut bei 69% der Patienten. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel der lokalen Hyperpigmentierung durch die Elektroden. Aufgrund der noch niedrigen Evidenzlage haben sich erste Netzwerke gebildet, um die Bleomycin-Elektrosklerotherapie weiter zu untersuchen, mit dem Ziel evidenzbasierte Handlungsempfehlungen zu geben <sup>(12, 13)</sup>. Erste Handlungsempfehlungen zur Durchführung der BEST (Current Operating Procedures) sind aus diesem Netzwerk bereits entstanden und veröffentlicht <sup>(10)</sup>.

Zusammenfassend kann die Bleomycin-Elektrosklerotherapie in Zukunft eine Alternative zu üblichen Sklerosierung darstellen, insbesondere bei ausgedehnten Läsionen und bei vaskulären Malformationen die anderen Therapieoptionen nur schlecht zugänglich sind wie beispielsweise

mikrozystische Lymphatische Malformationen. Die Qualität der Evidenz hierzu wurde als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 300).

## **Literatur**

1. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2020;15(1):4-17. doi:10.5469/neuroint.2019.00213
2. Horbach SER, van de Ven JS, Nieuwkerk PT, Spuls PI, van der Horst CM a. M, Reekers JA. Patient-Reported Outcomes of Bleomycin Sclerotherapy for Low-Flow Vascular Malformations and Predictors of Improvement. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(10):1494-1504. doi:10.1007/s00270-018-1999-8
3. Chaudry G, Guevara C, Rialon K, et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(6). doi:10.1007/s00270-014-0932-z
4. Cho AL, Kiang SC, Lodenkamp J, Tritsch WTH, Tomihama RT. Fatal Lung Toxicity After Intralesional Bleomycin Sclerotherapy of a Vascular Malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(4):648-651. doi:10.1007/s00270-020-02420-w
5. Orlowski S, Belehradek J, Paoletti C, Mir L. Transient electropermeabilization of cells in culture. Increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol*. 1988;37(24). doi:10.1016/0006-2952(88)90344-9
6. McMorrow L, Shaikh M, Kessell G, Muir T. Bleomycin electrosclerotherapy: new treatment to manage vascular malformations. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55(9):977-979. doi:10.1016/j.bjoms.2017.10.002
7. Guntau M, Cucuruz B, Brill R, et al. Individualized treatment of congenital vascular malformations of the tongue. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2023;83(4):421-429. doi:10.3233/CH-221683
8. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Meyer L, et al. Bleomycin electrosclerotherapy in therapy-resistant venous malformations of the body. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(3):731-739. doi:10.1016/j.jvsv.2020.09.009
9. Kostusiak M, Murugan S, Muir T. Bleomycin Electrosclerotherapy Treatment in the Management of Vascular Malformations. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2022;48(1):67-71. doi:10.1097/DSS.0000000000003220
10. Loeser J, Kisser U, Dießel L, et al. Interdisciplinary Treatment of Macroglossia Due to a Microcystic Lymphatic Malformation with Bleomycin Electrosclerotherapy Followed by Partial Resection. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2024;47(6). doi:10.1007/s00270-024-03693-1

11. Schmidt VF, Cangir Ö, Meyer L, et al. Outcome of bleomycin electrosclerotherapy of slow-flow malformations in adults and children. *Eur Radiol.* 2024;34(10):6425-6434. doi:10.1007/s00330-024-10723-6
12. Muir T, Bertino G, Groselj A, et al. Bleomycin electrosclerotherapy (BEST) for the treatment of vascular malformations. An International Network for Sharing Practices on Electrochemotherapy (InspECT) study group report. *Radiol Oncol.* 2023;57(2):141-149. doi:10.2478/raon-2023-0029
13. Muir T, Wohlgemuth W, Cemazar M, et al. Current Operating Procedure (COP) for Bleomycin ElectroScleroTherapy (BEST) of low-flow vascular malformations. *Radiol Oncol.* 2024;58(4). doi:10.2478/raon-2024-0061



24	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b><i>Bei Arterio-Venösen Malformationen <u>soll</u> eine alleinige proximale Embolisation oder Ligatur der zuführenden Arterien <u>nicht</u> durchgeführt werden, weil hierdurch ein Progress provoziert werden kann.</i></b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Arterio-Venöse Malformationen sind komplexe vaskuläre Anomalien, die eine sorgfältige und spezialisierte Behandlung erfordern (<sup>1, 2, 3</sup>). Eine alleinige proximale Embolisation oder Ligatur der zuführenden Arterien sollte bei AVMs dabei heute nicht mehr durchgeführt werden.

Proximale Embolisationen und Ligaturen wurden historisch als Methode zur Reduktion des Blutflusses zu Arterio-Venösen Malformationen eingesetzt, um sie für eine anschließende chirurgische Entfernung besser zugänglich zu machen (<sup>4</sup>). Während eine komplette chirurgische Exzision die definitive Behandlungsoption bleibt, kann die Ligatur oder der Verschluss der zuführenden Gefäße zur Rekrutierung neuer Gefäße führen, was das Risiko einer Progression und Ruptur erhöht (<sup>5, 6</sup>).

Arterio-Venöse Malformationen sind dynamisch und können wachsen, sich zurückbilden und umgestaltet werden, was ihre Behandlung schwierig macht (<sup>7</sup>). Auch experimentelle Daten deuten darauf hin, dass eine proximale Embolisation oder Ligatur der zuführenden Arterien in Arterio-Venöse Malformationen der Extremitäten das Fortschreiten der Erkrankung begünstigen kann. Park et al. zeigten, dass die Embolisation bei peripheren Arterio-Venösen Malformationen zu einem erhöhten Druck in den zuführenden Arterien führen kann, was die Erkrankung möglicherweise verschlimmert (<sup>8</sup>). Sowohl Fan et al. als auch Ayahao stellten fest, dass eine Embolisation zu einer erhöhten Expression des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF-1α) und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) führen kann, was das Fortschreiten der Malformation fördern kann (<sup>9, 10</sup>). Andersen et al. berichteten, dass die Embolisation von kleinen zuführenden Arterien in pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen zu einer Vergrößerung der Arterio-Venösen Malformationen und ihrer zuführenden Arterien führen kann (<sup>11</sup>). Dies wird auch von Kim et al. bestätigt, die ein schnelles Fortschreiten einer Arterio-Venösen Malformation im Gesicht nach Embolisation einer kontralateralen Arterio-Venösen Malformation beobachteten (<sup>12</sup>). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass bei der unvollständigen Behandlung von Arterio-Venösen Malformationen der Extremitäten durch Embolisation oder Ligatur Vorsicht geboten ist. Die klinische Evidenz zeigt klar, dass eine isolierte proximale Embolisation oder Ligatur der zuführenden Arterien keine adäquate Behandlungsstrategie für Arterio-Venöse Malformationen an den Extremitäten darstellt. Kohortendaten und Fallstudien zeigen immer wieder die erhöhte Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit einer unzureichenden Behandlung von Arterio-Venösen Malformationen, insbesondere wenn die proximale Embolisation oder Ligatur als einzige Behandlungsmethode eingesetzt wird (<sup>13, 14</sup>). Diese Studien unterstreichen die Bedeutung einer gründlichen Entscheidungsfindung und angiografischen Nachsorge, um Patienten zu identifizieren, die eine weitere Behandlung benötigen (<sup>13</sup>).

## **Literatur**

1. Park KB, Do YS, Kim DI, et al. Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2012;23(11):1478-1486. doi:10.1016/j.jvir.2012.08.012
2. Wu EM, El Ahmadi TY, McDougall CM, et al. Embolization of brain arteriovenous malformations with intent to cure: a systematic review. *J Neurosurg*. 2020;132(2):388-399. doi:10.3171/2018.10.JNS181791
3. Timbang MR, Richter GT. Update on extracranial arteriovenous malformations: A staged multidisciplinary approach. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(5):150965. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150965
4. Brückmann H, Steiger HJ. Endovascular interventional principles. In: *Neurosurgery of Arteriovenous Malformations and Fistulas: A Multimodal Approach*. Springer Vienna; 2002:139-147. doi:10.1007/978-3-7091-6163-0\_5
5. Ayahao F. Feeding and Draining Vessel Ligation with Sclerotherapy of High Flow Arteriovenous Malformations in the Head and Neck. *Philipp J Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2014;29:37-40. doi:10.32412/pjohns.v29i1.467
6. Fan XD, Zheng JW, Zhang ZY. [Surgical ligation and occlusion of the feeding artery should not be used in management of arteriovenous malformations (AVMs) of the craniofacial regions]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue Shanghai J Stomatol*. 2008;17(2):113-117.
7. Scherschinski L, Rahmani R, Srinivasan VM, Catapano JS, Oh SP, Lawton MT. Genetics and Emerging Therapies for Brain Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg*. 2022;159:327-337. doi:10.1016/j.wneu.2021.10.127
8. Handa T, Negoro M, Miyachi S, Sugita K. Evaluation of pressure changes in feeding arteries during embolization of intracerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1993;79(3):383-389. doi:10.3171/jns.1993.79.3.0383
9. Sure U, Battenberg E, Dempfle A, Tirakotai W, Bien S, Bertalanffy H. Hypoxia-inducible factor and vascular endothelial growth factor are expressed more frequently in embolized than in nonembolized cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004;55(3):663-669; discussion 669-670. doi:10.1227/01.neu.0000134556.20116.30
10. Riles TS, Berenstein A, Fisher FS, Persky MS, Madrid M. Reconstruction of the ligated external carotid artery for embolization of cervicofacial arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 1993;17(3):491-498. doi:10.1067/mva.1993.38109
11. Andersen PE, Kjeldsen AD. Embolization of pulmonary AVMs of feeding arteries less than 3 mm: reports of two cases and an 8-year follow-up without embolization. *Acta Radiol Short Rep*. 2012;1(2):arsr.2012.120001. doi:10.1258/arsr.2012.120001
12. Kim ET, Lee YJ, Park DW, Lee SR. Arteriovenous Fistula at Scalp: Rapid Progression After Embolization of Contralateral Facial Arteriovenous Malformation. *Neurointervention*. 2010;5(1):36-39. doi:10.5469/neuroint.2010.5.1.36
13. Reitz M, Schmidt NO, Vukovic Z, et al. How to deal with incompletely treated AVMs: experience of 67 cases and review of the literature. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;112:123-129. doi:10.1007/978-3-7091-0661-7\_22

14. See AP, Mohammaden MH, Rizko M, et al. Morbidity and mortality associated with sequential flow reduction embolization technique of cerebral arteriovenous malformations using n-butyl cyanoacrylate. *J Neurointerventional Surg.* 2021;13(3):237-241. doi:10.1136/neurintsurg-2020-016223

25	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Arterio-Venöse Malformationen zeigen im lebenslangen Verlauf meist einen Progress. Eine Heilung ist bei korrekt indizierter und durchgeführter Therapie möglich, die Mehrheit der Patienten mit peripheren, nicht-pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen zeigt jedoch trotz einer adäquaten Therapie wieder eine Progredienz. Dies ist bei der Risiko-Nutzen-Abwägung der Therapie zu berücksichtigen.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Retrospektive Analysen großer Patientenkollektive zeigten bei fast allen Patienten einen Progress der Arterio-Venösen Malformationen im natürlichen Verlauf der Erkrankung (<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>). Auch zeigte sich selbst bei multimodalem Therapieansatz mit Kombination aus multiplen Embolisierungen und Resektionen häufig ein Rezidiv bzw. ein Progress residuellen AVM-Gewebes im Langzeitverlauf (<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>).

Die Häufigkeit eines Rezidivs wird in der Literatur in größeren Kohorten mit bis zu 50-80% beschrieben (<sup>1, 2</sup>). Die Neigung von Arterio-Venösen Malformationen zu einem anhaltenden Wachstum, mit und ohne Therapie, sollte demnach bei der Selektion der Patienten und der interdisziplinären Therapieplanung eine zentrale Rolle spielen. Die Art der gewählten Embolisationsmaterialien erzielt keine signifikanten Unterschiede (<sup>3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>).

## **Literatur**

1. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1185-1194. doi:10.1097/PRS.0b013e3181d18070
2. Zou Y, Qiao C, Lin X, et al. Clinical Course of Extracranial Arteriovenous Malformations. *J Craniofac Surg*. 2020;31(2):372-376. doi:10.1097/SCS.00000000000006018
3. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2018;190(9):825-835. doi:10.1055/a-0620-8925
4. Sadick M, Wohlgemuth WA, Huelse R, et al. Interdisciplinary Management of Head and Neck Vascular Anomalies: Clinical Presentation, Diagnostic Findings and Minimalinvasive Therapies. *Eur J Radiol Open*. 2017;4:63-68. doi:10.1016/j.ejro.2017.05.001
5. Timbang MR, Richter GT. Update on extracranial arteriovenous malformations: A staged multidisciplinary approach. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(5):150965. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150965
6. Bhandari PS, Sadhotra LP, Bhargava P, Bath AS, Mukherjee MK, Maurya S. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg Off Publ Assoc Plast Surg India*. 2008;41(2):183-189. doi:10.4103/0970-0358.44943

7. Kansy K, Bodem J, Engel M, et al. Interdisciplinary treatment algorithm for facial high-flow arteriovenous malformations, and review of the literature. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2018;46(5):765-772. doi:10.1016/j.jcms.2018.03.002
8. Kluba S, Meiss A, Prey N, Ernemann U, Reinert S, Hoffmann J. [Arteriovenous malformation of the mandible: life-threatening manifestation during tooth extraction]. *Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie MKG*. 2007;11(2):107-113. doi:10.1007/s10006-007-0048-6
9. Lilje D, Wiesmann M, Hasan D, et al. Interventional therapy of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck-A systematic review. *PloS One*. 2022;17(7):e0268809. doi:10.1371/journal.pone.0268809
10. Malik MH, Jabal MS, Kobeissi H, Gupta R, Bilgin C, Brinjikji W. Embolization of arteriovenous malformations of head and neck: A systematic review. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. Published online December 17, 2023:15910199231219823. doi:10.1177/15910199231219823
11. Richter GT, Suen JY. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: a case series. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2010;142(2):184-190. doi:10.1016/j.otohns.2009.10.023
12. Kennedy S, Faughnan M, Vozoris N, Prabhudesai V. Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations Following Embolotherapy: A Randomized Controlled Trial of Detachable Versus Pushable Coils. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(6). doi:10.1007/s00270-020-02422-8
13. Iguchi T, Hiraki T, Matsui Y, et al. Embolization using hydrogel-coated coils for pulmonary arteriovenous malformations. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(3). doi:10.1016/j.diii.2019.10.008
14. Lee S, Lee J, Kim Y, et al. Efficacy and Safety of AMPLATZER Vascular Plug Type IV for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2019;30(7). doi:10.1016/j.jvir.2018.07.029

26	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Bei der Planung und Durchführung einer invasiven Therapie von Arterio-Venösen Malformationen soll beachtet werden, dass verbleibendes, nicht verschlossenes AVM-Gewebe in vielen Fällen einen Progress zeigt und eine Verschlechterung der Symptomatik auslöst.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Für periphere Arterio-Venöse Malformationen stehen sowohl offen chirurgische (beispielsweise Resektion, Verkleinerung mit oder ohne plastische Rekonstruktion, bis hin zur Amputation) als auch percutane Behandlungsmethoden (Embolisation mit verschiedenen Mitteln) zur Verfügung. Grundsätzlich muss bei einer alleinigen chirurgischen Resektion mit einer schwer kontrollierbaren Blutung gerechnet werden (<sup>1, 2, 3, 4</sup>). Arasakumar et al. wiesen in England bis 2018 sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Zunahme der perkutanen Interventionen nach (<sup>4</sup>). Ebenso wurden simultane oder metachrone Kombinationen dieser Methoden als interdisziplinärer Ansatz beschrieben bzw. gefordert (<sup>3, 5, 6, 7</sup>), um die früher sehr hohen Rezidivraten nach Embolisation (je nach Stadium 80-100 %) bzw. Embolisation und Resektion (21-85 %) zu reduzieren (<sup>8</sup>).

Ist eine invasive Therapie indiziert, ist eine alleinige proximale Okklusion (beispielsweise offen chirurgisch, Ligaturen, clipping, coils oder andere invasive Methoden) nicht erfolgreich (s. Empfehlung Nr. 24) – entscheidend ist, superselektiv den Nidus zwischen den zuführenden arteriellen Gefäßen und den drainierenden Venen zu verschließen und nicht den zuführenden Feeder (<sup>1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15</sup>). Ein stadienadaptiertes Vorgehen bei der Behandlung, um die Erfolgswahrscheinlichkeit zu erhöhen und Komplikationen zu vermeiden ist empfohlen (<sup>14, 16, 17, 18, 19, 20, 21</sup>).

Embolisation und Resektion werden generell als Trauma angesehen, welches durch lokale Hypoxie einen Anstieg verschiedener Faktoren (VEGF, MMP-2, MMP-9) bedingt. Nach Wei et al. (<sup>22</sup>) spielt hier die MMP-9 eine größere Rolle als die MMP-2. Somit führt eine inkomplette Therapie einer Arterio-Venösen Malformation oft in kurzer Zeit zu einer Verschlechterung gegenüber dem ursprünglichen Befund, da es zu einem Wachstum oder einer Rekanalisation verbliebener abnormaler Gefäße kommt und sogar eine Proliferation des AVM-Gewebes eintritt (<sup>5, 8, 10, 11, 15</sup>).

## **Literatur**

1. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2013;32(1):9-36.
2. Rosen RJ, Nassiri N, Drury JE. Interventional management of high-flow vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013;16(1):22-38.  
doi:10.1053/j.tvir.2013.01.004

3. Nassiri N, Cirillo-Penn NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1667-1676. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.052
4. Arasakumar D, Brookes J, Hamilton G, Tsui J, Lim C. The trend of percutaneous and open surgical procedures for peripheral arteriovenous malformations in the National Health Service England. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022;104(9). doi:10.1308/rcsann.2021.0247
5. Timbang MR, Richter GT. Update on extracranial arteriovenous malformations: A staged multidisciplinary approach. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(5):150965. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150965
6. Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, Mattassi R, Hyon WS. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg*. 2004;39(3):590-600. doi:10.1016/j.jvs.2003.10.048
7. Ng I, Hwang PYK, Kumar D, Lee CK, Kockro RA, Sitoh YY. Surgical planning for microsurgical excision of cerebral arterio-venous malformations using virtual reality technology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(5):453-463; discussion 463. doi:10.1007/s00701-009-0278-5
8. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1185-1194. doi:10.1097/PRS.0b013e3181d18070
9. Yakes WF. Endovascular management of high-flow arteriovenous malformations. *Semin Interv Radiol*. 2004;21(1):49-58. doi:10.1055/s-2004-831405
10. Kim JY, Kim DI, Do YS, et al. Surgical treatment for congenital arteriovenous malformation: 10 years' experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2006;32(1):101-106. doi:10.1016/j.ejvs.2006.01.004
11. Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol*. 2020;38(4):287-342. doi:10.1007/s11604-019-00885-5
12. Shen Y, Su L, Wang D, Fan X. Overview of peripheral arteriovenous malformations: From diagnosis to treatment methods. *J Interv Med*. 2023;6(4):170-175. doi:10.1016/j.jimed.2023.10.006
13. Shen Y, Wang D, Fan X, Zheng L, Su L, Yang X. Ethanol embolization of arteriovenous malformations in the buttock: ten-year experiences in diagnoses and treatment options. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):195. doi:10.1186/s13023-024-03205-x
14. Yakes WF, Yakes AM. Classification of Arteriovenous Malformation and Therapeutic Implication. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, eds. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An Atlas of Diagnosis and Treatment*. Springer Milan; 2015:263-276. doi:10.1007/978-88-470-5673-2\_33
15. Kulungowski AM, Schook CC, Alomari AI, Vogel AM, Mulliken JB, Fishman SJ. Vascular anomalies of the male genitalia. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1214-1221. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.03.056
16. Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, Nakajima J, Yasunaga H. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a

- national inpatient database in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3):1137-1143. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.04.069
17. Nazari I, Mousavi SM, Zargar MA, Alavi SMA. Hybrid surgery of arteriovenous malformation and aneurysm of the sole. *Clin Case Rep*. 2023;11(8):e7731. doi:10.1002/ccr3.7731
  18. Lang SS, Beslow LA, Bailey RL, et al. Follow-up imaging to detect recurrence of surgically treated pediatric arteriovenous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(5):497-504. doi:10.3171/2012.1.PEDS11453
  19. Richter GT, Suen JY. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: a case series. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2010;142(2):184-190. doi:10.1016/j.otohns.2009.10.023
  20. Yuzaki I, Aramaki-Hattori N, Tamura M, et al. Arteriovenous malformation on the sole of the foot treated successfully by embolization. *Radiol Case Rep*. 2020;15(12):2621-2626. doi:10.1016/j.radcr.2020.10.007
  21. Bhandari PS, Sadhotra LP, Bhargava P, Bath AS, Mukherjee MK, Maurya S. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg Off Publ Assoc Plast Surg India*. 2008;41(2):183-189. doi:10.4103/0970-0358.44943
  22. Wei T, Zhang H, Cetin N, et al. Elevated Expression of Matrix Metalloproteinase-9 not Matrix Metalloproteinase-2 Contributes to Progression of Extracranial Arteriovenous Malformation. *Sci Rep*. 2016;6:24378. Published 2016 Apr 14. doi:10.1038/srep24378



27	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<i><b>Bei Arterio-Venösen Malformationen, die nicht primär vollständig reseziert werden können, sollte die Embolisation (transarteriell, Direktpunktion, transvenös) nach interdisziplinärer Entscheidung die Therapie der ersten Wahl sein.</b></i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Lebensqualität:</u> Meila et al. 2017, Wen et al. 2022.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Klinische Verbesserung:</u> De Beule et al. 2016, Do et al. 2012, Giurazza et al. 2021, Han et al. 2018, Hwang et al. 2017, Jia et al. 2018, Kim, R. et al. 2021, Le Fourn et al. 2015, Meila et al. 2017, Murata et al. 2014, Sugawara et al. 2019.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Volumenreduktion:</u> De Beule et al. 2016, Do et al. 2012, Giurazza et al. 2021, Han et al. 2018, Hwang et al. 2017, Jia et al. 2018, Ko et al. 2019, Le Fourn et al. 2015, Meila et al. 2017, Murata et al. 2014.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Nebenwirkungen:</u> De Beule et al. 2016, Do et al. 2012, Giurazza et al. 2021, Hwang et al. 2017, Meila et al. 2017, Murata et al. 2014, Sugawara et al. 2019, Arat et al. 2007.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Arterio-Venöse Malformationen (AVMs) bereiten häufig Probleme in der Therapie. Die chirurgische Resektion erscheint eine Möglichkeit, die Erkrankung zu therapieren. Jedoch kommt es bei nicht vollständig resezierten AVMs zu Residuen und Rezidiven, welche erneut einer therapeutischen Intervention bedürfen (siehe Empfehlungen 25 und 26) <sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)</sup>.

Die Embolisation ist ein wesentlicher Therapiebestandteil, diese kann allein oder in Kombination mit chirurgischer Entfernung erfolgen <sup>(1)</sup>. Insbesondere aufgrund des Risikos des intraoperativen Blutverlustes bei Resektionen, kann die Embolisation eine gute therapeutische Alternative sein <sup>(14)</sup>.

Dadurch kann eine Besserung der Symptomatik in der Mehrzahl der Patienten erzielt werden <sup>(2, 4, 5, 6, 8)</sup>. Besonders im Kopf-Hals-Bereich muss eine Abwägung von möglicherweise eintretenden Komplikationen erfolgen <sup>(10)</sup>. Es sind bei AVM im Becken jedoch auch komplette Remissionen nach kombinierter Emboliosklerotherapie beschrieben <sup>(3)</sup>.

Hierfür gibt es Daten zu peripheren Arterio-Venösen Malformationen, wie zum Beispiel renalen, fazialen und pelvischen Lokalisationen. Ähnliche Ergebnisse zeigen endovaskuläre Verfahren (<sup>11</sup>).

Es liegen Daten vor, dass der Erfolg der Embolisation vom Typ der Arterio-Venösen Malformation abhängt (<sup>9</sup>).

Wenn es technisch anatomisch möglich ist, eine Arterio-Venöse Malformation vollständig über eine Embolisation zu verschließen, ist eine folgende vollständige Resektion des verschlossenen Nidus zu diskutieren. Vorteil hierbei ist es ein Rezidiv im Langzeitverlauf zu verhindern und das verbliebende Embolisat, falls dieses eine Raumforderungswirkung aufweist, zu entfernen.

Die Qualität der Evidenz ist auch hier sehr niedrig (s. Evidenzbericht, S. 350).

## **Literatur**

1. Arat A, Cil BE, Vargel I, et al. Embolization of high-flow craniofacial vascular malformations with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1409-1414. doi:10.3174/ajnr.A0547
2. De Beule T, Vranckx J, Verhamme P, et al. Transarterial embolization of peripheral arteriovenous malformations with ethylenevinyl alcohol copolymer - feasibility, technical outcomes, and clinical outcomes. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2016;45(6):497-504. doi:10.1024/0301-1526/a000571
3. Do YS, Kim YW, Park KB, et al. Endovascular treatment combined with embolosclectorotherapy for pelvic arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 2012;55(2):465-471. doi:10.1016/j.jvs.2011.08.051
4. Giurazza F, Corvino F, Silvestre M, et al. Embolization of peripheral arteriovenous malformations and fistulas with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®). *Radiol Med (Torino)*. 2021;126(3):474-483. doi:10.1007/s11547-020-01274-z
5. Han Y, Fan X, Su L, Wang Z. Absolute Ethanol Embolization Combined with Surgical Resection of Scalp Arteriovenous Malformations: Interim Results. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2018;29(3):312-319. doi:10.1016/j.jvir.2017.10.005
6. Hwang JH, Do YS, Park KB, Chung HH, Park HS, Hyun D. Embolization of Congenital Renal Arteriovenous Malformations Using Ethanol and Coil Depending on Angiographic Types. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2017;28(1):64-70. doi:10.1016/j.jvir.2016.09.004
7. Jia ZY, Zhou CG, Xia JG, et al. Endovascular Treatment of 12 Cases of Renal Arteriovenous Malformations: The Experience of 1 Center and an Overview of the Literature. *Vasc Endovascular Surg*. 2018;52(1):46-51. doi:10.1177/1538574417740509
8. Kim R, Do YS, Park KB, et al. Therapeutic outcomes of embolotherapy of extremity bone intraosseous arteriovenous malformation with ethanol, coils, and n-butyl cyanoacrylate. *J Vasc Surg*. 2021;73(6):2090-2097.e5. doi:10.1016/j.jvs.2020.08.160

9. Ko SE, Do YS, Park KB, et al. Subclassification and Treatment Results of Ethanol Embolotherapy of Type II Arteriovenous Malformations of the Extremity and Body. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2019;30(9):1443-1451. doi:10.1016/j.jvir.2019.03.007
10. Le Fourn É, Herbreteau D, Papagiannaki C, et al. Efficacy and safety of embolization in arteriovenous malformations of the extremities and head and neck: a retrospective study of 32 cases. *Eur J Dermatol EJD*. 2015;25(1):52-56. doi:10.1684/ejd.2014.2450
11. Meila D, Grieb D, Greling B, et al. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. *J Neurointerventional Surg*. 2017;9(9):860-866. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012570
12. Murata S, Onozawa S, Nakazawa K, et al. Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. *Acta Radiol Stockh Swed 1987*. 2014;55(1):71-77. doi:10.1177/0284185113493085
13. Sugawara S, Arai Y, Sone M, et al. Phase II Trial of Transarterial Embolization Using an n-Butyl-2-Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture (JIVROSG-0802). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(4):534-541. doi:10.1007/s00270-018-2141-7
14. Wen MZ, Li XY, Shen YC, et al. Management of high-output cardiac failure caused by head and neck AVMs: Percutaneous suture-assisted ethanol and coil embolotherapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:949558. doi:10.3389/fcvm.2022.949558
15. Lilje D, Wiesmann M, Hasan D, Ridwan H, Hölzle F, Nikoubashman O. Interventional embolization combined with surgical resection for treatment of extracranial AVM of the head and neck: A monocentric retrospective analysis. *PloS One*. 2022;17(9). doi:10.1371/journal.pone.0273018
16. Lilje D, Wiesmann M, Hasan D, et al. Interventional therapy of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck-A systematic review. *PloS One*. 2022;17(7):e0268809. doi:10.1371/journal.pone.0268809
17. Lee A, Patel N. Systematic review of pediatric mandibular arteriovenous malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;150. doi:10.1016/j.ijporl.2021.110942

28	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<b>Bei Arterio-Venösen Malformationen sollte sowohl bei der Planung einer Embolisationsserie als auch nach deren Abschluss interdisziplinär die Möglichkeit einer anschließenden Resektion geprüft werden.</b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Lebensqualität:</u> Bhandari et al. 2020, Hua et al. 2018b.	
<u>Klinische verbesserung:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Klinische Verbesserung:</u> Bhandari et al. 2020, Hua et al. 2018b.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Volumenreduktion:</u> Bhandari et al. 2020, Hua et al. 2018b.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig (⊕⊖⊖⊖)	<u>Nebenwirkungen:</u> Bhandari et al. 2020, Hua et al. 2018b.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Arterio-Venöse Malformationen (AVMs) sind charakterisiert durch direkte Kurzschlussverbindungen zwischen Arterien (Hochdrucksystem) und Venen (Niedrigdrucksystem) im sog. Nidus. Sie werden vielfach als die klinisch und therapeutisch herausforderndste Entität unter den vaskulären Malformationen angesehen (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Es gibt Verläufe von Arterio-Venösen Malformationen mit Ähnlichkeiten zu malignen Tumoren. Ziel der Behandlung ist die radikale und möglichst vollständige Zerstörung oder Entfernung des Nidus (<sup>2</sup>, <sup>3</sup>). Bei einer fehlenden oder inkompletten Zerstörung oder Resektion infolge einer suboptimalen Sklerosierung, Embolisation oder Resektion kann es – vermutlich über die resultierende Hypoxie, analog zu den Beobachtungen bei zerebralen Arterio-Venösen Malformationen (<sup>4</sup>) – zum Rezidiv bzw. zur Proliferation der Läsion kommen (<sup>2</sup>, <sup>5</sup>). Die möglichst vollständige Resektion wird bei chirurgisch zugänglichen Befunden als Therapie der Wahl diskutiert (<sup>2</sup>). Eine vorherige Embolisation kann jedoch nicht nur potentiell die Morbidität (Blutung) verringern, sondern auch die Resektionsgrenzen eindeutiger sichtbar machen. Daher hat die Kombination beider Verfahren ein hohes Potential für ein kuratives Vorgehen (<sup>2</sup>). Einige Autoren sehen vor dem Hintergrund ihrer persönlichen Erfahrungen die Kombination aus Embolisation und nachfolgender Resektion als Behandlung der Wahl an (<sup>5</sup>). In einer Kohorte von 28 Patienten, die an einer Arterio-Venösen Malformation im Gesicht embolisiert wurden, ergab ebenfalls niedrigere Rezidivraten bei Läsionen die nach der Embolisation reseziert worden bzw. reseziert werden konnte (<sup>6</sup>). Je nach anatomischer Lage ist eine Resektion nach erfolgreicher Embolisation nicht oder nur in reduziertem Ausmaß möglich. Es ist somit individuell zu prüfen, ob nach erfolgreicher Embolisation die Rezidivrate durch eine nachfolgende Resektion bei angemessenem Risiko verbessert werden kann.

Die Qualität der zugehörigen Evidenz wurde als sehr niedrig eingestuft (s. Evidenzbericht, S. 363).

## **Literatur**

1. Geisthoff U, Mahnken AH, Knaus P, Schnittler HJ, Stuck BA, Knöppel C. [Interdisciplinary management of extracranial vascular anomalies]. *HNO*. 2022;70(5):380-388. doi:10.1007/s00106-022-01163-z
2. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2013;32(1):9-36.
3. Hua C, Yang X, Jin Y, et al. Treatment of Head and Neck Arteriovenous Malformations Involving the Facial Nerve: A Tailored Algorithm. *Ann Plast Surg*. 2018;81(6S Suppl 1):S44-S53. doi:10.1097/SAP.0000000000001494
4. Sure U, Battenberg E, Dempfle A, Tirakotai W, Bien S, Bertalanffy H. Hypoxia-inducible factor and vascular endothelial growth factor are expressed more frequently in embolized than in nonembolized cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004;55(3):663-669; discussion 669-670. doi:10.1227/01.neu.0000134556.20116.30
5. Bhandari PS, Sadhotra LP, Bhargava P, Bath AS, Mukherjee MK, Maurya S. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg Off Publ Assoc Plast Surg India*. 2008;41(2):183-189. doi:10.4103/0970-0358.44943
6. Schmidt VF, Masthoff M, Brill R, et al. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45(7):992-1000. doi:10.1007/s00270-022-03169-0

## OFFEN CHIRURGISCHE VERFAHREN

29	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<i><b>Bei Patienten mit symptomatischen Venösen und Lymphatischen Malformationen sollte interdisziplinär die Indikation zur teilweisen oder vollständigen Resektion geprüft werden, da sie zu einem positiven Effekt auf die Lebensqualität, insbesondere hinsichtlich Schmerzen und Beweglichkeit führen kann.</b></i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität</u> Chen, R.J., J.I. Vrazas, and A.J. Penington, 2021, Laurian, C., et al., 2021, Laurian, C., et al., 2018, Vignes, S., M. Arrault, and P. Trévidic, 2010.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung</u> Antúñez-Conde, R., et al., 2021, Beaulieu, R.J., et al., 2021, Bonilla-Velez, J., et al., 2020, Kang, G.C. and C. Song, 2008, Lang, S.S., et al., 2012, Laurian, C., et al., 2021, Laurian, C., et al., 2018, Méndez-Gallart, R., et al., 2011, Nagano, M., et al., 2017, Peng, C., et al., 2021, Prasetyono, T.O. and J. Gustin, 2015, Su, C.M., et al., 2007, Tark, K.C., D.H. Lew, and D.W. Lee, 2011, Tran, N.S. and T.L. Nguyen, 2012, Vignes, S., M. Arrault, and P. Trévidic, 2010, Weissler, J.M., et al., 2017, Xiao, J., et al., 2020.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Volumenreduktion</u> Goldenberg, D.C., et al., 2015, Mehl, S.C., et al., 2022.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen</u> Antúñez-Conde, R., et al., 2021, Gasparella, P., et al., 2023, Kalmar, C.L., V.A. Patel, and J.A. Taylor, 2021, Khanwalkar, A., et al., 2018, Khanwalkar, A., T. Valika, and J. Maddalozzo, 2020, Mehl, S.C., et al., 2022, Peng, C., et al., 2021.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Bei Patienten mit symptomatischen Venösen und/oder Lymphatischen Malformationen geht der Trigger zu einer invasiven Behandlung oft vom Krankheitsgefühl des Patienten aus (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Die

Indikation zur Resektion von Venösen und Lymphatischen Malformationen hängt von der Stärke der Symptomatik, der Größe und Lokalisation der Malformation sowie dem Risiko von Komplikationen ab.

Indikationen zur Resektion oder auch inkompletten Resektion sind (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26):

1. Symptomatische Malformationen in Form von Schmerzen (chronische oder zunehmende Schmerzen, die durch die Malformation verursacht werden, insbesondere wenn sie nicht auf konservative Maßnahmen ansprechen), Blutungen (wiederholte oder schwere Blutungen, insbesondere bei oberflächlichen oder schleimhautnahen Malformationen) und/oder Funktionseinschränkungen (wenn die Malformation die Funktion eines betroffenen Organs oder einer Extremität einschränkt, z. B. durch Kompression von Nerven oder Befall von Gelenksstrukturen).
2. Große oder auffällige Malformationen in exponierten Körperbereichen, die eine erhebliche ästhetische Beeinträchtigung und Stigmatisierung darstellen und den Patienten psychisch belasten.
3. Komplikationen wie Thrombosen (wiederkehrende Thrombophlebitiden innerhalb der Malformation, die das Risiko von Lungenembolien oder anderen thromboembolischen Ereignissen erhöhen) und/oder Ulzerationen (rezidivierende oder chronische Ulzerationen über der Malformation, die zu Infektionen oder Wundheilungsstörungen führen).
4. Ein Wachstum oder eine Größenprogredienz allein ist eine kritisch zu sehende Indikation, nur im Fall einer rapiden Zunahme der Größe der Malformation, insbesondere wenn dies zu einem erhöhten Risiko von Komplikationen oder einer Beeinträchtigung von benachbarten Strukturen führt. Die Indikation kann bestehen, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und Komplikationen durch das Wachstum nicht auszuschließen sind.
5. Lokalisation: Malformationen in Bereichen, die bei weiterem Wachstum lebensbedrohliche Komplikationen verursachen könnten (z. B. Zunahme der Malformation im Bereich des oberen Respirationstraktes, des Rückenmarks oder in der Nähe der Gefäßversorgung lebenswichtiger Organe).
6. Fehlende Wirksamkeit konservativer Therapien: Wenn nicht-chirurgische Behandlungsoptionen wie Sklerotherapie, Lasertherapie oder Kompressionstherapie nicht ausreichend wirksam sind oder kontraindiziert sind.

Kontraindikationen zur Resektion (<sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26</sup>): In manchen Fällen kann die Resektion aufgrund von Lage, Ausdehnung oder dem hohen Operationsrisiko nicht sinnvoll sein. Zudem kann eine partielle Resektion bei großen oder diffusen Malformationen symptomatisch nicht ausreichend sein und birgt das Risiko von Rezidiven. In solchen Fällen kann eine interdisziplinäre Besprechung mit Spezialisten für Gefäßchirurgie, Radiologie, Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie und plastische Chirurgie sinnvoll sein. Auch können in solchen Fällen Kombinationsverfahren erwogen werden. So kann z.B. auch ein mehrzeitiges Vorgehen, bei dem nach der Resektion des Nidus und vor einer aufwändigen plastischen Rekonstruktion eine Kontroll-DSA erfolgt, geplant werden. Auch medikamentöse Optionen sollten interdisziplinär mit den entsprechenden Fachdisziplinen diskutiert werden. Die technische Umsetzbarkeit einer Resektion wird immer durch die Gefahr der Zerstörung oder Beeinträchtigung funktionabler Strukturen begrenzt.

Die Entscheidung zur Resektion sollte individuell, nach einer gründlichen Abwägung der Risiken und Vorteile, interdisziplinär, hier auch unter Berücksichtigung der rekonstruktiven Optionen, sowie in enger Absprache mit dem Patienten, getroffen werden. Die Qualität der Evidenz bezüglich Outcome und Komplikationsraten ist sehr gering und lässt viel Raum für prospektive Studien (s. Evidenzbericht, S. 510, 517).

## **Literatur**

1. Patel SR, Rosenberg JB, Barmettler A. Interventions for orbital lymphangioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD013000. doi:10.1002/14651858.CD013000.pub2
2. Bonilla-Velez J, Whitlock KB, Ganti S, et al. Active Observation as an Alternative to Invasive Treatments for Pediatric Head and Neck Lymphatic Malformations. *The Laryngoscope*. 2021;131(6):1392-1397. doi:10.1002/lary.29180
3. Chen RJ, Vrazas JI, Penington AJ. Surgical Management of Intramuscular Venous Malformations. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(1):e67-e73. doi:10.1097/BPO.0000000000001667
4. Laurian C, Cerceau P, Paraskevas N, et al. Intramuscular venous malformations of the calf: Surgical treatment outcomes of 57 patients. *Phlebology*. 2020;35(8):597-604. doi:10.1177/0268355520920811
5. Laurian C, Bisdorff A, Masonni C, Cerceau P, Paraskevas N. Surgical resection of venous malformations of the forearm. *J Hand Surg Eur Vol*. 2022;47(7):716-721. doi:10.1177/17531934221086889
6. Laurian C, Bisdorff A, Toni F, Massoni C, Cerceau P, Paraskevas N. Surgical treatment of vulvar venous malformations without preoperative sclerotherapy: Outcomes of 18 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(6):102007. doi:10.1016/j.jogoh.2020.102007
7. Vignes S, Arrault M, Trévidic P. Surgical resection of vulva lymphoedema circumscriptum. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2010;63(11):1883-1885. doi:10.1016/j.bjps.2009.11.019



8. Antúñez-Conde R, Navarro Cuéllar C, Salmerón Escobar J, et al. Intraosseous Venous Malformation of the Zygomatic Bone: Comparison between Virtual Surgical Planning and Standard Surgery with Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021;10(19). doi:10.3390/jcm10194565
9. Beaulieu R, Boniakowski A, Coleman D, Vemuri C, Obi A, Wakefield T. Closed plication is a safe and effective method for treating popliteal vein aneurysm. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1). doi:10.1016/j.jvsv.2020.04.026
10. Kang GCW, Song C. Forty-one cervicofacial vascular anomalies and their surgical treatment-retrospection and review. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(3):165-179.
11. Lang S, Beslow L, Bailey R, et al. Follow-up imaging to detect recurrence of surgically treated pediatric arteriovenous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(5). doi:10.3171/2012.1.PEDS11453
12. Méndez-Gallart R, Bautista A, Estévez E, Rodríguez-Barca P. Abdominal cystic lymphangiomas in pediatrics: surgical approach and outcomes. *Acta Chir Belg*. 2011;111(6). doi:10.1080/00015458.2011.11680776
13. Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, Nakajima J, Yasunaga H. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(3). doi:10.1016/j.jtcvs.2017.04.069
14. Peng C, Tan S, Pang W, et al. Vascular Malformation of the Colorectum in Children: Case Series of 27 Patients. *World J Surg*. 2021;45(10). doi:10.1007/s00268-021-06221-1
15. Prasetyono T, Gustin J. One-Per-Mil Tumescant Infiltration Technique for Vascular Malformation Surgery in Hand and Upper Extremity. *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand*. 2015;20(3). doi:10.1142/S0218810415500380
16. Su C, Yu M, Chen H, Tseng J, Jan Y, Chen M. Single-centre results of treatment of retroperitoneal and mesenteric cystic lymphangiomas. *Dig Surg*. 2007;24(3). doi:10.1159/000102896
17. Tark K, Lew D, Lee D. The fate of long-standing port-wine stain and its surgical management. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(2). doi:10.1097/PRS.0b013e318200a9e7
18. Tran N, Nguyen T. Laparoscopic management of abdominal lymphatic cyst in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012;22(5). doi:10.1089/lap.2012.0003
19. Weissler JM, Shubinets V, Carney MJ, Low DW. Complex Truncal Masses in the Setting of CLOVES Syndrome: Aesthetic and Functional Implications. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(3):591-599. doi:10.1007/s00266-016-0771-1
20. Xiao J, Shao Y, Zhu S, He X. Characteristics of adult abdominal cystic Lymphangioma: a single-center Chinese cohort of 12 cases. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12876-020-01388-8
21. Goldenberg D, Hiraki P, Caldas J, Puglia P, Marques T, Gemperli R. Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a

- series of 31 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2). doi:10.1097/PRS.0000000000000890
22. Mehl SC, Kinley A, Todd HF, et al. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. *J Surg Res*. 2022;280:296-303. doi:10.1016/j.jss.2022.07.025
  23. Gasparella P, Flucher C, Beqo B, et al. Outcome after surgical treatment of venous malformations of the hand in childhood. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(4). doi:10.1016/j.jvsv.2023.02.004
  24. Kalmar C, Patel V, Taylor J. Pediatric Parotidectomy: Do Surgical Indications Affect Outcomes? *Ann Plast Surg*. 2021;87(1). doi:10.1097/SAP.0000000000002578
  25. Khanwalkar A, Carter J, Bhushan B, Rastatter J, Maddalozzo J. Thirty-day perioperative outcomes in resection of cervical lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;106. doi:10.1016/j.ijporl.2017.12.034
  26. Khanwalkar A, Valika T, Maddalozzo J. Long-term symptom control following resection of cervical lymphatic malformations: a case series. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. 2020;49(1). doi:10.1186/s40463-020-00415-8

30	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: B ↑↑	<i><b>Falls eine vollständige Resektion einer Arterio-Venösen Malformation möglich erscheint, sollte interdisziplinär die Indikation zu einer vorherigen Embolisation geprüft werden, um das intraoperative Blutungsrisiko zu verringern.</b></i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Fehlend  <u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖  <u>Volumenreduktion:</u> Fehlend  <u>Nebenwirkungen:</u>	<u>Klinische Verbesserung:</u> Behnia, H., et al., 2008.    <u>Nebenwirkungen:</u> Behnia, H. et al., 2008.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Die vollständige operative Resektion von Arterio-Venösen Malformationen, ggf. gefolgt von einer plastischen Deckung oder Rekonstruktion, kann im erfolgreichen Fall ein kurativer Behandlungsansatz sein. Aufgrund der starken Vaskularisation der Läsionen ist dies jedoch potenziell mit einem hohen Blutverlust assoziiert. Dieser mögliche Blutverlust wird bestimmt durch die Lokalisation, Größe und Architektur der Läsion, die Dilatation der zu- und abführenden Gefäße, die Ausdehnung in verschiedene Kompartimente und Gewebe und die Erfahrung des Operateurs. Die Art der Resektion wie auch der Rekonstruktion assoziierter Defekte ist mit unterschiedlichem operativem Aufwand verbunden und mit unterschiedlichen Mengen an intraoperativem Blutverlust assoziiert. Für die Indikationsstellung einer präoperativen Embolisation ist eine Absprache zwischen dem Operateur und dem interventionellen Radiologen obligat. Hierbei muss v. a. auf Basis der vorliegenden Bildgebung unter Berücksichtigung der Lokalisation und des Bezugs zu Risikostrukturen besprochen werden, ob zuführende Gefäße intraoperativ ligiert oder embolisiert werden können. Das hat den Vorteil eines iterativen Vorgehens mit der Möglichkeit einer guten makroskopischen und palpatorischen Abgrenzung des Nidus. In einer kleinen Kohorte von 12 Patienten mit Arterio-Venöser Malformation der Mandibula wurden 4 Patienten präoperativ embolisiert, wobei kein signifikant reduzierter intraoperativer Blutverlust nachgewiesen werden konnte (<sup>1</sup>), bei jedoch unterschiedlichen Resektionstechniken enthält diese Arbeit einen relevanten Bias.

Grundsätzlich kann eine präoperative Embolisation die Perfusion von Arterio-Venöses Malformationen reduzieren und damit den intraoperativen Blutverlust beschränken. Die Evidenz dafür ist jedoch gering<sup>(2)</sup> (s. Evidenzbericht, S. 556). Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor, welche die perioperative Komplikationsrate einschließlich des perioperativen Blutverlusts, sowie die mittel- und langfristigen Ergebnisse nach Resektion im Hinblick auf Vollständigkeit und Rezidivrate verglichen haben mit sowie ohne präoperative Embolisation. Die Evidenz stützt sich daher auf Fallberichte oder kleinere Fallserien (s. Evidenzbericht, S. 562).

Von der operativen Resektion hypervaskularisierter Tumoren, wie dem Glomus caroticus Tumor, ist nach Auswertung der prospektiven Registerdaten bekannt, dass eine präoperative Tumorembolisation den intraoperativen Blutverlust und die Rate an postoperativen Hämatomen signifikant reduziert ohne Einfluss auf Schlaganfallrate, Hirnnervenläsionen oder Tod<sup>(3)</sup>. Auch für die chirurgische Exzision hypervaskularisierter Metastasen ist gezeigt, dass durch präoperative Embolisationen der intraoperative Blutverlust wie auch der Transfusionsbedarf reduziert werden kann<sup>(4, 5)</sup>.

In Analogie ist Ähnliches auch für Arterio-Venöse Malformationen anzunehmen. Ein internationales Konsensusdokument<sup>(6)</sup> sowie Review-Artikel<sup>(7)</sup> empfehlen dies für extrakranielle Arterio-Venöse Malformationen zu erwägen. Diese Empfehlung stützt sich auf Fallberichte und kleinere Fallserien, welche die erfolgreiche Behandlung in Einzelfällen dokumentieren, und auch nach dem Zeitpunkt der o.g. Publikationen weiterhin berichtet wurden. Die meisten Fallberichte und kleineren Fallserien sind hierbei publiziert für Arterio-Venöse Malformationen im Kopf-Hals-Bereich<sup>(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27)</sup>. Fallberichte liegen zudem vor für die erfolgreiche kombinierte Behandlung mit präoperativer Embolisation gefolgt von chirurgischer Resektion für intramuskuläre Arterio-Venöse Malformationen an der Brustwand<sup>(28)</sup>, der unteren Extremität<sup>(29)</sup> und der Gesäßmuskulatur<sup>(30)</sup>, sowie perirektal<sup>(31)</sup>, abdominoskrotal<sup>(32)</sup>, lumbosakral<sup>(33)</sup> und im kleinen Becken<sup>(34)</sup>. Empfehlungen basierend auf diesen Fallberichten unterliegen naturgemäß einem hohen Risiko eines Selection Bias, da bevorzugt erfolgreiche Behandlungen berichtet werden.

Empfehlungen für die Verwendung bestimmter Materialien zur präoperativen Embolisation können aufgrund der Heterogenität der Fallberichte nicht gegeben werden. Am häufigsten verwendet wurden Flüssigembolisate, wie Onyx, NBCA/Lipidiol oder dehydriertem Alkohol. Zu beachten ist hierbei in interdisziplinärer Abstimmung zudem, dass durch metallische Anteile von Embolisationsmaterialien, wie Tantal, die Funktion von mono- und bipolaren Pinzetten im Rahmen der operativen Versorgung beeinträchtigt werden kann. Auch können keine Empfehlungen zum Ausmaß der präoperativen Embolisation gegeben werden, wobei grundsätzlich ein Verschluss des Nidus vor einem Verschluss der zu- oder abführenden Gefäße anzustreben ist. Bezüglich der zeitlichen Sequenz zwischen Embolisation und operativer Entfernung ist zu berücksichtigen, dass Arterio-Venöse Malformationen nach inkompletter Embolisation innerhalb von Wochen und Monaten rezidivieren können, in einzelnen Fällen sogar einen Progress induziert werden kann, so dass in der Regel die chirurgische Resektion in engem zeitlichem Abstand zur Embolisation erfolgen sollte, gegebenenfalls auch in Kombination mit einer medikamentösen Therapie.

## **Literatur**

1. Behnia H, Ghodoosi I, Motamedi MHK, Khojasteh A, Masjedi A. Treatment of arteriovenous malformations: assessment of 2 techniques--transmandibular curettage versus resection and immediate replantation. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(12):2557-2565. doi:10.1016/j.joms.2008.06.056
2. Lilje D, Wiesmann M, Hasan D, Ridwan H, Hölzle F, Nikoubashman O. Interventional embolization combined with surgical resection for treatment of extracranial AVM of the head and neck: A monocentric retrospective analysis. *PloS One*. 2022;17(9):e0273018. doi:10.1371/journal.pone.0273018
3. Gonzalez-Urquijo M, Hinojosa-Gonzalez D, Viteri-Pérez VH, et al. An analysis from the CAPACITY database of outcomes of preoperative embolization before carotid body tumor surgery compared with resection alone. *J Vasc Surg*. 2023;77(5):1447-1452. doi:10.1016/j.jvs.2023.01.012
4. Kato S, Hozumi T, Takaki Y, Yamakawa K, Goto T, Kondo T. Optimal schedule of preoperative embolization for spinal metastasis surgery. *Spine*. 2013;38(22):1964-1969. doi:10.1097/BRS.0b013e3182a46576
5. Pazionis TJC, Papanastassiou ID, Maybody M, Healey JH. Embolization of hypervascular bone metastases reduces intraoperative blood loss: a case-control study. *Clin Orthop*. 2014;472(10):3179-3187. doi:10.1007/s11999-014-3734-3
6. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2013;32(1):9-36.
7. Markovic JN, Shortell CEK. Multidisciplinary treatment of extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(2):209-218. doi:10.1016/j.jvsv.2014.02.008
8. Woo HJ, Song SY, Kim YD, Bai CH. Arteriovenous malformation of the external ear: a case report. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35(4):556-558. doi:10.1016/j.anl.2007.11.005
9. Karaman E, Mercan H, Ozdilek A, Alimoglu Y, Korkut N. Huge arteriovenous malformation in masseter muscle. *J Craniofac Surg*. 2009;20(4):1292-1294. doi:10.1097/SCS.0b013e3181ae2124
10. Deng W, Huang D, Chen S, et al. Management of high-flow arteriovenous malformation in the maxillofacial region. *J Craniofac Surg*. 2010;21(3):916-919. doi:10.1097/SCS.0b013e3181d880fd
11. Pompa V, Valentini V, Pompa G, Di Carlo S, Bresadola L. Treatment of high-flow arteriovenous malformations (AVMs) of the head and neck with embolization and surgical resection. *Ann Ital Chir*. 2011;82(4):253-259.
12. Visser A, FitzJohn T, Tan ST. Surgical management of arteriovenous malformation. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2011;64(3):283-291. doi:10.1016/j.bjps.2010.05.033

13. Pompa V, Brauner E, Bresadola L, Di Carlo S, Valentini V, Pompa G. Treatment of facial vascular malformations with embolisation and surgical resection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(3):407-413.
14. Tan B, Rootman J, Seah LL. Combined radiological intervention and surgical excision of a periorbital arteriovenous fistula. *Orbit Amst Neth.* 2013;32(3):181-183. doi:10.3109/01676830.2013.767838
15. Goldenberg DC, Hiraki PY, Caldas JG, Puglia P, Marques TM, Gemperli R. Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):543-552. doi:10.1097/PRS.0000000000000890
16. Almesberger D, Manna F, Guarneri GF, Marchesi A, Parodi PC. Arterio-Venous Malformations of the Nose: Combined Approach for a Successful Strategy. *J Craniofac Surg.* 2016;27(6):1524-1526. doi:10.1097/SCS.0000000000002777
17. Gangadharaswamy SB, Maulyavantham Nagaraj N, Pai BS. Surgical management of scalp arteriovenous malformations using a novel surgical technique-Case series. *Int J Surg Case Rep.* 2017;37:250-253. doi:10.1016/j.ijscr.2017.06.057
18. Manuel AM, Kalimuthu S, Pathmanathan SS, et al. Challenges in the management of massive intraorbital and hemifacial arteriovenous malformation as causing life-threatening epistaxis. *Asian J Surg.* 2017;40(2):158-162. doi:10.1016/j.asjsur.2013.09.011
19. Ros de San Pedro J, Cuartero Pérez B, Ferri Níguez B, Villanueva San Vicente V. Arteriovenous Malformations of the Temporalis Muscle: A Comprehensive Review. *Oper Neurosurg Hagerstown Md.* 2018;14(4):325-340. doi:10.1093/ons/oxp149
20. Gupta A, Gupta S, Kumar A, Bhattacharaya S, Jha M, Tiwari V. High-Flow Vascular Malformation of Ear: A Case Report. *World J Plast Surg.* 2018;7(2):256-260.
21. Kansy K, Bodem J, Engel M, et al. Interdisciplinary treatment algorithm for facial high-flow arteriovenous malformations, and review of the literature. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2018;46(5):765-772. doi:10.1016/j.jcms.2018.03.002
22. Kanth AM, Ricci JA, Adetayo OA. Diagnosis and Treatment of Scalp Arteriovenous Malformations With Intracranial Extension. *J Craniofac Surg.* 2019;30(8):2429-2431. doi:10.1097/SCS.0000000000005774
23. Moorthy MK, Loh CYY, Drake WM, Morris P, Srirangalingam U. Intraoral Excision and Preoperative Embolization of a Von Hippel-Lindau Disease-associated Facial Arteriovenous Malformation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(5):e2808. doi:10.1097/GOX.0000000000002808
24. Kuwano A, Naitou I, Miyamoto N, Arai K, Kawamata T. Treatment of a Scalp Arteriovenous Malformation by a Combination of Embolization and Surgical Removal. *World Neurosurg.* 2020;138:93-97. doi:10.1016/j.wneu.2020.02.138
25. Eleuch A, Ben Rejeb M, Ayadi A, et al. Long-term therapeutic outcomes of facial arteriovenous malformations: A retrospective bi-centric study of 30 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2021;66(5):379-384. doi:10.1016/j.anplas.2021.05.003

26. Pongeluppi RI, Cardoso RAM, Jr ELZ, et al. Scalp arteriovenous malformations - 20 years of experience in a tertiary healthcare centre. *Acta Chir Plast.* 2023;65(3-4):106-111. doi:10.48095/ccachp2023106
27. Alghamdi AM, Alboqami RA, Ateeq OH, et al. Combined Preoperative Endovascular Embolization and Surgical Excision for Scalp Arteriovenous Malformations: A Systematic Review and Case Illustration. *World Neurosurg.* 2024;185:234-244. doi:10.1016/j.wneu.2024.02.121
28. Yilmaz S, Atinkaya C, Aktas A, Peynircioglu B. Giant arteriovenous malformation located on the chest wall - diagnosis and endovascular treatment: report of a case. *Surg Today.* 2010;40(12):1164-1168. doi:10.1007/s00595-009-4249-5
29. Ho AB, Nguyen NS, Le VH, et al. Preoperative embolization of high-flow peripheral AVMs using plug and push technique with low-density NBCA/Lipiodol. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(9):rjaa316. doi:10.1093/jscr/rjaa316
30. Laurian C, Paraskevas N, Bigorre M, et al. Surgical treatment of arteriovenous malformations of the buttock. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2022;8(4):703-707. doi:10.1016/j.jvscit.2022.05.008
31. Pierce J, Matthews J, Stanley P, Panossian A, Ford H, Anselmo D. Perirectal arteriovenous malformation treated by angioembolization and low anterior resection. *J Pediatr Surg.* 2010;45(7):1542-1545. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.03.026
32. Danno K, Narushima M, Iida T, et al. Resection and Reconstruction of Giant Abdominoscrotal Arteriovenous Malformation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(3):e2725. doi:10.1097/GOX.0000000000002725
33. Spiotta AM, Hussain MS, Masaryk TJ, Krishnaney AA. Combined endovascular and surgical resection of a giant lumbosacral arteriovenous malformation in a patient with Cobb syndrome. *J Neurointerventional Surg.* 2011;3(3):293-296. doi:10.1136/jnis.2010.002972
34. Vega B, Stockland AH, Bramblet RM, et al. A case of a large leiomyomatous uterus with multiple arteriovenous malformations and subsequent high cardiac output state with severe four chamber cardiac enlargement. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;38:100898. doi:10.1016/j.gore.2021.100898



## KOMBINATIONSTHERAPIE

31	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad:  B ↑	<b>Wenn eine Kombination aus minimalinvasiv interventioneller und offen chirurgischer Therapie indiziert ist, <u>sollten</u> in der Regel und nach interdisziplinärer Entscheidung zunächst minimalinvasive Interventionen durchgeführt werden. Dies gilt sowohl für Arterio-Venöse Malformationen (vorgeschaltete Embolisation) als auch für Venöse und Lymphatische Malformationen (vorgeschaltete Sklerosierungstherapie).</b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Richter et al., 2010.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Bhandari, et al. 2008, Choi, et al. 2010, Cil, et al. 2008, Elbaaly, et al. 2021, Goldenberg, et al. 2015, Ghaffarpour, et al. 2018, Hontanilla, et al. 2013, James, et al. 2011, Kim, et al. 2015, MacArthur, et al. 2019, Markovic, et al. 2012, Mehl, et al. 2022, Puccia, et al. 2020, Richter, et al. 2010, Ryu, et al. 2019 und Uller, et al. 2018.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Mehl et al., 2022.	
<u>Gesundheitsökonomische Aspekte:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Gesundheitsökonomische Aspekte:</u> Ghaffarpour et al. 2018, Goldenberg et al. 2015, James et al. 2011, Kim et al., 2015, MacArthur et al., 2019 Mehl et al., 2022, Puccia et al., 2020.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Grundsätzlich können zur Therapie vaskulärer Malformationen minimal-invasive interventionelle Verfahren wie Sklerosierung oder Embolisation mit offenen oder laparoskopischen chirurgischen Maßnahmen kombiniert werden. Vorteile der Kombination können zum einen sein, das Ausmaß der chirurgischen Resektion/Teilresektion und damit die peri- und postoperative Morbidität zu reduzieren, zum anderen können präoperative Embolisationen/Sklerosierungen die Perfusion von vaskulären Malformationen reduzieren und damit ein größeres Sicherheitsprofil für einen chirurgischen Eingriff generieren (siehe Empfehlungen 28 und 30 oben). Potenziell kann damit



auch die Eingriffsdauer der Operation reduziert werden, wie auch der intraoperative Blutverlust und damit ein möglicher Transfusionsbedarf gesenkt werden. Systematische Evidenz für derartige Effekte ist für den Bereich der Gefäßmalformationen kaum vorhanden, sodass man hier partiell auf Erfahrungen aus anderen Bereichen zurückgreifen muss, um mögliche Schlussfolgerungen zu ziehen. So werden in anderen Bereichen außerhalb der vaskulären Anomalien prä-operative interventionelle Eingriffe wie Embolisationen regelhaft mit chirurgischen Resektionen kombiniert. Durch die präoperative Embolisation von hypervaskularisierten Metastasen kann beispielsweise der intraoperative Blutverlust und der assoziierte Transfusionsbedarf signifikant gesenkt werden (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). Auch wenn anzunehmen ist, dass derartige Effekte auch für die kombinierte Therapie von vaskulären Malformation bestehen, ist die Evidenz dafür gering (s. Evidenzbericht, S. 154).

Inwieweit chirurgische Resektionen von vorab sklerosierten oder embolisierten Malformationen die klinische Rezidivrate beeinflussen, ist noch nicht abschließend geklärt. Erste Daten weisen aber darauf hin, dass durch die operative Resektion des Nidus bei vorab embolisierten Arterio-Venösen Malformationen die Rezidivrate gesenkt werden kann (<sup>3</sup>).

Die Rationale für entsprechende Kombinationstherapien erklärt dabei, wieso interventionelle Verfahren wie Embolisation und Sklerosierung in der Regel vor operativen Eingriffen erfolgen sollten und nicht in umgekehrter Reihenfolge. Eine Ausnahme kann die vollständige Resektion von makrozystischen lymphatischen Malformationen darstellen. Durch die Sklerosierung kommt es über die ausgedehnte inflammatorische Reaktion zur einer mehr oder minder ausgeprägten Vernarbung der ehemaligen lymphatischen Zysten mit ihrer Umgebung. Diese Vernarbungen machen konsekutive Resektionen potenziell risikoreicher in Bezug auf die iatrogene intraoperative Verletzung insbesondere von Nervenstrukturen, die mit der Lymphatischen Malformation vernarben können und konsekutiv weniger gut zu trennen sind. Umgekehrt existieren einzelne Berichte, in denen nach inkompletter Resektion residuelle Anteile Lymphatischer Malformationen erfolgreich sklerosiert wurden, und damit ein guter Therapieerfolg erzielt werden konnten.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach kombinierten chirurgisch-interventionellen Verfahren gibt es keine ausreichenden Daten, lediglich Richter et al. berichteten über eine kleine Kohorte von 10 Patienten mit Arterio-Venösen Malformationen, die vor einer chirurgischen Resektion embolisiert wurden (<sup>4</sup>). In Bezug auf die Frage des klinischen Outcomes existieren mehrere retrospektive observative Kohortenstudien (<sup>4</sup>, <sup>5</sup>, <sup>6</sup>, <sup>7</sup>, <sup>8</sup>, <sup>9</sup>, <sup>10</sup>, <sup>11</sup>, <sup>12</sup>, <sup>13</sup>, <sup>14</sup>, <sup>15</sup>, <sup>16</sup>, <sup>17</sup>, <sup>18</sup>). Die Bewertung dieser Arbeiten ist insbesondere dadurch erschwert, dass für den klinischen Erfolg chirurgischer wie auch interventioneller Therapien keine einheitlichen oder normierten Skalen zur Bewertung des Therapieerfolges berichtet werden. Zudem waren die Kohorten sämtlich von geringer Fallzahl, sodass aus den genannten Arbeiten keine valide Evidenz abgeleitet werden kann (s. Evidenzbericht, S. 556). Einzelne Arbeiten können jedoch immerhin als hypothesengenerierend angesehen werden, dass die präoperative Embolisation sowohl den intraoperativen Blutverlust reduzieren, und gleichzeitig das mögliche Resektionsausmaß erhöhen kann (<sup>6</sup>, <sup>8</sup>). Die präoperative Sklerosierung von insbesondere sehr großen Venösen Malformation mit hämostatischer Matrix oder Acrylat ist grundsätzlich effektiv und kann vor chirurgischen Resektion entsprechend kausal sinnvoll angewendet werden (<sup>16</sup>).

In Bezug auf die Nebenwirkungen der kombinierten interventionell-chirurgischen Ansätze zur Therapie von Gefäßmalformationen existieren kaum Daten, die über die Schilderung der Nebenwirkungsraten der einzelnen Therapieformen hinausgehen. Ob eine präoperative Sklerosierung oder Embolisation die Nebenwirkungsrate tatsächlich signifikant senken kann, bleibt aktuell ohne ausreichende Evidenz (s. Evidenzbericht, S. 172).

Ob Kombinationseingriffe relevante Einflüsse auf gesundheitsökonomische Aspekte haben, kann auf Basis der aktuellen Literatur nicht beantwortet werden, die identifizierten Arbeiten beschreiben sämtlich kleine Kohorten ohne adäquate Kontrollen (<sup>10</sup>, <sup>12</sup>, <sup>13</sup>, <sup>15</sup>, <sup>16</sup>). Einzelne Hinweise, dass durch präoperative Sklerosierungen/Embolisation die Operationszeiten verkürzt werden könnten, sind aufgrund nicht vergleichbarer oder nicht vorhandener Kontrollgruppen nicht abschließend zu bewerten.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Kombinationstherapien interventioneller und chirurgischer Verfahren zunehmend wichtiger werden und damit die interdisziplinäre Versorgung gerade von Patienten mit komplexen vaskulären Malformationen in spezialisierten Zentren erfolgen sollte, in denen derartige kombinatorische Ansätze angeboten werden.

## **Literatur**

1. Chatziioannou A, Johnson M, Pneumaticos S, Lawrence D, Carrasco C. Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. *Eur Radiol.* 2000;10(4). doi:10.1007/s003300050969
2. Kato S, Hozumi T, Takaki Y, Yamakawa K, Goto T, Kondo T. Optimal schedule of preoperative embolization for spinal metastasis surgery. *Spine.* 2013;38(22). doi:10.1097/BRS.0b013e3182a46576
3. Schmidt V, Masthoff M, Brill R, et al. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45(7). doi:10.1007/s00270-022-03169-0
4. Richter G, Suen J. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: a case series. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2010;142(2). doi:10.1016/j.otohns.2009.10.023
5. Behnia H, Ghodoosi I, Motamedi M, Khojasteh A, Masjedi A. Treatment of arteriovenous malformations: assessment of 2 techniques--transmandibular curettage versus resection and immediate replantation. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(12). doi:10.1016/j.joms.2008.06.056
6. Bhandari P, Sadhotra L, Bhargava P, Bath A, Mukherjee M, Maurya S. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg Off Publ Assoc Plast Surg India.* 2008;41(2). doi:10.4103/0970-0358.44943
7. Choi J, Hong J, Lee M, Suh D. Total nose reconstruction using superselective embolisation and a forehead flap: overlooked in recurrent massive vascular malformations of the nose. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2010;63(3). doi:10.1016/j.bjps.2008.11.048
8. Cil B, Vargel I, Geyik S, Peynircioglu B, Cavusoglu T. Venous vascular malformations of the craniofacial region: pre-operative embolisation with direct percutaneous puncture and N-butyl cyanoacrylate. *Br J Radiol.* 2008;81(972). doi:10.1259/bjr/66893325
9. Elbaaly H, Piché N, Rypens F, Kleiber N, Lapierre C, Dubois J. Intra-abdominal lymphatic malformation management in light of the updated International Society for the Study of

Vascular Anomalies classification. *Pediatr Radiol*. 2021;51(5). doi:10.1007/s00247-020-04930-8

10. Ghaffarpour N, Burgos C, Wester T. Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. *J Pediatr Surg*. 2018;53(9). doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.10.048
11. Hontanilla B, Qiu S, Marre D. Surgical management of large venous malformations of the lower face. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8). doi:10.1016/j.bjoms.2013.06.008
12. James C, Braswell L, Wright L, et al. Preoperative sclerotherapy of facial venous malformations: impact on surgical parameters and long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2011;22(7). doi:10.1016/j.jvir.2011.03.004
13. MacArthur C, Nesbit G. Simultaneous intra-operative sclerotherapy and surgical resection of cervicofacial venous malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;118. doi:10.1016/j.ijporl.2018.12.017
14. Markovic J, Kim C, Lidsky M, Shortell C. A 6-year experience treating vascular malformations with foam sclerotherapy. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2012;24(2). doi:10.1177/1531003512457205
15. Mehl S, Kinley A, Todd H, et al. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. *J Surg Res*. 2022;280. doi:10.1016/j.jss.2022.07.025
16. Puccia R, Staricha K, Carlberg V, Moe D, Chun R. Utilizing immediate preoperative n-BCA in the resection of head and neck venous and lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;138. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110388
17. Ryu J, Eo P, Lee J, et al. Surgical approach for venous malformation in the head and neck. *Arch Craniofacial Surg*. 2019;20(5). doi:10.7181/acfs.2019.00416
18. Uller W, El-Sobky S, Alomari A, et al. Preoperative Embolization of Venous Malformations Using n-Butyl Cyanoacrylate. *Vasc Endovascular Surg*. 2018;52(4). doi:10.1177/1538574418762192

32	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	<b>Zur Unterstützung der invasiven Therapie kann eine medikamentöse Begleittherapie sowohl präinterventionell (neoadjuvant) als auch postinterventionell (adjuvant) eingesetzt werden.</b>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Pimpalwar et al. 2018, Chelliah et al. 2018, Goldberg et al. 2017.	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖	<u>Klinische Verbesserung:</u> Marques et al. 2015, Mehl et al. 2022, Chelliah et al. 2018, Szhafir et al. 2021, El Zein et al. 2021, Gits et al. 2014, Goldenberg et al. 2017, Honnorat et al. 2020.	
<u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Volumenreduktion:</u> Mehl et al. 2022, Pimpalwar et al. 2018, Chelliah et al. 2018, Szhafir et al. 2018, Akbayrak et al. 2016, El Zein et al. 2021, Gits et al. 2014, Goldenberg et al. 2017, Honnorat et al. 2020.	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Nebenwirkungen:</u> Marques et al. 2015, Mehl et al. 2022a, Mehl et al. 2022b, Pimpalwar et al. 2018, Chelliah et al. 2018, Szhafir et al. 2021, Gits et al. 2014, Goldenberg et al. 2017, Honnorat et al. 2020.	
	Konsensstärke: 22/22 (100 %) eine Enthaltung wegen Befangenheit Starker Konsens	

Hinweise zu Erfolgen der medikamentösen Therapie in der Behandlung vaskulärer Malformationen konnte – wie in den vorhergehenden Empfehlungen 12 und 13 beschrieben – in der Literatur gefunden werden. Dennoch handelt es sich hierbei weiterhin um off-label Therapien. Das beschriebene Ansprechen auf medikamentöse Therapien legt nahe, diese Therapien mit invasiven Verfahren zu kombinieren. Dieses Vorgehen ist in der bisher publizierten Literatur in Einzelfällen und kleinere Fallserien und bei sehr heterogenen Krankheitsbildern beschrieben, meist mittels einer Kombinationstherapie mit Sirolimus. Die behandelten Erkrankungen reichen von kapillären Malformationen im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndroms <sup>(1)</sup>, slow-flow Malformationen (Lymphatisch, Venös und gemischt Lymphatisch Venös; <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>), Arterio-Venöse Malformationen <sup>(9)</sup> und nicht selektierte vaskuläre Malformationen <sup>(10)</sup>, die Kombinationstherapie wurde mit Laser, Chirurgie oder Sklerosierung durchgeführt. Insgesamt ist das Evidenzniveau bei nur einer randomisierten Studie <sup>(1)</sup> und einer größeren retrospektiven Kohorte mit 47 Patienten <sup>(3)</sup> bei ansonsten nur geringen Fallzahlen (n=1-4) sehr niedrig (s. Evidenzbericht, S. 139). Bei entsprechender Symptomausprägung, Krankheitsschwere und

interdisziplinärer Festlegung eines Therapiekonzepts kann eine Kombinationstherapie vor, während und nach einer invasiven Therapie durchgeführt werden.

Ähnlich positive Ergebnisse wie für Sirolimus finden sich für die direkte medikamentöse PIK3CA Inhibition mittels Alpelisib. Nach ersten positiven Patientenberichten bei 19 schwer betroffenen und multipel vorbehandelten PROS-Patienten <sup>(11)</sup> konnte auch bei 6 weiteren, bisher nicht ausreichend invasiv und/oder operativ behandelbaren Patienten eine mediane Volumenreduktion der slow-flow Malformationen unter Alpelisib um 48% <sup>(12)</sup> gezeigt werden. Dies führte zur ersten größeren Patientenkohorte als retrospektiver Chart Review (EPIK-P1 Studie) bei 57 PROS-Patienten <sup>(13)</sup>, alle waren schwer bis lebensbedrohlich erkrankt. Auch hier konnten positive Effekte auf klinische Symptome sowie eine Reduktion des Läsionsvolumens verzeichnet werden, wenn die Effekte auch etwas geringer ausgeprägt waren als in der Erstbeschreibung. Dies führte schließlich zur FDA-Zulassung (accelerated approval) von Alpelisib in der Indikation des PROS <sup>(14)</sup>.

Auch kombinierte Kapillär-Venöse Malformationen (CVM) scheinen von einer Therapie mit Alpelisib zu profitieren, wie Zerbib et al. 2024 zeigen konnten <sup>(15)</sup>. 25 Patienten mit CVM, alle therapierefraktär und multipel größtenteils mit Sklerotherapien und offenen Resektionen vorbehandelt, zeigten 6 Monate nach Alpelisib Therapie alle eine Verbesserung der klinischen Symptome. Im MRT konnte eine Reduktion des Läsionsvolumens im Median von 33.4% und 27.8% der PIK3CA-mutierten und der TEK-mutierten CVM nachgewiesen werden. Die Nebenwirkungen wie Hyperglykämie und Aphten bzw. Mundschleimhautläsionen bewegen sich hierbei mit jeweils ca. 10% im tolerablen Rahmen, bedürfen aber einer Überwachung und kontrollierten Aufdosierung.

## **Literatur**

1. Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, et al. Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):151-158.e1. doi:10.1016/j.jaad.2014.10.011
2. Mehl SC, Kinley A, Todd HF, et al. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. *J Surg Res*. 2022;280:296-303. doi:10.1016/j.jss.2022.07.025
3. Mehl SC, Whitlock RS, Ortega RM, et al. No Association of Sirolimus with Wound Complications in Children With Vascular Anomalies. *J Pediatr Surg*. 2023;58(8):1555-1559. doi:10.1016/j.jpedsurg.2022.11.009
4. Szhafir I, Teplisky D, Lambert G, et al. The Impact of Adjuvant Sirolimus Therapy in the Surgical Management of Scrotal Slow-Flow Vascular Malformations. *Urology*. 2021;147:270-274. doi:10.1016/j.urology.2020.08.051
5. Honnorat M, Viremouneix L, Ayari S, et al. Early Adjuvant Medication With the mTOR Inhibitor Sirolimus in a Preterm Neonate With Compressive Cystic Lymphatic Malformation. *Front Pediatr*. 2020;8:418. doi:10.3389/fped.2020.00418

6. El Zein S, Gruel N, Bonvalot S, Mir O, Watson S. Neoadjuvant Everolimus for Adult Giant Mesenteric Cystic Lymphangioma with mTOR Pathway Activation. *The Oncologist*. 2021;26(7):554-557. doi:10.1002/onco.13775
7. Gits CC, Nelson SC, Feltis BA, Alexander JQ. Multimodal therapy in the treatment of a venolymphatic malformation of the axilla and chest wall in an infant. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014;2(4):451-454. doi:10.1016/j.jvsv.2013.11.006
8. Goldenberg DC, Carvas M, Adams D, Giannotti M, Gemperli R. Successful Treatment of a Complex Vascular Malformation With Sirolimus and Surgical Resection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(4):e191-e195. doi:10.1097/MPH.0000000000000702
9. Chelliah MP, Do HM, Zinn Z, et al. Management of Complex Arteriovenous Malformations Using a Novel Combination Therapeutic Algorithm. *JAMA Dermatol*. 2018;154(11):1316-1319. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3039
10. Pimpalwar S, Yoo R, Chau A, Ashton D, Margolin J, Iacobas I. Temporal Evolution and Management of Fast Flow Vascular Anomalies in PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc*. 2018;27(3):158-164. doi:10.1055/s-0038-1661377
11. Venot Q, Blanc T, Rabia S, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. 2018;558(7711). doi:10.1038/s41586-018-0217-9
12. Delestre F, Venot Q, Bayard C, et al. Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. *Sci Transl Med*. 2021;13(614). doi:10.1126/scitranslmed.abg0809
13. Canaud G, Lopez Gutierrez J, Irvine A, et al. Alpelisib for treatment of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2023;25(12). doi:10.1016/j.jim.2023.100969
14. Singh S, Bradford D, Li X, et al. FDA Approval Summary: Alpelisib for PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2024;30(1). doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-1270
15. Zerbib L, Ladraa S, Fraissenon A, et al. Targeted therapy for capillary-venous malformations. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1). doi:10.1038/s41392-024-01862-9

## PATIENTENEDUKATION UND PSYCHOSOZIALE ASPEKTE

33	Evidenzbasierte Empfehlung (PICO)	Stand 2025
Empfehlungsgrad: B ↑	<i>Krankheitsspezifische empirische Evidenz zu psychosozialen Interventionen wurde nicht gefunden. Die Leitlinienkommission geht anhand ihrer Erfahrung davon aus, dass die betroffene Patientengruppe aufgrund des Auftretens der Erkrankung in einem frühen Lebensalter und deren Chronizität hinsichtlich psychosozialer Aspekte besonders vulnerabel ist. Dies kann zu erheblichen Beeinträchtigungen führen, unter anderem durch chronische Schmerzen, Mobilitätseinschränkungen, ästhetische Einschränkungen sowie soziale Stigmatisierung. An die individuelle Problematik angepasste psychoedukative und psychotherapeutische Maßnahmen sollten im Behandlungsplan frühzeitig erwogen werden.</i>	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen	Keine Studien zum Thema vorhanden. Es wurde nach indirekter Evidenz gesucht.	
<u>Lebensqualität:</u> Niedrig ⊕ ⊕ ⊕ ⊕*	<u>Lebensqualität</u> (im Sinne von Schmerzreduktion): Cochrane Review 2020	
<u>Klinische Verbesserung:</u> Niedrig ⊕ ⊕ ⊕ ⊕*	<u>Klinische Verbesserung</u> (im Sinne der Reduktion der Behinderung/Mobilitätseinschränkung) Cochrane Review 2020	
<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕ ⊕ ⊕ ⊕**	<u>Nebenwirkungen</u> (im Sinne von erhöhten Schmerzen oder mangelnder Wirkung): Cochrane Review 2020	
	Konsensstärke: 22/23 (95,3 %) Starker Konsens	

\*die GRADE-Bewertung wurde dem Cochrane Review entnommen und um 1 Stufe abgewertet, da es sich um indirekte Evidenz ohne VALM-Patienten handelt

\*\*aufgrund der geringen Datenlage sind die Resultate nicht schlüssig.

In der klinischen Praxis sind bei den Patienten mit vaskulären Malformationen die Vulnerabilität bzw. die bereits erfolgte Beeinträchtigung im psychosozialen Bereich deutlich erkennbar. Die Patientinnen und Patienten leiden meist seit der Geburt an ihrer vaskulären Malformation (<sup>1</sup>). Damit verbunden sind zahlreiche Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte von klein auf (<sup>1, 2</sup>).



In vielen Fällen bestehen erhebliche psychosoziale Einschränkungen (<sup>3</sup>, <sup>4</sup>, <sup>5</sup>). Häufige Beeinträchtigungen sind chronische Schmerzen, soziale Ängste und Stigmatisierung durch die Sichtbarkeit der Erkrankung, eingeschränkte Mobilität und Nachteile im Berufsleben (<sup>6</sup>). Chronische und rezidivierende Schmerzen führen bei diesen Patienten auch zu einem erhöhten Vorkommen von Ängsten und Depression (<sup>7</sup>).

Leider existieren weder systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit spezifischer psychotherapeutischer oder psychosozialer Interventionsmaßnahmen. Eine Literatursuche mit einem wohldefinierten Suchbefehl ergab zwar über 500 Treffer, allerdings keine empirischen Studien, die einer GRADE-Bewertung zugänglich waren. (Einige der bei dieser Suche gefundenen Literaturstellen konnten im Hintergrundtext der konsensbasierten Empfehlung Nr. 34 berücksichtigt werden.)

Somit basiert die Formulierung der Empfehlung nur auf indirekter Evidenz, abgeleitet aus Studien vorwiegend zum Schmerz mit anderen Patientengruppen, daher bewerten wir die im Folgenden berichtete Evidenz als niedrig. Wir haben dazu nach aktueller Literatur auf der Plattform UpToDate (Wolters Kluwer) und der Cochrane Library gesucht und die Stichwörter „chronic pain“/ „mobility impairment“ „stigma“ verknüpft mit „psychotherapy“/ „psychosocial education“ verwendet. Die in der Plattform UpToDate erstgenannte Literaturstelle war das Cochrane Review zu „Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults“ (<sup>8</sup>). In diesem Cochrane Review wurden die Ergebnisse von 75 Studien mit über 9000 Patientinnen und Patienten mit einem großen Spektrum von Grunderkrankungen wie Fibromyalgie, chronische Rückenschmerzen, rheumatoide Arthritis und kombinierte Schmerzsyndrome zusammenfassend dargestellt und bewertet. Die überwiegende Mehrzahl der Studien untersuchte die Effekte der Kognitiven Verhaltenstherapie (cognitive behavioural therapy, CBT, 59 Studien). Weitere psychologische Behandlungsmethoden waren Verhaltenstherapie (behavioural therapy, BT), Akzeptanz- und Commitmenttherapie (acceptance and commitment therapy, ACT) sowie andere psychologische Verfahren.

Die Evidenzlage, insbesondere in Bezug auf kognitive Verhaltenstherapie, lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Patienten, die mit CBT behandelt werden, haben am Ende der Behandlung etwas weniger Schmerzen und Beschwerden sowie geringere Einschränkungen (disability) als Kontrollpatienten ohne Behandlung.

Ähnliches gilt auch für den Vergleich mit anderen nicht-psychologische Behandlungen (wie z. B. ein Übungsprogramm), wenn auch in weniger ausgeprägter Form.

In Anbetracht fehlenden Studien zu psychologischen und psychosozialen Interventionen bei Patienten mit Gefäßmalformationen empfiehlt die Leitliniengruppe die Durchführung entsprechender kontrollierter Studien zur Evaluation der Wirksamkeit spezifischer Interventionen.



## **Literatur**

1. Cucuruz B, Koller M, Pfeleiderer R, et al. Towards a better treatment of patients with vascular malformations: certified interdisciplinary centers are mandatory. *Z Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2022;168:1-7. doi:10.1016/j.zefq.2021.11.003
2. van der Ploeg H, van der Ploeg M, van der Ploeg-Stapert J. Psychological aspects of the Klippel-Trenaunay syndrome. *J Psychosom Res*. 1995;39(2). doi:10.1016/0022-3999(94)00096-n
3. França K, Chacon A, Ledon J, Savas J, Izakovic J, Nouri K. Lasers for cutaneous congenital vascular lesions: a comprehensive overview and update. *Lasers Med Sci*. 2013;28(4):1197-1204. doi:10.1007/s10103-012-1220-2
4. Kenny SA, Majeed N, Zhand N, Glikstein R, Agid R, Dos Santos MP. Psychological comorbidities and compliance to interventional treatment of patients with cutaneous vascular malformations. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2016;22(4):489-494. doi:10.1177/1591019916647194
5. Espinel AG, Bauman NM. Psychosocial Impact of Vascular Anomalies on Children and Their Families. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(1):99-110. doi:10.1016/j.otc.2017.09.018
6. Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, et al. Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations. *Hamostaseologie*. 2022;42(2):131-141. doi:10.1055/a-1728-5686
7. Harvey J, Nguyen H, Anderson K, et al. Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5). doi:10.1016/j.jaad.2018.05.1245
8. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD007407. doi:10.1002/14651858.CD007407.pub4

34	Konsensbasierte Empfehlung	Stand 2025
EK	<b>Die Vermittlung von Wissen über die Erkrankung in verständlicher Form <u>kann</u> bei der Verarbeitung und Bewältigung der chronischen Erkrankung förderlich sein. Hierbei <u>kann</u> auch der Kontakt zu Patientenselbsthilfegruppen sehr hilfreich sein.</b>	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Gefäßmalformationen sind seltene chronische Erkrankungen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten aber auch der Angehörigen in vielfältiger Weise negativ beeinflussen können (<sup>1, 2, 3, 4</sup>). Als die Lebensqualität einschränkende Faktoren sind neben der Chronizität der Erkrankung, insbesondere die Schmerzproblematik, die eingeschränkte Mobilität, die Stigmatisierung durch die äußerlich sichtbaren Krankheitsmerkmale (<sup>5, 6</sup>), sowie die Notwendigkeit einer engmaschigen medizinischen Betreuung zu nennen (s. auch Empfehlung 33). Eine Möglichkeit, die Erkrankung und die psychosozialen Folgen positiv zu beeinflussen, besteht in einer umfassenden Informationsweitergabe, die die Patienten und ggf. die Angehörigen in die Lage versetzt, konstruktiv und selbstbestimmt mit der Erkrankung umzugehen (<sup>7, 8, 9</sup>).

Strukturierte Informationsprogramme sind bei der Informationsweitergabe sinnvoll, wurden aber im Zusammenhang mit vaskulären Malformationen noch nicht systematisch untersucht (<sup>10</sup>). Die Nutzung von Social Media Plattformen ist bei Patientinnen und Patienten populär, aber der Inhalt und die Qualität der vermittelten Informationen sind kritisch zu hinterfragen (<sup>11, 12</sup>).

Als Kontaktstellen und Informationsquellen sind insbesondere Selbsthilfegruppen von großer Bedeutung (<sup>13</sup>). Selbsthilfegruppen bieten oft qualitätsgesicherte Informationen aus erster Hand durch selbst betroffene Patientinnen und Patienten sowie Angehörige. Sie können so bei der Bewältigung der Krankheit und den damit verbundenen psychischen und sozialen Problemen hilfreich sein und zu einer Verbesserung der persönlichen Lebensumstände beitragen (<sup>14, 15</sup>).

Selbsthilfegruppen zum Thema sind u. a. organisiert im Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V., (<https://www.angiodysplasie.de>), der auch eine regelmäßig erscheinende Zeitschrift („Das Magazin“) in deutscher und englischer Sprache herausgibt.

Die Leitliniengruppe regt an, die Themen Selbsthilfegruppen und strukturierte Informationsvermittlung zur Bewältigung der Erkrankung bei angeborenen Gefäßmalformationen in Zukunft systematisch wissenschaftlich zu untersuchen.

## **Literatur**

1. França K, Ledon J, Savas J, Nouri K. Psychological Impact of Cutaneous Congenital Vascular Lesions. *J Vasc Med Surg*. 2013;1(1):1-2. doi:10.4172/2329-6925.1000107
2. Kenny SA, Majeed N, Zhand N, Glikstein R, Agid R, Dos Santos MP. Psychological comorbidities and compliance to interventional treatment of patients with cutaneous vascular malformations. *Interv Neuroradiol J Peritherapeutic Neuroradiol Surg Proced Relat Neurosci*. 2016;22(4):489-494. doi:10.1177/1591019916647194
3. Espinel AG, Bauman NM. Psychosocial Impact of Vascular Anomalies on Children and Their Families. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(1):99-110. doi:10.1016/j.otc.2017.09.018
4. Casassa E, Bergeron A, Maruani A, et al. Factors influencing quality of life in children with low-flow vascular malformations: a qualitative study using focus groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021;35(3):755-761. doi:10.1111/jdv.17037
5. Río-González Á, Molina-Rueda F, Palacios-Ceña D, Alguacil-Diego IM. Comparing the experience of individuals with primary and secondary lymphoedema: A qualitative study. *Braz J Phys Ther*. 2021;25(2):203-213. doi:10.1016/j.bjpt.2020.05.009
6. Turner J, Biesecker B, Leib J, Biesecker L, Peters KF. Parenting children with Proteus syndrome: experiences with, and adaptation to, courtesy stigma. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(18):2089-2097. doi:10.1002/ajmg.a.31904
7. de Graaf M, Knol MJ, Totté JEE, van Os-Medendorp H, Breugem CC, Pasmans SGMA. E-learning enables parents to assess an infantile hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):893-898. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.040
8. Kerr AM, Bereitschaft C, Duty KM, Sisk BA. Navigating care for rare diseases: Caregiver and patient advice for families and clinicians managing care for vascular malformations. *Patient Educ Couns*. 2023;107:107569. doi:10.1016/j.pec.2022.11.011
9. Padilla-España L, del Boz J, Ramírez-López MB, Fernández-Sánchez ME. Camouflage therapy workshop for pediatric dermatology patients: a review of 6 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):510-514. doi:10.1016/j.ad.2013.10.004
10. Kjaer P, Kongsted A, Ris I, et al. GLA:D® Back group-based patient education integrated with exercises to support self-management of back pain - development, theories and scientific evidence. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):418. doi:10.1186/s12891-018-2334-x
11. Krakowiak M, Fercho J, Piwowska K, Yuser R, Szmuda T, Stoniewski P. YouTube as a Source of Patient Information for Meningiomas: A Content Quality and Audience Engagement Analysis. *Healthc Basel Switz*. 2022;10(3):506. doi:10.3390/healthcare10030506
12. Küçükakkaş O, İnce B. Can YouTube be used as an educational tool in lymphedema rehabilitation? *Arch Physiother*. 2022;12(1):5. doi:10.1186/s40945-022-00130-9
13. Niemeyer P. Bedeutung von Selbsthilfegruppen (SHG). In: vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U, eds. *Angeborene Stoffwechselkrankheiten Bei Erwachsenen*. Springer Berlin Heidelberg; 2014:65-72. doi:10.1007/978-3-642-45188-1\_7

14. Sexton A, Gargan B, Taylor J, Bogwitz M, Winship I. Living with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: stigma, coping with unpredictable symptoms, and self-advocacy. *Psychol Health*. 2019;34(10):1141-1160. doi:10.1080/08870446.2019.1583341
15. Turin E, Grados MA, Tierney E, Ferenc LM, Zabel A, Comi AM. Behavioral and psychiatric features of Sturge-Weber syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(12):905-913. doi:10.1097/NMD.0b013e3181fe75ee

<b>Versionsnummer:</b>	<b>1.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>10/2025</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>10/2030</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**