

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Förderkennzeichen:	01VSF21001
Akronym:	LL VALM
Projekttitel:	Leitlinie zur Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen
Autorinnen und Autoren:	Ronja Pfeleiderer, PD Dr. Beatrix Cucuruz, Prof. Dr. Michael Koller, Prof. Dr. Jörg Wilting, PD Dr. Michael Czihal, Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Prof. Dr. Birgit Kahle, Dr. Hans Wilfried Jungkunz, Prof. Dr. Fiona Rohlfes, Prof. Dr. Werner Lang, Prof. Dr. Sebastian Jud, Dr. Felix Strübing, Prof. Dr. Urban Geisthoff, Prof. Dr. Susanne Wiegand, Prof. Dr. Norbert Weiss, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Dr. Friedrich Kapp, Prof. Dr. Martin Kaiser, Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann, Prof. Dr. Annette Müller, Prof. Dr. Hideo Baba, Dr. Tobias Hirsch, Dr. Anett Reißhauer, Prof. Dr. Lukas Prantl, Prof. Dr. Berthold Langguth, Prof. Dr. Dr. Walter Wohlgemuth, Prof. Dr. Thomas Vogl, Prim. Dr. Christian Ure, Prof. Dr. Martin Zenker, Prof. Dr. Knut Kröger, Prof. Dr. Hans Peter Berlien, Prof. Dr. Karin Pfister, Dr. Caroline Seebauer, Prof. Dr. Veronika Vielsmeier, Prof. Dr. Moritz Wildgruber, Maria Bäumer, Andrea Dittler, Werner Holtkamp, René Strobach
Förderzeitraum:	1. Januar 2022 - 31. Dezember 2024
Ansprechpartner:	Pfeleiderer, Ronja Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien Ernst-Grube-Str. 40 06120 Halle (Saale) geschaeftsstelle@diggefa.de

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

Zusammenfassung

Hintergrund: Das vorliegende Leitlinienprojekt umfasst die Gruppe der Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen. Diese Gruppe von chronischen, meist lebenslangen Erkrankungen erfüllt das Kriterium für „seltene Erkrankungen“ mit einer Inzidenz von 3-5 : 10.000 [1, 2]. Die Patientinnen und Patienten werden durch angeborene Fehlbildungen des Gefäßsystems (Arterien, Venen, Lymphgefäße) meist im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter symptomatisch. Die bildgebende Diagnostik ist umfassend und erfordert hohen fachlichen und technischen Aufwand [3]. Die aufgrund der hohen Variabilität des klinischen Phänotyps immer individuell anzupassende Therapie erfordert oft Kombinationen mehrerer Behandlungsverfahren [4]. Es existiert weder eine einheitliche Terminologie noch eine standardisierte Diagnostik und Therapie. Ebenso fehlen konsentierende, fachgruppenübergreifende Behandlungspfade. Expertenmeinungen zu einzelnen Erkrankungen dominieren [5]. Dies begünstigt Fehlbehandlungen, die von therapeutischem Nihilismus bis zu radikalen Operationen im Sinne einer Überbehandlung reichen.

Methodik: Die evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie wurde gemäß den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt. Um dem interdisziplinären Anspruch der Leitlinie gerecht zu werden, wurden 27 Mandatsträgerinnen und Mandatsträger von 23 verschiedenen Fachgesellschaften sowie 9 Mitwirkende anderer relevanter Gruppen nominiert und in Arbeitsgruppen eingeteilt. Die Neutralität wurde durch einen zertifizierten AWMF-Berater gesichert. Die Literaturrecherche nach PICO-Schema erfolgte durch einen professionellen externen Anbieter für Evidenzrecherche. Nach umfassendem Screening sowie einer qualitativen Bewertung der eingeschlossenen Literatur nach GRADE erstellte die Leitliniensteuergruppe Empfehlungsentwürfe, die im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz unter Anleitung des AWMF-Beraters von allen Fachgesellschaften überarbeitet und konsentiert wurden.

Ergebnisse: Zur zukünftigen Vermeidung von Misnomern und den daraus resultierenden Folgen für Diagnostik und Therapie erfolgte zunächst die Festlegung auf eine einheitliche Nomenklatur, konsentiert von allen Fachgesellschaften und Patientenvertreterinnen und -vertretern. Die Leitlinie hat insgesamt 34 Empfehlungen (18 konsensbasiert, 16 evidenzbasiert) zu den Themenkomplexen Klassifikation und Epidemiologie, Diagnostik, konservative Therapie, primäre medikamentöse Therapie, Antikoagulation, Schmerztherapie, Wundbehandlung, minimalinvasive interventionelle Therapie, Kombinationstherapie, sonstige unterstützende Therapien, offen chirurgische Verfahren, sowie Patientenedukation und psychosoziale Aspekte.

Diskussion: Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie ist, konsentierende fachgruppenübergreifende Behandlungspfade zu etablieren, die eine adäquate Therapie Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen ermöglichen. Die immer individuell anzupassende Therapie erfordert neben meist lebenslangen konservativen Maßnahmen oft auch invasive Maßnahmen, meist sogar Kombinationen hiervon. Aus den Leitlinienempfehlungen ergibt sich eine Übersicht, wann welche Therapie angewendet oder unterlassen werden sollte. Erstmals werden auch psychosoziale Implikationen des Krankheitsbildes berücksichtigt.

Schlagworte: Gefäßmalformationen, Klassifizierung, Kompression, BEST, Sirolimus

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	4
II	Abbildungsverzeichnis	5
III	Tabellenverzeichnis	5
1	Projektziele	6
2	Projektdurchführung	7
2.1	Projektbeteiligte	7
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts	9
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	10
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	11
3	Methodik	11
4	Projektergebnisse	18
5	Diskussion der Projektergebnisse	19
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	19
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	20
IV	Literaturverzeichnis	20
V	Anlagen	21

I Abkürzungsverzeichnis

AG	Anatomische Gesellschaft
AMSTAR II	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGH	Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DeGIR	Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie
DGKI	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGKCH	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGPL	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie
DGPRM	Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin
DGPRÄC	Deutsche Gesellschaft Plastischer, Rekonstruktiver und Ästhetischer Chirurgen
DiGGefa	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
GfH	Gesellschaft für Humangenetik
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
GDL	Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

ICW	Initiative Chronische Wunden
IA	Innovationsausschuss
JBI	Joanna Briggs Institut
NOS	Newcastle–Ottawa Scale
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUADAS	Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomised Controlled Trial
RoB	Risk-of-Bias
SoF	Summary of Findings
VAS	Visuelle Analogskala

II Abbildungsverzeichnis

Nicht zutreffend.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Methodische Koordination	7
Tabelle 2: Autorinnen und Autoren	7
Tabelle 3: Abfolge Meilensteine.....	10
Tabelle 4: GRADE Bewertung der Qualität der Evidenz [12]	16
Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen	16
Tabelle 6: Feststellung der Konsensusstärke	17

1 Projektziele

Ausgangspunkt war die im Oktober 2020 veröffentlichte Förderbekanntmachung des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Entwicklung medizinischer Leitlinien zur Versorgung seltener Erkrankungen. Das vorliegende Leitlinienprojekt umfasst die Gruppe der Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen. Diese Gruppe von chronischen, meist lebenslangen Erkrankungen erfüllt das Kriterium für „seltene Erkrankungen“ mit einer Inzidenz von 3-5 : 10.000 [1, 2]. Die Patientinnen und Patienten werden durch angeborene Fehlbildungen des Gefäßsystems (Arterien, Venen, Lymphgefäße) meist im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter mit Schmerzen, Schwellungen, Entzündungen, Vergrößerungen einzelner Gliedmaßen, aber auch schweren Blutungen, Durchblutungsstörungen und offenen Hautulzerationen bis hin zu lebensbedrohlichen Herzinsuffizienzen symptomatisch. Da jedes Organ betroffen sein kann, sind das Fachwissen und die enge Abstimmung unterschiedlicher medizinischer Fachdisziplinen notwendig. Die bildgebende Diagnostik ist umfassend und erfordert hohen fachlichen und technischen Aufwand [3]. Die aufgrund der hohen Variabilität des klinischen Phänotyps und der variablen Beteiligung der drei Gefäßsysteme immer individuell anzupassende Therapie erfordert neben meist lebenslangen konservativen Maßnahmen oft auch invasive Maßnahmen, meist sogar Kombinationen mehrerer Behandlungsverfahren [4].

Es existiert weder eine einheitliche Terminologie noch eine standardisierte Diagnostik und Therapie zu dieser Gruppe seltener Erkrankungen. Ebenso fehlen konsentierte, fachgruppenübergreifende Behandlungspfade. Expertenmeinungen zu einzelnen Erkrankungen dominieren [5]. Dies begünstigt Fehlbehandlungen, die von therapeutischem Nihilismus bis zu radikalen Operationen im Sinne einer Überbehandlung reichen. Daher ist es das Ziel dieses Projekts, eine S3-Leitlinie zur Gruppe der Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen zu erstellen. Beginnend mit der Konsentierung einer vereinheitlichten Nomenklatur, über die systematische Evidenzrecherche zu Diagnostik sowie zu konservativen, medikamentösen und interventionellen Therapieverfahren soll im Expertenkonsens unter Einbindung von Patientenvertreterinnen und -vertretern der aktuelle Stand des Wissens zusammengetragen und in Form von Handlungsempfehlungen aufbereitet werden. Gemäß der allgemein akzeptierten internationalen Definition versteht sich die Leitlinie als „Handlungs- und Entscheidungskorridor“, von dem in begründeten Fällen abgewichen werden kann. Die Leitlinie soll helfen, die für Patientinnen und Patienten individuell formulierten Therapieziele umzusetzen, und deren körperliche Gesundheit sowie Lebensqualität und Teilhabe am sozialen Leben zu steigern.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

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

Tabelle 1: Methodische Koordination

Ronja Pfeiderer, 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

Tabelle 2: Autorinnen und Autoren

Anatomische Gesellschaft	Prof. Dr. Jörg Wilting (Mandatsträger)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin	Prof. Dr. Michael Cziala (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 Geisthoff (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

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen“ zielt darauf ab, die Versorgung der betroffenen Patientinnen und Patienten, die derzeit in Deutschland als unzureichend eingestuft wird, nachhaltig zu verbessern.

Die Patientenzielgruppe umfasst alle, die durch angeborene Fehlbildungen des Gefäßsystems (Arterien, Venen, Lymphgefäße) meist im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter mit Schmerzen, Schwellungen, Entzündungen, Vergrößerungen einzelner Gliedmaßen, aber auch schweren Blutungen, Durchblutungsstörungen und offenen Hautulzerationen bis hin zu lebensbedrohlichen Herzinsuffizienzen symptomatisch werden.

Die Leitlinienempfehlungen richten sich vorrangig an ärztliches und nicht-ärztliches medizinisches Personal, das an der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen beteiligt ist, aber auch an Patientinnen und Patienten selbst und deren Angehörige. Aufgrund der hohen Variabilität des klinischen Phänotyps und der beteiligten Gefäße und Organe sind verschiedenste Fachbereiche involviert, deren interdisziplinäre Zusammenarbeit essentiell ist und mit dieser Leitlinie auf eine rationale Grundlage gestellt wird. Die Leitlinienempfehlungen sind außerdem an die spezifischen Anforderungen des deutschen Gesundheitssystems angepasst.

In Deutschland ergibt sich heute eine fragmentierte Versorgungslandschaft auf dem Niveau von „Expertenwissen“. Weder existieren konsentrierte Leitlinien noch eine fundierte wissenschaftliche Basis von durchgeführten Behandlungsversuchen im Sinne neuer Behandlungsverfahren oder etablierte Qualitätsstandards für Interdisziplinäre Behandlungszentren (5).

Für einen Teil der häufigen vaskulären Tumoren, die nosologisch zu den Gefäßanomalien zählen, obwohl pathogenetisch fraglich (10), konnte eine Leitlinie bereits erarbeitet werden: „Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter“ (AWMF-Register Nr. 006/100, S2k).

Die vorliegende Leitlinie ist so gegliedert, dass zunächst die Empfehlungen zu Nomenklatur und Genetik ausgesprochen werden, dann die Empfehlungen zur Diagnostik gefolgt von den Empfehlungen zu den verschiedenen Therapieansätzen: medikamentös, minimal-invasiv, offen chirurgisch und kombiniert. Da Gefäßmalformationen oftmals auch mit großem psychischem Leidensdruck einhergehen und sich die Vernetzung der Betroffenen untereinander als sehr hilfreich erwiesen hat, schließt die Leitlinie mit den Empfehlungen zu psychosozialen Aspekten und Patientenedukation ab.

Die Empfehlungen zur Diagnostik stellen einen Pfad auf, der der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin bei Patientenerstvorstellung folgen kann. Es werden die wichtigsten Maßnahmen zu Basis- und Differentialdiagnose vorgestellt. Für die Empfehlungen zu medikamentöser Therapie ist wichtig anzumerken, dass bei der Behandlung von Gefäßmalformationen nach Art der Malformation unterschieden werden muss. Beispielsweise erzielt Sirolimus bei Venösen und Lymphatischen Malformationen sehr gute Ergebnisse, während bei Arterio-Venösen kaum ein Effekt zu verzeichnen ist. Ein individuelles Abwägen der Risiko-Nutzen-Bewertung ist daher essentiell.

Für die Therapie von Arterio-Venösen Malformationen, die oftmals die schwierigste und aufwändigste aller Malformationstypen ist, erweist sich eine Kombination von Embolisation

und anschließender vollständiger Resektion als erfolgreich. Da besonders dieser Typ falsch behandelt wird und die Rezidivrate sehr hoch ist, enthält die vorliegende Leitlinie unter den Kapiteln „Kombinationstherapie“ und „Offen chirurgische Verfahren“ einige Empfehlungen hierzu.

Im Rahmen der Therapie von Gefäßmalformationen kommen zudem Herausforderungen wie Wundbehandlung, Schmerztherapie, Antikoagulation und andere unterstützende Therapien auf die Behandelnden zu. Diese zeigen die enorme Komplexität der Therapie von Gefäßmalformationen und werden daher ebenfalls in den Empfehlungen dieser Leitlinie aufgenommen.

Alle Empfehlungen basieren auf der besten verfügbaren Evidenz und sollen zu fundierten Entscheidungen führen, sowie Sicherheit und Effektivität der täglichen Praxis erhöhen.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Tabelle 3: Abfolge Meilensteine

Nr.	Meilenstein
1	Bei Konsortialprojekten: Weiterleitungsvertrag geschlossen
2	Bei Kooperationspartnern ohne Förderung: Kooperationsvereinbarung geschlossen
3.1	Leitliniengruppe etabliert
3.2	Konsensusgruppe etabliert
4	Festlegung auf eine einheitliche Nomenklatur abgeschlossen
5	Erarbeitung von PICO- Fragen und klinischen Fragen innerhalb des LL-Gremiums – Entwurf abgeschlossen
6	PICO-Fragen und klinische Fragen – Finalisierung und Priorisierung abgeschlossen
7	Literaturrecherche abgeschlossen
8	Sichtung und Bewertung der Abstracts abgeschlossen
9	Formulierung der Praxisempfehlungen abgeschlossen
10	Konsensusfindung zu den Praxisempfehlungen abgeschlossen
11	Entwurf des Leitlinienberichts erstellt
12	Leitlinienbericht durch die Fachgesellschaften konsentiert
13	Leitlinienbericht und Methodenreport durch die AWMF methodisch überprüft
14	Leitlinienbericht und Methodenreport durch den Patientenbeirat konsentiert

Nr.	Meilenstein
15	Öffentliche Konsultationsphase abgeschlossen
16	Finalisierter Leitlinienbericht und Methodenreport von der Leitliniengremium verabschiedet
17	Kurzfassung der Leitlinie für Patientinnen und Patienten erstellt

Mit der Förderbekanntmachung des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 12.10.2020 zur Entwicklung medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung ein besonderer Bedarf besteht, ergab sich erstmals die Möglichkeit, eine Leitlinie zu erarbeiten, deren Schwerpunkt sich explizit auf die Besonderheiten in der Versorgungslage von Gefäßmalformationen bezieht. Projekte dieser Art zu fördern, ist der gesetzliche Auftrag des Innovationsfonds.

Mit dem Förderbescheid vom 9.12.2021 wurde die Vollfinanzierung des Projekts genehmigt. Das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) übernahm als Projektträger die administrative Betreuung des vorliegenden Leitlinienprojekts, sowie die Überprüfung aller mit der Förderung einhergehenden Auflagen.

Nach Mandatierung der Vertreterinnen und Vertreter der beteiligten Fachgesellschaften wurden die Meilensteine wie in Tabelle 3 dargestellt erarbeitet.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Die breite Implementierung der Leitlinienempfehlungen wird erst mit der Veröffentlichung der Leitlinie auf der Internetseite der AWMF umsetzbar sein. Daher konnten bezüglich der Implementierung außerhalb der Leitliniengruppe gesammelt und ausgewertet werden. Die geplanten Disseminierungsmaßnahmen sind Kapitel 6 zu entnehmen.

3 Methodik

Überblick zu den Aktivitäten der Steuergruppe und der Arbeitsgruppen

Die Steuergruppe fand sich bereits im Jahr 2021 zusammen, um im Austausch über regelmäßige Zoomkonferenzen den Antrag auf Förderung der Leitlinie zu stellen. Mit dem offiziellen Projektbeginn zum 01.01.2022 wurde die Zusammenarbeit durch regelmäßige wöchentliche Jour-Fixe Termine intensiviert und über den gesamten Projektverlauf hinweg beibehalten. Beginnend mit einem pandemiebedingt online durchgeführten Kick-Off Meeting aller Projektbeteiligten konnten die Organisationsstrukturen und Einteilung der Arbeitsgruppen festgelegt werden. Dies ermöglichte den Beginn der konkreten inhaltlichen Arbeit beim ersten Arbeitstreffen im Juni 2022 in Halle/Saale. Bis zum nächsten Arbeitstreffen im März 2023 stand der regelmäßige, anlassbezogene Austausch zwischen der Steuergruppe und Clinical Guideline Services im Vordergrund, um die Evidenzrecherche zu erarbeiten. Hierbei wurden auch die Arbeitsgruppen insbesondere zur Formulierung der PICO-Fragen und der Kommentierung der Suchstrategie zur Evidenzrecherche einbezogen. Die Steuergruppe

stand in diesem Prozess als zentrale Anlaufstelle für die Koordination der Arbeitsaufträge, sowie für die Unterstützung bei Rückfragen zur Verfügung. Nach Festlegung des Literaturkorpus, der GRADE-Bewertungen und der Vorlage der Evidenzberichte oblag es den Arbeitsgruppen, Handlungsempfehlungen zu formulieren. Im September 2023 fand sich die Steuergruppe im Kloster Helfta zu einem zweitägigen Arbeitstreffen zusammen, um die vorliegenden Empfehlungen der Leitlinie weiterzuentwickeln und für die Verabschiedung im Rahmen der Konsensuskonferenz (Januar 2024 in Halle/Saale) vorzubereiten.

Formulierung von Schlüsselfragen

Bei der Formulierung von Schlüsselfragen wurde dem Ideal des PICO-Formats (Population, Intervention, Control, Outcome) gefolgt. Jede Arbeitsgruppe hatte die Aufgabe, PICO-Fragen zu generieren.

Vorab wurden Schlüsselfragen vielfach im Sinne von klinischen Fragen zu formuliert, die den diagnostischen und therapeutischen Prozess der Behandlung von VALM-Patientinnen und -Patienten abbilden. Diese vorläufigen Formulierungen wurden schrittweise in PICO-Fragen transformiert.

Insgesamt wurden von den Arbeitsgruppen 10 Schlüsselfragen im PICO-Format erstellt, die folgende Inhalte abdeckten:

- Medikamentöse Therapie
- Kombinationstherapie
- Antikoagulation
- Schmerztherapie
- Konservative, nicht-medikamentöse Therapie
- Wundbehandlung
- Embolisation und Sklerotherapie
- Resektion
- Diagnostik
- Patientenedukation und psychosoziale Aspekte.

Verwendung von existierenden Leitlinien

Folgende Leitlinien wurden bei der Erstellung der vorliegenden S3 Leitlinie berücksichtigt:

Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013. [6]

Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. doi:10.7326/M20-1443. [7]

Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol* 38, 287–342 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00885-5>. [8]

Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, et al. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *International Angiology*. 2022;41(2 Suppl 1). doi:10.23736/s0392-9590.22.04902-1. [9]

S2k-Leitlinie Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter, AWMF-Register Nr. 006-100 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-100>). [10]

S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF-Register Nr. 058-001 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/058-001>). [11]

Es wurden keine Empfehlungen direkt übernommen. Die Steuergruppe hat sich entschieden, eine eigenständige Leitlinie zu entwickeln, die den Anforderungen des deutschen Gesundheitssystems entspricht. Die Durchsicht der Inhalte der genannten Leitlinien hat dazu beigetragen, alles Wesentliche in der vorliegenden Leitlinie zu adressieren.

Systematische Literaturrecherche: PICO-Definitionen, Proberecherche

Hier handelt es sich um eine S3-Leitlinie. Daher waren eine systematische Literaturrecherche und die Erstellung von Evidenztabelle vorgesehen. Das Vorgehen dieser systematischen Literaturrecherche sowie der Screeningprozess und die qualitative Bewertung der Publikationen werden im Folgenden beschrieben.

Population

Ausgangspunkt war die Definition der Population. Dabei war es von großer Wichtigkeit, saubere Abgrenzungen zu verwandten Gebieten wie der Lymphologie oder den kapillären Malformationen zu finden. Besondere Schwierigkeit bereitete das gleichzeitige Vorhandensein vieler alter und neuerer Bezeichnungen für Syndrome. Die Populationsdefinition umfasste daher neben den übergeordneten Termini *vascular / arteriovenous / venous / lymphatic / fast-flow / slow-flow / malformations* bekannte und nicht mehr gebräuchliche Syndromnamen, welche durch die Expertengruppe der vertretenen Fachgesellschaften zusammengestellt wurden. Die exakte Populationsdefinition und der zugehörige Suchstring finden sich im Evidenzbericht.

Interventionen und Comparisons

Die inhaltlich orientierten Beschreibungen von Interventionen und relevanten Vergleichstherapien oder –gruppen (Comparisons) wurden von den Mitgliedern der Arbeitsgruppen vorbereitet und im engen Austausch mit den methodischen Beratern zu suchtauglichen Formulierungen ausgearbeitet. Die Abstimmungen dazu fanden in zahlreichen virtuellen Treffen und Präsenzveranstaltungen statt.

Outcomes

Bei der professionellen GRADE-Bewertung ist die Berücksichtigung von maximal sieben Outcomes empfehlenswert. Entsprechend wurde bereits zu Beginn des Leitlinienprozesses von der Steuergruppe folgende Hierarchisierung relevanter Outcomes vorgenommen:

1. Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/ psychischen/ sozialen Wohlbefindens)
2. Clinical score/ Clinical score improvement
3. Volumenreduktion der Malformation (imaging)
4. Nebenwirkungen
5. Gesundheitsökonomische Aspekte:
 - a. (Re-)Hospitalisierungsrate
 - b. Länge des stationären Aufenthalts
 - c. Ermöglichung der Erwerbstätigkeit
6. Aufwand für den Patienten/die Patientin und Arzt/Ärztin (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung)
7. Ästhetische / Kosmetische Verbesserung

Für die PICO-Fragen 3, 4, und 6 wurde jeweils noch ein hierarchisch übergeordnetes Outcome 1a) vorangestellt (PICO 3: Reduktion Thrombophlebitiden; PICO 4: subjektiver Schmerz VAS; PICO 6: Zeit bis Wundverschluss, Volumen der Wunde).

Lediglich bei PICO 9 (Diagnostik) musste von dieser 7-Punkte Hierarchisierung abgewichen werden. Die für diagnostische Fragestellungen relevanten Outcomes lauteten:

1. Genauigkeit der Diagnosestellung
2. Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity)
3. Strahlenbelastung
4. Benutzerabhängige Schwankungen.

Nach Fertigstellung der PICO-Formulierungen wurden Proberecherchen durchgeführt, die weitere Feinjustierungen der Suchbegriffe ermöglichten. Die letztgültigen Definitionen wurden für die systematische Literaturrecherche übernommen.

Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte durch einen professionellen externen Anbieter für Evidenzrecherche. Der Suchzeitraum wurde beginnend mit dem Jahr 2007 festgelegt und betraf die Datenbanken *Medline* via PubMed und *Cochrane Library*. Zusätzlich hatten die Arbeitsgruppen die Möglichkeit, eigenständig Literatur beizusteuern, sofern diese den definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach. Suchbegriffe und Trefferzahlen sind dem Evidenzbericht zu entnehmen.

Screening

Es galten folgende generalisierte Ausschlussgründe bei der Literaturauswahl:

- Population, Intervention oder Vergleichsgruppe entsprachen nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar

- Publikationssprache, Publikationszeitraum (vor 2007) oder Publikationstyp (narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien) entsprachen nicht den Kriterien
- Volltext nicht verfügbar.

Sofern keiner der oben genannten Ausschlussgründe vorlag, setzte ein mehrstufiges Screening (Title-Abstract-Screening; Maybe-Screening; Volltext-Screening; Prüfung durch die Fachexpertinnen und -experten der Leitliniengruppe) ein, dessen einzelne Schritte und Trefferzahlen im PRISMA-Flussdiagramm im Anhang 5 des Leitlinienreports dargestellt sind. Nach Abschluss des Screenings wurden die Publikationen den jeweiligen Schlüsselfragen zugeordnet.

Qualitative Bewertung der eingeschlossenen Publikationen

Die Auswahl der zu bewertenden Literatur erfolgte nach einem hierarchischen Ansatz. Vorrangig waren systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und RCTs. Sofern eine PICO-Frage hierdurch nicht ausreichend beantwortbar war, wurden Observationsstudien als Literaturgrundlage herangezogen. Übersichtsarbeiten und Meta-Reviews wurden mit den Items der AMSTAR II-Checkliste bewertet, welche in die standardisierte „overall confidence in the results of the review“ mündeten. Einzelstudien wurden mit dem RoB-Tool der Cochrane Collaboration auf das Risiko für systematische Verzerrung beurteilt. In Bezug auf Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien wurde für den gleichen Zweck die Newcastle-Ottawa-Scale genutzt. Zur Einschätzung der Qualität von Diagnostic-Accuracy Studien wurde das QUADAS-2 Tool, zur Einschätzung der Qualität von Case Series die Checkliste des JBI angewendet.

GRADE-Bewertung

Nach Abschluss dieser Vorarbeiten erfolgte die zusammenfassende GRADE-Bewertung für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg. Der GRADE-Ansatz gewichtet RCTs als höchste Qualitätsstufe der Evidenz und sieht bei Beobachtungsstudien Abwertungen vor. Die folgenden fünf Faktoren können zu einer Herabstufung des Vertrauens in die Evidenz führen:

- Risk of Bias der Einzelstudien
- Inkonsistenz der Ergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Unpräzise Ergebnisse
- Hinweise für das Vorliegen eines Publikationsbias

Diese fünf Domänen sind in den Summary-of-Findings Tabellen mit den jeweiligen Begründungen zur Entscheidung für oder gegen ein Herabstufen dargestellt (s. Evidenzbericht). Falls im Vorfeld keine Abstufung erfolgte, können die folgenden Kriterien das Vertrauen potenziell erhöhen und somit zu einer Heraufstufung der Evidenzbewertung führen:

- Nachweis besonders großer, konsistenter Effekte
- Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Vorhandensein plausibler Confounder

Diese Bewertung führt zu einer Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für jedes Outcome, die in einer vierstufigen Bewertung ausgedrückt wird (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: GRADE Bewertung der Qualität der Evidenz [12]

Qualität	Symbol	Interpretation
Hoch	⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	⊕⊕⊕⊖	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrig	⊕⊕⊖⊖	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrig	⊕⊖⊖⊖	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Bereits bestehende GRADE Bewertungen in genutzten Übersichtsarbeiten wurden nach vorheriger Prüfung übernommen und für diese Leitlinie aufgearbeitet. Abschließend wurden die vorgenommenen GRADE Bewertungen der einzelnen Publikationen für die jeweiligen PICO-Fragen zu einer gemeinsamen, übergreifenden GRADE-Bewertung einschließlich der SoF-Tabellen zusammengefasst (s. Evidenzreport).

Empfehlungen und Empfehlungsstärken

Die Leitliniengruppe formulierte insgesamt 34 Empfehlungen. Davon waren 16 evidenzbasierte Empfehlungen auf der Basis der PICO-Fragen und der systematischen Literaturbewertung. Die Empfehlungsstärke orientierte sich an den Vorgaben des AWMF-Leitlinien-Manuals [13]:

Tabelle 5: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Symbol	Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung
↑↑	A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
↑	B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
↔	0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Bei den 18 anderen Aussagen handelte es sich um konsensbasierte Empfehlungen, die maßgeblich auf der Kenntnis der Literatur und klinischen Erfahrung der beteiligten Expertinnen und Experten beruhten. Zur Charakterisierung des Empfehlungsgrades wurde einheitlich das Kürzel EK (Expertenkonsens) verwendet.

Mit 16 evidenzbasierten und 18 konsensbasierten Empfehlungen liegt der Anteil an evidenzbasierten Empfehlungen bei exakt 47% und liegt damit knapp unter der Empfehlung der AWMF-Leitlinien Kommission (mindestens 50% formal evidenzbasierte Empfehlungen in S3-Leitlinien). Da sich die vorliegende Leitlinie mit seltenen Erkrankungen befasst und sich auch im Zuge der systematischen Literaturrecherche nach PICO-Schema zu manchen Teilaspekten des Themenkomplexes keine passenden Publikationen finden ließen, überwiegt die Anzahl der konsensbasierten Empfehlungen die Anzahl der evidenzbasierten minimal.

Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenz fand vom **19.-20. Januar 2024** in Halle statt. Das Datum wurde im Einvernehmen mit allen Arbeitsgruppen festgelegt. Die abzustimmenden Empfehlungen wurden im Voraus an alle Beteiligten versandt. Um allen 23 Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern eine Teilnahme zu ermöglichen, wurde die Konferenz im Hybridformat durchgeführt.

Die Konsensuskonferenz folgte der Methodik einer NIH Consensus Conference:

- Darstellung der Empfehlung und der Evidenzgrundlage
- Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen
- Übernahme von redaktionellen Änderungsvorschlägen
- Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge

Den Teilnehmerinnen und Teilnehmern wurde diese Vorgehensweise in einem Einführungsvortrag vermittelt. Der Moderator betonte die Notwendigkeit der strikten Einhaltung des Zeitplans, um die Verabschiedung aller Empfehlungen im gegebenen Zeitrahmen zu ermöglichen. Alle Wortmeldungen und Diskussionsbeiträge wurden in einem Protokoll aufgezeichnet [14].

Konsensusstärke

Jede vertretene Fachgesellschaft verfügte über ihre Mandatsträgerin/ ihren Mandatsträger über eine Stimme. Nach den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gab es folgende Klassifikation der Konsensusstärke (Tabelle 6):

Tabelle 6: Feststellung der Konsensusstärke

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmenden
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmenden

Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von $\leq 50\%$ der Teilnehmenden

Alle Empfehlungen konnten in dem verfügbaren Zeitrahmen der Konsensuskonferenz abgestimmt werden, darüber hinaus waren keine nachfolgenden Delphi-Runden notwendig.

Von den 34 Empfehlungen wurden 33 mit starkem Konsens und 1 mit Konsens abgestimmt. Es wurden keine Sondervoten beantragt.

4 Projektergebnisse

Innerhalb der geförderten Projektlaufzeit vom 01.01.2022 bis 31.12.2024 wurden die 34 konsens- und evidenzbasierten Empfehlungen erarbeitet und von den Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern konsentiert. In der mit dem Projektträger abgestimmten Verlängerungszeit bis 30.06.2025, in der die Projektarbeit aus Eigenmitteln finanziert wurde, wurde die administrative Schlussbearbeitung in Kooperation mit den Konsortialpartnern vorgenommen.

Entsprechend dem Leitlinienmanual der AWMF ist eine Konsultationsphase vorgesehen in die die AWMF, die beteiligten Fachgesellschaften sowie die Öffentlichkeit eingebunden waren. Rückmeldungen wurden berücksichtigt und ggf. in die Leitlinie eingearbeitet. Näheres ist der Leitlinie und dem Leitlinienreport zu entnehmen.

Zu den wichtigsten Projektergebnissen gehören:

- Die repräsentative Zusammensetzung der Leitliniengruppe aus Vertreterinnen und Vertretern aller relevanten Fachgesellschaften. Da es sich bei Gefäßmalformationen um seltene Erkrankungen handelt, bei denen jedes Organ betroffen sein kann, sind das Fachwissen und die enge Abstimmung unterschiedlicher medizinischer Fachdisziplinen absolut notwendig. Um die Sicht von Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, wurde ein aus vier Personen bestehender Beirat einberufen, der aus selbst Betroffenen besteht. Der Patientenbeirat war an vielen Teilaufgaben der Leitlinienentwicklung aktiv beteiligt: Begleitung der Leitlinienentwicklung während der gesamten Laufzeit, Management von Interessenkonflikten, Beteiligung bei der Formulierung der Empfehlungen, Abfassung des Leitlinientexts, Formulierung einer laienverständlichen Patientenversion.
- Die Festlegung auf eine einheitliche Nomenklatur und Klassifizierung. Diese vereinfacht die Diagnosestellung und Durchführung der passenden Therapie, sowie deren korrekte Abrechnung ganz wesentlich.
- Die 34 erarbeiteten Empfehlungen erwirken eine konsens- und evidenzbasierte Vereinheitlichung der wichtigsten konservativen und invasiven Therapieverfahren der einfachen Gefäßmalformationen. Grundlage ist hier eine adäquate Risiko-Nutzen-Abschätzung für die wichtigsten angewandten Verfahren durch die in diesem Projekt einbezogenen Fachexpertinnen und -experten. Diese Vereinheitlichung und Konzentration bilden die Grundlage für Verbesserungen hinsichtlich einer flächendeckenden Verfügbarkeit der Verfahren.

Die Empfehlungen sind nach den Themengebieten Klassifikation und Epidemiologie, Diagnostik, konservative Therapie, primäre medikamentöse Therapie, Antikoagulation, Schmerztherapie, Wundbehandlung, minimalinvasive interventionelle Therapie, Kombinationstherapie, sonstige unterstützende Therapien, offen chirurgische Verfahren, sowie Patientenedukation und psychosoziale Aspekte geordnet.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Die Ergebnisse des Projekts zur Erstellung der Leitlinie stellen einen bedeutenden Fortschritt bei der Diagnose und Therapie Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen dar. Neben spezialisierten interdisziplinären Zentren bekommen nun auch andere Kliniken und Praxen die Mittel, um Patientinnen und Patienten mit Malformationen angemessen zu behandeln. Einer Unter- oder Überbehandlung wird so nachhaltig entgegengewirkt. Die erfolgreiche Fertigstellung und die breite Zustimmung aller beteiligter Fachgesellschaften zeigen die starke Kollaboration und das Engagement aller Mitwirkender. Die Einbeziehung der AWMF in Beratung und Begutachtung gewährleistet die hohe Qualität und Unabhängigkeit der Leitlinie.

Die interdisziplinäre Konsensfindung in einer Leitliniengruppe, an der alle für den Themenkomplex relevanten Fachgesellschaften entsprechend ihrer Expertise beteiligt waren, ist ein bedeutender Aspekt dieser Leitlinienerstellung. Die äußerst konstruktive Zusammenarbeit hat bei fast allen Empfehlungen zu einem sehr hohen Konsens geführt. Die Akzeptanz der Empfehlungen und deren Integration in den klinischen Alltag ist daher sehr groß. Die Konsensfindung hat allerdings bisweilen auch zu abgeschwächten Formulierungen der Empfehlungen geführt, um der Komplexität des Themas gerecht zu werden.

Eine Stärke der Leitlinie ist die Evidenzbasierung bei 16 von 34 Empfehlungen. Fehlerhafte und veraltete Publikationen konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche herausgefiltert und trotz dieser Schwierigkeiten ein umfassender Literaturkorpus erarbeitet werden. Allerdings ist die Evidenzstärke bei vielen Empfehlungen als niedrig eingestuft. Dies ist ein typisches Problem bei seltenen Erkrankungen. Im Vergleich zu anderen Leitlinien, die auf einen breiteren und einheitlicheren Literaturkorpus zurückgreifen können, wirft dies die Frage auf, wie robust die zugrundeliegende Evidenz für die betreffenden Empfehlungen ist. Allerdings hat sich die Studienlage in den letzten Jahren wesentlich verbessert und die erstmalige systematische Sichtung der Literatur zum Thema die „Weißen Flecken“ in der Evidenz offenbart, sodass künftige Studien sehr viel präziser und zielgerichteter durchgeführt werden können. Die Evidenz ist nichtsdestotrotz aussagekräftig und konnte durch die Expertise der Beteiligten um hervorragende Publikationen ergänzt werden.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Nach der finalen Publikation der Leitlinie auf der Website der AWMF erlangt sie ihre Gültigkeit im deutschen Versorgungsraum. Um die in der Leitlinie getroffenen Empfehlungen nachhaltig in den klinischen Alltag der behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu etablieren, wird die komplette finalisierte Langfassung der S3-Leitlinie auf der Homepage der AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/003-007>) sowie der Homepage der DiGGefa zum Download als PDF-Dokument bereitgestellt. Auch die Online-Auftritte der beteiligten

Fachgesellschaften sollen hier involviert werden. Kurzfassungen der Leitlinie sollen in Fachzeitschriften publiziert werden, dies auch in englischer Sprache. Die Leitlinie soll auf den Kongressen der beteiligten Fachgesellschaften vorgestellt werden. Zusätzlich ist geplant, die Leitlinie in Druckform als Booklet (Kitteltaschenversion) oder als Sonderheft einer Fachzeitschrift zu publizieren. Die Leitlinie wird überdies in die Schulung von auf diesem Gebiet tätigen ärztlichen und pflegerischen Personal einfließen. Für zertifizierte Zentren für Gefäßanomalien soll die Anwendung der Leitlinie außerdem verpflichtend sein.

Die Erstellung einer Liste offener Forschungsfragen, die sich im Zuge der systematischen Literaturrecherche ergeben haben, wird außerdem aufgestellt werden, um den Bedarf an Studien genau zu benennen und entsprechende Projekte durchzuführen.

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Neben den oben genannten geplanten Veröffentlichungen wird das Magazin der Selbsthilfegruppe Bundesverband angeborene Gefäßfehlbildungen die Verbreitung und Anwendung der Leitlinie zusätzlich unterstützen. Es sind außerdem diverse wissenschaftliche Paper zu Teilaspekten der Erkenntnisse aus der Leitlinie in Arbeit, beispielsweise zur Behandlung mit Trametinib.

IV Literaturverzeichnis

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 Mar;31(3):462-71.
2. Evert K, Kühnel T, Weiß KT, Wohlgemuth WA, Vielsmeier V. Diagnostik und Management von Gefäßmalformationen: Interdisziplinäres Teamwork gefragt [Diagnosis and management of vascular malformations : Interdisciplinary teamwork in demand]. Der Pathologe. 2019 Jul;40(4):422-430.
3. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. Rofo. 2018 Sep;190(9):825-835.
4. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part II): Interventional Therapy of Peripheral Vascular Malformations. Rofo. 2018 Feb 7. English. doi: 10.1055/s-0044-101266.
5. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrows P, Gloviczki P, Huang Y, Laredo J, Loose DA, Markovic J, Mattassi R, Parsi K, Rabe E, Rosenblatt M, Shortell C, Stillo F, Vaghi M, Villavicencio L, Zamboni P; International Union of Phlebology. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. Int Angiol. 2015 Apr;34(2):97-149.

6. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013.
7. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. doi:10.7326/M20-1443.
8. Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol* 38, 287–342 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00885-5>.
9. Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, et al. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *International Angiology.* 2022;41(2 Suppl 1). doi:10.23736/s0392-9590.22.04902-1.
10. S2k-Leitlinie Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter, AWMF-Register Nr. 006-100 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-100>).
11. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF-Register Nr. 058-001 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/058-001>).
12. Meerpohl, Joerg J. et al. GRADE Guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, Volume 106, Issue 6, 449 – 456.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>
14. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH: Group techniques for program planning: A guide to nominal group and Delphi processes. Scott Foresman, Glenview 1975, ISBN 0673075915.

V Anlagen

Anlage 1:	S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen
Anlage 2:	Leitlinienreport
Anlage 3:	Evidenzbericht
Anlage 4:	Patientenleitlinie

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

Informationen zu dieser Leitlinie	4
Klassifikation und Epidemiologie	8
Empfehlung 1: ISSVA-Klassifikation	8
Empfehlung 2 A + B: Genetische Untersuchungen	12
Empfehlung 3: Interdisziplinäre Malformationszentren	16
Diagnostik	19
Empfehlung 4: Basisdiagnostik	19
Empfehlung 5: Differentialdiagnose Ultraschall	22
Empfehlung 6: Weiterführende Differentialdiagnose	25
Konservative/Nicht-Medikamentöse Therapie	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
Primäre Medikamentöse Therapie	41
Empfehlung 12: Sirolimustherapie bei Venösen und Lymphatischen Malformationen	41
Empfehlung 13: Trametinibtherapie bei Arterio-Venösen Malformationen	45
Antikoagulation	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
Schmerztherapie	62
Empfehlung 18: Bedarfsorientierte Schmerztherapie	62
Wundbehandlung	67
Empfehlung 19: Therapie chronischer Wunden	67
Sonstige unterstützende Therapie	71
Empfehlung 20: Berücksichtigung spezifischer Komorbiditäten	71
Minimalinvasive interventionelle Therapie	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
Offen chirurgische Verfahren	101
Empfehlung 29: Resektion von symptomatischen Venösen und Lymphatischen Malformationen	101
Empfehlung 30: Embolisation vor vollständiger Resektion bei Arterio-Venösen Malformationen	106
Kombinationstherapie	111
Empfehlung 31: Minimalinvasive Therapien vor Durchführung offen chirurgischer Therapien bei Venösen und Arterio-Venösen Malformationen	111
Empfehlung 32: Medikamentöse Begleittherapie bei invasiver Therapie	115
Patientenedukation und psychosoziale Aspekte	118
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

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 Geisthoff (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)	Die ISSVA-Klassifikation in der aktuellen Version soll Basis der medizinischen Nomenklatur und Einteilung der Gefäßmalformationen sein.	
	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 (¹, ²).

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 (³). 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 (⁴). 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 (⁵). Ihr letztes Update unter Berücksichtigung neuer genetischer Erkenntnisse der Erkrankungen erhielt sie auf der Konsensuskonferenz im Mai 2018 in Amsterdam (⁶). 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 (⁷), 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 ^{1,2,3}).

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

In der molekularen Pathogenese von Gefäßmalformationen spielen Störungen genetischer Programme für die Entwicklung oder Differenzierung von Gefäßstrukturen die entscheidende Rolle ⁽¹⁾. 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 ^(2, 3, 4). 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 ⁽⁵⁾. Es wird daher empfohlen, dass genetische Untersuchungen bei dieser Erkrankungsgruppe in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden, welches entsprechende diagnostische Verfahren etabliert hat ⁽⁶⁾.

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 ⁽⁷⁾. Systematische Untersuchungen belegen eine starke Korrelation zwischen den Krankheitsentitäten und dem Genotyp bei Gefäßmalformationen ^(5, 6, 8). 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 ^(4, 9). Es ist zu erwarten, dass genetische Kriterien zukünftig auch noch stärker in die Klassifikationssysteme Eingang finden werden ⁽¹⁰⁾.

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 ^(2, 11). 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%) ⁽⁴⁾. 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 ⁽¹²⁾.

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) ⁽¹³⁾; GNAQ-assoziierte kapilläre Malformationen / Sturge-Weber-Syndrom vs. CM-AVM durch RASA1- oder EPHB4-Keimbahnmutationen ⁽⁹⁾; RASA1-bedingtes Parkes-Weber-Syndrom vs. segmentales KRAS-Mosaik mit Überwuchs und fast-flow-Malformationen ⁽¹⁴⁾. 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) ⁽¹⁵⁾. 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 ⁽¹⁶⁾.

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	<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>	
	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 (^{1, 2, 3, 4}). 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 (⁵).

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 (⁶).

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 ⁷). 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
- Radiologie - Kinderradiologie - Neuroradiologie - Angiologie - Gefäßchirurgie - Humangenetik - Psycho-/Soziotherapie - Pädiatrie	- Innere Medizin - Angiologie - Hämostasiologie - Pädiatrie/Pädiatrische Onkologie - Orthopädie - Wundmanagement - Dermatologie - Neurologie - Physiotherapie - Patientenedukation - Psycho-/Soziotherapie	- Radiologie - Neuroradiologie - Gefäßchirurgie - Plastische Chirurgie - HNO - Angiologie - Kinder- und Jugendchirurgie - Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	- Interdisziplinäre Gefäßanomalie Boards - Ambulante und stationäre Versorgung - Verlaufskontrolle - Interdisziplinäre Fallbesprechung - Morbiditäts- & Mortalitäts-Konferenzen - Patientenregister - Klinische Standards

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	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.	
	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 (¹).

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 (¹, ²).

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 (³, ⁴, ⁵). 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“) (³), 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.^(6, 7, 8). 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⁽⁹⁾. 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⁽¹⁰⁾. Extremitätenlängendifferenzen treten eher bei „Malformationen kombiniert mit anderen Anomalien“ auf als bei einfachen oder kombinierten Malformationen⁽¹⁰⁾.

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^(11, 12).

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 ↑↑	Zur Beurteilung von Art, Ausdehnung, Schweregrad und Differentialdiagnose sollte bei Zugänglichkeit bei jedem Patienten eine Ultraschalluntersuchung inklusive Duplexsonographie durchgeführt werden.	
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) ⁽¹⁾. Auf befundabhängig adäquate Geräteeinstellungen (z.B. Sendefrequenz des Schallkopfs in Abhängigkeit der Eindringtiefe; Pulsrepetitionsfrequenz, Farbverstärkung und Wandfilter in Abhängigkeit Flussgeschwindigkeit) ist zu achten ⁽²⁾.

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 ⁽³⁾. 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 ⁽²⁾.

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 ^(4, 5), die auch für das Monitoring von venösen Malformationen nach perkutaner Sklerosierung hilfreich sein könnte ⁽⁶⁾.

Eine Echokardiographie kann angezeigt sein in der Beurteilung struktureller kardialer Veränderungen infolge hoher Volumenbelastung bei Arterio-Venösen Malformationen oder im Rahmen einer Rechtsherzbelastung ⁽²⁾. Die kontrastmittelverstärkte Echokardiographie ^(7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) sowie die transkranielle carotideale Dopplersonographie ^(11, 16) sowie eine kontrastmittelunterstützte Ultraschalluntersuchung der Carotiden ⁽¹⁷⁾ 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/ejehocardi/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, Saqqur 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	<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>	
	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 (¹, ²). 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 (^{3,4}). 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 (⁵, ⁶). 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 (⁷), der Mamma (⁸), wie auch der Nieren (⁹) assoziiert, sodass hier dedizierte apparative Bildgebung in festen Abständen erforderlich sein können (¹⁰).

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
Duplexsonographie	• Ermöglicht Erfassung von Morphologie, Kompressibilität sowie Flussdynamik • Keine Strahlenbelastung • Kostengünstig, gut geeignet für Verlaufskontrollen	• In der Regel nicht erforderlich • In Einzelfällen zur Differentialdiagnostik indiziert • Sonderform: Bubble-Test zur Detektion von pulmonalen AV-Shunts	• Modalität der ersten Wahl bei Kindern und Erwachsenen zur primären Diagnostik • Modalität der ersten Wahl zur Steuerung minimalinvasiver Therapie wie perkutaner Sklerosierung	• keine
Magnetresonanztomographie	• ermöglicht insbesondere unter Einsatz von Kontrastmittel eine präzise Differentialdiagnostik, vor allem in der Abgrenzung Malformation versus vaskuläre/vaskularisierte Tumore • ermöglicht dedizierte Planung von minimalinvasiven Eingriffen sowie offenen Operationen mit präziser Tiefenbestimmung, Perfusionsmessungen sowie anderen funktionellen Parametern • Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren in der überwiegenden	• in der Differentialdiagnostik von Gefäßmalformationen, insbesondere bei gemischten Typen hilfreich • zur reinen Lokalisationsdiagnostik und Bestimmung der Tiefenausdehnung nicht erforderlich	• Differentialdiagnostische Abklärung unklarer duplexsonographischer Befunde • Ergänzende Abklärung insbesondere der Neuroachse bei syndromalen Erkrankungen • Planung von therapeutischen Eingriffen	• Metallimplantate, Herzschrittmacher sowie andere implantierte ferromagnetische Funktionseinheiten • Kontraindikation für Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz • Allergie auf Kontrastmittel

	Anzahl der Fälle nur in Allgemeinanästhesie oder Sedierung bei jüngeren Kindern möglich			
Computertomographie	• Aufgrund der assoziierten Strahlenbelastung als Alternative bei MRT-Kontraindikationen indiziert • Limitierte Indikationen aufgrund fehlender Überlegenheit gegenüber der MRT • Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren in der überwiegenden Anzahl der Fälle nur in Allgemeinanästhesie möglich	• In der überwiegenden Anzahl der Fälle bei vaskulären Malformationen notwendig • Ausnahme: Erfassung der ossären Infiltration/Desstruktion	• AV-Shunts bei HHT/M. Osler	• Schwere Kontrastmittelallergie
Konventionelle Radiographie	• Nur in Einzelfällen zur Abklärung ossärer Beteiligungen oder syndromalen Erkrankungen indiziert			
Nuklearmedizinische Verfahren wie Szintigraphie, SPECT, PET	• Nur in Einzelfällen zu differentialdiagnostischen Abklärungen von Gefäßmalformationen zu vaskulären/vaskularisierten • Untersuchung von Kindern unter 6 Jahren in der überwiegenden Anzahl der Fälle nur in Allgemeinanästhesie möglich Tumoren indiziert	• Radioaktiver Tracer erforderlich	• Differentialdiagnostische Abklärung • Ossäre Beteiligung bei vaskulärer Malformation	

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	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.	
	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 ⁽¹⁾.

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 ⁽²⁾.

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

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 ^(4, 5, 6, 7, 8).

Aufgrund der Komplexität der Gefäßmalformationen wurden spezifische Fragebögen für Patienten mit Gefäßmalformationen entwickelt ^(9, 10, 11).

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	Hinsichtlich der Invasivität von Diagnostik und Therapie soll gemeinsam mit jedem Patienten eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung getroffen werden.	
	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) (^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}).

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 (^{15, 16}). 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 (¹⁷). 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 (^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17}).

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	<i>Auch nach invasiven Behandlungen sind konservative Therapiemaßnahmen (Kompressionstherapie, Physikalische Therapie, Medikamentöse Therapie etc.) oft dauerhaft notwendig.</i>	
	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 ⁽¹⁾.

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 ⁽²⁾. 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 ^(3, 4, 5).

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 ⁽⁶⁾. Kompressionsbehandlung ist auch in Betracht zu ziehen, um im Falle von Gliedmaßen-Amputationen Schwellungen des Stumpfes vorzubeugen ⁽⁵⁾.

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 ^(7, 8). 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 ⁽⁹⁾.

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

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	Im Langzeitverlauf hat die Kompressionstherapie eine große Bedeutung. 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.	
	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 (^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}). Als Therapie wird der medizinische Kompressionsstrumpf (MKS; ^{1, 2, 3}), der phlebologische Kompressionsverband (PKV), der lymphologische Kompressionsverband (LKV; ^{1, 4, 5}) und die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE; ^{4, 5, 6}) empfohlen.

Aufgrund der veränderten Anatomie, die die vaskuläre Malformation verursacht, werden patientenindividuell maßangefertigte Kompressionsstrümpfe (MKS; ⁷) empfohlen. Falls die lymphatische Komponente, Neuropathien oder Arterio-Venöse Malformationen im Vordergrund sind, sind Flachstrick-MKS zu empfehlen, sonst Rundstrick-MKS (^{2, 6}). 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 (^{6, 8, 9}).

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 (⁶).

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 (^{1, 2, 3, 4, 5, 10}), leider ist auch eine Volumenzunahme bei Progredienz (¹¹) nicht selten. Der MKS sollte täglich gewaschen werden, da Schweiß und Schmutz das Material angreifen (⁷). 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 (⁷). 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
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	<i>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.</i>	
	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 (^{1, 2, 3}).

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

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 (^{5, 6}).

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

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

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 (¹¹)

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 (¹²).

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

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 (^{1, 2}). Hierzu liegen mittlerweile auch zahlreiche Studien von allerdings unterschiedlicher Qualität vor (^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}), 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 (⁵).

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. ^{3, 4, 6}). Hierzu liegt Evidenz mit niedriger Qualität vor (s. Evidenzbericht S. 69).

Lymphatische Malformationen sprechen sehr gut auf eine Therapie mit Sirolimus an (^{7, 8}). Kutane Lymphvesikel werden meist kleiner und verschwinden teilweise komplett, ebenso lässt das Nässen bzw. die Lymphorrhoe aus den Vesikeln nach (z.B. ⁶). 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 (⁹).

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 (¹⁰). Auch Patienten mit Blue-rubber-bleb-nexus-Syndrom scheinen oft gut auf eine Therapie mit Sirolimus anzusprechen, hier vor allem durch Abnahme der Darmblutungen (¹¹). Ein Ansprechen auf Sirolimus-Therapie scheint bei Venösen Malformationen jedoch nicht in der gleichen Regelmäßigkeit aufzutreten wie bei den Lymphatischen Malformationen (⁶).

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 (¹²).

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 (¹³), 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 ⇔	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.	
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 (^{1, 2}) als auch bei kaposiformer Lymphangiomatose auf dem Boden einer RAS-Signalweg-Mutation (^{3, 4}).

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 (^{2, 4, 5}). 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 (⁵). 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/Blutungen⁶). 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 (⁷).

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 (³, ⁴); 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 (⁸). 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 (⁸, ⁹).

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 ↑	<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>	
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 (¹). 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 (^{2, 3, 4, 5}). 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 (⁶). Bei pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen kann es zudem zu Embolien kommen (⁷).

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 (^{8, 9}) 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 (¹⁰) also bei gleichzeitigem Vorkommen aberranter, ektatischer Venen insbesondere der unteren Extremitäten, beschrieben (^{11, 12, 13, 14}). 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 (¹⁵).

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 (²) (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 (¹⁶) (s. Evidenzbericht, S. 199). Ähnliche Ergebnisse waren in einer Studie mit 4 Patienten und in einer Fallbeschreibung unter Rivaroxaban zu verzeichnen (^{17, 7}) (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 ⇔	Eine vorübergehende Antikoagulation kann bei symptomatischen Venösen Malformationen erwogen werden, da sie einen positiven Effekt auf die Lebensqualität, insbesondere Schmerzreduktion haben kann.	
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 (^{1, 2, 3, 4}). Bei pulmonalen Arterio-Venösen Malformationen kann es zu Embolien kommen, die Notwendigkeit einer Antikoagulation ist dann zu diskutieren (⁵).

Bei Patienten mit Venösen Malformationen wurden entsprechende therapeutische Effekte durch Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin, direkten oralen Antikoagulanzen oder Vitamin K Antagonisten in mehreren Einzelfallberichten (^{6, 7, 8, 9, 10}) und retrospektiv analysierten Fallserien (^{11, 12, 13, 14}) sowie durch Thrombozytenfunktionshemmung in einer retrospektiven Kohortenstudie (¹⁵) 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 (¹¹). Nach einer retrospektiven Analyse von 4 Patienten mit Venöser Malformation und LIC beschreiben Mack et al. (¹²) eine subjektive Besserung von Schmerzen und Parameter der Gerinnungsaktivierung unter Rivaroxaban 10 mg täglich. Liu et al. (¹³) 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. (¹⁴) 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 (^{6, 7, 8, 9, 10}).

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 (^{16, 17}).

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 (¹⁵). 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	Bei Patienten mit Venösen Malformationen und assoziierten aneurysmatischen Erweiterungen des tiefen Venensystems sollten Maßnahmen der Prophylaxe venöser Thrombembolien erwogen werden.	
	Konsensstärke: 22/23 (95,3 %) Starker Konsens	

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

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 (¹). 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 (¹⁵). Eine Kompressionsbehandlung sollte allen Patienten angeboten werden, da eine Reduktion des Volumens der Malformation erwiesen ist (¹⁶). 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	<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>	
	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 (^{1, 2}).

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 (³).

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

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 (⁵). 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 (⁶). 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 (^{1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}). 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 (^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23}).

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, ⁷). Eine Thrombozytenaggregationshemmung, z.B. mit niedrig dosierter ASS, kann im Einzelfall nach arteriellen Gefäßeingriffen sinnvoll sein (⁸).

Wenn keine dispositionellen Risikofaktoren vorbestehen, ist ein Beginn der medikamentösen Thromboseprophylaxe postoperativ in der Regel ausreichend (¹). 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
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.
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 ↑	<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>	
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 (¹). Die spezifische Schmerzursachen bei Patienten mit Gefäßmalformationen sind die chronisch venöse Insuffizienz, Phlebolithen, oberflächliche Thrombophlebitiden und

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

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
Stufe 1	Nicht-Opioideanalgetika (ggf. zusätzlich Co-Analgetika)
Stufe 2	Niedrigpotente Opioideanalgetika + Nicht-Opioideanalgetika (ggf. zusätzlich Co-Analgetika)
Stufe 3	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 Zuspitz- 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 ⁽⁴⁾. 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 ⁽⁵⁾. 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 ⁽⁶⁾. 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 ⁽⁷⁾. 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 ⁽⁸⁾. 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 Naevis, spinal/skelettale Anomalien/Skoliose (CLOVES)-Syndrom verursacht wurden und die erfolgreich stationär mit einem tragbaren Kryoneurolysegerät behandelt wurde ⁽⁹⁾. 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 ⁽¹⁰⁾. Dabei konnte über eine ultraschallgesteuerte Blockade des Nervus ilio-inguinalis mit einem Gesamtvolumen von 15 ml Ropivacain 0,2 % mit 1 µg.ml⁻¹ 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 ⁽¹¹⁾. 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 ⁽¹²⁾. 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 ⁽¹³⁾.

Zudem bestehen bei den Patienten mit Gefäßmalformation perioperativ erhöhte Schmerzen ^(14, 2), 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 ↑	<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>	
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 ⁽¹⁾.

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 ^(2,3). 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 ⁽⁴⁾. 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 (²).

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 (⁵).

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 (⁶).

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

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 (⁹).

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 (^{10, 11}).

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 (^{5, 6, 12, 13, 14, 15, 16}). Hier steht dann die kausale Therapie der AVM im Vordergrund (¹).

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	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.	
	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 ⁽¹⁾. Die Patienten leiden an Beinlängendifferenz, Gelenkbeteiligung durch die Malformation, Muskelbeteiligungen, sekundäre Skoliose, Kontrakturen und diversen Entzündungen wie Erysipele oder Nagelbettentzündungen ^(1, 2, 3). Dies führt zu Schmerzen, Deformation sowie funktionellen Einschränkungen. Dementsprechend sollten operative, aber auch konservative Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie dieser Komorbiditäten ergriffen werden ⁽³⁾.

Die genaue Grenze, ab welchem Längenunterschied orthopädische Konsequenzen, wie z. B. Rückenschmerzen und Gelenkverschleiß (Arthrosen), zu erwarten sind, ist noch nicht definiert ^(1, 4, 5). 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 ⁽⁵⁾.

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 ⁽¹⁾. Kommt es im Rahmen einer Gefäßmalformation zur Mitbeteiligung eines Gelenkes (häufig Kniegelenk) so kann sich das Krankheitsbild einer angiodysplastischen Arthropathie entwickeln ⁽⁶⁾.

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 ^(7, 8, 9, 10).

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

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 ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

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>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.</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. ⁽¹⁾. 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% ⁽²⁾.

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 % Symptommrückgang) 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 % Symptommrückgang), 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 ⁽³⁾. Eine weitere Kohorte an slow-flow Malformationen mit gutem klinischen Ansprechen wurde prospektiv von Jan et al untersucht ⁽⁴⁾.

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 ⁽⁵⁾. Eine relevante Symptomverbesserung für Malformationen mit kleinem bis mittlerem Diameter nach Sklerosierung mit 1%igem Polidocanol Schaum wurde von Leal et al berichtet ⁽⁶⁾ und durch die Ergebnisse von Uka et al bestätigt ⁽⁷⁾.

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 ⁽⁸⁾. 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 ⁽⁹⁾.

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 ⁽¹⁰⁾. Diese Ergebnisse bestätigen die bereits von Yamaki et al. berichtete Überlegenheit der Schaumsklerosierung gegenüber der reinen Flüssigkeitssklerosierung ⁽¹¹⁾. Die Kombination einer reinen Sklerosierung mit anderen Verfahren wie Radiofrequenzablation kann die Effektivität der Sklerosierung in Bezug auf die Volumenreduktion der Malformation erhöhen ⁽¹²⁾.

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 ^(1, 11). 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 ⁽¹⁰⁾.

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 ⁽³⁾. Die niedrigen Komplikationsraten für die nicht-alkoholbasierten Substanzen im Setting der Therapie Lymphatischer Malformationen wurden durch de Maria bestätigt ⁽⁵⁾.

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 ⁽¹³⁾. Trotzdem sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen, wie eine niedrige inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) 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⁽¹⁴⁾. Wichtig ist auch festzuhalten, dass bildgesteuerte Sklerosierungen mit einer gewissen Strahlenbelastung einhergehen, die insbesondere bei wiederholten Eingriffen berücksichtigt werden muss⁽¹⁵⁾. 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^(16, 17).

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

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⁽²⁰⁾.

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	A: 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: Verschiedene Sklerosierungsmittel zeigen unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, was in die Auswahl mit einbezogen werden sollte.	
	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 (¹, ²). Die zweitbesten Ergebnisse bei Venösen Malformationen wurden Bleomycin zugeschrieben (¹). 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 (³). Eine systematische Übersicht aus dem Jahr 2020 kommt dagegen zu dem Schluss, dass Bleomycin (im Vergleich zu Picibanil, Doxycyclin, Ethibloc®) die höchste Erfolgsquote hatte (⁴). 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 (^{5, 6}), 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 (⁷) 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 (⁸). 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 (⁴), wie auch Venöse Malformationen (⁹) publiziert.

Bleomycin, als eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Sklerosierungsmittel (¹⁰), 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 (¹¹), einzelne Fallberichte in Zusammenhang mit der Sklerosierung von vaskulären Anomalien existieren jedoch (^{12, 13}).

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 (^{14, 15}). 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 ⁽¹⁶⁾.

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 ⁽¹⁷⁾ oder durch konsekutive Injektionen mehrerer Substanzklassen das Wirkungsprofil potentiell verändert werden ⁽¹⁸⁾. 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 ⁽¹⁹⁾, 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, Rigter 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, Durous 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>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.</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 (¹). 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 ⁽²⁾. 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 ⁽³⁾, einzelne Fallberichte in Zusammenhang mit der Sklerosierung von vaskulären Anomalien existieren jedoch ⁽⁴⁾.

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 ⁽⁵⁾. 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 ⁽⁶⁾ 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 ⁽²⁾. Guntau et al. beschreibt die Bleomycin-Elektrosklerotherapie bei 7 Patienten mit Venösen und Lymphatischen Malformationen der Zunge mit deutlicher Volumenreduktion und Reduktion der Beschwerden ⁽⁷⁾. Wohlgemuth WA et al. beschreibt die Bleomycin-Elektrosklerotherapie bei 17 Venösen Gefäßmalformationen, welche zuvor mit geringem Benefit mittels herkömmlicher Sklerosierung behandelt wurden ⁽⁸⁾. 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 ⁽⁹⁾. 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 ⁽¹⁰⁾.

Eine Übersicht über mögliche Komplikationen der Bleomycin-Elektrosklerotherapie in einer größeren Kohorte sind von Schmidt VF et al. aufgelistet ⁽¹¹⁾: 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 ^(12, 13). Erste Handlungsempfehlungen zur Durchführung der BEST (Current Operating Procedures) sind aus diesem Netzwerk bereits entstanden und veröffentlicht ⁽¹⁰⁾.

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. McMorro 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	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.	
	Konsensstärke: 23/23 (100 %) Starker Konsens	

Arterio-Venöse Malformationen sind komplexe vaskuläre Anomalien, die eine sorgfältige und spezialisierte Behandlung erfordern (^{1, 2, 3}). 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 (⁴). 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 (^{5, 6}).

Arterio-Venöse Malformationen sind dynamisch und können wachsen, sich zurückbilden und umgestaltet werden, was ihre Behandlung schwierig macht (⁷). 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 (⁸). 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 (^{9, 10}). 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 (¹¹). 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 (¹²). 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 (^{13, 14}). Diese Studien unterstreichen die Bedeutung einer gründlichen Entscheidungsfindung und angiografischen Nachsorge, um Patienten zu identifizieren, die eine weitere Behandlung benötigen (¹³).

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 Ahmadieh 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	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.	
	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 (^{1, 2, 3, 4, 5}). 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 (^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}).

Die Häufigkeit eines Rezidivs wird in der Literatur in größeren Kohorten mit bis zu 50-80% beschrieben (^{1, 2}). 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 (^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14}).

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	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.	
	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 (^{1, 2, 3, 4}). Arasakumar et al. wiesen in England bis 2018 sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine Zunahme der perkutanen Interventionen nach (⁴). Ebenso wurden simultane oder metachrone Kombinationen dieser Methoden als interdisziplinärer Ansatz beschrieben bzw. gefordert (^{3, 5, 6, 7}), um die früher sehr hohen Rezidivraten nach Embolisation (je nach Stadium 80-100 %) bzw. Embolisation und Resektion (21-85 %) zu reduzieren (⁸).

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 (^{1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15}). Ein stadienadaptiertes Vorgehen bei der Behandlung, um die Erfolgswahrscheinlichkeit zu erhöhen und Komplikationen zu vermeiden ist empfohlen (^{14, 16, 17, 18, 19, 20, 21}).

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. (²²) 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 (^{5, 8, 10, 11, 15}).

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/racsann.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>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.</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) ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

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

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

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

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

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 ↑	Bei Arterio-Venösen Malformationen sollte sowohl bei der Planung einer Embolisationsserie als auch nach deren Abschluss interdisziplinär die Möglichkeit einer anschließenden Resektion geprüft werden.	
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 (¹, ²). 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 (², ³). Bei einer fehlenden oder inkompletten Zerstörung oder Resektion infolge einer suboptimalen Sklerosierung, Embolisierung oder Resektion kann es – vermutlich über die resultierende Hypoxie, analog zu den Beobachtungen bei zerebralen Arterio-Venösen Malformationen (⁴) – zum Rezidiv bzw. zur Proliferation der Läsion kommen (², ⁵). Die möglichst vollständige Resektion wird bei chirurgisch zugänglichen Befunden als Therapie der Wahl diskutiert (²). Eine vorherige Embolisierung 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 (²). Einige Autoren sehen vor dem Hintergrund ihrer persönlichen Erfahrungen die Kombination aus Embolisierung und nachfolgender Resektion als Behandlung der Wahl an (⁵). 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 Embolisierung reseziert worden bzw. reseziert werden konnte (⁶). Je nach anatomischer Lage ist eine Resektion nach erfolgreicher Embolisierung nicht oder nur in reduziertem Ausmaß möglich. Es ist somit individuell zu prüfen, ob nach erfolgreicher Embolisierung 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>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.</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 (¹, ²). 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 (^{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}): 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>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.</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 (¹), 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 ⁽²⁾ (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 ⁽³⁾. Auch für die chirurgische Exzision hypervaskularisierter Metastasen ist gezeigt, dass durch präoperative Embolisationen der intraoperative Blutverlust wie auch der Transfusionsbedarf reduziert werden kann ^(4, 5).

In Analogie ist Ähnliches auch für Arterio-Venöse Malformationen anzunehmen. Ein internationales Konsensusdokument ⁽⁶⁾ sowie Review-Artikel ⁽⁷⁾ 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 ^(8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). Fallberichte liegen zudem vor für die erfolgreiche kombinierte Behandlung mit präoperativer Embolisation gefolgt von chirurgischer Resektion für intramuskuläre Arterio-Venöse Malformationen an der Brustwand ⁽²⁸⁾, der unteren Extremität ⁽²⁹⁾ und der Gesäßmuskulatur ⁽³⁰⁾, sowie perirektal ⁽³¹⁾, abdominoskrotal ⁽³²⁾, lumbosakral ⁽³³⁾ und im kleinen Becken ⁽³⁴⁾. 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 CY, 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 ↑	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).	
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 (¹, ²). 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 (³).

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 (⁴). In Bezug auf die Frage des klinischen Outcomes existieren mehrere retrospektive observative Kohortenstudien (⁴, ⁵, ⁶, ⁷, ⁸, ⁹, ¹⁰, ¹¹, ¹², ¹³, ¹⁴, ¹⁵, ¹⁶, ¹⁷, ¹⁸). 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 (⁶, ⁸). 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 (¹⁶).

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 (¹⁰, ¹², ¹³, ¹⁵, ¹⁶). 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 ⇔	Zur Unterstützung der invasiven Therapie kann eine medikamentöse Begleittherapie sowohl präinterventionell (neoadjuvant) als auch postinterventionell (adjuvant) eingesetzt werden.	
Qualität der Evidenz / Outcomeanalysen		
<u>Lebensqualität:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ <u>Klinische Verbesserung:</u> Niedrig ⊕⊕⊖⊖ <u>Volumenreduktion:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ <u>Nebenwirkungen:</u> Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	<u>Lebensqualität:</u> Pimpalwar et al. 2018, Chelliah et al. 2018, Goldberg et al. 2017. <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> 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> 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 ⁽¹⁾, slow-flow Malformationen (Lymphatisch, Venös und gemischt Lymphatisch Venös; ^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}), Arterio-Venöse Malformationen ⁽⁹⁾ und nicht selektierte vaskuläre Malformationen ⁽¹⁰⁾, die Kombinationstherapie wurde mit Laser, Chirurgie oder Sklerosierung durchgeführt. Insgesamt ist das Evidenzniveau bei nur einer randomisierten Studie ⁽¹⁾ und einer größeren retrospektiven Kohorte mit 47 Patienten ⁽³⁾ 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 ⁽¹¹⁾ 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% ⁽¹²⁾ gezeigt werden. Dies führte zur ersten größeren Patientenkohorte als retrospektiver Chart Review (EPIK-P1 Studie) bei 57 PROS-Patienten ⁽¹³⁾, 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 ⁽¹⁴⁾.

Auch kombinierte Kapillär-Venöse Malformationen (CVM) scheinen von einer Therapie mit Alpelisib zu profitieren, wie Zerbib et al. 2024 zeigen konnten ⁽¹⁵⁾. 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.gim.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 (¹). Damit verbunden sind zahlreiche Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte von klein auf (^{1, 2}).

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

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“ (⁸). 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	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.	
	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 (^{1, 2, 3, 4}). Als die Lebensqualität einschränkende Faktoren sind neben der Chronizität der Erkrankung, insbesondere die Schmerzproblematik, die eingeschränkte Mobilität, die Stigmatisierung durch die äußerlich sichtbaren Krankheitsmerkmale (^{5, 6}), 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 (^{7, 8, 9}).

Strukturierte Informationsprogramme sind bei der Informationsweitergabe sinnvoll, wurden aber im Zusammenhang mit vaskulären Malformationen noch nicht systematisch untersucht (¹⁰). 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 (^{11, 12}).

Als Kontaktstellen und Informationsquellen sind insbesondere Selbsthilfegruppen von großer Bedeutung (¹³). 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 (^{14, 15}).

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

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

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

Leitlinienreport

Version 1.0

Oktober 2025

Autoren des Leitlinienreports

Ronja Pfeiderer, Beatrix Cucuruz, Sarah Klarner, Michael Koller

Federführende Fachgesellschaften:

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

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Kontaktadresse

Ronja Pfeiderer

Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Geschäftsstelle

Ernst-Grube-Straße 40

06120 Halle (Saale)

Telefon: 0345 5574264

E-Mail: geschaeftsstelle@diggefa.de

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

Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich und Zweck.....	6
1.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	6
1.2. Zielorientierung der Leitlinie	6
1.3. Patientenzielgruppe und Versorgungsbereich	7
1.4. Adressaten.....	7
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
2.1. Organisation der Leitliniengruppe.....	7
2.2. Fachgesellschaften und Mandatsträgerinnen und Mandatsträger.....	8
2.3. Patientinnen und Patienten	8
3. Methodisches Vorgehen	9
3.1. Überblick zu den Aktivitäten der Steuergruppe und der Arbeitsgruppen	9
3.2. Formulierung von Schlüsselfragen	9
3.3. Verwendung von existierenden Leitlinien	10
3.4. Systematische Literaturrecherche: PICO-Definitionen, Proberecherchen.....	11
3.5. Systematische Literaturrecherche	12
3.6. Empfehlungen und Empfehlungsstärken	15
3.7. Konsensuskonferenz.....	15
3.8. Konsensusstärke.....	16
4. Redaktionelle Unabhängigkeit	17
4.1. Finanzierung der Leitlinie	17
4.2. Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten.....	17
4.3. Protektive Faktoren	18
5. Konsultation und Verabschiedung.....	18
5.1. Konsultationsphase.....	18
5.2. Verabschiedung durch Fachgesellschaften	19
6. Verbreitung und Implementierung	19
6.1. Konzept der Verbreitung und Implementierung	19
6.2. Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie	19
6.3. Diskussion möglicher organisatorischer und finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen	19
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren /	20
7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status	20

7.2. Aktualisierungsverfahren	20
7.3. Relevante Forschungsfragen	20
8. Literatur	21
9. ANHANG	23
Anhang 1: Organisationsstruktur.....	23
Anhang 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger	25
Anhang 3: Interessenkonflikte	28
Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	28
Anhang 4: Umgang mit den Kommentaren aus der Konsultationsphase.....	53

Abkürzungen

AG	Anatomische Gesellschaft
AMSTAR II	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGH	Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DeGIR	Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGKCH	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGPL	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie
DGPRM	Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin
DGPRÄC	Deutsche Gesellschaft Plastischer, Rekonstruktiver und Ästhetischer Chirurgen
DiGGefa	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
GfH	Gesellschaft für Humangenetik
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
GDL	Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
ICW	Initiative Chronische Wunden
JBİ	Joanna Briggs Institut
NOS	Newcastle–Ottawa Scale
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QUADAS	Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomised Controlled Trial
RoB	Risk-of-Bias
SoF	Summary of Findings
VAS	Visuelle Analogskala

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Ausgangspunkt war die im Oktober 2020 veröffentlichte Förderbekanntmachung des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Entwicklung medizinischer Leitlinien zur Versorgung seltener Erkrankungen. Das vorliegende Leitlinienprojekt umfasst die Gruppe der Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen. Diese Gruppe von chronischen, meist lebenslangen Erkrankungen erfüllt das Kriterium für „seltene Erkrankungen“ mit einer Inzidenz von 3-5 : 10.000 [1, 2]. Die Patienten werden durch angeborene Fehlbildungen des Gefäßsystems (Arterien, Venen, Lymphgefäße) meist im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter mit Schmerzen, Schwellungen, Entzündungen, Vergrößerungen einzelner Gliedmaßen, aber auch schweren Blutungen, Durchblutungsstörungen und offenen Hautulzerationen bis hin zu lebensbedrohlichen Herzinsuffizienzen symptomatisch. Da jedes Organ betroffen sein kann, sind das Fachwissen und die enge Abstimmung unterschiedlicher medizinischer Fachdisziplinen notwendig. Die bildgebende Diagnostik ist umfassend und erfordert hohen fachlichen und technischen Aufwand [3]. Die aufgrund der hohen Variabilität des klinischen Phänotyps und der variablen Beteiligung der drei Gefäßsysteme immer individuell anzupassende Therapie erfordert neben meist lebenslangen konservativen Maßnahmen oft auch invasive Maßnahmen, meist sogar Kombinationen mehrerer Behandlungsverfahren [4].

1.2. Zielorientierung der Leitlinie

Es existiert weder eine einheitliche Terminologie noch eine standardisierte Diagnostik und Therapie zu dieser Gruppe seltener Erkrankungen. Ebenso fehlen konsentierende, fachgruppenübergreifende Behandlungspfade. Expertenmeinungen zu einzelnen Erkrankungen dominieren [5]. Dies begünstigt Fehlbehandlungen, die von therapeutischem Nihilismus bis zu radikalen Operationen im Sinne einer Überbehandlung reichen.

Daher ist es das Ziel dieses Projekts, eine S3-Leitlinie zur Gruppe der Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen zu erstellen.

Beginnend mit der Konsentierung einer vereinheitlichten Nomenklatur, über die systematische Evidenzrecherche zu Diagnostik sowie zu konservativen, medikamentösen und interventionellen Therapieverfahren soll im Expertenkonsens unter Einbindung von Patientenvertretern der aktuelle Stand des Wissens zusammengetragen und in Form von Handlungsempfehlungen aufbereitet werden.

Gemäß der allgemein akzeptierten internationalen Definition versteht sich die Leitlinie als „Handlungs- und Entscheidungskorridor“, von dem in begründeten Fällen abgewichen werden kann. Die Leitlinie soll helfen, die für Patienten individuell formulierten Therapieziele

umzusetzen, und deren körperliche Gesundheit sowie Lebensqualität und Teilhabe am sozialen Leben zu steigern.

1.3. Patientenzielgruppe und Versorgungsbereich

Die Zielgruppe umfasst Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen des Formenkreises der angeborenen Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen Malformationen (VALM).

Die Leitlinie beschreibt die ambulante und stationäre Versorgung und ist fachübergreifend und intersektoral orientiert.

1.4. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte folgender Fachbereiche:: Anatomie und Zellbiologie, Angiologie, Chirurgie, Dermatologie, Gefäßchirurgie, Genetik, Gynäkologie, Handchirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Innere Medizin, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Kinderchirurgie, Lymphologie, Pädiatrie, Pathologie, Phlebologie, Plastische Chirurgie, Psychiatrie, Radiologie, Rehabilitative Medizin und Wundversorgung und dient zur Information für allen weiteren Gesundheitsdienstleister. Da jedes Organ betroffen sein kann, sind das Fachwissen und die enge Abstimmung unterschiedlicher medizinischer Fachdisziplinen notwendig.

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1. Organisation der Leitliniengruppe

Die Organisationsstruktur der Leitliniengruppe ist im Organigramm dargestellt (Anhang 1). Die Leitliniengruppe besteht aus der Steuergruppe, einem Wissenschaftlichen Beirat, einem Patientenbeirat, einem methodischen Berater der AWMF, einem externen Anbieter zur Evidenzrecherche und einer unabhängigen Gruppe benannter Personen für das Management der Interessenkonflikte. Die inhaltliche Arbeit wird von fünf Arbeitsgruppen geleistet, die aus Expertinnen und Experten ihrer jeweiligen Fachgebiete bestehen. Die fünf Arbeitsgruppen widmen sich folgenden Themenbereichen: Nomenklatur und Genetik, Klinische und apparative Diagnostik, Konservative Therapien, Invasive Therapien, Patientenedukation und Psychosoziale Aspekte. Den Arbeitsgruppenleitern oblag es, die Aktivitäten innerhalb der Gruppe zu koordinieren und die Mitglieder in die Mitarbeit bei den vielfältigen Tätigkeiten

(Generierung der klinischen Fragen, Literatursuche, Verfassung von Textbausteinen, Redigieren des Gesamttexts) einzubinden.

Stimmberechtigt beim Konsensusprozess sind diejenigen Personen der Leitliniengruppe, die über ein schriftlich erteiltes Mandat ihrer Fachgesellschaft verfügen (Mandatsträger).

Der methodische Leiter koordinierte als zertifizierter Leitlinienbeauftragter der AWMF den Entwicklungsprozess aus methodischer Perspektive, moderierte die Konsensuskonferenz, unterstützte die Arbeitsgruppenleiter bei der Erstellung ihrer Kapitel und unterstützte die Verfassung des Leitlinienreports.

2.2. Fachgesellschaften und Mandatsträgerinnen und Mandatsträger

Die Initiative zur Erstellung der Leitlinie ging von der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefa) und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) aus. Die DGCH übernahm die Anmeldung bei der AWMF.

Es war ein großes Anliegen der Initiatoren, möglichst alle relevanten Fachgruppen in den Prozess einzubinden und für die Teilnahme zu gewinnen. Insgesamt haben 23 Fachgesellschaften ihre Bereitschaft zur Mitarbeit an der Entwicklung der Leitlinie bekundet und Mandatsträger benannt. Anhang 2 bietet einen Überblick über die Fachgesellschaften und die von ihnen entsandten Mandatsträger.

2.3. Patientinnen und Patienten

Um die Sicht von Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, wurde ein aus vier Personen bestehender Beirat einberufen, der aus selbst Betroffenen besteht. Der Patientenbeirat war an vielen Teilaufgaben der Leitlinienentwicklung aktiv beteiligt: Begleitung der Leitlinienentwicklung während der gesamten Laufzeit, Management von Interessenkonflikten, Beteiligung bei der Formulierung der Empfehlungen, Abfassung des Leitlinientexts, Formulierung einer laienverständlichen Patientenversion.

3. Methodisches Vorgehen

3.1. Überblick zu den Aktivitäten der Steuergruppe und der Arbeitsgruppen

Die Steuergruppe fand sich bereits im Jahr 2021 zusammen, um im Austausch über regelmäßige Zoomkonferenzen den Antrag auf Förderung der Leitlinie zu stellen. Mit dem offiziellen Projektbeginn zum 01.01.2022 wurde die Zusammenarbeit durch regelmäßige wöchentliche Jour-Fixe Termine intensiviert und über den gesamten Projektverlauf hinweg beibehalten.

Beginnend mit einem pandemiebedingt online durchgeführten Kick-Off Meeting aller Projektbeteiligten konnten die Organisationsstrukturen und Einteilung der Arbeitsgruppen festgelegt werden. Dies ermöglichte den Beginn der konkreten inhaltlichen Arbeit beim ersten Arbeitstreffen im Juni 2022 in Halle/Saale.

Bis zum nächsten Arbeitstreffen im März 2023 stand der regelmäßige, anlassbezogene Austausch zwischen der Steuergruppe und Clinical Guideline Services im Vordergrund, um die Evidenzrecherche zu erarbeiten. Hierbei wurden auch die Arbeitsgruppen insbesondere zur Formulierung der PICO-Fragen und der Kommentierung der Suchstrategie zur Evidenzrecherche einbezogen. Die Steuergruppe stand in diesem Prozess als zentrale Anlaufstelle für die Koordination der Arbeitsaufträge, sowie für die Unterstützung bei Rückfragen zur Verfügung.

Nach Festlegung des Literaturkorpus, der GRADE-Bewertungen und der Vorlage der Evidenzberichte oblag es den Arbeitsgruppen, Handlungsempfehlungen zu formulieren.

Im September 2023 fand sich die Steuergruppe im Kloster Helfta zu einem zweitägigen Arbeitstreffen zusammen, um die vorliegenden Empfehlungen der Leitlinie weiterzuentwickeln und für die Verabschiedung im Rahmen der Konsensuskonferenz (Januar 2024 in Halle/Saale) vorzubereiten.

3.2. Formulierung von Schlüsselfragen

Bei der Formulierung von Schlüsselfragen wurde dem Ideal des PICO-Formats (Population, Intervention, Control, Outcome) gefolgt. Jede Arbeitsgruppe hatte die Aufgabe, PICO-Fragen zu generieren.

Vorab wurden Schlüsselfragen vielfach im Sinne von klinischen Fragen zu formuliert, die den diagnostischen und therapeutischen Prozess der Behandlung von VALM Patienten abbilden. Diese vorläufigen Formulierungen wurden schrittweise in PICO-Fragen transformiert.

Insgesamt wurden von den Arbeitsgruppen 10 Schlüsselfragen im PICO-Format erstellt, die folgende Inhalte abdeckten:

- Medikamentöse Therapie
- Kombinationstherapie
- Antikoagulation
- Schmerztherapie
- Konservative, nicht-medikamentöse Therapie
- Wundbehandlung
- Embolisation und Sklerotherapie
- Resektion
- Diagnostik
- Patientenedukation und psychosoziale Aspekte.

3.3. Verwendung von existierenden Leitlinien

Folgende Leitlinien wurden bei der Erstellung der vorliegenden S3 Leitlinie berücksichtigt:

Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013. [6]

Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. doi:10.7326/M20-1443 [7]

Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol* 38, 287–342 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00885-5>. [8]

Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, et al. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *International Angiology.* 2022;41(2 Suppl 1). doi:10.23736/s0392-9590.22.04902-1. [9]

S2k-Leitlinie Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter, AWMF-Register Nr. 006-100 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-100>). [10]

S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF-Register Nr. 058-001 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/058-001>). [11]

Es wurden keine Empfehlungen direkt übernommen. Die Steuergruppe hat sich entschieden, eine eigenständige Leitlinie zu entwickeln, die den Anforderungen des deutschen Gesundheitssystems entspricht. Die Durchsicht der Inhalte der genannten Leitlinien hat dazu beigetragen, alles Wesentliche in der vorliegenden Leitlinie zu adressieren.

3.4. Systematische Literaturrecherche: PICO-Definitionen, Proberecherchen

Hier handelt es sich um eine S3-Leitlinie. Daher waren eine systematische Literaturrecherche und die Erstellung von Evidenztabelle vorgesehen. Das Vorgehen dieser systematischen Literaturrecherche sowie der Screeningprozess und die qualitative Bewertung der Publikationen werden im Folgenden beschrieben.

Population

Ausgangspunkt war die Definition der Population. Dabei war es von großer Wichtigkeit, saubere Abgrenzungen zu verwandten Gebieten wie der Lymphologie oder den kapillären Malformationen zu finden. Besondere Schwierigkeit bereitete das gleichzeitige Vorhandensein vieler alter und neuerer Bezeichnungen für Syndrome. Die Populationsdefinition umfasste daher neben den übergeordneten Termini *vascular / arteriovenous / venous / lymphatic / fast-flow / slow-flow / malformations* bekannte und nicht mehr gebräuchliche Syndromnamen, welche durch die Expertengruppe der vertretenen Fachgesellschaften zusammengestellt wurden. Die exakte Populationsdefinition und der zugehörige Suchstring finden sich im Evidenzbericht.

Interventionen und Comparisons

Die inhaltlich orientierten Beschreibungen von Interventionen und relevanten Vergleichstherapien oder –gruppen (Comparisons) wurden von den Mitgliedern der Arbeitsgruppen vorbereitet und im engen Austausch mit den methodischen Beratern zu suchtauglichen Formulierungen ausgearbeitet. Die Abstimmungen dazu fanden in zahlreichen virtuellen Treffen und Präsenzveranstaltungen statt.

Outcomes

Bei der professionellen GRADE-Bewertung ist die Berücksichtigung von maximal sieben Outcomes empfehlenswert. Entsprechend wurde bereits zu Beginn des Leitlinienprozesses von der Steuergruppe folgende Hierarchisierung relevanter Outcomes vorgenommen:

1. Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/ psychischen/ sozialen Wohlbefindens)
2. Clinical score/ Clinical score improvement
3. Volumenreduktion der Malformation (imaging)
4. Nebenwirkungen
5. Gesundheitsökonomische Aspekte:
 - a. (Re-)Hospitalisierungsrate
 - b. Länge des stationären Aufenthalts
 - c. Ermöglichung der Erwerbstätigkeit

6. Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung)
7. Ästhetische / Kosmetische Verbesserung

Für die PICO-Fragen 3, 4, und 6 wurde jeweils noch ein hierarchisch übergeordnetes Outcome 1a) vorangestellt (PICO 3: Reduktion Thrombophlebitiden; PICO 4: subjektiver Schmerz VAS; PICO 6: Zeit bis Wundverschluss, Volumen der Wunde).

Lediglich bei PICO 9 (Diagnostik) musste von dieser 7-Punkte Hierarchisierung abgewichen werden. Die für diagnostische Fragestellungen relevanten Outcomes lauteten:

1. Genauigkeit der Diagnosestellung
2. Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity)
3. Strahlenbelastung
4. Benutzerabhängige Schwankungen.

Nach Fertigstellung der PICO-Formulierungen wurden Proberecherchen durchgeführt, die weitere Feinjustierungen der Suchbegriffe ermöglichten. Die letztgültigen Definitionen wurden für die systematische Literaturrecherche übernommen.

3.5. Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte durch einen professionellen externen Anbieter für Evidenzrecherche. Der Suchzeitraum wurde beginnend mit dem Jahr 2007 festgelegt und betraf die Datenbanken *Medline* via PubMed und *Cochrane Library*. Zusätzlich hatten die Arbeitsgruppen die Möglichkeit, eigenständig Literatur beizusteuern, sofern diese den definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach. Suchbegriffe und Trefferzahlen sind dem Evidenzbericht zu entnehmen.

Screening

Es galten folgende generalisierte Ausschlussgründe bei der Literatúrauswahl:

- Population, Intervention oder Vergleichsgruppe entsprachen nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar
- Publikationssprache, Publikationszeitraum (vor 2007) oder Publikationstyp (narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien) entsprachen nicht den Kriterien
- Volltext nicht verfügbar.

Sofern keiner der oben genannten Ausschlussgründe vorlag, setzte ein mehrstufiges Screening (Title-Abstract-Screening; Maybe-Screening; Volltext-Screening; Prüfung durch die Fachexperten der Leitliniengruppe) ein, dessen einzelne Schritte und Trefferzahlen im

PRISMA-Flussdiagramm im Anhang 5 des Leitlinienreports dargestellt sind. Nach Abschluss des Screenings wurden die Publikationen den jeweiligen Schlüsselfragen zugeordnet.

Qualitative Bewertung der eingeschlossenen Publikationen

Die Auswahl der zu bewertenden Literatur erfolgte nach einem hierarchischen Ansatz. Vorrangig waren systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und RCTs. Sofern eine PICO-Frage hierdurch nicht ausreichend beantwortbar war, wurden Observationsstudien als Literaturgrundlage herangezogen. Übersichtsarbeiten und Meta-Reviews wurden mit den Items der AMSTAR II-Checkliste bewertet, welche in die standardisierte „overall confidence in the results of the review“ mündeten. Einzelstudien wurden mit dem RoB-Tool der Cochrane Collaboration auf das Risiko für systematische Verzerrung beurteilt. In Bezug auf Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien wurde für den gleichen Zweck die Newcastle-Ottawa-Scale genutzt. Zur Einschätzung der Qualität von Diagnostic-Accuracy Studien wurde das QUADAS-2 Tool, zur Einschätzung der Qualität von Case Series die Checkliste des JBI angewendet.

GRADE-Bewertung

Nach Abschluss dieser Vorarbeiten erfolgte die zusammenfassende GRADE-Bewertung für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg. Der GRADE-Ansatz gewichtet RCTs als höchste Qualitätsstufe der Evidenz und sieht bei Beobachtungsstudien Abwertungen vor. Die folgenden fünf Faktoren können zu einer Herabstufung des Vertrauens in die Evidenz führen:

- Risk of Bias der Einzelstudien
- Inkonsistenz der Ergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Unpräzise Ergebnisse
- Hinweise für das Vorliegen eines Publikationsbias

Diese fünf Domänen sind in den Summary-of-Findings Tabellen mit den jeweiligen Begründungen zur Entscheidung für oder gegen ein Herabstufen dargestellt (s. Evidenzbericht). Falls im Vorfeld keine Abstufung erfolgte, können die folgenden Kriterien das Vertrauen potenziell erhöhen und somit zu einer Heraufstufung der Evidenzbewertung führen:

- Nachweis besonders großer, konsistenter Effekte
- Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Vorhandensein plausibler Confounder

Diese Bewertung führt zu einer Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für jedes Outcome, die in einer vierstufigen Bewertung ausgedrückt wird (siehe Abbildung 1).

Qualität	Symbol	Interpretation
Hoch	⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	⊕⊕⊕⊖	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrig	⊕⊕⊖⊖	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrig	⊕⊖⊖⊖	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Abbildung 1: GRADE Bewertung der Qualität der Evidenz (Meerpohl et al., 2012 [12])

Bereits bestehende GRADE Bewertungen in genutzten Übersichtsarbeiten wurden nach vorheriger Prüfung übernommen und für diese Leitlinie aufgearbeitet. Abschließend wurden die vorgenommenen GRADE Bewertungen der einzelnen Publikationen für die jeweiligen PICO-Fragen zu einer gemeinsamen, übergreifenden GRADE Bewertung einschließlich der SoF-Tabellen zusammengefasst (s. Evidenzreport).

3.6. Empfehlungen und Empfehlungsstärken

Die Leitliniengruppe formulierte insgesamt 34 Empfehlungen. Davon waren 16 evidenzbasierte Empfehlungen auf der Basis der PICO-Fragen und der systematischen Literaturbewertung. Die Empfehlungsstärke orientierte sich an den Vorgaben des AWMF-Leitlinien-Manuals [13]:

Tabelle 1: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Symbol	Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung
↑↑	A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
↑	B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
↔	0	Empfehlung offen	kann erwogen werden / kann verzichtet werden

Bei den 18 anderen Aussagen handelte es sich um konsensbasierte Empfehlungen, die maßgeblich auf der Kenntnis der Literatur und klinischen Erfahrung der beteiligten Expertinnen und Experten beruhten. Zur Charakterisierung des Empfehlungsgrades wurde einheitlich das Kürzel EK (Expertenkonsens) verwendet.

Mit 16 evidenzbasierten und 18 konsensbasierten Empfehlungen liegt der Anteil an evidenzbasierten Empfehlungen bei exakt 47% und liegt damit knapp unter der Empfehlung der AWMF-Leitlinien Kommission (mindestens 50% formal evidenzbasierte Empfehlungen in S3-Leitlinien). Da sich die vorliegende Leitlinie mit seltenen Erkrankungen befasst und sich auch im Zuge der systematischen Literaturrecherche nach PICO-Schema zu manchen Teilaspekten des Themenkomplexes keine passenden Publikationen finden ließen, überwiegt die Anzahl der konsensbasierten Empfehlungen die Anzahl der evidenzbasierten minimal.

3.7. Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenz fand vom **19.-20. Januar 2024** in Halle statt. Das Datum wurde im Einvernehmen mit allen Arbeitsgruppen festgelegt. Die abzustimmenden Empfehlungen wurden im Voraus an alle Beteiligten versandt. Um allen 23 Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern eine Teilnahme zu ermöglichen, wurde die Konferenz im Hybridformat durchgeführt.

Die Konsensuskonferenz folgte der Methodik einer NIH Consensus Conference:

- Darstellung der Empfehlung und der Evidenzgrundlage
- Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen
- Übernahme von redaktionellen Änderungsvorschlägen

- Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge

Den Teilnehmern wurde diese Vorgehensweise in einem Einführungsvortrag vermittelt. Der Moderator betonte die Notwendigkeit der strikten Einhaltung des Zeitplans, um die Verabschiedung aller Empfehlungen im gegebenen Zeitrahmen zu ermöglichen. Alle Wortmeldungen und Diskussionsbeiträge wurden in einem Protokoll aufgezeichnet [14].

3.8. Konsensusstärke

Jede vertretene Fachgesellschaft verfügte über ihre Mandatsträgerin/ ihren Mandatsträger über eine Stimme. Nach den methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gab es folgende Klassifikation der Konsensusstärke (Tabelle 2):

Tabelle 2: Feststellung der Konsensusstärke

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmenden
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmenden
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von ≤ 50 % der Teilnehmenden

Alle Empfehlungen konnten in dem verfügbaren Zeitrahmen der Konsensuskonferenz abgestimmt werden, darüber hinaus waren keine nachfolgenden Delphi-Runden notwendig.

Von den 34 Empfehlungen wurden 33 mit starkem Konsens und 1 mit Konsens abgestimmt. Es wurden keine Sondervoten beantragt.

4. Redaktionelle Unabhängigkeit

4.1. Finanzierung der Leitlinie

Mit der Förderbekanntmachung des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 12.10.2020 zur Entwicklung medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung ein besonderer Bedarf besteht, ergab sich erstmals die Möglichkeit, eine Leitlinie zu erarbeiten, deren Schwerpunkt sich explizit auf die Besonderheiten in der Versorgungslage von Gefäßmalformationen bezieht. Projekte dieser Art zu fördern, ist der gesetzliche Auftrag des Innovationsfonds.

Mit dem Förderbescheid vom 9.12.2021 wurde die Vollfinanzierung des Projekts genehmigt. Das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) übernahm als Projektträger die administrative Betreuung des vorliegenden Leitlinienprojekts, sowie die Überprüfung aller mit der Förderung einhergehenden Auflagen.

4.2. Darlegung von und Umgang mit Interessenkonflikten

Über das AWMF-Portal „Interessenerklärung Online“ legten alle Projektbeteiligten ihre Interessen sowie beruflichen Tätigkeiten der vergangenen drei Jahre offen (siehe Anhang 3). Eine unabhängige Prüfgruppe, bestehend aus Patientenvertretern, dem Leitliniensekretariat und dem AWMF-zertifizierten Leitlinienberater Prof. Dr. Michael Koller, sichtete und bewertete diese Angaben gemäß den Vorgaben des AWMF-Regelwerks. Die Interessenkonflikte wurden dabei als gering, moderat oder hoch eingestuft (Abbildung 2).

Im Sinne größtmöglicher Transparenz wurden die Ergebnisse dieser Bewertung der Leitliniengruppe offengelegt und gemeinsam diskutiert. Bei zwei Expertinnen bzw. Experten erfolgte aufgrund moderater Interessenkonflikte eine AWMF-konforme Stimmenthaltung bei bestimmten Abstimmungen. Eine dritte Person mit einem als gering eingestuften Interessenkonflikt erklärte freiwillig den Verzicht auf eine Stimmabgabe zu einer spezifischen Empfehlung.

Als Konsequenz kam es zu Stimmenthaltungen bei Empfehlungen zu medizinischen Kompressionsstrümpfen, medikamentösen Therapien sowie zur BEST-Therapie (siehe Anhang 3).

Interessenkonfliktmanagement Konkretisierung lt. AWMF Kommission Leitlinien

Ausprägung Interessenkonflikt	Umstände für diese Kategorie	Konsequenz
Kein	-	-
gering	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie	Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG Leitung)
moderat	Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter Managementverantwortung industriefinanzierte Studie Aktienbesitz einzelner Firmen	Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
hoch	Eigentumsinteresse Arbeitsverhältnis bei der Industrie Hoher Aktienbesitz einzelner Firmen	Keine Teilnahme an Beratungen und keine Abstimmung

Und ggf. weitere themenspezifische Festlegungen



25

Abbildung 2: Management von Interessenkonflikten nach AWMF-Regelwerk [13]

4.3. Protektive Faktoren

Dem Risiko der Beeinflussung durch individuelle Interessen und der Verzerrung der Inhalte der Leitlinie wurde durch folgende protektive Faktoren entgegengewirkt:

- Interdisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe
- Systematische Erarbeitung der PICO-Fragen durch die Leitliniengruppe
- Systematische Evidenzrecherche nach internationalen Standards und den methodischen Vorgaben der AWMF durch einen neutralen und externen professionellen Dienstleister
- Bewertung des Literaturkorpus aus methodischer durch den externen Dienstleister (GRADE-Bewertung) und aus klinischer Sicht durch das interdisziplinäre Expertenteam
- strukturierte Konsensfindung unter Einbeziehung eines neutralen Moderators (Prof. Dr. Michael Koller, AWMF-zertifizierter Leitlinienberater)
- Konsultationsphase und abschließende Zustimmung der Fachgesellschaften.

5. Konsultation und Verabschiedung

5.1. Konsultationsphase

Die präfinalen Fassungen der Leitlinie und des Leitlinienreports wurden den beteiligten Fachgesellschaften und der AWMF zur Kommentierung zugesandt. Sie waren darüber hinaus für eine öffentliche Konsultation auf der Homepage der DiGGefa verfügbar. Der Zeitraum der

Konsultation von Fachgesellschaften und Öffentlichkeit betrug 6 Wochen. Die einzelnen Kommentare und die Antworten der Steuergruppe sind im Anhang 4 zu finden.

5.2. Verabschiedung durch Fachgesellschaften

Alle beteiligten 23 Fachgesellschaften waren in die Entwicklung der Leitlinie eingebunden und waren mit dem inhaltlichen und methodischen Vorgehen einverstanden. Die benannten Vertreterinnen und Vertreter hatten Gelegenheit zur Kommentierung der einzelnen Empfehlungen und nahmen an deren Abstimmung teil. Abschließend erteilten alle Fachgesellschaften und Organisationen ihr zustimmendes Votum zur Leitlinie.

6. Verbreitung und Implementierung

6.1. Konzept der Verbreitung und Implementierung

Die komplette finalisierte Langfassung der S3-Leitlinie wird auf der Homepage der AWMF sowie der Homepage der DiGGefa zum Download als Pdf-Dokument bereitgestellt. Kurzfassungen der Leitlinie sollen in Fachzeitschriften publiziert werden, dies auch in englischer Sprache. Die Leitlinie soll auf den Kongressen der beteiligten Fachgesellschaften vorgestellt werden. Zusätzlich ist geplant, die Leitlinie in Druckform als Booklet (Kitteltaschenversion) oder als Sonderheft einer Fachzeitschrift zu publizieren. Die Leitlinie wird überdies in die Schulung von auf diesem Gebiet tätigen ärztlichen und pflegerischen Personal einfließen.

6.2. Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Das Magazin der Selbsthilfegruppe Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V. kann die Verbreitung und Anwendung der Leitlinie zusätzlich unterstützen.

6.3. Diskussion möglicher organisatorischer und finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Keine.

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren /

7.1. Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen (LL VALM) soll ab Veröffentlichung auf der AWMF-Homepage 5 Jahre lang gültig sein.

7.2. Aktualisierungsverfahren

Die Leitliniengruppe hat sich zur Aufgabe gesetzt, eigene klinische Studien zu bislang unzureichend untersuchten Fragen durchzuführen. Aus diesem Grund wird eine eigene Studiengruppe gebildet, die aus Mitgliedern des Leitliniengremiums besteht. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der Leitliniengruppe beobachtet. Falls notwendig, wird die DiGGefa Aktualisierung einzelner Themenkomplexe vorzeitig vornehmen und als Addendum publizieren. Ansprechpartner für die Aktualisierung ist diggefa.de.

7.3. Relevante Forschungsfragen

Die Leitliniengruppe hat sich bereits frühzeitig zum Ziel gesetzt, im Zuge der Erarbeitung der Leitlinie Forschungsfragen zu identifizieren, die zukünftig eine Rolle in der VALM-Forschung spielen sollen. Resultate derartiger Studien sollen dann auch für die Weiterentwicklung der Leitlinie genutzt werden. Entsprechende Fragestellungen werden auch im Leitlinientext expliziert und wurden auch in den Konsensuskonferenzen diskutiert.

Im Rahmen der Diskussionen zu den einzelnen abzustimmenden Empfehlungen ist Forschungsbedarf insbesondere zu folgenden Themen deutlich geworden:

- Sklerosierungsmittel, Evidenz und Differentialindikation: welches Sklerosierungsmittel wann und in welcher Dosierung verabreichen.
- Embolisationsmittel: Differentialindikation der vorhandenen flüssigen Embolisationsmittel
- Medikamentöse Therapie der AVM sowie der slow-flow Malformationen
- Langzeitverlauf der verschiedenen Therapieverfahren bei Arterio-Venösen Malformationen
- Evidenzbasierte psychosoziale Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Malformationen. Es gibt bislang keinerlei fachspezifische Daten zu diesem Thema, nicht einmal auf der Ebene von Fallberichten oder Fallserien.

8. 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 Mar;31(3):462-71.
2. Evert K, Kühnel T, Weiß KT, Wohlgemuth WA, Vielsmeier V. Diagnostik und Management von Gefäßmalformationen: Interdisziplinäres Teamwork gefragt [Diagnosis and management of vascular malformations : Interdisciplinary teamwork in demand]. *Der Pathologe.* 2019 Jul;40(4):422-430.
3. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *Rofo.* 2018 Sep;190(9):825-835.
4. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part II): Interventional Therapy of Peripheral Vascular Malformations. *Rofo.* 2018 Feb 7. English. doi: 10.1055/s-0044-101266.
5. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, Bianchini G, Burrows P, Gloviczki P, Huang Y, Laredo J, Loose DA, Markovic J, Mattassi R, Parsi K, Rabe E, Rosenblatt M, Shortell C, Stillo F, Vaghi M, Villavicencio L, Zamboni P; International Union of Phlebology. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol.* 2015 Apr;34(2):97-149.
6. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48(2):73-87. doi:10.1136/jmg.2009.069013.
7. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. doi:10.7326/M20-1443
8. Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol* 38, 287–342 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00885-5>.
9. Stillo F, Mattassi R, Diociaiuti A, et al. Guidelines for Vascular Anomalies by the Italian Society for the study of Vascular Anomalies (SISAV). *International Angiology.* 2022;41(2 Suppl 1). doi:10.23736/s0392-9590.22.04902-1.
10. S2k-Leitlinie Infantile Hämangiome im Säuglings- und Kleinkindesalter, AWMF-Register Nr. 006-100 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/006-100>, Zugriff am 29.07.2024).
11. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF-Register Nr. 058-001 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/058-001>, Zugriff am 29.07.2024).

12. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer) [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2012;106(6):449-56. German. doi: 10.1016/j.zefq.2012.06.013. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22857733.
13. AWMF-Manual. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Auflage 2.1 2023. (<https://www.awmf.org/regelwerk/>, Zugriff am 29.07.2024).
14. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH: Group techniques for program planning: A guide to nominal group and Delphi processes. Scott Foresman, Glenview 1975, ISBN 0673075915.

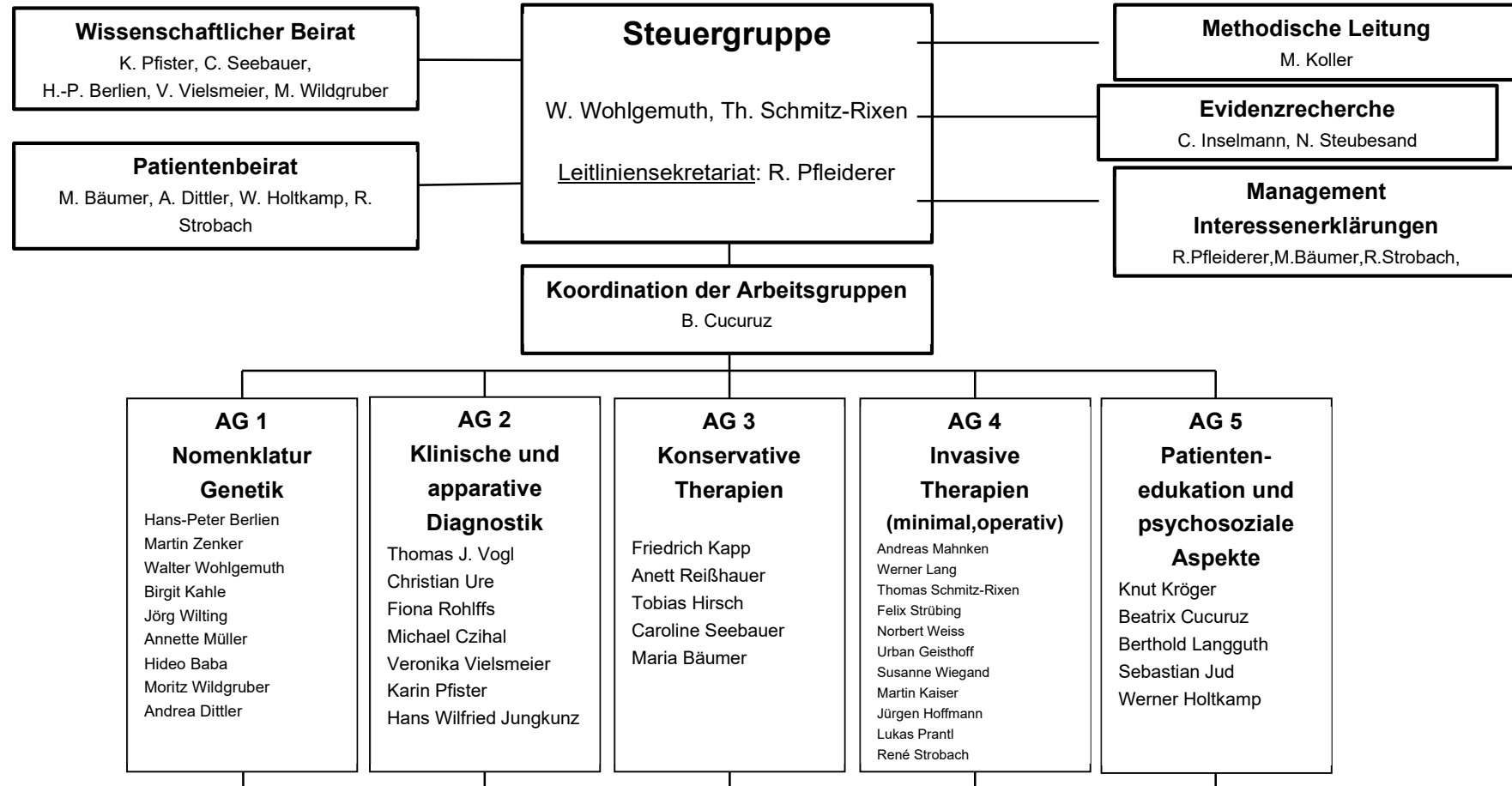
9. ANHANG

Anhang 1: Organisationsstruktur

Organigramm Stand 04.07.2024

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

AWMF Reg.-Nr. 003-007

**Beteiligte Fachgesellschaften und Interessensverbände**

Anatomische Gesellschaft, Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen, Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie, Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin, Deutsche Gesellschaft Plastischer, Rekonstruktiver und Ästhetischer Chirurgen, Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien, Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Humangenetik, Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Bundesverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Initiative Chronische Wunden

Anhang 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Mandatsträger

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 Pfeiderer, 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

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 Jungkuntz (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 Geisthoff (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

Anhang 3: Interessenkonflikte

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Wohlgemuth, Walter; Pfeiderer, Ronja; Schmitz-Rixen, Thomas

Leitlinie: S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen

Registernummer: 003-007

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Baba, Hideo	keine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Keine	Keine
Prof. Dr. Berlien, Hans-Peter	keine	Leibniz-Gemeinschaft, Spectaris	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dt. Ges Phlebologie AG CVA, Mitglied: DGLM AG Zertifizierung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ruheständler	keine
Bäumer, Maria	Nein	Beirat der DiGGefa	Nein	Nein	Nein	Nein	Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen	keine
PD Dr. Cucuruz, Beatrix	Nein	Nein	2 Vorträge in Vertretung der jeweiligen CA	Nein	vorliegendes Leitlinienprojekt wird gefördert	Nein	Mitglied: DGG, Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, Diggefa, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prognosemarker in der Gefäßchirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gefäßchirurgie, Phlebologie	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Czihal, Michael	Nein	Nein	Roche, Bayer, LEO Pharma, MedKom Akademie / MedUpdate GmbH / Münchener Akademie für Ärztliche Fortbildung, Bayer, Daiichi Sankyo, Lilly Deutschland GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angiologie Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Großgefäßvaskulitis Periphere arterielle Verschlusskrankheit Venöse Thromboembolie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Großgefäßvaskulitis Periphere arterielle Verschlusskrankheit Venöse Thromboembolie Gefäßmalformationen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: /, Persönliche Beziehung: / ?	Keine
Dittler, Andrea	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen	keine
Prof. Dr. Geisthoff, Urban	Clalith Health Services (Israel), Designation von Zentren für seltene Erkrankungen: Österreichisches Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz	CureHHT, M. Osler-Selbsthilfe, Osler-Stiftung, VASCERN (Europäische Kommission)	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien (DiGGefA)	Nein	Walz EL, EMS, CookMedical	Biontech, Curevac	Vorstandsmitglied: M. Osler-Selbsthilfe e.V. - bundesweit-, Mitglied: Bundesverband angeborene Gefäßfehlbildungen e.V., Mitglied: DiGGefA, Mitglied: International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), Mitglied: VASCERN (Referenznetzwerk der Europäischen Kommission zu seltenen multisystemischen vaskulären Erkrankungen), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO), Mitglied:	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboter-Assistierten Chirurgie (CURAC) e.V. , Mitglied: ADANO (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Audiologen und Neurootologen) , Mitglied: Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA) , Mitglied: Deutscher Hochschulverband (DHV) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, Wissenschaftliche Tätigkeit: sonstige Gefäßanomalien , Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter des interdisziplinären Zentrums für Gefäßanomalien (Angiomzentrum) Marburg	
Dr. Hirsch, Tobias	Medtronic, Sigvaris, Kreussler, Intros, Biolitec, Medi, Bauerfeind	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP), European College of Phlebology, International Union of Phlebology (UIP); European Manufacturers Federation for Compression Therapy and Orthopaedic Devices (eurocom)	Medtronic, Biolitec, Kreussler, Medi, Sigvaris, Bauerfeind	Nein	DGP, Medtronic, Sigvaris, Essity	Nein	Mitglied: Berufsverband der Phlebologen: Generalsekretär, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kompressionstherapie, endovenöse Varizentherapie, pelvines Stauungssyndrom, Epidemiologie des Venenleidens im Berufsalltag, Durchblutungsstörungen der Hände, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ödemtherapie, Varizenbehandlung. Behandlung der PAVK und der Carotisstenose.	Keine
Prof. Dr. Dr. Hoffmann,	MSD, KLS Martin,	MSD, BMS, KLS	KLS Martin	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGMKG -	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Jürgen	Straumann, Geistlich	Martin					Vorstandstätigkeit	
Holtkamp, Werner	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Mitglied: Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V. aktives Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Keine
Prof. Dr. Jud, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGGG, Wissenschaftliche Tätigkeit: gyn. Onkologie, Senologie, , Wissenschaftliche Tätigkeit: gyn. Onkologie, Senologie, Geburtshilfe	Keine
Dr. Jungkunz, Hans-Wilfried	Gutachter für Leitlinie Kompressionstherapie der DGP	Nein	Nein	Leitlinien der DDG Livedovaskulopathie, Rötungen der unteren Extremitäten	Nein	Nein	Mitglied: Subkommissionleiter Wundheilung und Lymphologie der Qualitätskommission der DDG, Vorstand DGfW, Sonderreferent Lymphologie BVDD, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lymphostatische Fibrosklerose, Lymphödem bei Herzinsuffizienz, Compliance improved by competence, kompressionspeofilinlays, Lipödem, Wissenschaftliche Tätigkeit: Dermatologie, Phlebologie, Lymphologie	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Kahle, Birgit	keine	DGP ♦ Deutsche Gesellschaft für Phlebologie	Vorträge und wissenschaftliche Veranstaltungen, Vorträge und wissenschaftliche Veranstaltungen	Nein	Sigvaris; Kompression + VAFI-MRT Sigvaris: AKRÖ Studie Ödemreduktion mittels Wraps Chemische Fabrik Kreussler; Besenreiser/ Kompression THESEUS Thromboserate bei Dermatochirurgie Blutungsrate bei Dermatochirurgie Adipositas bei CVI Hämodynamik bei CVI	Nein	Mitglied: Kammerversammlung Ärztekammer Schleswig-Holstein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Phlebologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: operative Dermatologie, Phlebologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lübecker Sklerotherapie Seminar, Lübecker Venentage, Persönliche Beziehung: keine	Keine
Univ.-Prof. Dr. med. Kaiser, Martin	trifft nicht zu	trifft nicht zu	trifft nicht zu	trifft nicht zu	trifft nicht zu	trifft nicht zu	Mitglied: Mitgliedschaft in diversen medizinischen Fachgesellschaften ohne jegliche Einnahmen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kindertraumatologie, Biomechanik, Wissenschaftliche Tätigkeit: s.o. Vaskuläre Malformationen,	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Sektion Kindertraumatologie der DGU in Halle (Saale) 2022, Persönliche Beziehung: trifft nicht zu	
PD Dr. Kapp, Friedrich	Novartis, AOP Orphan Pharmaceuticals	Novartis	Juzo	Nein	Novartis	Nein	Mitglied: DiGGefa GPOH DGKJ EHA Marburger Bund, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Gefäßfehlbildungen (inkl. klinische Studien) Laborforschung zu Gefäßfehlbildungen und hämatologischen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Gefäßfehlbildungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Rare Disease Day 2021	Moderater IK Konsequenz: Enthaltung bei Konsentierung der Empfehlungen 12 und 13 zur Primären Medikamentösen Therapie und Empfehlung 32 zur medikamentösen Begleittherapie
Klarner, Sarah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Koller, Michael	Nein	Nein	FORUM Heidelberg MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Kröger, Knut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGK ICW DGA , Wissenschaftliche Tätigkeit: CA	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Helios Klinik Krefeld	
Prof. Dr. Lang, Werner	Nein	Nein	Nein	Nein	Medi Bayreuth	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik und Therapie von Gefäßkrankheiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Behandlung von Gefäßkrankheiten	Keine
Prof. Dr. Langguth, Berthold	Schwabe, Rovi, Sea Pharma	Neuromod	Rovi, Schwabe	Schwabe	Syneurx, Sonova	Sea Pharma	Mitglied: Vorstand DGHP, Mitglied: Vorstand Retex, Mitglied: Vorstand Tinnitus Research Initiative, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gehirnstimulation, Tinnitus, affektive Störungen, Schizophrenie, Zwang, Klinische Tätigkeit: Schizophrenie, affektive Störungen, Angst, Zwang, ADHD, Tinnitus	Keine
Prof. Dr. med. Mahnken, Andreas H.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Müller, Annette	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Pfister, Karin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Pfleiderer, Ronja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Bundesverband angeborene Gefäßfehlbildungen	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Prantl, Lukas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Präsident der DGPRÄC	Keine
Dr. Reißhauer, Anett	Nein	Zeitschrift Manuelle Medizin: Beirat	Julius Zorn GmbH Juliusplatz 1 86551 Aichach , 11.04.18 , 14.04.18, 08.05.18, 15.05.18, 08.06.18, 08.09.18, 07.11.18, Rheumatology Education and Research GmbH, Julius Zorn GmbH Juliusplatz 1 86551 Aichach , 04.05.19, Förderverein Angiologie-Tage Berlin, Julius Zorn GmbH Juliusplatz 1 86551 Aichach, 21.05.19, 29.06.19, 23.10.19, 29.10.19, 25.02.20, 05.09.20, 12.09.20,	18. Lieb I M, Schwedtke C, Schröder I, Elmer N, Reißhauer A: Der Einfluss des Body Mass Index auf die Mobilisation von Patienten in der Frührehabilitation. Phys Med Rehab Kuror 2018; 28: 114-119. 19. Lieb I M, Elmer N, Schwedtke C, Schröder I, Reißhauer A: Fachübergreifende	Evaluation der Versorgungssituation von Patientinnen mit Lymphödem während der Covid-19 Pandemie , Komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) der Phase I beim Armlymphödem mit SoftCompress Schaumstoff-Bandagehilfe im Vergleich zu Standard-Untermaterial, Retrospektive Auswertung von Daten der klinischen Routine aus der fachübergreifenden Frührehabilitation, Bewegungsübungen bei Extremitäten-Lymphödem	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e.V., Vorstandsmitglied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Lymphologie, Mitgliedschaft Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen, Mitgliedschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: s.oben, Wissenschaftliche Tätigkeit: Frührehabilitation, Lymphologie	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			09.09.20, 24.09.20, 26.09.20, 01.10.20, 07.10.20, 15.12.20, 01.03.21, 31.03.21, 22.04.21, 04.05.21, 18.05.21, Parkklinik Weißensee Berlin Rheumatologie Schönstr. 80, 13089 Berlin, 29.01.22, 06.04.22, 30.04.22, 11.06.22	Frührehabilitation nach Sepsis ♦ Eine retrospektive Analyse. Rehabilitation 2018; 57: 372-380 20. Rei ßhauer A, Schuester L, Kling A, Liebl M: Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödem erkrankungen. Phys Med Rehab Kuror 2019; 29: 282-289 21. Rei ßhauer A, Schuester L, Kling A, Liebl M: Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödem				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie¹, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
				erkrankungen. Prevalence of Comorbidities in Lymphedema. Phlebologie. DOI http://dx.doi.org/10.1055/a-1096-3679 22. Reißhauer A, Kornappel S, Tsatrafilis E, Stroux A, Liebl M: Medizinische Adaptive Kompressionsysteme sind Flachstrick-Kompressionsstrümpfen in der Phase II nicht unterlegen. Adjustable Compression Wraps are Non-Inferior to Custom-					

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Made Flat Knit Compression Stockings in the Maintenance Phase of Complex Decongestive Therapy. Phys Med. Rehab Kuror. Online publiziert 25.02.2020 23. Lieb I M, Gutenbrunner C, Glaesener J, Schwarzkopf S, Best N, Lichti G, Kraft E, Krischak G, Reißhauer A: Frühe Rehabilitation bei COVID-19 ♦ Best Practice Empfehlung für die frühe				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie¹, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Rehabilitatio n von Patient/inne n mit COVID-19. Early Rehabilitatio n in COVID- 19 ♦ Best Practice Recommend ations for the Early Rehabilitatio n of COLD- 19 Patients. Online publiziert 05.05.2020 24. Rei ßhauer A, Baack, A, Liebl M: Physiotherap ie bei erwachsene n Patienten mit Verdacht oder Nachweis von COVID- 19 an der Charité Universitäts medizin Berlin. Phys				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Med Rehab Kuror 2020; 30: 64-65 25. Rei ßhauer A, Kornappel S, Tsatrafilis E, Stroux A, Liebl M: In-vivo-Druckmessungen zum Vergleich medizinischer adaptiver Kompressionssysteme mit maßgefertigter Flachstrick-Kompressionsversorgung. Sub-compression interface pressure measurements in vivo, comparing adjustable compression wraps and custom-made flat knit				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie¹, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				compression stockings. Phlebologie. DOI http://dx.doi.org/10.1055/a-1134-2021 26. Rei ßhauer A, Liebl M, Lemhöfer Chr: RehaInnovativen ♦ Impulse für die Weiterentwicklung der medizinischen Rehabilitation. Phys Med Rehab Kuror 2021; 31: 1-3 31. Butt gereit F für DGRh, Brabant T für DGG, Dinges H für DGOOC, Hiemer I für Rheuma-				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Liga, Kaplani M für DGIM, Kiltz U, Kyburz D für SGR, Reißhauer A für DGPMR, Schneider M für DGRh, Weseloh C, Dejaco C für ÖGR: S3-Leitlinie zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Schweizerischen Gesellschaft				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				für Rheumatologie (SGR) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. Z Rheumatol 2018; 77:429-441 32. Lieb I M, Beyer J, Deventer A, Glaesener J J, Lange U, Lemhöfer C, Mau W, Pioch E, Reißhauer A, Schwarzkopf S et al.: Die neue (Muster-) Weiterbildungsordnung 2018 für das Fachgebiet Physikalische und Rehabilitativ				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie¹, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				e Medizin. Phys Med Rehab Kuror 2019; 29: 161-164 33. Gut enbrunner C, Best N, Glaesener J J, Lange U, Lemhöfer C, Lichti G, Liebl M, Reißhauer A, Schwarzkopf S, Steinmetz A, Sturm C, Weigl M, Winkel-mann A, Krischak G: Warum der rehabilitativ en Versorgung auch und gerade während der COVID-19 Pandemie besondere Beachtung geschenkt werden muss: Ein Statement der				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM) Why Rehabilitation needs to be given Special Attention, Especially during the COVID-19 pandemic: A Statement by the German Society for Physical and Rehabilitative Medicine (DGPRM). Online publiziert 15.07.2020 34. Gut enbrunner C, Egen C, Glaesener J, Lange U, Liebl M, Reißhauer A, Schwarzkopf				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				S, Steinmetz A, Lemhöfer C, Sturm C Weigl M, Best N, Krischak G: Notwendigkeit der Verankerung der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin an Universitäten ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM). Phys Med Rehab Kuror 2020 35. Lemhöfer Chr, Reißhauer A, Liebl M: Differenzialdiagnostik bei akutem Rückenmarkstraumata				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz	
				ckenschmer z. Welche ◆Red Flags◆ darf der Hausarzt nicht übersehen? Z CME 2021; 18 (4): 9-19 , Schuester L., Liebl M.E., Stroux A., Reißhauer A. Wassergefilt ertes Infrarot A (wIRA) bei Gonarthrose – eine prospektive randomisiert e kontrollierte Studie. , Reißhauer A., Schuester L., Kling A. Liebl M. Prävalenz von Komorbiditä ten bei Lymphödem					

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				erkrankungen. Phys Med Rehab Kuror 2019;29(05):282 - 289. , DOI 10.1055/a-1494-3374				
Prof. Dr. Rohlfs, Fiona	Nein	Nein	Cook Medical	Nein	Philips Healthcare	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Rupprecht, Rainer	Nein	Biogen	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorstbadsmitglied DGPPN, Wissenschaftliche Tätigkeit: TSPO, Neurosteroid, Wissenschaftliche Tätigkeit: Behandlung affektiver Störungen	Keine
Prof. Dr. Schmitz-Rixen, Thomas	German Society of Surgery	Nein	VASA, Frankfurt GmbH	only scientific papers	Nein	Nein	Mitglied: German Society of Surgery, Mitglied: German Society of Vascular Surgery, Wissenschaftliche Tätigkeit: Vascular Surgery Molecular Biology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Vascular Surgery, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Vascular Surgery, Persönliche Beziehung: ø	Keine
Dr. Seebauer, Caroline	Nein	Nein	Nein	Nein	Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bayerisches Programm zur Realisierung der	Nein	Mitglied: DGHNO, Mitglied: ISSVA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zum Staging in der Kopf-Hals-Onkologie, zur Verwendung eines Roboter-Systems in der NNH Chirurgie,	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Chancengleichheit für Frauen in Forschung und Lehre , Regensburger Forschungsförderung in der Medizin		zur Verwendung eines Navigations-Systems in der NNH Chirurgie, Publikationen zu vaskulären Anomalien, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nasennebenhöhlenchirurgie, chirurgische und medikamentöse Therapie von vaskulären Anomalien im HNO Bereich	
Strobach, René	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V.	Keine
Dr. Strübing, Felix	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsqualität von Gefäßanomalien Interdisziplinäre Therapie von Gefäßmalformationen Rekonstruktive plastische Chirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Rekonstruktive Chirurgie Handchirurgie	Keine
Dr. Ure, Christian	Nein	Nein	OFA Bamberg 96052 Bamberg, Ges. für konservative Sportmedizin KSM, Bad Kleinkirchheim, JUZO Julius Zorn GmbH	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Österreichische Ärztekammer ÖÄK Pflichtmitgliedschaft, Referententätigkeit bei Ärztediplomfortbildungen (Ärztetage Grado, Ärztetage Velden), Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostik und Behandlung primärer und sekundärer Lymphödeme bei Patienten aller Altersstufen	Geringer IK Konsequenz: Enthaltung bei Konsentierung der Empfehlung 10 zur Kompressionstherapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			86551 Aichach					
Prof. Dr. Vielsmeier, Veronika	Nein	Nein	Nein	Nein	Apollon, Artemis	Nein	Mitglied: Mitglied Diggefa, Wissenschaftliche Tätigkeit: diverse Publikationen zu Malformationen und Morbus Osler, Wissenschaftliche Tätigkeit: Vaskuläre Malformationen	Keine
Prof. Dr. Vogl, Thomas J.	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Mitglied: DRG-Leitlinienbeauftragter, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen über Gefäßmalformationen, Klinische Tätigkeit: Durchführung von Embolisationen bei Gefäßmalformationen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lehrbeauftragter der Uniklinik Frankfurt, Persönliche Beziehung: n/a	Keine
Prof. Dr. Weiss, Norbert	Nein	Pluristem Ltd.	Novartis, BMS / Pfizer, Bayer	Nein	Pluristem, EU, Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Keine
Prof. Dr. Wiegand, Susanne	Nein	Bristol-Myers Squibb, MSD, Merck Serono, Nanobiotix, Sanofi Genzyme	Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche, Merck Serono	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kopf-Hals-Onkologie, vaskuläre Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kopf-Hals-Okologie, vaskuläre Fehlbildungen im kopf-	Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Hals-Bereich	
Prof. Dr. Wildgruber, Moritz	iThera Medical, Bayer Consumer Health, Sirtex Medical Europe, IGEA S. p. A. Proctor Tätigkeit	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, European Society for Radiology, Cardiovascular and Interventional Society of Europe, Society for Pediatric Interventional Radiology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gefäßmedizin, Interventionelle Onkologie, Gefäßanomalien, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gefäßmedizin, Interventionelle Onkologie, Gefäßanomalien, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausrichtung der 4. Masterclass Jahrestagung der DiGGefa	Keine
Prof. Dr. Wilting, Jörg	ENTFÄLLT	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaften: Anatomische Gesellschaft DigGefa Ges. Deutschsprachiger Lymphologen (Vizepräsident) Dt. Ges. für Lymphologie EVBO Ges. für Mikrozirkulation und Vask. Biologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Embryologie Lymph-/Angiogenese Tumorbilogie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Entfällt, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Entfällt, Persönliche Beziehung: Entfällt	Keine
Prof. Dr. Wohlgemuth,	Nein	Nein	Siemens Healthineers,	Multiple Autorenscha	BMBF, DFG, GBA	Keine	Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für	Moderater IK

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Walter			BALT, IGEA, Novartis	itten			Getäßlanomalien, Fachberater European Commission's DG Enlargement within the framework TAIEX, DRG, EBIR, ERG, Arbeitsgruppe Gefäßkrankungen im Kindes- und Jugendalter" der DGA, DiGGefa, Wissenschaftliche Tätigkeit: Gefäßinterventionen, pädiatrische Interventionen, Gefäßanomalien, onkologische Bildgebung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ausbildung von Studenten, Weiterbildungsassistenten u.a. n der Medizinischen Fakultät, Persönliche Beziehung: Nein	Konsequenz: Enthaltung bei Konsentierung der Empfehlung 23 zur Bleomycin-Elektrosklerotherapie
Prof. Dr. Zenker, Martin	Nein	Novo Nordisk, Novartis, Day One Biopharmaceuticals	Astra Zeneca, Novo Nordisk, Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: RASopathien, Mosaik-RASopathien, Mosaik-Erkrankungen (genetische Grundlagen), Wissenschaftliche Tätigkeit: Humangenetische Diagnostik bei vaskulären Malformationen	Keine

Anhang 4: Umgang mit den Kommentaren aus der Konsultationsphase

Protokoll der Konsultationsphase

Empfehlung	lfd. Nr.	Vorgeschlagene Änderung / Anmerkung	Handhabung / Antwort
3	1	Den Satz auf Seite 15 „Bei der Diagnostik sollten Genetiker involviert sein, um zwischen (sehr seltenen) Keimbahnmutationen und somatischen Mutationen zu differenzieren und bei Kinderwunsch beraten zu können.“ würde ich vorschlagen zu ändern in: „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.“ Zur Erläuterung: * Keimbahnmutationen sind seltener aber nicht sehr selten. In einer aktuellen Zusammenstellung unserer AVM-Fälle (n>100) finden wir bei 20% Keimbahnmutationen (RASA1, EPHB4, PTEN, Osler). * Ich würde die genetische Beratung allgemein fassen und nicht explizit auf den Kinderwunsch beziehen (das wird leicht so verstanden, als ob man die mögliche Vererbung an Kinder als das größte Problem ansieht und im nächsten Satz für solche Familien eine Pränataldiagnostik empfehlen möchte).	umgesetzt
3	2	In Tabelle 1, Seite 16 würde ich bitten, in der ersten Spalte „Genetik“ durch „Humangenetik“ zu ersetzen	umgesetzt

Alle	3	Bei den PICO-Empfehlungen (z.B. Seite 21, Seite 40) sehe ich, dass in der ersten Spalte der Tabelle durch die Verwendung von Blocksatz das Schriftbild zum Teil etwas ungünstig aussieht. Das sollte man im gesamten Dokument noch mal systematisch prüfen.	umgesetzt
4	4	„Hauttemperatur (erhöht bei fast-flow Malformationen)“ FALSCH, Hauttemperatur ist auch bei low-flow Malformationen wie z. B. KTS erhöht	ergänzt
Allgemein	5	Fehlend in der LL: Großflächiges Lasern von Kleinkindern muss als NO GO formuliert werden	nicht umgesetzt, da nicht Gegenstand der Konsensfindung + Literaturrecherche
Allgemein	6	„interdisziplinär“ und „multidisziplinär“ werden beide verwendet, sollte vielleicht vereinheitlicht werden	vereinheitlicht zu interdisziplinär
Allgemein	7	Bei erster Durchsicht ist mir aufgefallen, dass es für die Abkürzung ‚EK‘ keine Erläuterung gibt. Im LL Report könnte entsprechend noch ein Hinweis auf das Abkürzungsverzeichnis (S. 5) am Anfang des Inhaltsverzeichnisses untergebracht werden.	Abkürzung wird jetzt bei der ersten Verwendung erklärt
Vorwort	8	"Diese Zeiten sind nun vorbei." klingt etwas zu euphorisch	Die Formulierung wurde abgeschwächt
Autorenübersicht und 3	9	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie hat sich umbenannt in Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendchirurgie	umgesetzt
3	10	Tabelle 1 Invasive Therapie erweitern um Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	umgesetzt
22 B	11	Richtige Schreibweise: Picinabil oder Picibanil?	Picibanil ist richtig, wurde korrigiert
23	12	Bleomycinelektrosklerotherapie statt Bleomycinelektroskleroporation	Wurde vereinheitlicht

28	13	"vor" statt "bei" im Empfehlungssatz	Die Aussage "vor der Planung" und "bei der Planung" ist inhaltlich fast deckungsgleich. Der Text einer bereits von allen Fachgesellschaften konsentierten Empfehlung wird daher nicht mehr verändert
29	14	Überarbeitung S. 99 ganz unten: "In solchen Fällen kann eine interdisziplinäre Besprechung mit Spezialisten für Gefäßchirurgie, Radiologie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie und plastische Chirurgie sinnvoll sein. Auch können in solchen Fällen Kombinationsverfahren erwogen werden. So kommt 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. Die Grenze einer Resektion stellt immer die Gefahr der Zerstörung oder Beeinträchtigung funktionabler Strukturen dar. 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."	umgesetzt
30	15	Überarbeitung S. 103: "Die vollständige operative Resektion von Arterio-Venösen Malformationen, ggf. gefolgt von einer plastischen DeckungRekonstruktion, 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 bei assoziierter assoziierten Defekten ist mit unterschiedlichem operativem Aufwand verbunden und mit unterschiedlichen Mengen an intraoperativem	Der Textvorschlag wurde umgesetzt und präzisiert.

		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 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 belegt werden konnte (1), bei jedoch unterschiedlichen Resektionstechniken enthält diese Arbeit einen relevanten Bias."	
3	16	Tabelle 1: Psycho/ Soziotherapie (statt Psycho – Soziologie)	umgesetzt
18	17	Seite 62: Empfehlung 33 (statt Empfehlung 32)	Dies wurde berichtigt
27	18	Fehlende Aussage zu Erfolg der Embolisation	Mit dieser Thematik beschäftigen sich im Wesentlichen Empfehlungen 24 bis 26 (lebenslanger Progress). Bei fehlender Evidenz aus prospektiven Studien und meist nur kurzen Nachbeobachtungsintervallen und großer Inhomogenität retrospektiver Fallserien wurde auf die Nennung von Zahlenintervallen hier absichtlich verzichtet
23	19	"Depolarisation der Zellmembran mittels eines elektrischen Impulses" ist etwas schwammig formuliert	Formulierung wurde präzisiert
20	20	"Orthopäden" zu "Orthopäden und Kinderchirurgen" erweitern	umgesetzt

19	21	"Hier steht dann die kausale Therapie der AVM im Vordergrund." Anmerkung: Hier könnte man mit ein paar Daten, z. B. wie erfolgreich welche Therapie war, die Bedeutung der Empfehlung etwas anheben	Die Datenlage wurde hier als zu gering eingeschätzt um konkrete Erfolgszahlen zu nennen.
14	22	"Extremitäten" sind umgangssprachlich	Der Text wurde hier nicht geändert, da der Hintergrund der Anmerkung nicht verstanden wurde
9	23	Anmerkung zum ersten Paragraph: Das würde bedeuten, dass wir den Patienten nicht an ein Zentrum mit besserer Behandlung schicken und stattdessen eine möglicherweise zweitklassige konservative Therapie machen?	Diese Anmerkung ist berechtigt, die entsprechende Textpassage wurde gelöscht.
8	24	Anmerkung zu "orientierende Ultraschalluntersuchungen": bei kleinen Kindern ist das kaum möglich, muss abgewogen werden	Der Text wurde entsprechend umformuliert
8	25	Anmerkung erster Satz: ist bildgebende Diagnostik tatsächlich nur in seltenen Fällen notwendig??	Das Wort "seltenen" wurde gestrichen
6	26	Tabelle 2 zu unübersichtlich	Die Tabelle wurde umformatiert
15	27	es fehlt a.m.S. ein Hinweis auf Schwangerschaften, in denen eine Antikoagulation ja nicht mit DOKAs durchgeführt werden darf.	Ein Satz " Bei Schwangerschaft sollte eine eventuell notwendige Antikogulation nicht mit DOAKs erfolgen." wurde hier eingefügt.
15	28	Seite 51: „ 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 (1, 2, 3, 4), bei Arterio-Venösen Malformationen kann es auch zu Embolien kommen (5)“ -> Satzlogik: Der Teil bis zur ersten Klammer beschreibt die Wirkung der Antikoagulation und ist stimmig. Frage zum zweiten	Dieser Satz wurde umformuliert und präzisiert.

		Satzteil mit für mich nicht ganz klarem Bezug: eine Embolie ist doch keine Wirkung der Antikoagulation, oder bei AVM doch? (Postoperativ wird bei AVM Antikoagulation präventiv kurzzeitig eingesetzt, oder?)	
10	29	Kompressionstherapie. Hier werden immer Beine angeführt, Arme und andere relevante Regionen sollten a.m.S. auch genannt werden.	Das Wort "Bein" ist in der Tat zu eingeschränkt, es wurde durch Extremität bzw. zu komprimierender Körperteil ersetzt.
Alle	30	Die Zitierweise finde ich etwas befremdlich, insbesondere da Kommas und Zahlen getrennt sind, entweder beides hochstellen oder Zahlen in normaler Größe, so sieht das komisch aus.	Die Zitierweise wurde nach den formalen Vorgaben an die Leitlinie durchgeführt.
1	31	Will man die Abkürzung ISSVA nicht erklären, nicht alle sind im Stoff, Kontexterklärungen in Fließtext oder Abkürzungsverzeichnis?	Die Abkürzung ISSVA wird im zugehörigen Text erläutert.
1	32	Sind "mitwachsende Gefäßfehlbildungen" nicht "Gefäßtumoren"?	Die Klassifikation unterschied vereinfacht gesagt zwischen überproportional wachsenden Gefäßtumoren und proportional mit dem Kind "mitwachsenden" Gefäßfehlbildungen.
1	33	DIMDI gibt es nicht mehr, heisst heute BfArM Dienstort Köln.	Dies wurde berichtigt.
3	34	es wäre sinnvoll, wenn dargestellt würde, dass es auch genügend solche Zentren gibt? Gibt es eine Listung oder eine Karte dazu, auf derzeitigem Stand? Das wäre für die praktische Arbeit doch sinnvoll!	Da es noch keine einheitliche Definition oder Zertifizierung aktuell in Deutschland gibt, sowie die vorhandenen Zentren noch inhomogen aufgestellt sind, wird hier auf konkrete Empfehlungen verzichtet.
4	35	Bei Inspektion: Fotodokumentation sinnvoll und zu empfehlen??	Der Satz " Eine Fotodokumentation wird nach entsprechender Patienteneinverständnis empfohlen." wurde eingefügt.
2	36	Statt "M. Osler": Sollten wir nicht - wie in der Nomenklatur beschrieben - eher "wie z.B. bei der HHT (hereditären hämorrhagischen Teleangiectasie)" schreiben?	Das Wort HHT wurde jeweils ergänzt.

4	37	S.19 Schwellung und Schmerz statt Schmerz	Das Wort "Schwellung" wurde ergänzt.
5	38	Literaturvorschlag Nr. 17 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28352707	Die Referenz und ein entsprechender Satz im Text wurde ergänzt.
8	39	Ergänzung: beim ... KHE oder beim Büschel-Angiom (tufted angioma)	Das Büschelangioma wurde ergänzt.
13	40	Ergänzung Embolisation S. 44 ganz unten: sollten hier nicht auch Ethanol-Sklerosierungen mit genannt werden?	Da hier von der medikamentösen Therapie bei Patienten mit vorher nicht erfolgreichen Embolisationen und Resektionen die Rede ist, wurden die einzelnen Techniken hier nicht weiter präzisiert.
14	41	statt "hämatologischer" besser "hämostaseologischer"?	umgesetzt
16	42	Statt "indiziert" "zu diskutieren" oder "zu erörtern"	umgesetzt
21	43	S.72 Abschnitt zu Komplikationsraten Widerspruch: Zwei Sätze weiter unten steht, dass bei Bleomycin keine schwerwiegenden Komplikationen beobachtet wurden.	Dies wurde präzisiert durch den Einschub "in einer vergleichenden Studie".
22 A	44	Empfehlungssatz: Ich bin mir jetzt nicht sicher zum Abstimmungstext. Bei der Erstellung des kommentierenden Begleittextes hatten wir folgenden Empfehlungstext: "Kein bestimmtes Sklerosierungsmittel wird allgemein vorgezogen " Hatten wir das bei den Abstimmungen geändert, oder wodurch kommt die Diskrepanz?	Der Empfehlungstext entspricht genau dem Text aus der Konsensuskonferenz. Der Erläuterungstext enthält den Satz "Angesichts der geringen Evidenz und der zum Teil widersprüchlichen Datenlage konnte das Panel keinem Sklerosierungsmittel einen allgemeinen Vorzug zuordnen. ".

22 B	45	S. 77 Abschnitt 1: Das würde ich nicht so unterstützen wollen, da sehr erfahrene Kollegen (Wayne Yakes, Annouk Bisdorf) puren Ethanol auch erfolgreich bei anderen Gefäßanomalien einsetzen. Wie wäre es mit einer alternativen Formulierung wie: "Bei der Abwägung von potentielltem Nutzen und Risiko inkl. der Expertise wird daher bei vielen Fällen anderen Sklerosierungssubstanzen der Vorzug gegeben. Bei der Entität der fast-flow arteriovenösen Malformationen ist die Zahl der alternativen Mittel begrenzt, so dass hier öfter purer Ethanol zum Einsatz kommt.	Da diese Leitlinie sich auf die Evidenz aus der veröffentlichten Literatur bezieht wird hier keiner Substanz der Vorzug gegeben. Das einzelne Experten hiervon abweichende Meinungen haben ist hiervon unbenommen. Inhaltlich geht es hierbei eher um eine Risiko-Nutzen-Abwägung, die sowieso immer individuell vorgenommen werden muss.
22 B	46	S. 77 unten: Sollten wir hier nicht erwähnen, dass eine maximale Lebenszeitdosis für Bleomycin postuliert wird, ab welcher das Risiko deutlich steigt? Und dass daher besonders bei Patienten Vorsicht walten sollte, bei denen bei auswärtigen Vortherapien weder Art noch Dosis des Sklerosans bekannt sind?	Der Satz "wobei bei Bleomycin auf die kumulative Lebensdosis zu achten ist, ab der Lungenschädigungen wahrscheinlicher auftreten können" wurde ergänzt.
25	47	Auch ohne Signifikanz: gibt es keine Trends oder Hinweise darauf, dass Ethanol-sklerosierung eine höhere Effizienz haben könnte?	Bei methodischer Literatursuche im Rahmen der Evidenzrecherche (siehe dort) konnten keine entsprechenden Hinweise gefunden werden.
26	48	Auf Kongressen wird auch häufiger (z.B. von Yakes, aber auch von chinesischen Kollegen) diskutiert, dass der Verschluss einer AVM ohne Destruktion des Endothels durch z.B. Ethanol ein Wachstum induzieren kann. Sollten wir dies hier nicht auch erwähnen?	Dies entspricht der Empfehlung 26 inklusive des entsprechenden Hintergrundtextes und jeder Art von Embolisation, also auch der Ethanolembolisation (unvollständig heißt Proliferation).
28	49	Hier stellt sich auch die Frage nach dem Abstimmungstext: Bei der Kommentierung war uns folgender Abstimmungstext übermittelt worden: "Bei AVMs sollte Resektion auch nach abgeschlossener Embolisationsserie geprüft werden." Wurde dies noch vor der Abstimmung geändert? Ich bin mir nicht mehr sicher	Der Empfehlungstext lautet "Bei Arterio-Venösen Malformationen sollte sowohl bei der Planung einer Embolisationsserie als auch nach deren Abschluss interdisziplinär die Möglichkeit einer anschließenden Resektion geprüft werden" und empfiehlt damit auch diese Prüfung nach abgeschlossener Embolisation.

Vorwort	50	Bei "einheitliche Nomenklatur" "konsequent genutzte" einfügen. Die ISSVA sollte ja schon einheitlich sein	umgesetzt
1	51	Erster Satz: "häufigen" würde ich ergänzen bei "seltenen". Die häufigen infantilen Hämangiome vergisst man gerne	umgesetzt
Allgemein	52	ich würde "venös" usw klein schreiben, nur im Titel groß. Und "arteriovenös" im Text ohne Bindestrich	Dies wurde einheitlich umgesetzt
1	53	zu 1997: Ist die erste ISSVA-Klassifikation nicht 1996 herausgekommen?	umgesetzt
1	54	Zu "April 2018 in Melbourne": Kann vielleicht auf 2025 aktualisiert werden, da es jetzt eine neue gibt (falls wir die hier schon referenzieren wollen. Wenn lieber 2018, dann wäre das im Mai 2018 in Amsterdam	umgesetzt
1	55	S. 8 ganz oben: fast-flow / slow-flow ist eher die 2025er	umgesetzt
1	56	Zu "Obwohl die klinische ISSVA-Klassifikation seit 1982 existiert": Damals ja noch nicht ISSVA, sondern die Einteilung nach Mulliken und Glowacki	umgesetzt
1	57	noch korrekter wäre: gemischt kapillär-lymphatisch-venöse Malformation (CLVM)	Hier ist eine CVLM als Beispiel gemeint.
2	58	" isolierte kindliche AVM" einfügen "in ZNS oder Lunge"	umgesetzt
2	59	Zu " unterliegen dagegen nicht dem GenDG": Wobei auch beim "somatischer Suche" eine Keimbahnmutation identifiziert werden kann, oder (ggf. einfügen)?	Dies ist zwar möglich, jedoch nicht das Ziel der Aussage dieses Satzes n. R. mit der GfH
3	60	"palliative": Würde ich streichen, eine palliative Betreuung ist ja zum Glück nicht so häufig	Gerade bei den hier adressierten AVMs ist leider die palliative Betreuung, gerade im Erwachsenenalter aufgrund des Progresses leider doch häufiger.

3	61	Bei "von Patient zu Patient" "sowie von Zentrum zu Zentrum" einfügen S. 16 oben	umgesetzt
3	62	"Mehrliniensystem" verstehe ich nicht ganz	Der Begriff wurde ersetzt
4	63	"ein tasbares Schwirren geprüft (als Hinweis auf einen arteriovenösen Shunt)" statt "Schwirren tastbar (Arterio-Venöse Fistel)"	umgesetzt inkl. "tastbar"
4	64	nur "Stemmer-Zeichen" ist üblicher als "Kaposi-Stemmer Zeichen"	umgesetzt
4	65	S. 19 ganz oben: Ich bin mir nicht ganz sicher, würden wir das bei einem "typischen" Milroy machen? Ist ja auch eher ein Thema für die Lymphödem-Leitlinie. Wie wäre es mit "Bei Säuglingen und Kleinkindern mit manifestem Lymphödem ist nach weiteren klinischen Zeichen für Gefäßmalformationen zu suchen, ggf. ist eine weitere Diagnostik abzuwägen. Diesbezüglich verweisen wir auf die AWMF-Leitlinie zu Lymphödemen."	umgesetzt
4	66	S. 19 alternativer Formulierungsvorschlag: "Ein typisches Symptom von Patienten mit Gefäßfehlbildungen ist - in Abhängigkeit der Art der Malformation - Schmerz."	Siehe oben, hier wurde neben Schmerz auch Schwellung eingeschlossen.
4	67	Ich würde anstelle von "Besonders" eher "Des Weiteren wichtig" bevorzugen, da es nur wenige Studien gibt, die unter Therapie eine Verbesserung der QoL sehen	umgesetzt
5	68	Bei "bereits diagnostizierten" "klinisch" einfügen. Wenn extern bereits ein MRT durchgeführt wurde, braucht man nicht mehr unbedingt den Ultraschall	umgesetzt
5	68	Bei "jedem Patienten" "(mit der Ausnahme der meisten Patienten mit kapillärer Malformation, die nicht Fokus dieser Leitlinie sind)" einfügen	Da sich auch bei Patienten mit nur sichtbarer kapillärer Malformation darunter auch venöse oder lymphatische Malformationen verbergen können ist die Sonographie auch in dieser Situation hilfreich.

5	69	Zu "Volumenbelastung bei Arterio-Venösen Malformationen": Man könnte auch noch den erhöhten rechtsventrikulären Druck (z.B. bei Vd. a. CTEPH) erwähnen	Die Rechtsherzbelastung wurde ergänzt.
6	70	S. 25 erster Abschnitt, letzter Satz: hier können wir auch auf die entsprechende AWMF-Leitlinie verweisen	Diese ist leider aktuell nicht mehr gültig und in der Überarbeitung.
6	71	Tabelle S. 26 zu "Ossäre Beteiligung bei vaskulärer Malformation": Reicht da nicht CT? Nuklearmedizinische Verfahren für Knochenbeteiligung kenne ich nicht routinemäßig	Wie beschrieben ist hier selten die Szintigraphie hilfreich zur Bestimmung der begleitenden Osteoblastenaktivität.
9	72	"auf diese Weise behandelt wurden." : auf welche Weise? MLD? KPE? Früh?	Dies wurde präzisiert.
9	73	"prophylaktische Wirkung": wovon?	Dies wurde präzisiert, prophylaktische Wirkung gegen Thrombenbildung.
9	74	"Untersuchungen an Kindern mit vaskulären Malformationen": in der Publikation wurden nur "intramuskuläre venöse Malformation" untersucht	umgesetzt
9	75	"Symptomatik die medikamentöse Therapie": "medical therapy" in dem Artikel wird dort als "konservative" Therapie aufgefasst, nicht nur medikamentöse	umgesetzt
10	76	"Lymphödem-Komponente" statt "lymphatische Komponente"	Hier ist die lymphatische Komponente gemeint, die ja auch mikro- oder makrozystische LM umfassen kann, nicht nur ein Lymphödem.
10	77	statt "Wechsel der Kompressionsware": "Waschen" wäre hier eindeutiger, Wechsel kann auch Tausch bedeuten	Der Text der Empfehlung 10 wurde genau so konsentiert und ist daher nicht mehr änderbar.
12	78	S. 41 ganz unten "populationsbasierte, pharmakokinetische Studie" erweitern um ", die jedoch einen mittlerweile unüblich hohen Sirolimus-Talspiegel von bis zu 15 ng/ml anstrebt"	umgesetzt

14	79	"meist im Normbereich." ergänzen um ", sinken bei deutlich erniedrigten Fibrinogen dann letztlich auch."	umgesetzt
14	80	Kommentar zu "scheint das Blutungsrisiko": Im nächsten Kapitel wird von 37% Blutungsereignissen berichtet	Präzisiert zu "bei 37% meist kleinere", diese werden jetzt aufgeführt.
14	81	"meist fehlenden Komorbiditäten gering zu sein." erweitern um ", bei jedoch sehr kleinen Fallzahlen in den verfügbaren Studien."	umgesetzt
15	82	Erster Satz sehr ähnlich wie der erste Satz zu Empfehlung 14	Das stimmt, erscheint aber als ein wichtiger Punkt .
17	83	"die Bestimmung der D-Dimere" erweitern um ", des Fibrinogens und der Thrombozyten"	umgesetzt
18	84	Hier wird es für eine Leitlinie aber recht aufzählend und experimentell, finde ich	Dieser Text wurde von den entsprechenden Fachexperten so geschrieben.
20	85	"kutanen Nebenwirkungen" statt "Hautschädigung"	umgesetzt
21	86	Zu "Ethanol die besten Ergebnisse erzielte": Was für Ergebnisse sind das? Symptomverbesserung? Im nächsten Satz ist "complete response" ja nicht unterschiedlich	Dies wurde präzisiert von Wirksamkeit zu "lokaler Effektivität", die genaueren Studiendaten werden jetzt im Text ausgeführt.
21	87	"wie auch als Schaum ist" erweitern um "bei Einhaltung der aus der Onkologie bekannten maximalen Kumulativdosis"	umgesetzt
21	88	S. 72 unten "Narkose" ergänzen um "und die Beachtung der bislang applizierten kumulativen Bleomycindosis"	umgesetzt
21	89	S. 72 unten "strikt eingehalten werden." um weiteren Satz ergänzen: "Des Weiteren sollte postinterventionell auf eine mögliche Akuttoxizität von Bleomycin geachtet werden."	umgesetzt

22 B	90	"konsekutiver Hämoglobinurie" ergänzen um "sowie dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie"	umgesetzt
22 B	91	S. 78 oben "Entsprechende Eingriffe" ergänzen um "in der Nähe der oberen Atemwege" einfügen, sonst bezieht es sich auf die orbitalen Malformationen	umgesetzt
23	92	Zu "Die mit dem Einsatz von Bleomycin berichteten schweren pulmonalen Komplikationen,...": Genau der gleiche Satz steht im vorherigen Kapitel, ggf. leicht abwandeln?	Der Satz wurde umformuliert.
23	93	Zu " die intrazellulären Bleomycinkonzentration bis auf das 10.000fache": Ich würde eher formulieren, "den Effekt der Bleomycinexposition bis auf das 10.000fache". Es ist gar nicht so einfach, etwas über den Konzentrationsanstieg zu finden, meistens geht es in der Literatur um die Potenzierung des Effekts, der oft zwischen 100-5.000x (vereinzelt auch bis 10.000x) angegeben wird	Diese Aussage wurde entsprechend der hier zitierten Literatur auf die Zytotoxizität des Bleomycins präzisiert.
26	94	Zu " sowie erniedrigte Matrix-Metalloproteinasen ": MMP-2 und -9 sind doch Matrix-Metalloproteinasen, die ansteigen. Falls MMPs wirklich abnehmen, dann würde ich ein "erniedrigte andere MMP" schreiben	Dies wurde präzisiert und eine weitere Literaturstelle hierzu eingefügt.
27	95	S. 94 oben: Zitat 3 bezieht sich auf pelvine AVMs, der Absatz muss also vielleicht weg?	Die Aussage wurde noch einmal präzisiert.
29	96	Zu "Auch können in solchen Fällen Kombinationsverfahren erwogen werden." "auch medikamentöse Optionen sollten interdisziplinär mit den entsprechenden Fachdisziplinen diskutiert werden." Das würde ich hier ergänzen, medikamentöse Therapien werden an anderer Stelle dieser Leitlinie auch als vielversprechend erwähnt.	umgesetzt

29	97	"Die Grenze einer Resektion stellt immer die Gefahr der Zerstörung oder Beeinträchtigung funktionabler Strukturen dar." Den Satz verstehe ich nicht ganz	Die Aussage wurde präzisiert.
30	98	Letzter Satz ergänzen um: "Alternativ zu einer präoperativen Embolisation kann in Lokalisationen, in denen eine Operation in Blutleere nach entsprechender Blutsperre möglich ist, dies zur Vermeidung eines starken Blutverlustes während der Operation erwogen werden."	Diese Aussage mag plausibel erscheinen, die postoperativ notwendige Öffnung der Blutsperre kann jedoch mit einer Nachblutung oder Nachresektion vergesellschaftet sein. Diese Technikalität verbleibt sicherlich in der Abwägung des jeweiligen Operateurs. Daher wird dieser Satz nicht in den Text aufgenommen.
31	99	Letzten Satz erweitern um ", ggf. auch in Kombination mit einer medikamentösen Therapie" Als Überleitung zum nächsten Statement	umgesetzt
32	100	Zu "FDA-Zulassung" "(accelerated approval)" noch einfügen, ist ja unüblich, dass anhand retrospektiver Daten eine Zulassung erfolgt	umgesetzt
33	101	Zu " wohldefinierten Suchbefehl": Ist der irgendwo hinterlegt? Die MESH-Terms sind ja etwas lang, um sie hier einzufügen	Ja, der Suchbefehl ist dem der Leitlinie beigelegten Evidenzbericht zu entnehmen.
33	102	Zu " Plattform update.com": Eher "uptodate.com", oder? Wobei dort auch keine aktuelle Literatur hinterlegt wäre	Dies wurde präzisiert, um den Hintergrund klar darzustellen.
33	103	Die Beschreibung der Suchstrategie erscheint mir verwirrend und nicht wirklich korrekt zu sein, zumindest, kann ich sie nicht "nachbauen". Ich würde daher empfehlen, anders zu dem Cochrane Review überzuleiten und noch einmal erwähnen, dass diese Arbeit nur den Analogieschluss bzgl. des gemeinsamen Symptoms "Schmerz" zulässt	Dies wurde jetzt entsprechend präzisiert im Text.
33	104	Zu "Behinderung": Dann würde ich hier das in der Publikation verwendete "Disability" nehmen	umgesetzt
S. 4	105	Stimmt die Affiliation von Prof. Schmitz-Rixen?	korrigiert

1	106	Wäre es nicht sinnvoll, die Klassifikation hier dann auch aufzuführen?	Da die Klassifikation laufend (auch in diesem Jahr 2025) überarbeitet wird ist es nicht unwahrscheinlich, dass sie während der Gültigkeitsperiode dieser Leitlinie überarbeitet wird. Daher haben wir uns gegen die Abbildung hier entschieden.
5	107	Zu "z.B. an der Vena axillaris oder der Vena femoralis communis": das shuntvolumen misst man typischerweise an der zuführenden arterie, also jeweils "Vena" durch "Arteria" ersetzen	Die Aussage wurde jetzt erweitert auf die entsprechenden Arterien und Venen. Die Arterien eignen sich besser zur quantitativen Messung, die Venen als kumulative Drainage aus der AVM besser zum Nachweis von Residuen/Rezidiven (kein erhöhter Fluss = kein AV-Shunt mehr).
6	108	Tabelle 2 Formatierung optimieren	umgesetzt
6	109	Tabelle 2 Text beim dritten Unterpunkt zu Spezifika Duplexsonografie fehlt: - z.B. kostengünstig, gut geeignet für Verlaufskontrollen	umgesetzt
14	110	"maximal" Wort entbehrlich bzw. irreführend, da man geringere Dosen als die Standardprophylaxedosis ja nicht einsetzen würde (z.B. die Rivaroxaban 2.5 mg Dosis)	umgesetzt
17	111	es fehlt komplett das Textsegment zur physikalischen Thromboprophylaxe (siehe draft zum Hintergrundtext). Dies ist m.A. bedeutsam (insb. Kompressionsverband nach invasiver Behandlung von VM)	umgesetzt
18	112	statt "Spinal Cord stimulation" besser deutscher Begriff	umgesetzt
22 B	113	evtl. Tabelle sinnvoll für die Differential-Indikation	Leider ist eine echte Differential-Indikation zwar nach Expertenmeinung tendentiell möglich, die Literatur ist aber dermaßen widersprüchlich, dass wir uns gegen eine Tabelle ausgesprochen haben.
17	114	Erster Satz RCT: ist das gemeint: ... aus randomisierten klinischen Studien...?	Abkürzung durch den Begriff ersetzt.

29	115	Ein Kommentar kam zu dem Punkt 4. bei den offenen chirurgischen Verfahren ein und ist hier wiedergegeben. Vielleicht kann man das Verständnisproblem mit einer kurzen Ergänzung klären? Das klingt so, als ob man bei einem Wachstum der Malformation besser nicht operieren sollte. Gemeint ist wahrscheinlich aber, dass eine Indikation zur Resektion in der Regel bei Wachstum besteht, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und Komplikationen durch das Wachstum nicht auszuschließen sind.	Eine entsprechende Ergänzung wurde bei Punkt 4 eingefügt.
10	116	Wenn es möglich wäre, könnte man noch einen Satz im Text unter Empfehlung 10 ergänzen, dass bei Kindern die Kompressionskleidung angefertigt sein soll (statt sollte). Die Wirkung mit vorgefertigter Kompression bei Kindern ist doch eher überschaubar.	Eingearbeitet, jedoch mit „sollte“ entsprechend der Empfehlungsstärke

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

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

Evidenzbericht

Inhaltsverzeichnis

EVIDENZBERICHT ZUR LEITLINIE „S3-LEITLINIE DIAGNOSTIK UND THERAPIE ANGEBORENER VENÖSER, ARTERIO-VENÖSER UND LYMPHATISCHER MALFORMATIONEN“	3
1. METHODISCHES VORGEHEN	3
1.1 SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE	3
1.1.1 FORMULIERUNG VON SCHLÜSSELFragen	3
1.1.2 DURCHFÜHRUNG DER RECHERCHE	3
1.2 AUSWAHL DER EVIDENZ	3
1.2.1 EIN- UND AUSSCHLUSSGRÜNDE	3
1.2.2 SCREENING	4
1.3 EXPERTENBEIGESTEUERTE LITERATUR	4
1.4 BEWERTUNG DER EVIDENZ	5
1.4.1 METHODISCHE BEWERTUNG DER ÜBERSICHTSARBEITEN MIT AMSTAR II	6
1.4.2 RISK-OF-BIAS BEWERTUNG DER EINZELSTUDIEN	7
1.4.3 GRADE-BEWERTUNG UND ERSTELLUNG DER SOF-TABELLEN	8
2. PICO-FRAGEN	12
3. SYSTEMATISCHE RECHERCHE	17
PICO 1 - WELCHE PRIMÄRE/SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIEOPTIONEN GIBT ES?	17
PICO 2 - KOMBINATIONSTHERAPIE	21
PICO 3 - ANTIKOAGULANTIEN	26
PICO 4 - SCHMERZTHERAPIE	30
PICO 5 - KONSERVATIVE, NICHT MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	34
PICO 6 - WUNDBEHANDLUNG	39
PICO 7 - ELEKTROSKLEROTHERAPIE / EMBOLISATION	44
PICO 8 - RESEKTION	49
PICO 9 - DIAGNOSTIK	54
PICO 10 PSYCHOSOZIALE EDUKATION/THERAPIE	61
4. GRADE BEWERTUNGEN	66
PICO 1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	66
PICO 2 KOMBINATIONSTHERAPIE	138
PICO 3 ANTIKOAGULATION	177
PICO 4 SCHMERZTHERAPIE	203
PICO 5 KONSERVATIVE THERAPIE	233
PICO 6 WUNDBEHANDLUNG	256
PICO 7 SKLEROTHERAPIE / ELEKTROSKLEROTHERAPIE / EMBOLISATION	272
PICO 8 RESEKTION	494
PICO 9 DIAGNOSTIK	576

Evidenzbericht zur Leitlinie „S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen“

1. Methodisches Vorgehen

1.1 Systematische Literaturrecherche

1.1.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Es wurden insgesamt 10 PICO-Fragen formuliert und recherchiert. Die PICO-Fragen sind dem Appendix zu entnehmen.

1.1.2 Durchführung der Recherche

Die Recherchen wurden in der *Medline* Datenbank über die *PubMed* Suchoberfläche <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> sowie in der *Cochrane Library* <https://www.cochranelibrary.com/> durchgeführt.

Der Suchzeitraum erstreckte sich zunächst vom 01.01.2007 bis zum Zeitpunkt der Suche (20.01.2023). Die Suchbegriffe und Trefferzahlen sind dem Appendix zu entnehmen.

Zudem hatten alle Arbeitsgruppen die Möglichkeit jederzeit zusätzlich Studien als Experten beigesteuerte Literatur einzureichen und bewerten zu lassen (siehe auch Kapitel 1.3).

1.2 Auswahl der Evidenz

Die Literaturarbeit wurde über das Leitlinienportal der Clinical Guideline Services GmbH (CGS) durchgeführt. Die in den Suchen identifizierten Literaturstellen wurden nach dem Deduplizieren als Literatursammlungen für jede PICO Frage im Leitlinienportal (<https://www.guideline-service.de>) hinterlegt.

1.2.1 Ein- und Ausschlussgründe

Folgende generelle Ausschlussgründe wurden zur Auswahl herangezogen:

- Population entspricht nicht der PICO
- Intervention entspricht nicht der PICO
- Vergleichsgruppe entspricht nicht der PICO
- Outcomes nicht relevant
- Nicht die gesuchte Fragestellung
- Doppelpublikation oder aktuellere Publikation verfügbar
- Falsche Publikationssprache
- Falscher Publikationszeitraum (vor 2007 veröffentlicht)
- Volltext nicht verfügbar
- Falscher Publikationstyp (narrative Reviews, Konferenzabstracts, Leitlinien)

1.2.2 Screening

Die Auswahl der Evidenz erfolgte durch ein mehrstufiges Screening im Leitlinienportal (<https://www.guideline-service.de>). Im ersten Schritt, dem Titel-Abstract Screening, wurden die Suchtreffer anhand der PICO-Vorgaben und der Ein- und Ausschlussgründe auf potentielle Relevanz gesichtet. Die Auswahl wurde von geschulten Mitarbeiter*Innen des Clinical Guideline Service im Leitlinienportal durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurden die Studien, die von den Methodikern der CGS als potentiell relevant eingestuft wurden, in einem Maybe-Screening durch Fachexperten*innen der Leitlinienkoordination geprüft und ein- bzw. ausgeschlossen.

Alle im Titel-Abstract als relevant für die jeweilige Fragestellung identifizierten Artikel wurden daraufhin als Volltext akquiriert.

Im zweiten Schritt des Screenings, dem sogenannten Volltext-Screening, wurden die Volltexte der ausgewählten Publikationen auf die Erfüllung der o.g. Ausschlussgründe überprüft. Die Auswahl wurde von geschulten Mitarbeitern*Innen des Clinical Guideline Service im Leitlinienportal durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche und Auswahl wurde der Leitliniengruppe zur Prüfung vorgelegt.

Die Teilschritte des Screenings sind im Appendix zur jeweiligen Recherche grafisch als PRISMA Flussdiagramm dargestellt.

1.3 Expertenbeigesteuerte Literatur

Zusätzlich und unabhängig von den Ergebnissen der systematischen Recherche wurden Literaturstellen von der Leitliniengruppe nominiert. Voraussetzung für die Berücksichtigung dieser Studien war die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche. Diese Literaturstellen wurden in eine eigene Literatursammlung „Expertenbeigesteuerte Literatur“ aufgenommen und dann, zusätzlich der finalen Literaturauswahl aus der systematischen Recherche zu den jeweiligen Fragestellungen zugeordnet. Insgesamt wurden sieben Artikel aus der „Expertenbeigesteuerten Literatur“ zugeordnet und bewertet.

Die gesamte Liste der Literatur aus der „Expertenbeigesteuerten Literatur“ wird im Folgenden aufgeführt:

- Boon, Laurence M. ; Dekeuleneer, Valérie ; Coulie, Julien ; Marot, Liliane ; Bataille, Anne-Christine ; et. al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformations. In: Nature Cardiovascular Research, Vol. 1, no.6, p. 562-567 (2022) **(bewertet für PICO 1)**
- Li Y, Mükke A, Rother U, Janka R, Uder M, Lang W, Heiss R. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. J Clin Med. 2023 Apr 6;12(7):2723. doi: 10.3390/jcm12072723. PMID: 37048806; PMCID: PMC10094853. **(bewertet für PICO 5)**
- Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, Baselga E, Redondo P. 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 Jan;72(1):151-8.e1.

doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.011. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25455610. **(entstammt systematischer Literaturrecherche zu PICO 1, bewertet für PICO 2)**

- Schmidt VF, Masthoff M, Brill R, Sporns PB, Köhler M, Schulze-Zachau V, Takes M, Ehrl D, Puhr-Westerheide D, Kunz WG, Shemwetta MD, Mbuguje EM, Naif AA, Sarkar A, Ricke J, Seidensticker M, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Jul;45(7):992-1000. doi: 10.1007/s00270-022-03169-0. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35655034; PMCID: PMC9226106. **(bewertet für PICO 7)**
- Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Ehrl D, Deniz S, Öcal O, Seidensticker M, Ricke J, Köhler M, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *Diagn Interv Radiol*. 2022 Sep;28(5):486-494. doi: 10.5152/dir.2022.21644. PMID: 36218151; PMCID: PMC9682556. **(bewertet für PICO 7)**
- Teng JMC, Hammill A, Martini J, Treat J. Sirolimus in the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 2023 Apr;21(2):101-110. doi: 10.1089/lrb.2021.0103. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35852876. **(bewertet für PICO 1)**
- Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Teusch VI, Dudeck O, Cahill AM, Alomari AI, Uller W. The retrograde transvenous push-through method: a novel treatment of peripheral arteriovenous malformations with dominant venous outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Jun;38(3):623-31. doi: 10.1007/s00270-015-1063-x. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25762488. **(bewertet für PICO 7)**

1.4 Bewertung der Evidenz

Nach Abschluss des Screeningprozesses wurden die eingeschlossenen Studien den jeweiligen Schlüsselfragen im Leitlinienportal zugeordnet.

Es wurde ein hierarchischer Ansatz für die Auswahl der zu bewertenden Literatur gewählt. Zunächst wurde geprüft, ob systematische Übersichtsarbeiten / Meta-Analysen sowie randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für die jeweilige Fragestellung vorliegen. Lagen Übersichtsarbeiten und/oder RCTs vor, so wurden diese bevorzugt bewertet. Sofern eine PICO-Frage durch diese Ergebnisse nicht ausreichend beantwortet wurde, wurden nach Rücksprache mit der AG-Leitung Observationsstudien hinzugezogen.

Sofern keine Übersichtsarbeiten und auch keine RCT vorlagen, wurde direkt auf Observationsstudien für die Bewertung zurückgegriffen.

Die Bewertung, Analyse und Darstellung der Evidenz dieser Leitlinie orientierte sich an der Methodik der internationalen GRADE Working Group (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Verfahren)¹.

¹ Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.

1.4.1 Methodische Bewertung der Übersichtsarbeiten mit AMSTAR II

Vor der GRADE-Bewertung erfolgte eine Beurteilung der Qualität der ausgewählten Übersichtsarbeiten mittels AMSTAR II²

Bei AMSTAR II handelt es sich um eine Checkliste zur Erfassung der Qualität von systematischen Reviews. Die Checkliste beinhaltet 16 Items, von welchen sieben als kritisch angesehen werden:

- Protocol registered before commencement of the review (item 2)
- Adequacy of the literature search (item 4)
- Justification for excluding individual studies (item 7)
- Risk of bias from individual studies being included in the review (item 9)
- Appropriateness of meta-analytical methods (item 11)
- Consideration of risk of bias when interpreting the results of the review (item 13)
- Assessment of presence and likely impact of publication bias (item 15)

Aus der Bewertung der Items ergibt sich ein „Overall confidence in the results of the review“ anhand der folgenden Kriterien:

- High: No or one non-critical weakness: the systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest
- Moderate: More than one non-critical weakness*: the systematic review has more than one weakness but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review
- Low: One critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest
- Critically low: More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: the review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies

*Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence

Die AMSTAR II Checkliste wurde dahingehend adaptiert, dass die Items 2 und 7 als „nicht kritisch“ angesehen wurden.

Die Ergebnisse der AMSTAR II Bewertungen sind in den GRADE Bewertungen zusammengefasst (siehe Appendix).

²Shea B J, Reeves B C, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both BMJ 2017; 358 :j4008 doi:10.1136/bmj.j4008

1.4.2 Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien

Vor der GRADE Bewertung der Einzelstudien fand eine Risk-of-Bias Bewertung statt. Hierfür fand für randomisierte kontrollierte Studien das Risk-of-Bias (RoB) Tool der Cochrane Collaboration³ Anwendung. Das RoB-Tool stellt ein Instrument zur Bewertung des Verzerrungspotentials in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) dar und setzt sich aus sieben Domänen zusammen:

- Generierung der Randomisierungssequenz
- Verdeckte Gruppenzuteilung
- Verblindung von Teilnehmer*innen und Studienpersonal
- Verblindung der Endpunkterhebung
- Unvollständige Daten zu Endpunkten
- Selektives Berichten
- Andere Ursachen für Bias.

Für jede der Domänen erfolgt eine Beurteilung mit „Geringes Risiko für Bias“, „Hohes Risiko für Bias“ oder „Unklares Risiko für Bias“.

Abschließend erfolgte eine Gesamtbewertung. Hierbei wurde eine Studie mit einem unklaren Bias Risiko bewertet, wenn mindestens drei der sieben Domänen ein unklares Bias-Risiko aufwiesen. Eine Studie wurde mit einem hohen Bias-Risiko bewertet, wenn mindestens zwei Domänen ein hohes Bias-Risiko aufwiesen. Die Ergebnisse der RoB-Bewertungen sind in den GRADE Bewertungen zusammengefasst.

Zur Erfassung des Bias-Risikos fand in Kohortenstudien und Fall-Kontroll Studien die New-Castle Ottawa Scale (NOS)⁴ Anwendung.

NOS ist ein Instrument zur Erfassung der Qualität von nicht-randomisierten Studien. Es umfasst ein „Sternesystem“, bei dem die vorliegende Studie anhand von drei Domänen beurteilt wird: Auswahl der Studiengruppen (Selection Domain), Vergleichbarkeit der Gruppen (Comparability Domain) sowie Erfassung der Exposition von Interesse (bei Kohortenstudien) oder bei Fall Kontrollstudien Erfassung des Outcomes von Interesse (Outcome/Exposure Domain).

Sowohl für Kohortenstudien als auch für Fall-Kontroll-Studien ist eine maximale Anzahl von neun Sternen möglich. Für diese Leitlinie wurde ein hohes Bias-Risiko festgestellt, wenn eines der nachfolgenden Szenarien festgestellt wurde:

- 0 oder 1 Stern in der Selection Domain
- 0 Sterne in der Comparability Domain
- 0 oder 1 Stern in der Outcome/Exposure Domain

Dieses Vorgehen orientiert sich an dem Vorschlag der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)⁵ zur Konvertierung der NOS in die AHRQ-Standards (good, fair and poor).

³ Higgins J P T, Altman D G, Gotzsche P C, Jüni P, Moher D, Oxman A D et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials BMJ 2011; 343 :d5928 doi:10.1136/bmj.d5928

⁴ The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (abgerufen am 06.03.2023).

⁵ Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair, and poor). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115843/bin/appe-fm3.pdf> (Abgerufen am 06.02.2023).

Zur Einschätzung der Qualität von Diagnostic Accuracy Studien fand das QUADAS-2 Tool⁶ Anwendung. Das QUADAS-2 Tool umfasst 7 Fragestellungen in den vier Domänen Patient selection, index test, reference standard sowie flow and timing.

Es erfolgte keine abschließende Bewertung bzw. Abwertung. Sofern ein Bias-Risiko für eine der sieben Fragen festgestellt wurde, so wurde dies im Notes Bereich der Evidenztabelle entsprechend dokumentiert.

Zur Einschätzung der Qualität von Case Series wurde die Checkliste des Joanna Briggs Instituts (JBI) für Case Series⁷ angewendet. Die Checkliste umfasst zehn Fragestellungen mit ja, nein, unklar/trifft nicht zu Optionen. Es erfolgte keine abschließende Bewertung bzw. Abwertung. Sofern ein Bias-Risiko für eine der zehn Fragen vorlag, wurde dieses entsprechend im Notes Bereich der Evidenztabelle angemerkt.

Für Case reports erfolgte keine Einschätzung der Qualität. Aufgrund der Natur des Studientyps wurde bei Case Reports ein Bias-Risiko vorausgesetzt.

1.4.3 GRADE-Bewertung und Erstellung der SOF-Tabellen

Im Anschluss an die AMSTAR II Bewertung der Übersichtsarbeiten bzw. die Risk-of-Bias Bewertung der Einzelstudien erfolgte die GRADE Bewertung.

Die in den systematischen Reviews inkludierte Evidenz wurde hierbei für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg beurteilt.

Die Evidenz der recherchierten Einzelstudien wurde ebenfalls für jeden Ergebnisparameter über alle Einzelstudien hinweg beurteilt.

Nach dem GRADE Ansatz beginnen RCTs zunächst mit einer hohen Qualität und Beobachtungsstudien werden zunächst als niedrige Qualität eingestuft. Zudem können fünf Faktoren dazu führen, dass die Qualitätsbewertung weiter herabgestuft wird:

- Risk of Bias der Einzelstudien
- Inkonsistenz der Ergebnisse
- Indirekte Evidenz
- Unpräzise Ergebnisse

⁶ QUADAS-2. <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/> (abgerufen am 06.03.2023).

⁷ The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf (Abgerufen am 06.03.2023)

- Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publikationsbias

In der nachfolgenden Tabelle werden die Faktoren, die in dieser Leitlinie zu einem Herabstufen der Evidenz geführt haben, näher dargestellt.

Tabelle 2: Herabstufung der Evidenz

Kriterium	Herabstufung der Evidenz
Risk of Bias der Einzelstudien	<u>Systematische Reviews / Meta-Analysen:</u> Voraussetzung: Systematisches Review / Meta-Analyse hat eine Risk of Bias Bewertung der inkludierten Einzelstudien durchgeführt. War diese Voraussetzung nicht erfüllt, so konnte die vorliegende Publikation der GRADE Bewertung nicht zugeführt werden. <u>Einzelstudien:</u> Cochrane Risk-of-Bias (RoB) Tool für RCTs, New-Castle Ottawa Scale (NOS) für Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, JBI Checklist für Case Series, QUADAS-2 Tool für Diagnostic Accuracy Studien Herabstufen um -1 schwerwiegendes Bias Risiko -2 sehr schwerwiegendes Bias Risiko
Inkonsistenz	Herabstufung erfolgte nur bei nicht-erklärbarer Heterogenität <u>Meta-Analysen:</u> Orientierung am Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0⁸ • 0% to 40%: might not be important • 30% to 60%: may represent moderate heterogeneity • 50% to 90%: may represent substantial heterogeneity • 75% to 100%: considerable heterogeneity. -1 schwerwiegende Inkonsistenz -2 sehr schwerwiegende Inkonsistenz <u>Einzelstudien:</u> Es wurde geprüft, ob die beobachteten Effekte bzw. Ergebnisse der verschiedenen identifizierten Einzelstudien in ähnliche Richtungen zeigen, oder ob eine bedeutsame, nicht erklärbare Heterogenität zwischen den Studien sichtbar ist. War dies der Fall, wurde im Einzelfall entschieden, ob eine Abwertung aufgrund von Heterogenität erforderlich ist oder die Heterogenität durch Unterschiede in der Population, Intervention, Outcomes oder Studienqualität erklärbar ist.

⁸ Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Indirekte Evidenz	Orientierung an den PICO Fragen -1 schwerwiegende Indirektheit -2 sehr schwerwiegende Indirektheit
Unpräzise Ergebnisse	Herabstufung bei • Weiten Konfidenzintervallen • Konfidenzintervallen, die keinen Effekt einschließen (Effektschätzer sollte 1 nicht schneiden) -1 schwerwiegende unpräzise Ergebnisse -2 sehr schwerwiegende unpräzise Ergebnisse
Publication Bias	Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Publication Bias erfolgte bei Meta-Analysen erst ab mindestens zehn eingeschlossenen Studien -1 wahrscheinlich Für Einzelstudien wurde keine Analyse auf Publication Bias durchgeführt.

Diese fünf Domänen sind in den Summary-of-Findings Tabellen mit den jeweiligen Begründungen zur Entscheidung für oder gegen ein Herabstufen dargestellt.

Zudem kann die Qualitätsbewertung aufgrund der nachfolgenden drei Faktoren heraufgestuft werden, insofern nicht im Vorfeld bereits eine Abstufung erfolgt ist:

- Große, konsistente Effekte
- Dosis-Wirkungs Beziehung
- Confounder, die den Effekt wahrscheinlich reduziert haben

Am Ende der Bewertung wurde die Qualität der Evidenz für jedes Outcome als HOCH (HIGH), MODERAT (MODERATE), NIEDRIG (LOW) oder SEHR NIEDRIG (VERY LOW) beschrieben (siehe auch Abbildung 1). Die Beurteilung der Qualität wurde studienübergreifend für jeden kritischen Endpunkt vorgenommen und kann sich je nach Endpunkt unterscheiden.

Quality	Symbol	Interpretation
High	⊕⊕⊕⊕	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	⊕⊕⊕○	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	⊕⊕○○	Our confidence in the effect estimate is limited : the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	⊕○○○	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Abbildung 1: GRADE Quality of Evidence (Quelle: GRADE Working Group)

Bereits bestehende GRADE Bewertungen der Autor*innen von Übersichtsarbeiten wurden nach vorheriger Prüfung übernommen und für diese Leitlinie aufgearbeitet.

Zum Schluss wurden die GRADE Bewertungen der Übersichtsarbeiten und der recherchierten Einzelstudien für die einzelnen PICO-Fragen zu einer gemeinsamen, übergreifenden GRADE Bewertung narrativ in einem gemeinsamen Dokument zusammengefasst.

Die zusammengefassten narrativen GRADE Bewertungen inklusive der Summary-of-Findings Tabellen der Übersichtsarbeiten sowie Einzelstudien sind im Appendix beigefügt.

2. PICO-Fragen

PICO Nummer	Patient	Intervention	Comparator	Outcome
1	Patienten mit VAL Malformationen	Medikamentöse Therapie (Sirolimus, Trametinib, Alpelisib, Bevacizumab)	• Placebo • Keine Therapie (einarmig) • Andere medikamentöse Therapien (z.B. Thalidomid) • (Head-to-Head)	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: (Re-)Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Ermöglichung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische / Kosmetische Verbesserung
2	Patienten mit VAL Malformationen	Medikamentöse Therapie (Sirolimus, Trametinib, Alpelisib, Bevacizumab)	Kombinationstherapie: Medication plus • Surgical resection • Embolization • Sclerotherapy • Electro sclerotherapy	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: (Re-)Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Ermöglichung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung
3	Patienten mit VAL Malformationen	Antikoagulation	• Keine medikamentöse Therapie	(1a) Reduktion Thrombophlebitiden

			• Placebo	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/ sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung
4	Patienten mit VAL Malformationen	Schmerztherapie	Keine medikamentöse Therapie	1a) subj. Schmerz VAS 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/ sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) – effort justification/ Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung
5	Patienten mit VAL Malformationen	• Compression stocking • Lymphatic drainage • Physiotherapy • Elastic Bandage	• No conservative treatment • Head-to-head Vergleich der Optionen • Combination (KPE)	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/

			Komplexe physikalische Entstauungstherapie	Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung
6	Patienten mit VAL Malformationen	Wundbehandlung (Wundschließung, Skin care, Negative-pressure wound therapy, Larva, Debridement..)	- Keine spezifische Wundbehandlung (Pflaster, kein Wundzentrum) - Wundmanagement vs kein Wundmanagement (Plasmatherapie/ Wundauflagen, Hautpflege)	1a) Zeit bis Wundverschluss, Volumen der Wunde 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/ sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/ Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung
7	Patienten mit VAL Malformationen	- Electrosclerotherapy (interventionell) - Embolisation	- Sclerotherapy - No therapy (einarmig)	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/ Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) – effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische / Kosmetische Verbesserung

8	Patienten mit VAL Malformationen	Resection alone (operativ)	• Embolisation+ resection (combination) • Head-to-head • Keine Therapie/ Standard of care • Einarmig /kein Vergleich	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/ Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) – effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische / Kosmetische Verbesserung
9	Patienten mit VAL Malformationen	Clinical examination AND - Ultrasonography - Magnetic resonance imaging - genetic analysis -x-ray Tomography -Computer x-ray tomography -angiography -phlebopgraphy -lymphography -scintigraphy	• Einfache Diagnostik Stufendiagnostik • Kein Vergleich • Head to head Vergleich der verschiedenen Optionen	Genauigkeit der Diagnosestellung Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity) Strahlenbelastung Benutzerabhängige Schwankungen

10	Patienten mit VAL Malformationen	• Structured patient education • CBT/psychotherapy	• Standard patient education • No psycho-therapy	1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate /Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/ Dissonanztheorie 7) Ästhetische / Kosmetische Verbesserung

3. Systematische Recherche

PICO 1 - Welche primäre/spezifische medikamentöse Therapieoptionen gibt es?

Recherche PubMed (20.01.2023)

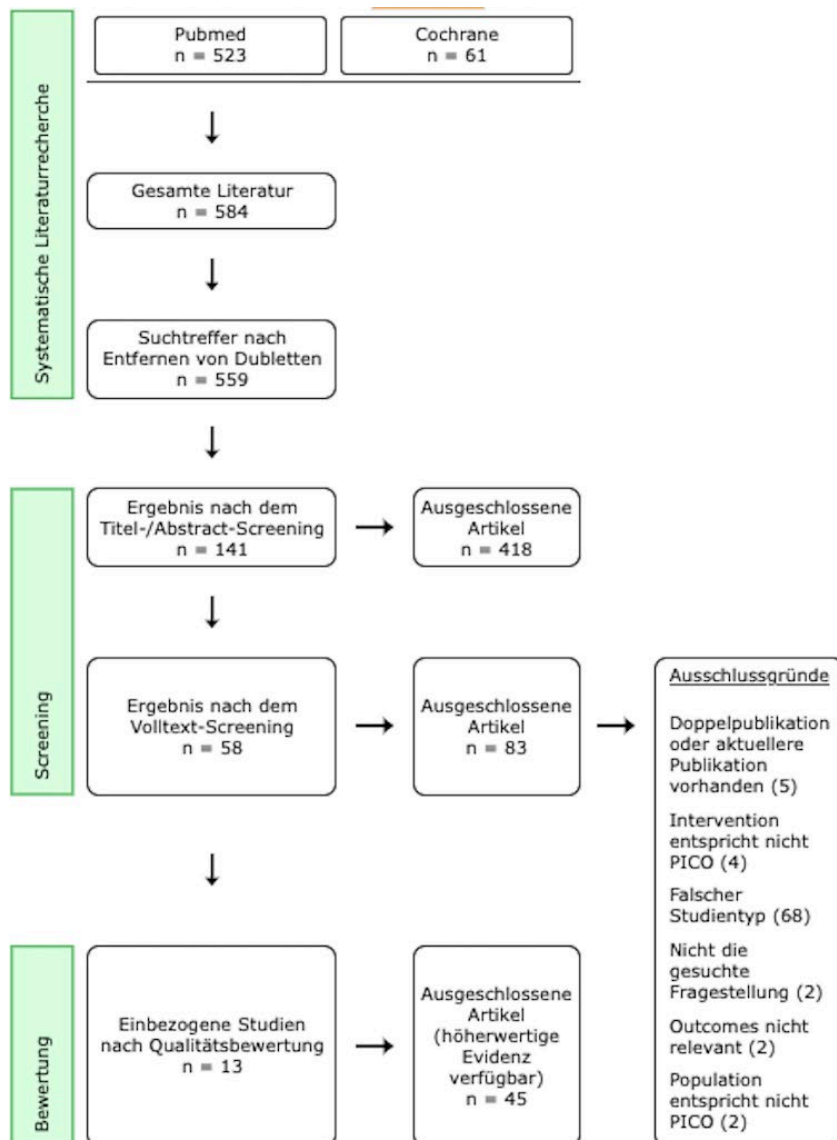
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous	85.467

	malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	
Intervention		
#2	"Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus[tiab] OR Rapamycin[tiab] OR Rapamune[tiab] OR "trametinib" [Supplementary Concept] OR trametinib[tiab] OR "Alpelisib" [Supplementary Concept] OR Alpelisib[tiab] OR Piqrax[tiab] OR "Bevacizumab"[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Bevacizumab-awwb[tiab] OR Bevacizumab awwb[tiab] OR Avastin[tiab] OR Vioice[tiab] OR Mekinist[tiab] OR Thalidomid[tiab]	73.499
#3	#1 AND #2	687
Filter		
#4	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#5	#3 NOT #4	660
#6	Abstract available, Deutsch und Englisch	560
#7	Publikationszeitraum 2007 - 2023	523

Recherche Cochrane Library (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome	2497

	OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2754
#9	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	2270
#10	("Sirolimus" OR sirolimus OR Rapamycin OR Rapamune OR "trametinib" OR trametinib OR "Alpelisib" OR Alpelisib OR Piqray OR "Bevacizumab" OR Bevacizumab OR Mvasi OR Bevacizumab-awwb OR Bevacizumab awwb OR Avastin OR Viojoy OR Mekinist OR Thalidomid):ti,ab,kw	12556
#11	#8 OR #9 OR #10	12868
#12	#7 AND #11	61
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	1
#14	#12 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	60



PICO 2 - Kombinationstherapie

Recherche Pubmed (20.01.2023)

Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	85.467
Intervention		

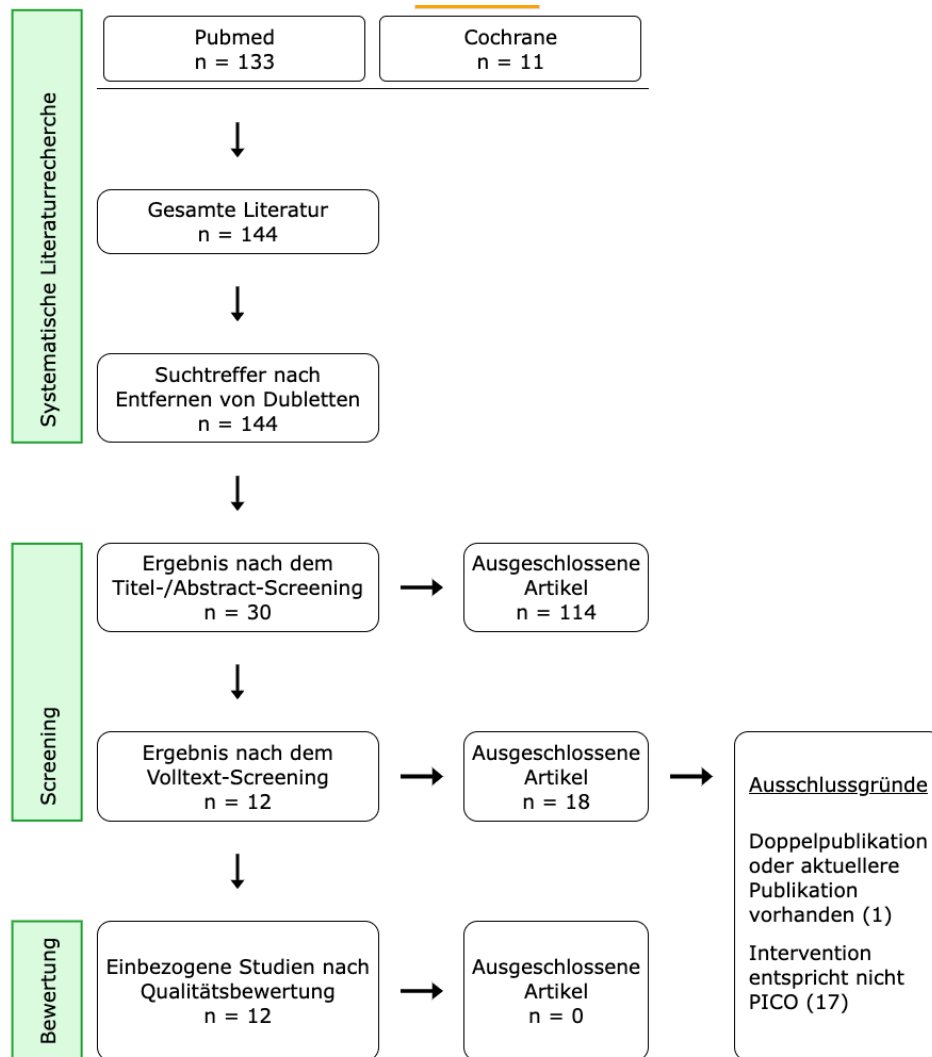
#2	"Sirolimus"[Mesh] OR sirolimus[tiab] OR Rapamycin[tiab] OR Rapamune[tiab] OR "trametinib" [Supplementary Concept] OR trametinib[tiab] OR "Alpelisib" [Supplementary Concept] OR Alpelisib[tiab] OR Piqray[tiab] OR "Bevacizumab"[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Mvasi[tiab] OR Bevacizumab-awwb[tiab] OR Bevacizumab awwb[tiab] OR Avastin[tiab] OR Vioice[tiab] OR Mekinist[tiab] OR Thalidomid[tiab]	73.499
#3	Sclerotherapy[Mesh] OR Electrosclerotherap*[tiab] OR Electro-sclerotherap*[tiab] OR Sclerotherap*[tiab]	9.584
#4	Embolization, Therapeutic[Mesh] OR Embolotherapy[tiab] OR Embolotherapies[tiab] OR Therapeutic Embolization[tiab] OR Embolizations, Therapeutic[tiab] OR Therapeutic Embolizations[tiab] OR embolizat*[tiab] OR resect*[tiab] OR embolisat*[tiab]	486.162
#5	"Combined Modality Therapy"[Mesh] OR Combined Modality Therap*[tiab] OR Multimodal Treatment[tiab] OR Multimodal Treatments[tiab] OR Treatment, Multimodal[tiab] OR Treatments, Multimodal[tiab] OR Therapy, Combined Modality[tiab] OR Combined Modality Therapies[tiab] OR Modality Therapies, Combined[tiab] OR Modality Therapy, Combined[tiab] OR Therapies, Combined Modality[tiab] OR combination therap*[tiab]	355.266
#6	#3 OR #4 OR #5	804.520
#7	#1 AND #2 AND #6	146
Filter		
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	133
#9	Publikationszeitraum 2007 - 2023	133

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR	2497

	Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Sirolimus] explode all trees	2754
#9	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	2270
#10	("Sirolimus" OR sirolimus OR Rapamycin OR Rapamune OR "trametinib" OR trametinib OR "Alpelisib" OR Alpelisib OR Piqray OR "Bevacizumab" OR Bevacizumab OR Mvasi OR Bevacizumab-awwb OR Bevacizumab awwb OR Avastin OR Vioice OR Mekinist OR Thalidomid):ti,ab,kw	12556
#11	#8 OR #9 OR #10	12868
#12	MeSH descriptor: [Sclerotherapy] explode all trees	510
#13	(Sclerotherapy OR Electrosclerotherap* OR Electro-sclerotherap* OR Sclerotherap*):ti,ab,kw	1691
#14	MeSH descriptor: [Embolization, Therapeutic] explode all trees	869
#15	(Embolization, Therapeutic OR Embolotherapy OR Embolotherapies OR Therapeutic Embolization OR Embolizations, Therapeutic OR Therapeutic Embolizations OR embolizat* OR resect* OR embolisat*):ti,ab,kw	34748
#16	MeSH descriptor: [Combined Modality Therapy] explode all trees	23275
#17	(Combined Modality Therap* OR Multimodal Treatment OR Multimodal Treatments OR Treatment, Multimodal OR Treatments, Multimodal OR Therapy, Combined Modality OR Combined Modality Therapies OR Modality Therapies, Combined OR Modality Therapy, Combined OR Therapies, Combined Modality OR combination therap*):ti,ab,kw	146191
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	182807
#19	#7 AND #11 AND #18	11
#20	#19 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	1

#21	#19 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	10



PICO 3 - Antikoagulantien

Recherche Pubmed (20.01.2023)

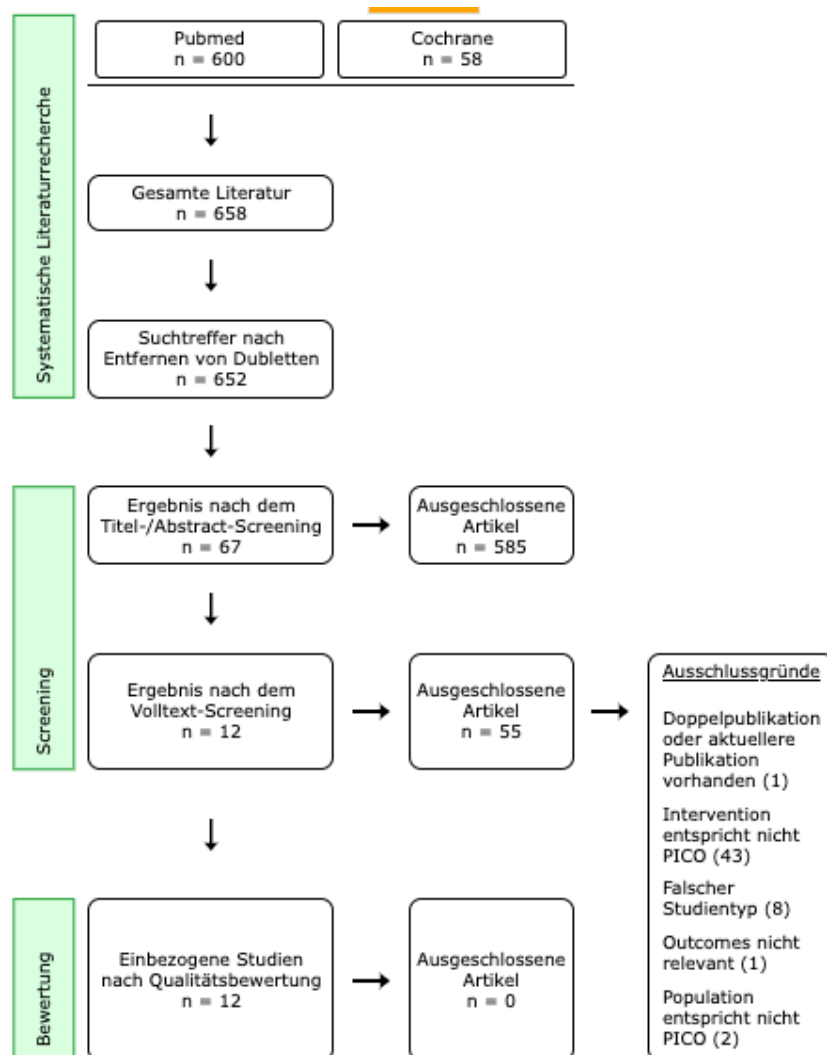
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	85.467
Intervention		

#2	Anticoagulants[Mesh] OR Anticoagulant*[tiab] OR Anticoagulant Drug[tiab] OR Drug, Anticoagulant[tiab] OR Anticoagulant Agents[tiab] OR Agents, Anticoagulant[tiab] OR Anticoagulation Agents[tiab] OR Agents, Anticoagulation[tiab] OR Anticoagulant Drugs[tiab] OR Drugs, Anticoagulant[tiab] OR Anticoagulant Agent[tiab] OR Agent, Anticoagulant[tiab] OR Anticoagulant[tiab] OR Indirect Thrombin Inhibitors[tiab] OR Inhibitors, Indirect Thrombin[tiab] OR Thrombin Inhibitors, Indirect[tiab] OR Anticoagulat*[tiab]	156.309
#3	#1 AND #2	1.038
Filter		
#4	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#5	#3 NOT #4	1.001
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	874
#9	Publikationszeitraum 2007 - 2023	600

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular	2497

	Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	5052
#9	(Anticoagulants OR Anticoagulant* OR Anticoagulant Drug OR Drug, Anticoagulant OR Anticoagulant Agents OR Agents, Anticoagulant OR Anticoagulation Agents OR Agents, Anticoagulation OR Anticoagulant Drugs OR Drugs, Anticoagulant OR Anticoagulant Agent OR Agent, Anticoagulant OR Anticoagulant OR Indirect Thrombin Inhibitors OR Inhibitors, Indirect Thrombin OR Thrombin Inhibitors, Indirect OR Anticoagulat*):ti,ab,kw	15809
#10	#8 OR #9	16146
#11	#7 AND #10	69
#12	#11 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	3
#13	#11 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	55



Recherche Pubmed (20.01.2023)

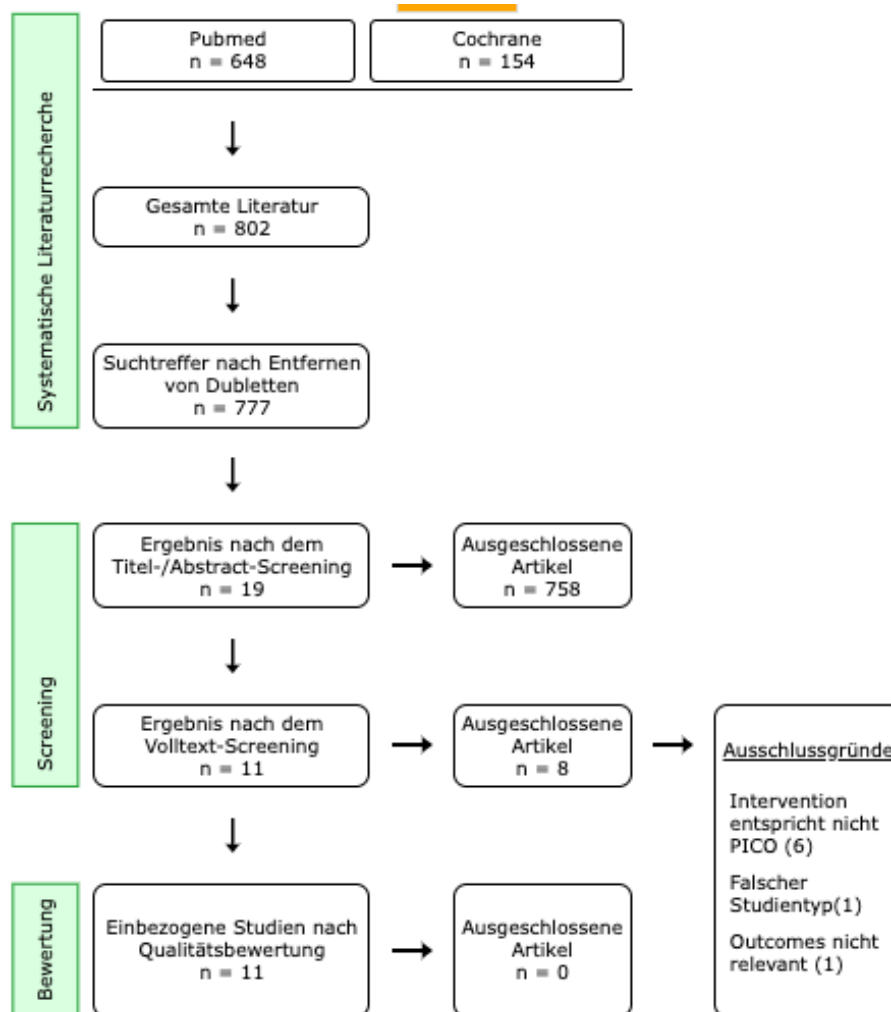
Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nev [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nev[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	85.467

Intervention		
#2	Pain Management[Mesh] OR Pain Management[tiab] OR Management, Pain[tiab] OR Managements, Pain[tiab] OR Pain Managements[tiab] OR pain therap*[tiab] OR analgetic*[tiab] OR "Analgesia"[Mesh] OR analgesia*[tiab]	277.567
#3	#1 AND #2	852
Filter		
#4	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#5	#3 NOT #4	895
#6	Abstract available, Deutsch und Englisch	826
#7	Publikationszeitraum 2007 - 2023	648

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-	2497

	Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Pain Management] explode all trees	4413
#9	MeSH descriptor: [Analgesia] explode all trees	8656
#10	(Pain Management OR Management, Pain OR Managements, Pain OR Pain Managements OR pain therap* OR analgetic* OR analgesia*):ti,ab,kw	150777
#11	#8 OR #9 OR #10	152022
#12	#7 AND #11	174
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	3
#14	#12 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	151



PICO 5 - Konservative, nicht medikamentöse Therapie

Recherche Pubmed (20.01.2023)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR	85.467

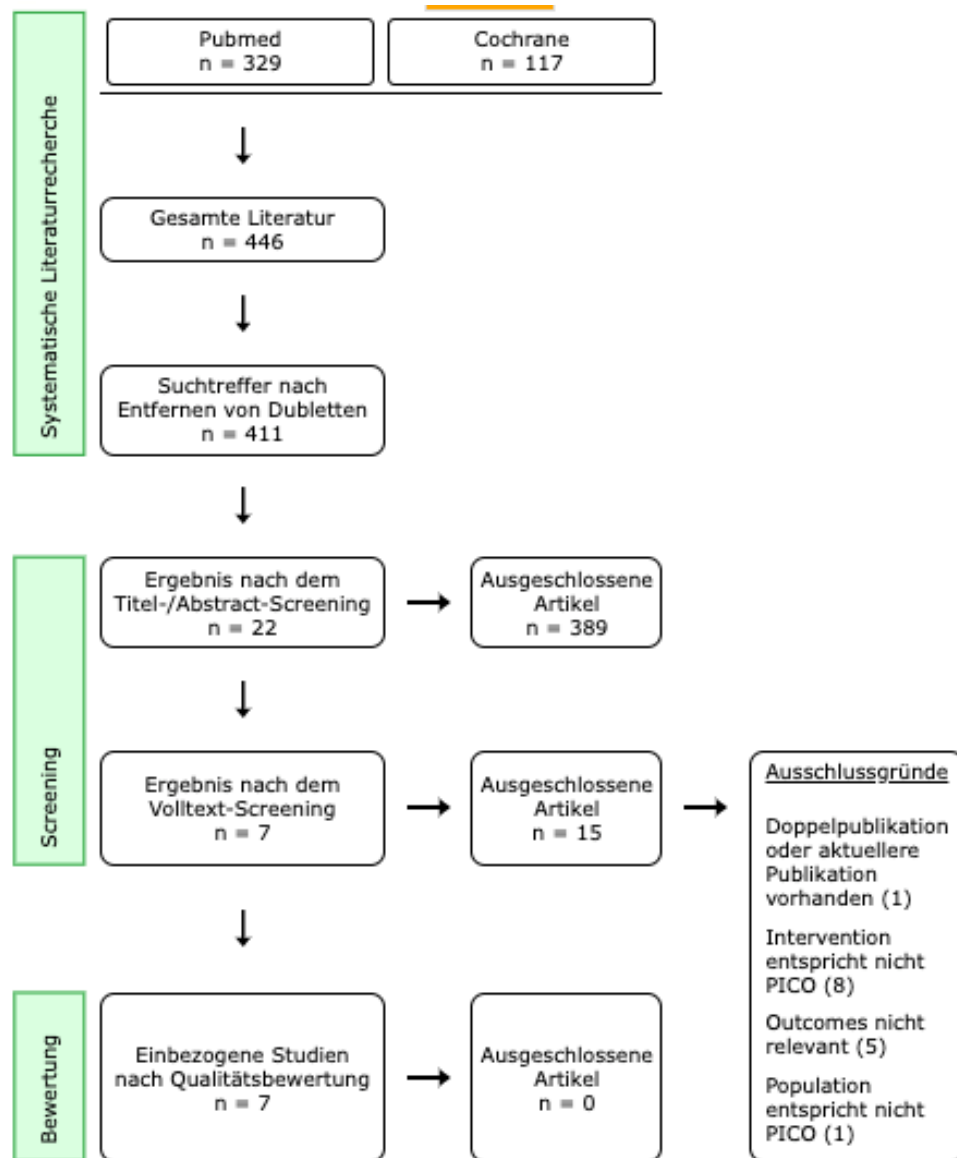
	GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	
Intervention		
#2	Compression stocking*[tiab] OR "Stockings, Compression"[Mesh] OR Stocking, Compression[tiab] OR Stockings, Elastic[tiab] OR Elastic Stocking*[tiab] OR Stocking, Elastic[tiab] OR Lymphatic drainage[tiab] OR "Compression Bandages"[Mesh] OR Bandage, Compression[tiab] OR Bandages, Compression[tiab] OR Elastic Compression Wraps[tiab] OR Compression Wrap, Elastic[tiab] OR Compression Wraps, Elastic[tiab] OR Elastic Compression Wrap[tiab] OR Wrap, Elastic Compression[tiab] OR Wraps, Elastic Compression[tiab] OR Elastic Bandages[tiab] OR Bandage, Elastic[tiab] OR Bandages, Elastic[tiab] OR Elastic Bandage[tiab] OR Compression Bandage[tiab] OR Compression Wraps[tiab] OR Compression Wrap[tiab] OR Wrap, Compression[tiab] OR Wraps, Compression[tiab] OR "Manual Lymphatic Drainage"[Mesh] OR MLD[tiab] OR Drainage, Manual Lymphatic[tiab] OR Lymphatic Drainage, Manual[tiab] OR Manual Lymph Drainage[tiab] OR Drainage, Manual Lymph[tiab] OR Lymph Drainage, Manual[tiab] OR Lymphatic Drainage Massage[tiab] OR Drainage Massage, Lymphatic[tiab] OR Massage, Lymphatic Drainage[tiab] OR physiotherap*[tiab] OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR Modalities, Physical Therapy[tiab] OR Modality, Physical Therapy[tiab] OR Physical Therapy Modality[tiab] OR Physical Therapy Techniques[tiab] OR Physical Therapy Technique[tiab] OR Techniques, Physical Therapy[tiab] OR Group Physiotherapy[tiab] OR Group Physiotherapies[tiab] OR Physiotherapies, Group[tiab] OR Physiotherapy, Group[tiab] OR Physical Therap*[tiab] OR Therapy, Physical[tiab] OR Neurological Physiotherapy[tiab] OR Physiotherapy, Neurological[tiab] OR Neurophysiotherapy[tiab] OR Complex Decongestive Therapy[tiab] OR CDT[tiab] OR "Intermittent Pneumatic Compression Devices"[Mesh] OR Intermittent Pneumatic Compression Devices [tiab] OR Intermittent Pneumatic Compression[tiab] OR Pneumatic Intermittent Impulse Device[tiab] OR Compression Devices, Intermittent Pneumatic[tiab] OR Intermittent Pneumatic Compression Device[tiab] OR Pneumatic Compression Stockings[tiab] OR Pneumatic Hose[tiab] OR Hose, Pneumatic[tiab] OR Pneumatic Compression Hose[tiab] OR Compression Hose, Pneumatic[tiab] OR Hose, Pneumatic Compression[tiab] OR Pneumatic Compression Stocking[tiab] OR Compression Stocking, Pneumatic[tiab] OR Compression Stockings, Pneumatic[tiab] OR Stocking, Pneumatic Compression[tiab] OR Stockings, Pneumatic Compression[tiab] OR intermittent automatic compression[tiab] OR automatic compression[tiab]	237.598
#3	#1 AND #2	500
Filter		
#4	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#5	#3 NOT #4	473
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	422
#9	Publikationszeitraum 2007 - 2023	329

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24

#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	2497
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Stockings, Compression] explode all trees	275
#9	MeSH descriptor: [Manual Lymphatic Drainage] explode all trees	24
#10	MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] explode all trees	30148
#11	MeSH descriptor: [Compression Bandages] explode all trees	485
#12	MeSH descriptor: [Intermittent Pneumatic Compression Devices] explode all trees	157

#13	(Compression stocking* OR "Stockings, Compression" OR Stocking, Compression OR Stockings, Elastic OR Elastic Stocking* OR Stocking, Elastic OR Lymphatic drainage OR "Compression Bandages" OR Bandage, Compression OR Bandages, Compression OR Elastic Compression Wraps OR Compression Wrap, Elastic OR Compression Wraps, Elastic OR Elastic Compression Wrap OR Wrap, Elastic Compression OR Wraps, Elastic Compression OR Elastic Bandages OR Bandage, Elastic OR Bandages, Elastic OR Elastic Bandage OR Compression Bandage OR Compression Wraps OR Compression Wrap OR Wrap, Compression OR Wraps, Compression OR "Manual Lymphatic Drainage" OR MLD OR Drainage, Manual Lymphatic OR Lymphatic Drainage, Manual OR Manual Lymph Drainage OR Drainage, Manual Lymph OR Lymph Drainage, Manual OR Lymphatic Drainage Massage OR Drainage Massage, Lymphatic OR Massage, Lymphatic Drainage OR physiotherap* OR "Physical Therapy Modalities" OR Modalities, Physical Therapy OR Modality, Physical Therapy OR Physical Therapy Modality OR Physical Therapy Techniques OR Physical Therapy Technique OR Techniques, Physical Therapy OR Group Physiotherapy OR Group Physiotherapies OR Physiotherapies, Group OR Physiotherapy, Group OR Physical Therap* OR Therapy, Physical OR Neurological Physiotherapy OR Physiotherapy, Neurological OR Neurophysiotherapy OR Complex Decongestive Therapy OR CDT OR "Intermittent Pneumatic Compression Devices" OR Intermittent Pneumatic Compression Devices OR Intermittent Pneumatic Compression OR Pneumatic Intermittent Impulse Device OR Compression Devices, Intermittent Pneumatic OR Intermittent Pneumatic Compression Device OR Pneumatic Compression Stockings OR Pneumatic Hose OR Hose, Pneumatic OR Pneumatic Compression Hose OR Compression Hose, Pneumatic OR Hose, Pneumatic Compression OR Pneumatic Compression Stocking OR Compression Stocking, Pneumatic OR Compression Stockings, Pneumatic OR Stocking, Pneumatic Compression OR Stockings, Pneumatic Compression OR intermittent automatic compression OR automatic compression):ti,ab,kw	82351
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	100487
#15	#7 AND #14	128
#16	#15 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	2
#17	#15 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	115



PICO 6 - Wundbehandlung

Recherche Pubmed (20.01.2023)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	85.467
Intervention		

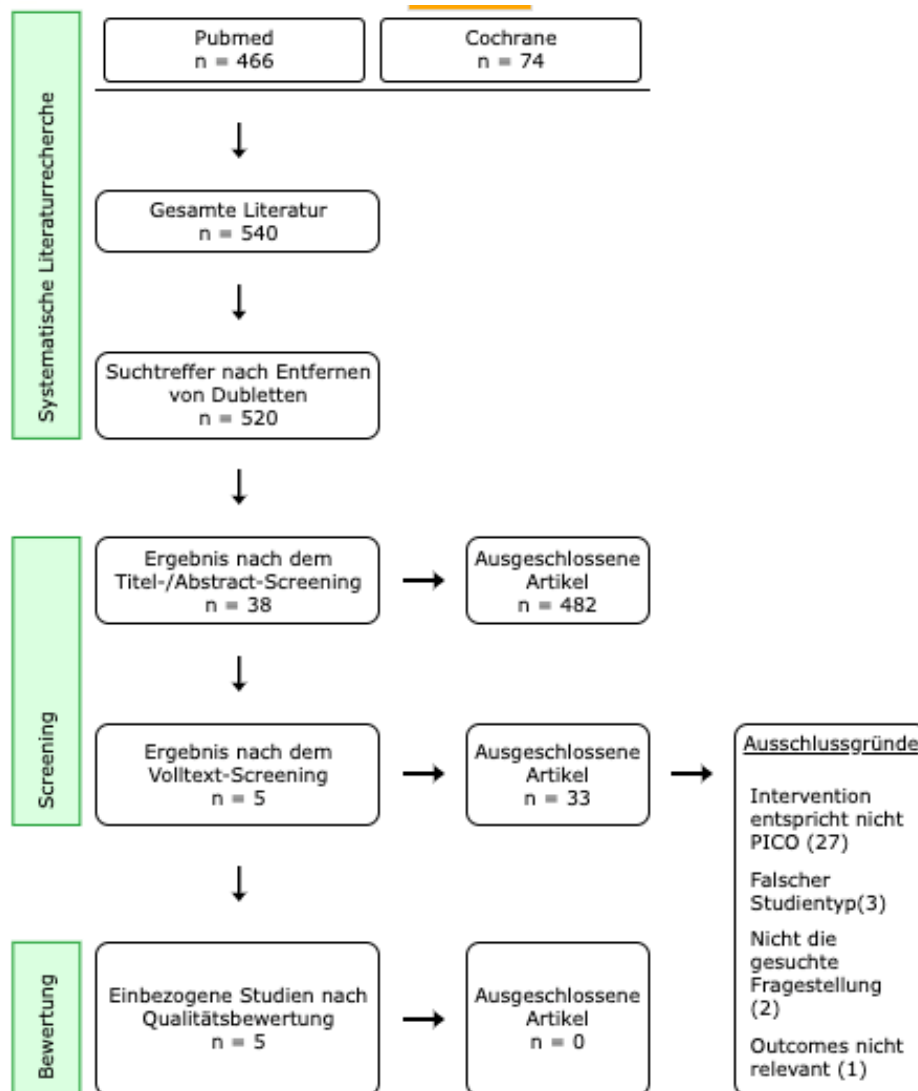
#2	wound treatment*[tiab] OR wound care[tiab] OR wound management[tiab] OR "Wound Closure Techniques"[Mesh] OR Wound Closure Techniques[tiab] OR Closure Technique, Wound[tiab] OR Closure Techniques, Wound[tiab] OR Technique, Wound Closure[tiab] OR Techniques, Wound Closure[tiab] OR Wound Closure Technique[tiab] OR Surgical Closure Techniques[tiab] OR Closure Technique, Surgical[tiab] OR Closure Techniques, Surgical[tiab] OR Surgical Closure Technique[tiab] OR Technique, Surgical Closure[tiab] OR Techniques, Surgical Closure[tiab] OR plaster[tiab] OR patch[tiab] OR bandaid[tiab] OR "Skin Care"[Mesh] OR skin care[tiab] OR care,skin[tiab] OR "Negative-Pressure Wound Therapy"[Mesh] OR Negative-Pressure Wound Therapy[tiab] OR Negative Pressure Wound Therapy[tiab] OR Negative-Pressure Wound Therapies[tiab] OR Therapies, Negative-Pressure Wound[tiab] OR Therapy, Negative-Pressure Wound[tiab] OR Wound Therapies, Negative-Pressure[tiab] OR Wound Therapy, Negative-Pressure[tiab] OR Topical Negative-Pressure Therapy[tiab] OR Negative-Pressure Therapies, Topical[tiab] OR Negative-Pressure Therapy, Topical[tiab] OR Therapies, Topical Negative-Pressure[tiab] OR Therapy, Topical Negative-Pressure[tiab] OR Topical Negative Pressure Therapy[tiab] OR Topical Negative-Pressure Therapies[tiab] OR Negative-Pressure Dressings[tiab] OR Dressing, Negative-Pressure[tiab] OR Dressings, Negative-Pressure[tiab] OR Negative Pressure Dressings[tiab] OR Negative-Pressure Dressing[tiab] OR Vacuum-Assisted Closure[tiab] OR Closure, Vacuum-Assisted[tiab] OR Closures, Vacuum-Assisted[tiab] OR Vacuum Assisted Closure[tiab] OR Vacuum-Assisted Closures[tiab] OR VAC[tiab] OR biosurger*[tiab] OR "Larva"[Mesh] OR larva*[tiab] OR maggot*[tiab] OR tadpole*[tiab] OR biobag*[tiab] OR "Debridement"[Mesh] OR Debridement*[tiab]	358.579
#3	#1 AND #2	838
Filter		
#4	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#5	#3 NOT #4	769
#8	Abstract available, Deutsch und Englisch	646
#9	Publikationszeitraum 2007 - 2023	466

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-	2497

	Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA);ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Wound Closure Techniques] explode all trees	2622
#9	MeSH descriptor: [Skin Care] explode all trees	702
#10	MeSH descriptor: [Negative-Pressure Wound Therapy] explode all trees	268
#11	MeSH descriptor: [Larva] explode all trees	50
#12	MeSH descriptor: [Debridement] explode all trees	671
#13	(wound treatment* OR wound care OR wound management OR Wound Closure Techniques OR Closure Technique, Wound OR Closure Techniques, Wound OR Technique, Wound Closure OR Techniques, Wound Closure OR Wound Closure Technique OR Surgical Closure Techniques OR Closure Technique, Surgical OR Closure Techniques, Surgical OR Surgical Closure Technique OR Technique, Surgical Closure OR Techniques, Surgical Closure OR plaster OR patch OR bandaid OR skin care OR care,skin OR Negative-Pressure Wound Therapy OR Negative Pressure Wound Therapy OR Negative-Pressure Wound Therapies OR Therapies, Negative-Pressure Wound OR Therapy, Negative-Pressure Wound OR Wound Therapies, Negative-Pressure OR Wound Therapy, Negative-Pressure OR Topical Negative-Pressure Therapy OR Negative-Pressure Therapies, Topical OR Negative-Pressure Therapy, Topical OR	41576

	Therapies, Topical Negative-Pressure OR Therapy, Topical Negative-Pressure OR Topical Negative Pressure Therapy OR Topical Negative-Pressure Therapies OR Negative-Pressure Dressings OR Dressing, Negative-Pressure OR Dressings, Negative-Pressure OR Negative Pressure Dressings OR Negative-Pressure Dressing OR Vacuum-Assisted Closure OR Closure, Vacuum-Assisted OR Closures, Vacuum-Assisted OR Vacuum Assisted Closure OR Vacuum-Assisted Closures OR VAC OR biosurger* OR larva* OR maggot* OR tadpole* OR biobag* OR Debridement*):ti,ab,kw	
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	43274
#15	#7 AND #14	85
#16	#15 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	0
#17	#15 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	74



PICO 7 - Elektrosklerotherapie / Embolisation

Recherche Pubmed (20.01.2023)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR	85.467

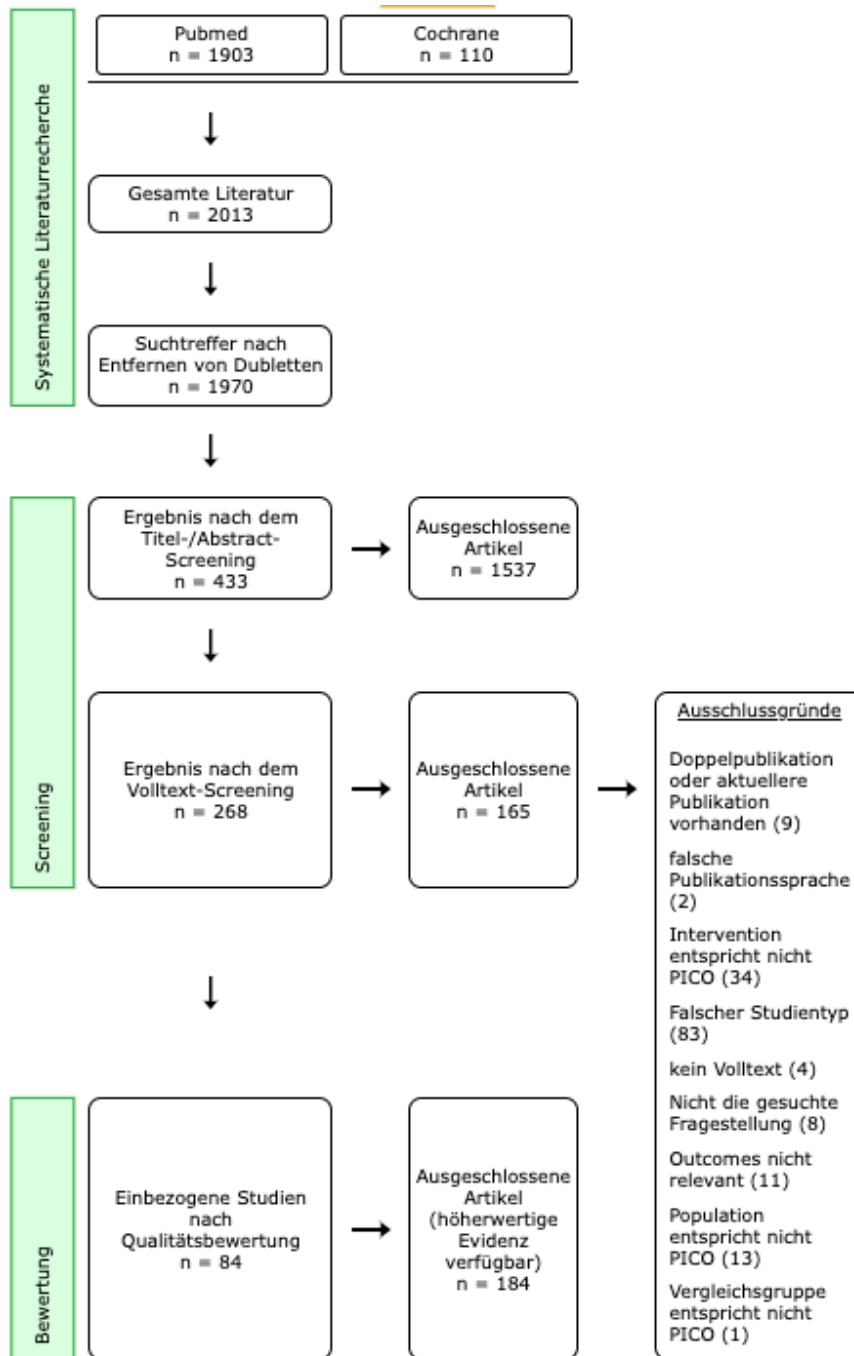
	Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR “generalized lymphatic anomaly”[tiab] OR GLA[tiab] OR “central conducting lymphatic anomaly”[tiab] OR CCLA[tiab]	
Intervention		
#2	Sclerotherapy[Mesh] OR Sclerotherap*[tiab] OR Electrosclerotherap*[tiab] OR Embolization, Therapeutic[Mesh] OR Embolotherapy[tiab] OR Embolotherapies[tiab] OR Therapeutic Embolization[tiab] OR Embolizations, Therapeutic[tiab] OR Therapeutic Embolizations[tiab] OR embolizat*[tiab] OR embolisat*[tiab]	92.081
#3	#1 AND #2	12.183
Outcomes		
#4	Quality of Life[Mesh] OR Quality of Life[tiab] OR Life Quality[tiab] OR Health-Related Quality Of Life[tiab] OR Health Related Quality Of Life[tiab] OR HRQOL[tiab]	420.407
#5	clinical improve*[tiab] OR score[tiab] OR scoring[tiab] OR scale[tiab]	1.592.542
#6	volume reduc*[tiab] OR volume shrink*[tiab] OR size reduc*[tiab] OR size shrink*[tiab]	15.461
#7	adverse effects [Subheading] OR adverse event*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR side effect*[tiab]	2.876.914
#8	Health Care Economics and Organizations[Mesh] OR Health Care Economics and Organizations[tiab] OR Healthcare Economics and Organizations[tiab] OR Health Care Economics[tiab] OR Care Economic, Health[tiab] OR Economic, Health Care[tiab] OR Economics, Health Care[tiab] OR Health Care Economic[tiab] OR Healthcare Economics[tiab] OR Economic, Healthcare[tiab] OR Healthcare Economic[tiab] OR Health Economics[tiab] OR Economic, Health[tiab] OR Health Economic[tiab] OR hospitalisation rate[tiab] OR hospitalization rate[tiab] OR "Length of Stay"[Mesh] OR Length of Stay[tiab] OR Stay Length[tiab] OR Stay Lengths[tiab] OR Hospital Stay[tiab] OR Hospital Stays[tiab] OR Stay, Hospital[tiab] OR Stays, Hospital[tiab] OR "Return to Work"[Mesh] OR "Return to Work"[tiab] OR Work, Return to[tiab] OR Back-to-Work[tiab] OR Return-to-Work[tiab] OR Back to Work[tiab] OR Work, Back to[tiab]	1.870.193

#9	Costs and Cost Analysis[Mesh] OR Costs and Cost Analysis[tiab] OR Costs, Cost Analysis[tiab] OR Cost, Cost Analysis[tiab] OR Costs and Cost Analyses[tiab] OR Cost*[tiab] OR Cost Analysis[tiab] OR Analysis, Cost[tiab] OR Analyses, Cost[tiab] OR Cost Analyses[tiab] OR Cost Measure*[tiab] OR Measure, Cost[tiab] OR Measures, Cost[tiab] OR Cost-Minimization Analysis[tiab] OR Analyses, Cost-Minimization[tiab] OR Analysis, Cost-Minimization[tiab] OR Cost Minimization Analysis[tiab] OR Cost-Minimization Analyses[tiab] OR Pricing[tiab] OR Affordabilit*[tiab] OR Cost Comparison*[tiab] OR Comparison, Cost[tiab] OR Comparisons, Cost[tiab] OR "Health Expenditures"[Mesh] OR Health Expenditure*[tiab] OR Expenditure, Health[tiab] OR Expenditures, Health[tiab] OR Expenditures, Direct[tiab] OR Direct Expenditure*[tiab] OR Expenditure, Direct[tiab] OR Expenditures, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenditure, Out-of-Pocket[tiab] OR Out-of-Pocket Expenditure*[tiab] OR Out-of-Pocket Cost[tiab] OR Cost, Out-of-Pocket[tiab] OR Costs, Out-of-Pocket[tiab] OR Out of Pocket Cost[tiab] OR Out-of-Pocket Expense[tiab] OR Expense, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenses, Out-of-Pocket[tiab] OR Out of Pocket Expense[tiab] OR Out-of-Pocket Payments[tiab] OR Out of Pocket Payments[tiab] OR Out-of-Pocket Expenditures[tiab] OR Expenditure, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenditures, Out-of-Pocket[tiab] OR Out of Pocket Expenditure*[tiab] OR Out-of-Pocket Expenses[tiab] OR Out of Pocket Expenses[tiab] OR Out-of-Pocket Costs[tiab] OR Out of Pocket Costs[tiab] OR Out-of-Pocket Spending[tiab] OR Out of Pocket Spending[tiab] OR Spending, Out-of-Pocket[tiab] OR Out Of Pocket Expenditure[tiab] OR Out-of-Pocket Payment[tiab] OR Out of Pocket Payment[tiab] OR Payment, Out-of-Pocket[tiab] OR Payments, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenditure*[tiab] OR Expenditures, Indirect[tiab] OR Expenditure, Indirect[tiab] OR Indirect Expenditure*[tiab] OR effort[tiab]	1.065.135
#10	Esthetics[Mesh] OR "Esthetics"[tiab] OR "aesthetics"[tiab] OR "Beauty"[Mesh] OR Beauty[tiab] OR "Cosmetics"[Mesh] OR "Cosmetic"[tiab] OR Cosmesis[tiab]	108.766
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6.803.451
#12	#3 AND #11	3.086
Filter		
#13	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#14	#12 NOT #13	3.069
#15	Abstract available, Deutsch und Englisch	2.582
#16	Publikationszeitraum 2007 - 2023	1.903

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations"	2497

	OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Sclerotherapy] explode all trees	510
#9	MeSH descriptor: [Embolization, Therapeutic] explode all trees	869
#10	(Sclerotherapy OR Sclerotherap* OR Electrosclerotherap* OR Embolization, Therapeutic OR Embolotherapy OR Embolotherapies OR Therapeutic Embolization OR Embolizations, Therapeutic OR Therapeutic Embolizations OR embolizat* OR embolisat*):ti,ab,kw	4430
#11	#8 OR #9 OR #10	4783
#12	#7 AND #11	131
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	3
#14	#12 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	107



Recherche Pubmed (20.01.2023)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevii[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR	85.467

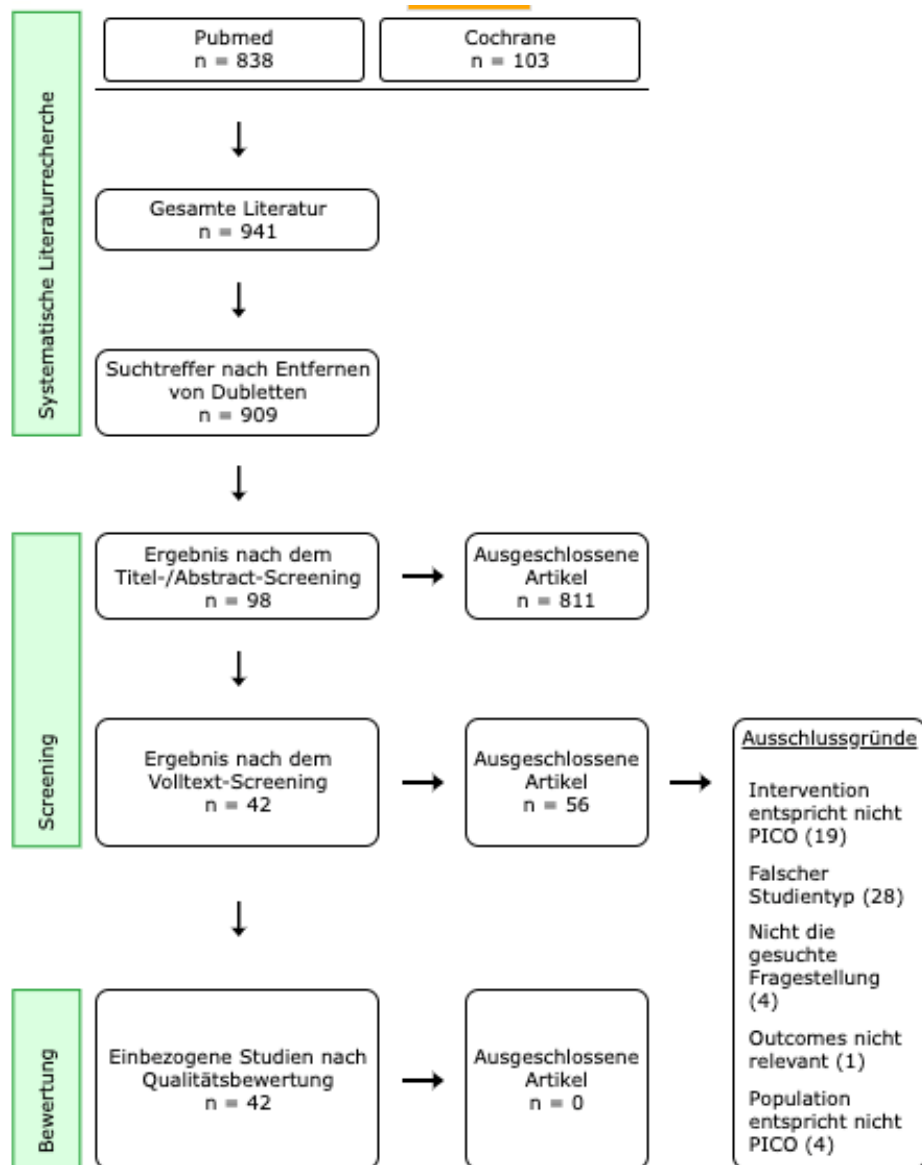
	Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	
Intervention		
#2	resect*[tiab] OR open surgery[tiab] OR hybrid[tiab]	630.011
#3	#1 AND #2	5.448
Outcome		
#4	Quality of Life[Mesh] OR Quality of Life[tiab] OR Life Quality[tiab] OR Health-Related Quality Of Life[tiab] OR Health Related Quality Of Life[tiab] OR HRQOL[tiab]	420.407
#5	clinical improve*[tiab] OR score[tiab] OR scoring[tiab] OR scale[tiab]	1.592.542
#6	volume reduc*[tiab] OR volume shrink*[tiab] OR size reduc*[tiab] OR size shrink*[tiab]	15.461
#7	adverse effects [Subheading] OR adverse event*[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR side effect*[tiab]	2.876.914
#8	Health Care Economics and Organizations[Mesh] OR Health Care Economics and Organizations[tiab] OR Healthcare Economics and Organizations[tiab] OR Health Care Economics[tiab] OR Care Economic, Health[tiab] OR Economic, Health Care[tiab] OR Economics, Health Care[tiab] OR Health Care Economic[tiab] OR Healthcare Economics[tiab] OR Economic, Healthcare[tiab] OR Healthcare Economic[tiab] OR Health Economics[tiab] OR Economic, Health[tiab] OR Health Economic[tiab] OR hospitalisation rate[tiab] OR hospitalization rate[tiab] OR "Length of Stay"[Mesh] OR Length of Stay[tiab] OR Stay Length[tiab] OR Stay Lengths[tiab] OR Hospital Stay[tiab] OR Hospital Stays[tiab] OR Stay, Hospital[tiab] OR Stays, Hospital[tiab] OR "Return to Work"[Mesh] OR "Return to Work"[tiab] OR Work, Return to[tiab] OR Back-to-Work[tiab] OR Return-to-Work[tiab] OR Back to Work[tiab] OR Work, Back to[tiab]	1.870.193
#9	Costs and Cost Analysis[Mesh] OR Costs and Cost Analysis[tiab] OR Costs, Cost Analysis[tiab] OR Cost, Cost Analysis[tiab] OR Costs and Cost Analyses[tiab] OR Cost*[tiab] OR Cost Analysis[tiab] OR Analysis, Cost[tiab] OR Analyses, Cost[tiab] OR Cost Analyses[tiab] OR Cost Measure*[tiab] OR Measure, Cost[tiab] OR Measures, Cost[tiab] OR Cost-Minimization Analysis[tiab] OR Analyses, Cost-Minimization[tiab] OR Analysis, Cost-Minimization[tiab] OR Cost Minimization Analysis[tiab] OR Cost-Minimization Analyses[tiab] OR Pricing[tiab] OR Affordabilit*[tiab] OR Cost Comparison*[tiab] OR Comparison, Cost[tiab] OR Comparisons, Cost[tiab] OR "Health Expenditures"[Mesh] OR Health Expenditure*[tiab] OR Expenditure, Health[tiab] OR Expenditures, Health[tiab] OR Expenditures, Direct[tiab] OR Direct Expenditure*[tiab] OR Expenditure, Direct[tiab] OR Expenditures, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenditure, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenditures, Out of Pocket[tiab] OR Out-of-Pocket Expenditure*[tiab] OR Out-of-Pocket Cost[tiab] OR Cost, Out-of-Pocket[tiab] OR Costs, Out-of-Pocket[tiab] OR Out of Pocket Cost[tiab] OR Out-of-Pocket Expense[tiab] OR Expense, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenses, Out-of-Pocket[tiab] OR Out of Pocket Expense[tiab] OR Out-of-Pocket Payments[tiab] OR Out of Pocket Payments[tiab] OR Out-of-Pocket Expenditures[tiab] OR Expenditure, Out-of Pocket[tiab] OR Expenditures, Out-of Pocket[tiab] OR Out of Pocket Expenditure*[tiab] OR Out-of-Pocket Expenses[tiab] OR Out of Pocket Expenses[tiab] OR Out-of-Pocket Costs[tiab] OR Out of Pocket Costs[tiab] OR Out-of-	1.065.135

	Pocket Spending[tiab] OR Out of Pocket Spending[tiab] OR Spending, Out-of-Pocket[tiab] OR Out Of Pocket Expenditure[tiab] OR Out-of-Pocket Payment[tiab] OR Out of Pocket Payment[tiab] OR Payment, Out-of-Pocket[tiab] OR Payments, Out-of-Pocket[tiab] OR Expenditure*[tiab] OR Expenditures, Indirect[tiab] OR Expenditure, Indirect[tiab] OR Indirect Expenditure*[tiab] OR effort[tiab]	
#10	Esthetics[Mesh] OR "Esthetics"[tiab] OR "aesthetics"[tiab] OR "Beauty"[Mesh] OR Beauty[tiab] OR "Cosmetics"[Mesh] OR "Cosmetic"[tiab] OR Cosmesis	108.766
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6.803.451
#12	#3 AND #11	1.184
Filter		
#13	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#14	#12 NOT #13	1.179
#15	Abstract available, Deutsch und Englisch	1.080
#16	Publikationszeitraum 2007 - 2023	838

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-	2497

	Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	(resect* OR open surgery OR hybrid):ti,ab,kw	56895
#9	#7 AND #8	118
#10	#9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	3
#11	#9 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	103



PICO 9 - Diagnostik

Recherche Pubmed (20.01.2023)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR	85.467

	GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	
Intervention		
#2	Ultrasonography[Mesh] OR "Ultrasonography"[tiab] OR Diagnostic Ultrasound[tiab] OR Diagnostic Ultrasounds[tiab] OR Ultrasound, Diagnostic[tiab] OR Ultrasounds, Diagnostic[tiab] OR Ultrasound Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasound[tiab] OR Imagings, Ultrasound[tiab] OR Echotomography[tiab] OR Ultrasonic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonic[tiab] OR Sonography, Medical[tiab] OR Medical Sonography[tiab] OR Ultrasonographic Imaging[tiab] OR Imaging, Ultrasonographic[tiab] OR Imagings, Ultrasonographic[tiab] OR Ultrasonographic Imagings[tiab] OR Echography[tiab] OR Diagnosis, Ultrasonic[tiab] OR Diagnoses, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Diagnos*[tiab] OR Echotomography, Computer[tiab] OR Computer Echotomography[tiab] OR Tomography, Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonic Tomography[tiab]	580.869
#3	"Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[tiab] OR Imaging, Magnetic Resonance[tiab] OR NMR Imaging[tiab] OR Imaging, NMR[tiab] OR Zeugmatography[tiab] OR MR Tomography[tiab] OR NMR Tomography[tiab] OR Tomography, NMR[tiab] OR Nuclear Magnetic Resonance*[tiab] OR Steady-State Free Precession MRI[tiab] OR Steady State Free Precession MRI[tiab] OR Tomography, MR[tiab] OR Imaging, Chemical Shift[tiab] OR Chemical Shift Imagings[tiab] OR Imagings, Chemical Shift[tiab] OR Shift Imaging, Chemical[tiab] OR Shift Imagings, Chemical[tiab] OR Chemical Shift Imaging[tiab] OR Magnetic Resonance Image[tiab] OR Image, Magnetic Resonance[tiab] OR Magnetic Resonance Images[tiab] OR Resonance Image, Magnetic[tiab] OR Magnetization Transfer Contrast Imaging[tiab] OR MRI Scan*[tiab] OR Scan, MRI[tiab] OR Scans, MRI[tiab] OR Tomography, Proton Spin[tiab] OR Proton Spin Tomography[tiab] OR fMRI[tiab] OR MRI, Functional[tiab] OR Functional MRI*[tiab] OR MRIs, Functional[tiab] OR Functional Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR Magnetic Resonance Imaging, Functional[tiab] OR Spin Echo Imaging[tiab] OR Echo Imaging, Spin[tiab] OR Echo Imagings, Spin[tiab] OR Imaging, Spin Echo[tiab] OR Imagings, Spin Echo[tiab] OR Spin Echo Imagings[tiab]	701.362
#4	Genetic Testing[Mesh] OR "Genetic Testing"[tiab] OR genetic analys*[tiab] OR Testing, Genetic[tiab] OR Testing, Genetic Predisposition[tiab] OR Predisposition Testing, Genetic[tiab] OR Predictive Testing, Genetic[tiab] OR Genetic Predictive Testing[tiab] OR Testing, Genetic Predictive[tiab] OR Predictive Genetic Testing[tiab] OR Genetic Testing, Predictive[tiab] OR Testing, Predictive Genetic[tiab] OR Genetic Predisposition Testing[tiab] OR Genetic Screening[tiab] OR Genetic Screenings[tiab] OR Screening, Genetic[tiab] OR Screenings, Genetic[tiab]	121.358
#5	"Tomography, X-Ray"[Mesh] OR Tomography, X-Ray[tiab] OR Tomography, Radiographic[tiab] OR Tomography, Transmission[tiab] OR Tomography, X Ray[tiab] OR Zonography[tiab] OR Transmission Tomography[tiab] OR X Ray Tomography[tiab] OR X-Ray Tomography[tiab] OR Xray Tomography[tiab] OR Radiographic Tomography[tiab] OR Tomography, Xray[tiab] OR x-ray[tiab]	863.915

#6	Tomography, X-Ray Computed [Mesh] OR Tomography, X-Ray Computed[tiab] OR CT[tiab] OR X-Ray Computed Tomography[tiab] OR X-Ray Computer Assisted Tomography[tiab] OR X Ray Computer Assisted Tomography[tiab] OR Computerized Tomography, X-Ray[tiab] OR X-Ray Computerized Tomography[tiab] OR CT X Ray[tiab] OR CT X Rays[tiab] OR X Ray, CT[tiab] OR X Rays, CT[tiab] OR Tomodensitometry[tiab] OR Tomography, X Ray Computed[tiab] OR X Ray Tomography, Computed[tiab] OR X-Ray Tomography, Computed[tiab] OR Computed X-Ray Tomography[tiab] OR Tomographies, Computed X-Ray[tiab] OR Tomography, Computed X-Ray[tiab] OR Tomography, Xray Computed[tiab] OR Computed Tomography, Xray[tiab] OR Xray Computed Tomography[tiab] OR CAT Scan, X Ray[tiab] OR CAT Scan, X-Ray[tiab] OR CAT Scans, X-Ray[tiab] OR Scan, X-Ray CAT[tiab] OR Scans, X-Ray CAT[tiab] OR X-Ray CAT Scan[tiab] OR X-Ray CAT Scans[tiab] OR Tomography, Transmission Computed[tiab] OR Computed Tomography, Transmission[tiab] OR Transmission Computed Tomography[tiab] OR CT Scan, X-Ray[tiab] OR CT Scan, X Ray[tiab] OR CT Scans, X-Ray[tiab] OR Scan, X-Ray CT[tiab] OR Scans, X-Ray CT[tiab] OR X-Ray CT Scan[tiab] OR X-Ray CT Scans[tiab] OR Tomography, X-Ray Computerized[tiab] OR Tomography, X Ray Computerized[tiab] OR Computed Tomography, X-Ray[tiab] OR Computed Tomography, X Ray[tiab] OR X Ray Computerized Tomography[tiab] OR Computed X Ray Tomography[tiab] OR Tomography, X-Ray Computer Assisted[tiab] OR Tomography, X Ray Computer Assisted[tiab] OR Computerized Tomography, X Ray[tiab] OR Cine-CT[tiab] OR Cine CT[tiab] OR Electron Beam Computed Tomography[tiab] OR Electron Beam Tomography[tiab] OR Beam Tomography, Electron[tiab] OR Tomography, Electron Beam[tiab] OR Tomography, X-Ray Computerized Axial[tiab] OR Tomography, X Ray Computerized Axial[tiab] OR X-Ray Computerized Axial Tomography[tiab] OR X Ray Computerized Axial Tomography[tiab]	702.155
#7	"Angiography" [Mesh] OR Angiograph*[tiab] OR Angiogram*[tiab] OR Arteriograph*[tiab] OR digital subtraction angiography[tiab]	376.611
#8	"Phlebography" [Mesh] OR Phlebograph*[tiab] OR Venograph*[tiab]	18.904
#9	"Lymphography" [Mesh] OR Lymphograph*[tiab] OR Lymphangiograph*[tiab]	8.789
#10	"Radionuclide Imaging" [Mesh] OR Radionuclide Imaging[tiab] OR Imaging, Radionuclide[tiab] OR Radioisotope Scanning[tiab] OR Scintigraph*[tiab] OR Gamma Camera Imaging[tiab] OR Imaging, Gamma Camera[tiab] OR Scanning, Radioisotope[tiab] OR Scintiphotograph*[tiab]	250.817
#11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2.602.924
#12	#1 AND #11	35.249
	Outcomes	
#13	diagnostic accuracy[tiab] OR "Sensitivity and Specificity" [Mesh] OR Specificity and Sensitivity[tiab] OR Sensitivity[tiab] OR Specificity[tiab] OR "Predictive Value of Tests" [Mesh] OR Predictive Value Of Test[tiab] OR Predictive Values Of Tests[tiab] OR Negative Predictive Value[tiab] OR Negative Predictive Values[tiab] OR Predictive Value, Negative[tiab] OR Positive Predictive Value[tiab] OR Positive Predictive Values[tiab] OR Predictive Value, Positive[tiab]	1.681.311
#14	#12 AND #13	1.767
	Filter	

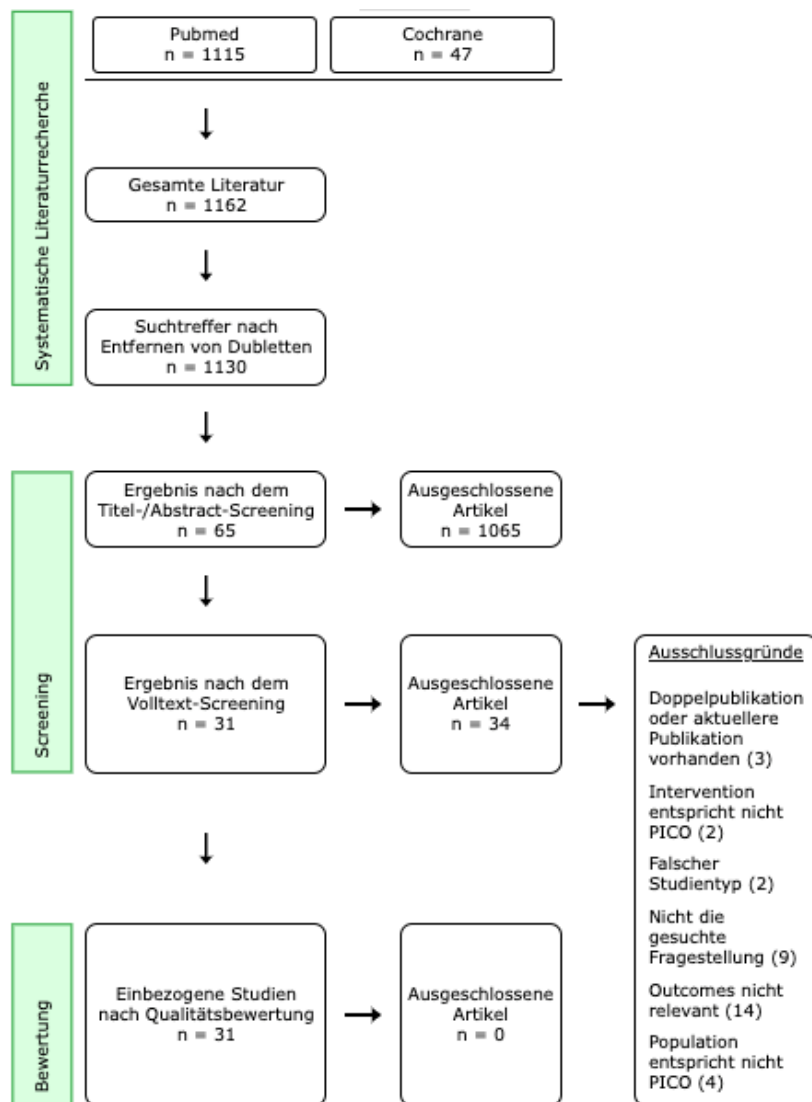
#15	animals [mh] NOT humans [mh]	5.083.170
#16	#14 NOT #15	1.752
#17	Abstract available, Deutsch und Englisch	1.536
#18	Publikationszeitraum 2007 - 2023	1.115

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0
#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb	2497

	nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	14985
#9	(Ultrasonography OR Diagnostic Ultrasound OR Diagnostic Ultrasounds OR Ultrasound, Diagnostic OR Ultrasounds, Diagnostic OR Ultrasound Imaging OR Imaging, Ultrasound OR Imagings, Ultrasound OR Echotomography OR Ultrasonic Imaging OR Imaging, Ultrasonic OR Sonography, Medical OR Medical Sonography OR Ultrasonographic Imaging OR Imaging, Ultrasonographic OR Imagings, Ultrasonographic OR Ultrasonographic Imagings OR Echography OR Diagnosis, Ultrasonic OR Diagnoses, Ultrasonic OR Ultrasonic Diagnos* OR Echotomography, Computer OR Computer Echotomography OR Tomography, Ultrasonic OR Ultrasonic Tomography):ti,ab,kw	27654
#10	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees	9044
#11	(Magnetic Resonance Imaging OR Imaging, Magnetic Resonance OR NMR Imaging OR Imaging, NMR OR Zeugmatography OR MR Tomography OR NMR Tomography OR Tomography, NMR OR Steady-State Free Precession MRI OR Steady State Free Precession MRI OR Tomography, MR OR Imaging, Chemical Shift OR Chemical Shift Imagings OR Imagings, Chemical Shift OR Shift Imaging, Chemical OR Shift Imagings, Chemical OR Chemical Shift Imaging OR Magnetic Resonance Image OR Image, Magnetic Resonance OR Magnetic Resonance Images OR Resonance Image, Magnetic OR Magnetization Transfer Contrast Imaging OR MRI Scan* OR Scan, MRI OR Scans, MRI OR Tomography, Proton Spin OR Proton Spin Tomography OR fMRI OR MRI, Functional OR Functional MRI* OR MRIs, Functional OR Functional Magnetic Resonance Imaging OR Magnetic Resonance Imaging, Functional OR Spin Echo Imaging OR Echo Imaging, Spin OR Echo Imagings, Spin OR Imaging, Spin Echo OR Imagings, Spin Echo OR Spin Echo Imagings OR Nuclear Magnetic Resonance):ti,ab,kw	36794
#12	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	541
#13	(Genetic Testing OR genetic analys* OR Testing, Genetic OR Testing, Genetic Predisposition OR Predisposition Testing, Genetic OR Predictive Testing, Genetic OR Genetic Predictive Testing OR Testing, Genetic Predictive OR Predictive Genetic Testing OR Genetic Testing, Predictive OR Testing, Predictive Genetic OR Genetic Predisposition Testing OR Genetic Screening OR Genetic Screenings OR Screening, Genetic OR Screenings, Genetic):ti,ab,kw	15599
#14	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray] explode all trees	5655
#15	(Tomography, X-Ray OR Tomography, Radiographic OR Tomography, Transmission OR Tomography, X Ray OR Zonography OR Transmission Tomography OR X Ray Tomography OR X-Ray Tomography OR Xray Tomography OR Radiographic Tomography OR Tomography, Xray OR x-ray):ti,ab,kw	22322
#16	MeSH descriptor: [Tomography, X-Ray Computed] explode all trees	5645
#17	(Tomography, X-Ray Computed OR CT OR X-Ray Computed Tomography OR X-Ray Computer Assisted Tomography OR X Ray Computer Assisted Tomography OR Computerized Tomography, X-Ray OR X-Ray Computerized Tomography OR CT X Ray OR CT X Rays OR X Ray, CT OR X Rays, CT OR Tomodensitometry OR Tomography, X Ray Computed OR X Ray Tomography, Computed OR X-Ray Tomography, Computed OR Computed X-Ray Tomography OR Tomographies, Computed X-Ray OR Tomography, Computed X-Ray OR Tomography, Xray Computed OR	84461

	Computed Tomography, Xray OR Xray Computed Tomography OR CAT Scan, X Ray OR CAT Scan, X-Ray OR CAT Scans, X-Ray OR Scan, X-Ray CAT OR Scans, X-Ray CAT OR X-Ray CAT Scan OR X-Ray CAT Scans OR Tomography, Transmission Computed OR Computed Tomography, Transmission OR Transmission Computed Tomography OR CT Scan, X-Ray OR CT Scan, X Ray OR CT Scans, X-Ray OR Scan, X-Ray CT OR Scans, X-Ray CT OR X-Ray CT Scan OR X-Ray CT Scans OR Tomography, X-Ray Computerized OR Tomography, X Ray Computerized OR Computed Tomography, X-Ray OR Computed Tomography, X Ray OR X Ray Computerized Tomography OR Computed X Ray Tomography OR Tomography, X-Ray Computer Assisted OR Tomography, X Ray Computer Assisted OR Computerized Tomography, X Ray OR Cine-CT OR Cine CT OR Electron Beam Computed Tomography OR Electron Beam Tomography OR Beam Tomography, Electron OR Tomography, Electron Beam OR Tomography, X-Ray Computerized Axial OR Tomography, X Ray Computerized Axial OR X-Ray Computerized Axial Tomography OR X Ray Computerized Axial Tomography):ti,ab,kw	
#18	MeSH descriptor: [Angiography] explode all trees	7666
#19	(Angiograph* OR Angiogram* OR Arteriograph* OR digital subtraction angiography):ti,ab,kw	21596
#20	MeSH descriptor: [Phlebography] explode all trees	336
#21	(Phlebograph* OR Venograph*):ti,ab,kw	1244
#22	MeSH descriptor: [Lymphography] explode all trees	19
#23	(Lymphograph* OR Lymphangiograph*):ti,ab,kw	84
#24	MeSH descriptor: [Radionuclide Imaging] explode all trees	4844
#25	(Radionuclide Imaging OR Imaging, Radionuclide OR Radioisotope Scanning OR Scintigraph* OR Gamma Camera Imaging OR Imaging, Gamma Camera OR Scanning, Radioisotope OR Scintiphotograph*):ti,ab,kw	4292
#26	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	190291
#27	#7 AND #26	561
#28	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	16238
#29	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	7381
#30	(diagnostic accuracy OR Sensitivity and Specificity OR Specificity and Sensitivity OR Sensitivity OR Specificity OR Predictive Value Of Test OR Predictive Values Of Tests OR Negative Predictive Value OR Negative Predictive Values OR Predictive Value, Negative OR Positive Predictive Value OR Positive Predictive Values OR Predictive Value, Positive):ti,ab,kw	79819
#31	#28 OR #29 OR #30	83657
#32	#27 AND #31	59
#33	#32 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	1
#34	#32 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	46



PICO 10 Psychosoziale Edukation/Therapie

Recherche Pubmed (20.01.2023)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
Population		
#1	"Vascular Malformations"[Mesh] OR Vascular Malformation*[tiab] OR Malformation, Vascular[tiab] OR Malformations, Vascular[tiab] OR "Arteriovenous Malformations"[Mesh] OR Arteriovenous Malformation*[tiab] OR Malformation, Arteriovenous[tiab] OR Malformations, Arteriovenous[tiab] OR Venous Malformation*[tiab] OR "Lymphatic Abnormalities"[Mesh] OR Lymphatic Abnormalit*[tiab] OR Abnormalities, Lymphatic[tiab] OR Abnormality, Lymphatic[tiab] OR Fast-flow malformation*[tiab] OR Fast flow malformation*[tiab] OR Slow-flow malformation*[tiab] OR Slow flow malformation*[tiab] OR high flow malformation[tiab] OR high-flow malformation*[tiab] OR low flow malformation*[tiab] OR low-flow malformation*[tiab] OR microcystic malformation*[tiab] OR macrocystic malformation*[tiab] OR mixed vascular malformation*[tiab] OR Klippel-Trenaunay-Syndrom[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angioosteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angioosteohypertrophy[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathy[tiab] OR Angiopathies, Congenital Dysplastic[tiab] OR Angiopathy, Congenital Dysplastic[tiab] OR Congenital Dysplastic Angiopathies[tiab] OR Dysplastic Angiopathies, Congenital[tiab] OR Dysplastic Angiopathy, Congenital[tiab] OR Klippel Trenaunay Syndrome[tiab] OR Syndrome, Klippel Trenaunay[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndrome[tiab] OR Klippel-Trenaunay Syndromes[tiab] OR Syndrome, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Syndromes, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio Osteohypertrophy Syndrome[tiab] OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes[tiab] OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy[tiab] OR Klippel-Trenaunay Disease[tiab] OR Disease, Klippel-Trenaunay[tiab] OR Klippel Trenaunay Disease[tiab] OR FP Weber Syndrome[tiab] OR F.P. Weber Syndrome[tiab] OR F P Weber syndrome[tiab] OR FP Weber-syndrome[tiab] OR Parkes Weber Syndrome[tiab] OR Parkes-Weber-Syndrome[tiab] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi [Supplementary Concept] OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi[tiab] OR Clove syndrome[tiab] OR Cloves Syndrome[tiab] OR CLOVES-Syndrome[tiab] OR CLOVE-Syndrome[tiab] OR PROS Syndrome[tiab] OR PIK3CA-related overgrowth syndrome[tiab] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR Elephant Man Disease[tiab] OR Proteus-Like Syndrome[tiab] OR Proteus Like Syndrome[tiab] OR Syndrome, Proteus-Like[tiab] OR Proteus Syndrome[tiab] OR Proteus-Syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma syndrome[tiab] OR PTEN-Hamartoma-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumor syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma tumour syndrome[tiab] OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome[tiab] OR PTEN Hamartoma soft tissue[tiab] OR cystic lymphangioma[Mesh] OR cystic lymphangioma[tiab] OR lymphangioma circumscriptum[tiab] OR kaposiform lymphangiomatosis[tiab] OR lymphangioma children[tiab] OR Bockenheimer Syndrome[tiab] OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" [Supplementary Concept] OR blue rubber bleb nexus syndrome[tiab] OR combined capillary venous	85.467

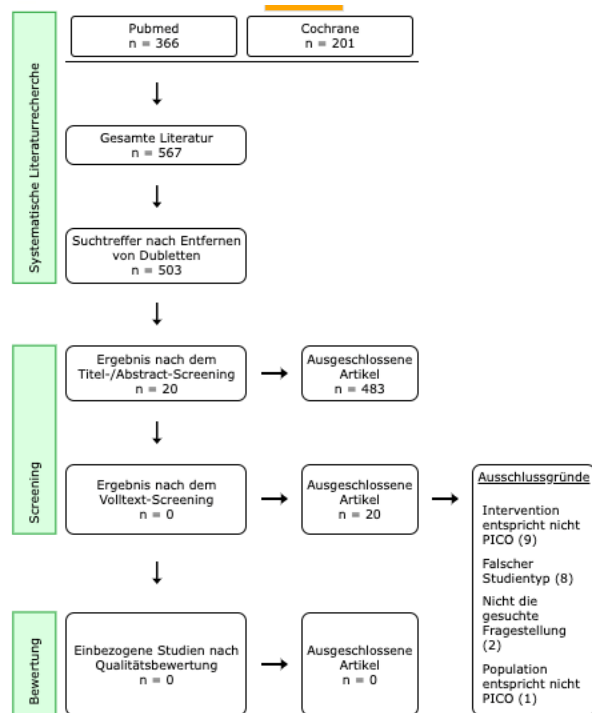
	malformation[tiab] OR "PHOST"[tiab] OR "SOLAMEN"[tiab] OR complex lymphatic anomalies[tiab] OR CLA[tiab] OR "Gorham-Stout-Disease"[tiab] OR Gorham Stout Disease[tiab] OR GSD[tiab] OR "generalized lymphatic anomaly"[tiab] OR GLA[tiab] OR "central conducting lymphatic anomaly"[tiab] OR CCLA[tiab]	
Intervention		
#2	Patient Education as Topic[Mesh] OR Education, Patient[tiab] OR Patient Education[tiab] OR Education of Patients[tiab] OR patient education[tiab] OR "Empowerment"[Mesh] OR empowerment[tiab] OR "Self Care"[Mesh] OR Self care[tiab] OR Care, Self[tiab] OR Self-care[tiab] OR "Self Efficacy"[Mesh] OR Self Efficacy[tiab] OR Efficacy, Self[tiab] OR coping*[tiab] OR "Adaptation, Psychological"[Mesh] OR "Adaptation, Psychological"[tiab] OR Adaptation, Psychologic[tiab] OR Psychologic Adaptation[tiab] OR Psychological Adaptation[tiab] OR Adjustment[tiab] OR Coping Behavior[tiab] OR Behavior, Coping[tiab] OR Behaviors, Coping[tiab] OR Coping Behaviors[tiab] OR Coping Skills[tiab] OR Coping Skill[tiab] OR Skill, Coping[tiab] OR Skills, Coping[tiab] OR Coping Strategies[tiab] OR Coping Strategy[tiab] OR Strategies, Coping[tiab] OR Strategy, Coping[tiab] OR Behavior, Adaptive[tiab] OR Adaptive Behavior[tiab] OR Adaptive Behaviors[tiab] OR Behaviors, Adaptive[tiab]	571.225
#3	Cognitive Behavioral Therapy[Mesh] OR "Cognitive Behavioral Therapy"[tiab] OR Behavioral Therapies, Cognitive[tiab] OR Behavioral Therapy, Cognitive[tiab] OR Cognitive Behavioral Therapies[tiab] OR Therapies, Cognitive Behavioral[tiab] OR Therapy, Cognitive Behavioral[tiab] OR Behavior Therapy, Cognitive[tiab] OR Cognitive Behavior Therapy[tiab] OR Cognitive Behaviour Therapy[tiab] OR Behaviour Therapies, Cognitive[tiab] OR Behaviour Therapy, Cognitive[tiab] OR Cognitive Behaviour Therapies[tiab] OR Therapies, Cognitive Behaviour[tiab] OR Therapy, Cognitive Behaviour[tiab] OR Cognitive Therapy[tiab] OR Therapy, Cognitive Behavior[tiab] OR Behavior Therapies, Cognitive[tiab] OR Cognitive Behavior Therapies[tiab] OR Therapies, Cognitive Behavior[tiab] OR Cognitive Psychotherapy[tiab] OR Cognitive Psychotherapies[tiab] OR Psychotherapies, Cognitive[tiab] OR Psychotherapy, Cognitive[tiab] OR Therapy, Cognitive[tiab] OR Cognitive Therapies[tiab] OR Therapies, Cognitive[tiab] OR Therapy, Cognition[tiab] OR Cognition Therapy[tiab] OR Cognition Therapies[tiab] OR Therapies, Cognition[tiab] OR "Psychotherapy"[Mesh] OR Psychotherap*[tiab]	265.604
#4	#2 OR #3	807.171
#5	#1 AND #4	483
Filter		
#6	Abstract available, Deutsch und Englisch	444
#7	Publikationszeitraum 2007 - 2022	366

Recherche Cochrane (20.01.2023)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Vascular Malformations] explode all trees	351
#2	MeSH descriptor: [Arteriovenous Malformations] explode all trees	247
#3	MeSH descriptor: [Lymphatic Abnormalities] explode all trees	24
#4	MeSH descriptor: [Proteus Syndrome] explode all trees	0

#5	MeSH descriptor: [Lymphangioma, Cystic] explode all trees	0
#6	("Vascular Malformations" OR Vascular Malformation* OR Malformation, Vascular OR Malformations, Vascular OR "Arteriovenous Malformations" OR Arteriovenous Malformation* OR Malformation, Arteriovenous OR Malformations, Arteriovenous OR Venous Malformation* OR "Lymphatic Abnormalities" OR Lymphatic Abnormalit* OR Abnormalities, Lymphatic OR Abnormality, Lymphatic OR Fast-flow malformation* OR Fast flow malformation* OR Slow-flow malformation* OR Slow flow malformation* OR high flow malformation OR high-flow malformation* OR low flow malformation* OR low-flow malformation* OR microcystic malformation* OR macrocystic malformation* OR mixed vascular malformation* OR Klippel-Trenaunay-Syndrom OR Angioosteohypertrophy Syndrome OR Angioosteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angioosteohypertrophy OR Syndromes, Angioosteohypertrophy OR Congenital Dysplastic Angiopathy OR Angiopathies, Congenital Dysplastic OR Angiopathy, Congenital Dysplastic OR Congenital Dysplastic Angiopathies OR Dysplastic Angiopathies, Congenital OR Dysplastic Angiopathy, Congenital OR Klippel Trenaunay Syndrome OR Syndrome, Klippel Trenaunay OR Klippel-Trenaunay Syndrome OR Klippel-Trenaunay Syndromes OR Syndrome, Klippel-Trenaunay OR Syndromes, Klippel-Trenaunay OR Angio-Osteohypertrophy Syndrome OR Angio Osteohypertrophy Syndrome OR Angio-Osteohypertrophy Syndromes OR Syndrome, Angio-Osteohypertrophy OR Syndromes, Angio-Osteohypertrophy OR Klippel-Trenaunay Disease OR Disease, Klippel-Trenaunay OR Klippel Trenaunay Disease OR FP Weber Syndrome OR F.P. Weber Syndrome OR F P Weber syndrome OR FP Weber-syndrome OR Parkes Weber Syndrome OR Parkes-Weber-Syndrome OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, and Epidermal Nevi OR Clove syndrome OR Cloves Syndrome OR CLOVES-Syndrome OR CLOVE-Syndrome OR PROS Syndrome OR PIK3CA-related overgrowth syndrome OR "Proteus Syndrome" OR Elephant Man Disease OR Proteus-Like Syndrome OR Proteus Like Syndrome OR Syndrome, Proteus-Like OR Proteus Syndrome OR Proteus-Syndrome OR PTEN Hamartoma syndrome OR PTEN-Hamartoma-syndrome OR PTEN Hamartoma tumor syndrome OR PTEN-hamartoma-tumor-syndrome OR PTEN Hamartoma tumour syndrome OR PTEN-hamartoma-tumour-syndrome OR PTEN Hamartoma soft tissue OR cystic lymphangioma OR cystic lymphangioma OR lymphangioma circumscriptum OR kaposiform lymphangiomatosis OR lymphangioma children OR Bockenheimer Syndrome OR "Blue rubber bleb nevus syndrome" OR blue rubber bleb nexus syndrome OR combined capillary venous malformation OR "PHOST" OR "SOLAMEN" OR complex lymphatic anomalies OR CLA OR "Gorham-Stout-Disease" OR Gorham Stout Disease OR GSD OR "generalized lymphatic anomaly" OR GLA OR "central conducting lymphatic anomaly" OR CCLA):ti,ab,kw	2497
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2713
#8	MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] explode all trees	9302
#9	MeSH descriptor: [Empowerment] explode all trees	51
#10	MeSH descriptor: [Self Care] explode all trees	6181
#11	MeSH descriptor: [Self Efficacy] explode all trees	3502
#12	MeSH descriptor: [Cognitive Behavioral Therapy] explode all trees	10556
#13	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees	27315
#14	MeSH descriptor: [Adaptation, Psychological] explode all trees	5663

#15	(Patient Education as Topic OR Education, Patient OR Patient Education OR Education of Patients OR patient education OR "Empowerment" OR empowerment OR "Self Care" OR Self care OR Care, Self OR Self-care OR "Self Efficacy" OR Self Efficacy OR Efficacy, Self OR coping* OR "Adaptation, Psychological" OR "Adaptation, Psychological" OR Adaptation, Psychologic OR Psychologic Adaptation OR Psychological Adaptation OR Adjustment OR Coping Behavior OR Behavior, Coping OR Behaviors, Coping OR Coping Behaviors OR Coping Skills OR Coping Skill OR Skill, Coping OR Skills, Coping OR Coping Strategies OR Coping Strategy OR Strategies, Coping OR Strategy, Coping OR Behavior, Adaptive OR Adaptive Behavior OR Adaptive Behaviors OR Behaviors, Adaptive):ti,ab,kw	131168
#16	(Cognitive Behavioral Therapy OR Behavioral Therapies, Cognitive OR Behavioral Therapy, Cognitive OR Cognitive Behavioral Therapies OR Therapies, Cognitive Behavioral OR Therapy, Cognitive Behavioral OR Behavior Therapy, Cognitive OR Cognitive Behavior Therapy OR Cognitive Behaviour Therapy OR Behaviour Therapies, Cognitive OR Behaviour Therapy, Cognitive OR Cognitive Behaviour Therapies OR Therapies, Cognitive Behaviour OR Therapy, Cognitive Behaviour OR Cognitive Therapy OR Therapy, Cognitive Behavior OR Behavior Therapies, Cognitive OR Cognitive Behavior Therapies OR Therapies, Cognitive Behavior OR Cognitive Psychotherapy OR Cognitive Psychotherapies OR Psychotherapies, Cognitive OR Psychotherapy, Cognitive OR Therapy, Cognitive OR Cognitive Therapies OR Therapies, Cognitive OR Therapy, Cognition OR Cognition Therapy OR Cognition Therapies OR Therapies, Cognition OR Psychotherapy OR Psychotherap*):ti,ab,kw	58320
#17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	184347
#18	#7 AND #17	215
#19	#18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2007 and Jan 2023, in Cochrane Reviews	0
#20	#18 with Publication Year from 2007 to 2023, in Trials	201



4. GRADE Bewertungen

PICO 1 Medikamentöse Therapie

PICO 1 Medikamentöse Therapie

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Medikamentöse Therapie (Sirolimus, Trametinib, Alpelisib, Bevacizumab)
Comparison: - Placebo - Keine Therapie (einarmig) - Andere medikamentöse Therapien (z.B. Thalidomid) - (Head-to-Head): - Sirolimus vs Trametinib - Sirolimus vs ... - Alpelisib ... - Alpelisib vs Bevacizumab
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Medikamentöse Therapie** ergab vier Systematische Reviews (SRs) und acht Phase II Studien/randomisiert kontrollierte Studien (RCTs).

Es handelt sich um die SR von Freixeto et al., 2020, Patel et al., 2019, Wiegand et al., 2022, und Wong et al., 2019. Zudem wurde aus der Experten-Gruppe noch die Arbeit von Teng et al., 2023 identifiziert, die wir als sehr aktuelle Studie mit aufgenommen haben. Zum Teil überschneiden sich die eingeschlossenen Studien der Systematischen Reviews untereinander. Solange diese Überschneidungen aber bei 50% oder weniger liegen, haben wir die Studien nicht ausgeschlossen.

Als RCTs/Phase II Studien wurden die Studien von Adams et al., 2016, Hammer et al., 2018, Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021, Maruani et al., 2021, Ozeki et al., 2019, Pandey et al., 2018 und Zhang et al., 2021 als Einzelstudien identifiziert. Bis auf Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021 und Maruani et al., 2021 wurden die Studien bereits in den zuvor benannten und unten ausgewerteten Systematischen Reviews ausgewertet, weshalb wir sie im Einzelnen nicht noch mal aufführen. Auch wenn teilweise als RCT benannt, handelt es sich bei den Studien mehrheitlich um Phase II Studien, einarmige Studien ohne Randomisierung und ohne Verblindung, weshalb wir sie für die Auswertung auf Basis von Observationsstudien eingeordnet haben. Eine Übersicht über die Studien dieser PICO und die ausgewerteten Outcomes sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Der **Cochrane Review von Patel et al., 2019** sollte medikamentöse und chirurgische Intervention zur Reduktion bzw. der Behandlung von orbitalen Lymphangiomen in Kindern und jungen Erwachsenen untersuchen. Entsprechend dem Protokoll sollten randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden, die mindestens zwei der folgenden Interventionen untersuchten: Sildenafil Therapie; Sirolimus Therapie; Sklerotherapie; Operation (partielle oder komplette Resektion). Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diese Kriterien erfüllt, daher wird diese Studie in der weiteren Aufarbeitung nicht mehr erwähnt.

Die Endpunkte

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit

6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie

7 - Ästhetische Verbesserung

wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

PICO 1 Medikamentöse Therapie - Sirolimus										
Eingeschlossene Studien nach Volltext-Screening										
Autor	Studientyp	Population	Intervention	1	2	3	4	5	6	7
Systematische Reviews										
Freixo et al. 2020	Systematisches Review (2 RCT, 2 non randomized prospective studies, 69 retrospective case reports and case series, 373 patients in total)	Patients with vascular anomalies	Sirolimus (topically or orally)		x		x			
Patel et al. 2019	Systematisches Review (keine Studien eingeschlossen)	Orbital lymphangioma	Sirolimus therapy							
Teng et al., 2023 -	Systematisches Review (2 retrospective cohort, 15 case reports)	Microcystic Lymphatic Malformations	Sirolimus	x	x		x			
Wiegand 2022	Systematisches review (28 case series and case reports, two prospective trials)	Lymphatic malformations of the head and neck	Sirolimus	x	x	x	x			
Wong 2019	Systematisches Review (2 retrospective cohort, 15 case reports)	Blue rubber bleb naevus syndrome	Sirolimus		x		x			
RCTs (nicht eingeschlossen in oben genannte SR)										
Harbers et al. 2023	Phase IIb single-arm trial	Slow-flow vascular malformation (n = 67)	Sirolimus	x	x	x	x			
Ji et al. 2021	Phase II trial	Complicated vascular anomalies (n = 126)	Sirolimus	x	x	x	x			
Maruani et al. 2021	Phase II trial	Slow-flow vascular malformation (n = 63)	Sirolimus	x	x	x	x			

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Lebensqualität** liegen der Systematische Review von Teng et al., 2023 vor, sowie die Phase II Studien von Hammer et al., 2018 (enthalten in SR von Wiegand et al., 2022), Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021, und Maruani et al., 2021 vor. Da es sich bei den Studien mehrheitlich um Phase II Studie (einarmig, ohne Randomisierung) oder Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in allen Studien von einem mehrheitlich positiven Effekt auf die Lebensqualität und das Outcome Schmerz nach Sirolimustherapie berichtet. Bei den meisten Studien wird Sirolimus initial mit 0.8 mg/m² zweimal täglich verabreicht und die Dosis anschließend so angepasst das systemische Blut/Serum Level von 4– 10 ng/mL (teilweise auch 10-15 ng/ml) erreicht werden.

- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden. Für Systematische Reviews liegen zudem Evidenztabelle mit weiteren Details vor.
- **Teng et al., 2023 (SR)** untersucht den Effekt einer topischen bzw. oralen Behandlung mit Sirolimus auf 52 Kinder und Erwachsene (Alter: einige Tage bis 34 Jahre) mit mikrozystischen lymphatischen Malformationen (microLM). Betrachtet auf die Gesamtpopulation kommt es zu einer 92 %igen (n=46/52) Verbesserung von Schlüsselsymptomen wie ‚Leakage‘, Infektionen oder Schmerz.
 - Die Dauer der Behandlung mit Sirolimus, sowie die Dosierung variiert zwischen den eingeschlossenen Studien. Dies erklärt die beobachtete Heterogenität der Studienergebnisse.
 - Die methodische Qualität der Studien wird nicht geprüft, die Autoren der Studie sind sich aber der methodisch schwachen Studien (Fallberichte und Fallserien in der Mehrheit) bewusst und berücksichtigen dies bei ihrer Diskussion der Ergebnisse.
- Phase II Studien:
 - **Hammer et al., 2018** (enthalten in dem systematischen Review von Wiegand et al., 2022) berichtet von drei Patientinnen im Alter von 3, 11 und 16 Jahren mit **LM im Hals/Kopfbereich**. Die Patientinnen wurden mit (0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl) Sirolimus behandelt und es wird ein Rückgang der Schmerzen in allen drei Fällen berichtet.
 - **Ji et al., 2021** untersuchen die Effektivität von Sirolimustherapie auf 126 pädiatrische Patienten (Alter im mittel 4.5 Jahre (0-14 Jahre) mit **komplizierten vaskulären Malformationen**. Die Patienten wurden mit 0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl Sirolimus behandelt und Lebensqualität (QoL) mit dem ‚pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core‘ ermittelt. 100 (von 126, 79.3%) Patienten berichteten von einer Verbesserung der QoL nach 12 Monaten Behandlung mit Sirolimus. 18 Patienten (14.3%) berichteten von Verschlechterungen.
 - **Maruani et al., 2021** wertet eine multizentrische, open-label, Phase II Studie aus, die mit einer Beobachtungsphase startet in der die 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-18 Jahren mit „**slow-flow**“ **vaskulären Malformationen** zunächst nur beobachtet werden. Entsprechend randomisierter Intervalle wird mit der Sirolimustherapie (0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl) für 12 Monate begonnen (interventionelle Phase). Die

Lebensqualität wird mit dem validiertem „Children–Dermatological Life Quality Index (C-DLQI)“ beurteilt. Nachdem die Lebensqualität im Laufe der Beobachtungsphase in der Gesamtpopulation abnimmt, kann **im Verlauf der Interventionellen Therapie mit Sirolimus ein positiver Effekt auf die Lebensqualität beobachtet werden** (in der Gesamtpopulation, sowie in der Subgruppe VMs und LMs, aber nicht kombinierte Malformationen).

- Das Ziel der Studie von **Harbers et al., 2023** ist es zu untersuchen, ob auch niedrigere Target-Serum-Level von Sirolimus (4-10 ng/ml) therapeutisch effektiv in der Behandlung von **„slow-flow“ vaskularen Malformationen** bei Kindern und Erwachsenen sind, bei geringeren Nebenwirkungen. Dazu werden 68 Patienten mit „slow-flow“-vaskularen Malformationen (33 Kinder und 35 Erwachsene, 24 männliche Patienten, 44 weibliche Patienten, mittleres Alter 23 Jahre (range 1-60)) eingeschlossen und in einem **CRD-trial Design** untersucht (6 Monate Behandlung mit Sirolimus= **Challenge**, im Anschluss keine Behandlung mit Sirolimus für bis zu 12 Monate bei monatlichem follow-up = **Rechallenge**, bei Auftreten von Malformation-assoziierten Nebenwirkungen (z.B. Schmerz) wird die Behandlung mit Sirolimus sofort wieder für bis zu 12 Monate aufgenommen = **Dechallenge**). Die Auswertung des **Outcome Schmerz erfolgt über ein Schmerztagebuch (VAS/NRS score)**, sowie einer Evaluation ohne dieses Tagebuch. In beiden Fällen zeigt sich eine Verringerung der Schmerzen nach 6 Monaten Sirolimustherapie (Challenge-Phase) in der Mehrheit der Patienten, sowohl in der Gesamtanalyse als auch getrennt nach Erwachsenen und Kindern. Eine Verschlechterung der Symptome wurde nur von einem Patienten berichtet. Auch hinsichtlich der **Lebensqualität (HRQOL)** berichtet die Mehrheit der analysierten Patienten von einer Besserung. Vier Erwachsene (15.4% der Erwachsenen) berichten von einer Verschlechterung nach Sirolimustherapie. Die Art der Malformation scheint keinen Einfluss auf das Outcome zu haben.

- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, Risk of Bias oder mangelnder Präzision erfolgt.

Aus diesem Grund bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität nach Therapie mit Sirolimus als NIEDRIG/LOW (⊕⊕⊖⊖).

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 1 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Teng et al. 2023	SR (including 10 Case series/ - reports and three retrospective hospital reviews)	Serious ¹	Children and adults with microcystic (micro) lymphatic malformations (LMs) .	Topical and systemic sirolimus. Initial oral dose: 0.8 mg/m ² twice daily. Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough levels (range: 4– 15 ng/mL). Topical dosing: (range) 0.1% once daily to 1% twice daily.	Pre- Post - Comparison	Pain relief	92% (46/50) demonstrated a clinically meaningful response to sirolimus treatment such as notable reduction or elimination of the micro-LM mass/lesion and improvements in key symptoms such as leakage, infection, and pain in response to sirolimus treatment.
Hammer et al. 2018 (enthalten in SR Wiegand et al., 2022)	Phase II trial (three cases)	Serious	3 patients with cervicofacial, larynx parotid, tongue, retroorbital LM (3, 11 and 16 years).	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily	Pre- Post - Comparison	Pain relief	Pain: improvement in pain (n=3/3).
Harbers et al., 2023	Phase II trial	Not serious	67 patients (mean age 23 years (y) (1-60 y) with slow- flow vascular malformation that was refractory/resistant to standard care and an age above 1 year. VM : 39.7% lower extremity, 26.5% head and neck, thorax, abdominal 5.9% each, upper extremity 7.4%.	Sirolimus (Rapamune) Initial dose (children): 0.8 mg/m ² in two doses, Adults: 1 mg twice daily. <u>Dose adjustments</u> to reach target levels of 4– 10 ng/mL. Co- trimoxazole was prescribed as prophylaxis	Pre- Post - Comparison	Pain (VAS ^y -for children; NRS for adults)	CDR: trial design: <u>Challenge</u> – 6 months treatment <u>Dechallenge</u> – no treatment up to 12 months (monthly follow-up) <u>Rechallenge</u> – Again treatment for 12 months if pain or other symptoms noted. Pain/ EMM VAS/NRS _all patients: Baseline: 5.4 (95% CI 4.5 to 6.2), n= 39; After chall.: 3.6 (95% CI 2.8 to 4.4), n= 39 Decrease: -1.8 (95% CI -2.8 to -0.8), p<0.001. Pain/ EMM VAS/NRS _Children: Baseline: 4.1 (95% CI 2.9 to 5.4), n= 14; After chall.: 2.7 (95% CI 1.4 to 4.0), n= 15,

							Decrease: -1.5 (95% CI -3.1 to -0.08), p<0.05. Pain/ EMM VAS/NRS_Adults Baseline: 6.2 (95% CI 5.2 to 7.2), n= 25; After chall.: 4.3 (95% CI 3.2 to 5.4), n= 24, Decrease: -1.9 (95% CI -3.2 to -0.5), p<0.001.
Harbers et al., 2023	Phase II trial	Not serious	67 patients (mean age 23 years (y) (1-60 y) with slow- flow vascular malformation that was refractory/resistant to standard care and an age above 1 year. VM : 39.7% lower extremity, 26.5% head and neck, thorax, abdominal 5.9% each, upper extremity 7.4%.	Sirolimus (Rapamune) Initial dose (children): 0.8 mg/m2 in two doses, Adults: 1 mg twice daily. <u>Dose adjustments</u> to reach target levels of 4– 10 ng/mL. Co- trimoxazole was prescribed as prophylaxis	Pre- Post - Comparison	Pain	Change in Pain symptoms_all patients: No change: n= 29/67 (43.3%) Improvement of pain: n= 37/67 (55.2%) Worsening of pain: n= 1/67 (1.5%) Change in Pain symptoms_Children: No change: n= 13/32 (40.6%) Improvement of pain: n= 19/32 (59.4%) Worsening of pain: n= 0/32 (0%) Change in Pain symptoms_Adult: No change: n= 16/35 (45.7%) Improvement of pain: n= 18/35 (51.4%) Worsening of pain: n= 1/35 (2.9%)
Harbers et al., 2023	Phase II trial	Not serious	67 patients (mean age 23 years (y) (1-60 y) with slow- flow vascular malformation that was refractory/resistant to standard care and an age above 1 year. VM : 39.7% lower extremity, 26.5% head and neck, thorax, abdominal 5.9% each, upper extremity 7.4%.	Sirolimus (Rapamune) Initial dose (children): 0.8 mg/m2 in two doses, Adults: 1 mg twice daily. <u>Dose adjustments</u> to reach target levels of 4– 10 ng/mL. Co- trimoxazole was prescribed as prophylaxis	Pre- Post - Comparison	HRQOL: RAND36, TNO-AZL, PedsQL	Change in HRQOL_all patients: No change: n= 11/44 (25.0%) Improvement n= 29/44 (65.9%) Worsening: n= 4/44 (9.1%) Change in HRQOL_Children: No change: n= 3/18 (16.7%) Improvement: n= 15/18 (83.3%) Worsening: n= 0/18 (0%) Change in HRQOL_Adult: No change: n= 8/26 (30.8%) Improvement: n= 14/26 (53.8%) Worsening: n= 4/26 (15.4%)

Ji et al., 2021	Phase II trial	Not serious	126 pediatric patients with complicated vascular anomalies (VAs). Median: 4.8 years (range, 0.1-14.0 years). The most common types of VAs were combined vascular malformation, followed, in order of decreasing frequency, by kaposiform hemangio-endothelioma (KHE) and common lymphatic malformations (LMs).	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 10 to 15 ng/mL.	Pre- Post - Comparison	QoL (Baseline to 12 months sirolimus)	-Improvement in QoL: n=100/126 patients (79.4%). - Stabilization: n= 7/126 (5.55%) - Worsening: n= 18 patients (14.3%) However, none of the patients with a combined vascular malformation reported a worsening of QoL.
Maruani et al., 2021	Phase II trial (With observational period before treatment period).	Not serious	59 pediatric patients with complicated slow-flow vascular malformation (VM, LM) The mean (SD) age of participants was 11.6 (3.8) years, and 35 (59.3%) were girls. - VM: 22 participants (37.3%), located mostly on the upper limbs (11 [50.0%]); - LM: 18 participants (30.5%), located mostly on the head and neck (8 [44.4%]); and - combined: 19 participants (32.2%), with the most frequent location on the lower limbs (14 [73.7%]).	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 4 to 15 ng/mL. Treatment duration: 12 months (could be extended)	Pre- Post - Comparison	QoL - 12 months	At baseline, for 16 of 59 children (27.1%), the vascular malformation had no effect on QoL (C-DLQI score, 0 or 1). At M12, the number of children with a C-DLQI score of 0 or 1 reached 32 (54.2%). When considering changes in the C-DLQI score over time, we observed significant positive interactions between time and sirolimus treatment, both globally and in VMs and LMs, but not for combined malformations. MO: inclusion time MS I: of switch from the observational period to sirolimus period. M12: end of study at 12 months.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, Hoyoux C, Chopinet C, Clapuyt P, Hammer F, Vikkula M, Boon LM (2018) Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis 13(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0934-z>
- Harbers, V. E. M. 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
- Ji Y. et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 74. 1673-1681.e3. 2021
- Maruani, A. et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: the Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. JAMA dermatology. 157. 1289-1298. 2021
- Teng, J. M. C. et al. Sirolimus in the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations: A Systematic Review. Lymphat Res Biol. 21. 101-110. 2023 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).

* Since the majority of the included studies are observational or phase II trials, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:-

Abbreviations: VAS: visual analog scale, NRS: numeric pain rating scale; HRQOL Health related Quality of Life; Research and Development- 36 (RAND- 36) questionnaires for adults, TNO- AZL (Nederlandse Organisatie voor toegepast- natuurwetenschappelijk onderzoek van het Academisch Ziekenhuis in Leiden) Preschool Children Quality of Life Questionnaire. Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales was used for the parents of children aged 2– 17 years and the children's PedsQL version for children aged 5–17years.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Clinical score/improvement** liegen die Systematischen Reviews (SRs) von Freixo et al., 2020, Teng et al., 2023, Wiegand et al., 2022 und Wong et al., 2019 vor. Zusätzlich wurde in der Literatursuche noch die Phase II Studie von Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021 und Maruani et al., 2021 für dieses Outcome identifiziert. Da die Übersichtsarbeiten in den meisten Fällen auf retrospektiven Studien und Fallserien/Fallberichten beruhen und die weiteren Studien Phase II Studie (einarmig, ohne Randomisierung) sind, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in allen Studien von einem mehrheitlich positiven Effekt auf die klinischen Symptome nach Sirolimustherapie berichtet. Die Population der Studien ist divers – Typ und Lokalisation der Malformation, sowie der Alter der eingeschlossenen Patienten schwanken, und trotzdem berichten die einzelnen Studien übereinstimmend von positiven Effekten nach 6-12 Monaten Sirolimustherapie. Bei den meisten Studien wird Sirolimus initial mit 0.8 mg/m² zweimal täglich verabreicht und die Dosis anschließend so angepasst das systemische Blut/Serum Level von 4– 10 ng/mL (teilweise auch 10-15 ng/ml) erreicht werden.

- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* und für Systematische Reviews zusätzlich den Evidenztabelle entnommen werden.
- Freixo et al., 2020 schließt in seine Analyse 73 Studien ein. Dabei handelt es sich um zwei randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs), zwei nicht-randomisierte prospektive Studien, 22 Fallserien und 47 Fallberichte. Es werden insgesamt 373 Teilnehmende mit **vaskulären Tumoren (n= 162) und vaskulären Malformationen (n= 211)** untersucht. Sirolimus wird entweder oral (137 Patienten) oder topisch (n= 56) verabreicht. Die mittlere Behandlungsdauer liegt (soweit berichtet) 8.5 Monate (0.23-216 Monate). Für die Auswertung unterscheidet Freixo et al., 2020 nicht nur zwischen vaskulären Tumoren und vaskulären Malformationen, sondern unterteilt letztere zudem in venöse Malformationen und lymphatische Malformationen. Weitere Details zur Dosierung und Ziel-Blutlevel können der Tabelle 3 sowie der Evidenztabelle entnommen werden (auch zu Dosierungsunterschieden zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten). Zusammengefasst zeigt sich in der großen Mehrheit der untersuchten Fälle ein klinischer Benefit. Für fast alle Fälle wird ein Rückgang der Läsionsgröße berichtet. Auf Grund der unterschiedlichen Behandlungsansätze und Dosierungen ist eine quantifizierbare Zusammenfassung nicht möglich.
- Teng et al., 2023 untersucht den Effekt einer topischen bzw. oralen Behandlung mit Sirolimus auf 52 Kinder und Erwachsene (Alter: einige Tage bis 34 Jahre) mit **mikrozystischen lymphatischen Malformationen (microLM)**. In 10 Studien wird die **orale Gabe von Sirolimus** an 35 Teilnehmenden untersucht, in **sechs der Studien die topische Gabe** an insgesamt 17 Teilnehmenden. Die topische Gabe führt in 100% der untersuchten Fälle zu einer klinisch eindeutigen Verbesserung der micro-LM spezifischen Symptome (Reduktion der Wundflüssigkeit, Vesikelvolumen, Schmerz, Blutungen und Superinfektionen). Die orale Gabe von Sirolimus führt bei 31 der 35 (89%) analysierten Teilnehmenden (zwei wurden bei der Analyse ausgeschlossen, da sie nicht die gesamte Behandlung durchlaufen haben) zu einer Verbesserung bei: Läsionsgröße, Schmerz, Infektionen und „lymphatic leakage“.

- Bei Wiegand et al., 2022 führt die orale Einnahme von Sirolimus in 91.4% (n= 96/104) der behandelten Kinder (0-17 Jahre) zu einer teilweisen bzw. in einem Fall zu einer vollständigen Verbesserung der lymphatischen Malformation im Kopf-/Halsbereich.
- Wong et al., 2019 untersucht in seiner Analyse Patienten mit „**Blue rubber bleb naevus syndrome**“ (BRBNS). Insgesamt werden 17 Studien (2 retrospektive Reviews und 15 Fallberichte) mit 23 Patienten analysiert. Das mittlere Alter der Teilnehmenden beträgt 10.2 Jahre (Range: 1 Monat bis 25 Jahre). Von den 23 Patienten haben 22 (96%) kutane Läsionen und 21 (91%) gastrointestinale Läsionen. Bei fast allen Patienten (n= 22/23, ein Abbruch der Behandlung wegen schwerer Weichgewebsinfektionen) kann eine Verbesserung entweder der kutanen oder gastrointestinalen Krankheitszeichen nach oraler Sirolimus/Rampamycin Behandlung beobachtet werden. Die Zeit bis erste positive Ergebnisse beobachtet werden konnten, liegt im Mittel bei 1.6 Monaten (95% CI: 0.75 bis 2.36 Monate), die mittlere Behandlungsdauer bei 18 Monaten (95% CI: 5.75 -30.25 Monaten). Zwei Patienten konnten Sirolimus absetzen, ohne dass die Symptome zurückkehrten. Von drei Patienten wird jedoch berichtet, dass nach Absetzen ein Rückfall auftrat und diese die Behandlung wieder aufgenommen haben.
- **Phase II Studien:**
 - **Ji et al., 2021** untersuchen die Effektivität von Sirolimustherapie auf 126 Pädiatrische Patienten (Alter Mittel 4.5 Jahre (0-14 Jahre) mit komplizierten vaskulären Malformationen. Die Patienten wurden mit 0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl Sirolimus behandelt und der ‚Disease severity score‘ vor Beginn der Behandlung, nach 6 Monaten, und nach 12 Monaten ermittelt. Bereits nach 6 Monaten wird von einem signifikanten Rückgang im ‚Disease severity score‘ von den Autoren berichtet und nach 12 Monaten Behandlung mit Sirolimus berichten 83.3% der Patienten (105/126) einen Rückgang des Scores.
 - **Maruani et al., 2021** wertet eine multizentrische, open-label, Phase II Studie (RCT) aus, die mit einer Beobachtungsphase startet in der die 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-18 Jahren mit „slow-flow“ vaskulären Malformationen zunächst nur beobachtet werden. Entsprechend randomisierter Intervalle wird mit der Sirolimustherapie (0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl) für 12 Monate begonnen (interventionelle Phase). „Global perception of efficacy“ and „Pain score“ (VAS) werden im Verlauf beider Phasen regelmäßig von Patienten, Arzt und Verwandten erhoben. Dabei zeigt sich, dass die mittleren Werte der „Global efficacy“ (übereinstimmend zwischen Arzt, Patient und Verwandtem) signifikant im Lauf der Behandlung ansteigen – für vaskuläre Malformationen allgemein und für die Subgruppen.
 - Das Ziel der Studie von **Harbers et al., 2023** ist es zu untersuchen, ob auch niedrigere Target-Serum-Level von Sirolimus (4-10 ng/ml) therapeutisch effektiv in der Behandlung von „slow-flow“ vaskulären Malformationen bei Kindern und Erwachsenen sind, bei geringeren Nebenwirkungen. Dazu werden 68 Patienten (33 Kinder und 35 Erwachsene, 24 männliche Patienten, 44 weibliche Patienten, mittleres Alter 23 Jahre (range 1-60)) eingeschlossen und in einem **CRD-trial Design** untersucht (6 Monate Behandlung mit Sirolimus= **Challenge**, im Anschluss keine Behandlung mit Sirolimus für bis zu 12 Monate bei monatlichem follow-up = **Rechallenge**, bei Auftreten von Malformation-assoziierten Nebenwirkungen (z.B. Schmerz) wird die Behandlung mit Sirolimus sofort wieder für bis zu 12 Monate aufgenommen = **Dechallenge**). Die Evaluation der klinischen

Symptome (außer Schmerz) zeigt in der Mehrheit der Teilnehmenden eine Verbesserung der Symptome nach 6-monatiger Sirolimus-Therapie (n= 50/67 (74.6%). Kein Patient berichtete von Verschlechterungen der Symptome.

- In den Systematischen Reviews wird die methodische Qualität der Studien nicht geprüft, die Autoren der Reviews berichten aber von methodisch schwachen Studien (Fallberichte und Fallserien in der Mehrheit) und sind sich der damit verbundenen Einschränkungen bewusst. Zusätzlich liegen aber noch Phase II Studien vor, die den größeren Teil der ausgewerteten Patienten einschließen. Da wir diese hinsichtlich der GRADE Methodik auf Ebene von Observationsstudien eingestuft haben (Qualität startet bei LOW, einarmige Studien, keine Randomisierung, keine Verblindung), verzichten wir auf weitere Abwertungen auf Grund von potentielltem Bias-Risiko.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt (wird in den Studien dokumentiert) und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder mangelnder Präzision erfolgt.

Abschließend bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score/improvement nach Therapie mit Sirolimus als NIEDRIG/LOW (⊕⊕⊖⊖).

Tabelle 3: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Freixo et al. 2020	SR (1 prosp. Rand. trial, 35 retrosp. Case reports)	Serious ¹	150 patients with vascular tumors (majority kaposiform hemangioendothelioma (n= 121) or n= 17 with epithelioid hemangioma)	Oral sirolimus. Oral dosing: the most frequently prescribed doses were 0.8 mg/m ² twice daily (43.2%), 5 mg/d (22.2%), and 0.05 mg/kg twice daily (13.6%) <u>Target blood level:</u> 10 to 15 ng/mL (38.4%), 15 to 20 ng/mL (24.7%), and 5 to 15 ng/mL (15.1%).	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	Overall: decrease in lesion size in 90.1% of patients. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: - 95.5% of the patients clinically improved and - 93% had normalization of coagulopathy. - Improvement was reported in an average of 13.7 days, and the - mean follow-up was 13.4 months. Epithelioid hemangioma (n = 17), clinical benefit was observed in 62.5% of patients.
Freixo et al. 2020	SR (3 retrospective studies)	Serious ¹	Vascular tumors (tufted angiomas, n= 8)	Topical sirolimus.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	A decrease in lesion size was reported for all patients, but no clinical benefit was described for the infantile hemangioma.
Freixo et al. 2020	SR (10 Case reports)	Serious ¹	Venous malformations The median age of patients (n=18) in these reports was 12 years (1.4-23.0 years).	Oral sirolimus. Oral dosing: the dose most often prescribed was 0.8 mg/m ² twice daily. <u>Target blood level:</u> (range): 5 to 15 ng/mL (43.8%) and 10 to 15 ng/mL (33.3%).	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	Efficacy was considered a nonspecified reduction in lesion size, which was observed in 88.9% of patients. Median follow-up was 24 months.
Freixo et al. 2020	SR (one prospective nonrandomized study)	Serious ¹	Lymphatic malformations (n= 100) Median age was 12.8 years (0-34 years); 20% of patients were younger	Oral sirolimus. Oral dosing: the dose most often prescribed was 0.8 mg/m ² twice daily.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	<u>Nonspecified decrease</u> in lesion size was reported in 77.8% patients, - partial response in 22.2%, - complete response in 3.7%, - improvement of pleural effusion in 9.9%,

	and 17 retrospective studies)		than 1 year, and 90% were younger than 18 years.	Target blood level: (range): 5 to 15 ng/mL (43.8%) and 10 to 15 ng/mL (33.3%).			- decrease of skin exudate and vesicles in 16.5%, and - improvement of pain in 4.9%. Disease progression was observed in 4.9%.
Freixo et al. 2020	SR (three studies)	Serious ¹	Lymphatic malformations 7 patients.	Topical sirolimus.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	One patient had no clinical benefit, four patients presented with decreased exudate, and two patients had a decrease in lesion size.
Teng et al. 2023	SR (including six Case series/ - reports/ retrospect. reports)	Serious ¹	15 Children and adults with microcystic (micro) lymphatic malformations (LMs).	Topical sirolimus. Topical dosing: (range) 0.1% once daily to 1% twice daily.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	100% (15/15) subjects treated with topical sirolimus, treatment provided clinically meaningful relief for a variety of micro LM signs and symptoms including reductions in exudate, vesicle volume, pain, bleeding, and superinfection.
Teng et al. 2023	SR (including 10 Case series/ - reports retrospect. reports)	Serious ¹	37 Children and adults with microcystic (micro) lymphatic malformations (LMs).	Systemic sirolimus. Initial oral dose: 0.8 mg/m ² twice daily. Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough levels (range: 4– 15 ng/mL).	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	89% (31/35) received relief (reductions in lesion bulk size, pain, infections, and lymphatic leakage. In addition, oral sirolimus mitigated chylous pleural effusions in 4 subjects with diffuse micro LM affecting the lungs permitting chest tube removal. ²² In these subjects, responses occurred as early as 8 days after the start of treatment).
Wiegand et al. 2022	SR (including 28 Case series/ - reports and two prospective trials).	Serious ¹	104 children with Head and neck LM. (Newborn-17 years).	Systemic oral sirolimus therapy: - majority administered orally at an initial dosage of 0.8 mg/m ² per dose, twice daily at 12-h intervals (12 studies) - others varied (0.8 mg/m ² per day, 0.8 mg per day in three doses, 0.08 mg/kg per day, 1–2 mg per day, 0.1 mg/kg per day, 0.05 mg/kg twice daily, ...). - dose adjusted to reach the planned target blood level (≤ 20 ng/mL).	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	96 children (91.4%) responded to sirolimus treatment: - 95 patients had a partial response, - in one neonate a complete response was reported. This neonate with a large macrocystic cervicofacial LM was treated with sirolimus from the 15th day of live for twelve months. Due to a total involution of the LM at 12 months of life treatment was stopped. There was no recurrence one year later.

Wong et al., 2019	SR of 17 studies (two retrospective reviews and 15 case reports)	Serious ¹	23 patients with Blue rubber bleb naevus syndrome (BRBNS)	Systemic oral sirolimus/rapamycin therapy Initial oral dose (varied, but) the most commonly employed regimen was 1.6 mg/m ² /day in two divided doses. Titration of dose to trough levels and Pneumocystis prophylaxis was also variably employed.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement – cutaneous response	A positive cutaneous response , defined as a reduction in the size, number or turgor of VMs, was observed in 17 (94%) of 18 patients. One patient experienced complete resolution of all cutaneous lesions. Three publications did not report this outcome and one case explicitly documented no change in cutaneous lesions.
Wong et al., 2019	SR of 17 studies (two retrospective reviews and 15 case reports)	Serious ¹	23 patients with Blue rubber bleb naevus syndrome (BRBNS)	Systemic oral sirolimus/rapamycin therapy Initial oral dose (varied, but) the most commonly employed regimen was 1.6 mg/m ² /day in two divided doses. Titration of dose to trough levels and Pneumocystis prophylaxis was also variably employed.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement – gastrointestinal response	A positive gastrointestinal response , defined as a decrease in gastrointestinal bleeding or stabilisation of anaemia, was observed in 21 (95%) of 22 patients. Many patients with severe anaemia were able to become independent of transfusion.
Harbers et al., 2023	Phase II trial	Not serious	67 patients (mean age 23 years (y) (1-60 y) with slow- flow vascular malformation that was refractory/resistant to standard care and an age above 1 year. VM : 39.7% lower extremity, 26.5% head and neck, thorax, abdominal 5.9% each, upper extremity 7.4%.	Sirolimus (Rapamune) Initial dose (children): 0.8 mg/m ² in two doses, Adults: 1 mg twice daily. <u>Dose adjustments</u> to reach target levels of 4– 10 ng/mL. Co- trimoxazole was prescribed as prophylaxis	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement – evaluation of symptoms	CDR: trial design: <u>Challenge</u> – 6 months treatment <u>Dechallenge</u> – no treatment up to 12 months (monthly follow-up) <u>Rechallenge</u> – Again treatment for 12 months if pain or other symptoms noted. Change of symptoms_all patients: No change: n= 17/67 (25.4%) Improvement: n= 50/67 (74.6%) Worsening: n= 0/67 (0%) Change of symptoms_Children: No change: n= 4/32 (12.5%) Improvement: n= 28/32 (87.5%) Worsening: n= 0/32 (0%)

							Change of symptoms _Adults No change: n=13/35 (37.1%) Improvement: n= 22/35 (62.9%) Worsening: n= 0/35 (0%)
Ji et al., 2021	Phase II trial	Not serious	126 pediatric patients with complicated vascular anomalies (VAs). Median: 4.8 years (range, 0.1-14.0 years). The most common types of VAs were combined vascular malformation, followed, in order of decreasing frequency, by kaposiform-hemangioendothelioma (KHE) and common LMs.	Sirolimus 0.8 mg/m2 per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 10 to 15 ng/mL.	Pre- Post - Comparison	Disease severity score	Before treatment: Severity score 2 or 3: n= 109/126 (86.5%) severity score 4: n= 11 patients (8.7%). After treatment: start: - 6 months: reduction from 2.6 to 2.0; P < .001 - 6 months to 12 months: from 2.0 to 1.3; P < .001. - 12 months: 105/126 patients (83.3%) had demonstrated decreases in the severity score; 12 Stabilization and 9 worsening.
Maruani et al., 2021	Phase II trial (With observational period before treatment period).	Not serious	59 pediatric patients with complicated slow-flow vascular malformation (VM, LM) The mean (SD) age of participants was 11.6 (3.8) years, and 35 (59.3%) were girls. - VM: 22 participants (37.3%), located mostly on the upper limbs (11 [50.0%]); - LM: 18 participants (30.5%), located mostly on the head and neck (8 [44.4%]); and - combined: 19 participants (32.2%), with	Sirolimus 0.8 mg/m2 per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 4 to 15 ng/mL. Treatment duration: 12 months (could be extended)	Pre- Post - Comparison	Global efficacy, Pain, Bleeding & Oozing	Pain: the mean (SD) score (range, 0-10) at baseline was - 3.6 (3.0) for VMs, - 1.5 (2.5) for LMs, and - 3.7 (3.1) for combined malformations. The mean (SD) pain score per unit of time significantly decreased between OP and IP for VM (overall) (3.5 [3.2] vs 1.8 [2.3]; P = .004) and for combined malformations (5.1 [3.2] vs 2.1 [2.6]; P = .009), n.s. for LMs and VMs The proportion of bleeding and oozing , which occurred at baseline for 23 patients (39.0%) for bleeding (12 LMs and 11 combined malformations) and for 18 patients (30.5%) for oozing (8 LMs and 10 combined malformations),

			the most frequent location on the lower limbs (14 [73.7%]).				was globally similar at M5 and then highly decreased after sirolimus treatment at M12 (bleeding, 3 [5.1%]; oozing, 8 [13.6%]). MO: inclusion time MS I: of switch from the observational period to sirolimus period. M12: end of study at 12 months.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score/clinical improvement	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- Freixo, C. et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg. 71. 318-327. 2020 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
- Harbers, V. E. M. 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
- Ji Y. et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 74. 1673-1681.e3. 2021
- Maruani, A. et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: the Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. JAMA dermatology. 157. 1289-1298. 2021
- Teng, J. M. C. et al. Sirolimus in the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations: A Systematic Review. Lymphat Res Biol. 21. 101-110. 2023 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
- Wiegand, S. et al. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol. 279. 3801-3810. 2022* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
- Wong, X. L. et al. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review. J Paediatr Child Health. 55. 152-155. 2019 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).

* Since the majority of patients are included in observational or phase II trials, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Volumenreduktion der Malformation** liegen die Studien von Harbers et al., 2023, Maruani et al., 2021, Wiegand et al., 2022 und Ji et al., 2021 vor. Die Studie von Harbers et al., 2023, Ji et al., 2021 und Maruani et al., 2021 schließen zahlenmäßig die meisten Patienten ein. Da es sich bei den Studien mehrheitlich um Phase II Studie (einarmig, ohne Randomisierung) oder Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst kann in den Studien ein positiver Trend auf das Volumen der Malformation beobachtet werden. Die Population der Studien ist divers – Typ und Lokalisation der Malformation, sowie der Alter der eingeschlossenen Patienten schwanken, die Mehrheit der Studien untersucht das Outcome nach 6-12 Monaten Sirolimustherapie und initial wird Sirolimus zumeist mit 0.8 mg/m² zweimal täglich verabreicht und die Dosis anschließend so angepasst das systemische Blut/Serum Level von 4– 10 ng/mL (teilweise auch 10-15 ng/ml) erreicht werden. Ji et al., 2021 beobachten, dass „common“ lymphatische Malformationen (LMs), venöse Malformationen (VMs) und Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) besser auf Sirolimus reagieren als arterio-venöse Malformationen (AVM). Maruani et al., 2021 vergleicht die relative Größenzunahme der Malformation vor Beginn der Sirolimustherapie mit dem relativen Rückgang unter Sirolimustherapie und findet nur für LM einen signifikanten Unterschied (was ebenfalls auf eine Verbesserte Reaktion von LMs auf Sirolimus hinweisen könnte). Bei Harbers et al., 2023 ist in der Mehrheit der Fälle zu beobachten, dass das Volumen der Malformation nach Behandlung gleichbleibend ist – im Gegensatz zu Ji et al., 2021 und Maruani et al., 2021 wird hier 6-monatige Behandlungsdauer untersucht, während die anderen beiden Studien mind. 12 Monate als Hauptendpunkt untersuchen.

- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.
- Bei Wiegand et al., 2022 führt die orale Einnahme von Sirolimus zu einer Volumenreduktion der lymphatischen Malformation (LM) bei den behandelten Kindern (0-17 Jahre). Die Reduktion wurde nicht in allen Studien quantifiziert, häufig mit den Begriffen "marked improvement", "significant volume reduction" or "significant decrease" angegeben. In fünf Studien (24 Kinder, 2 Tage-12 Jahre) wurde die Reduktion quantifiziert und dort mit 49-90% angegeben.
- Phase II Studien/RCTs:
 - **Maruani et al., 2021** wertet eine multizentrische, open-label, Phase II Studie (RCT) aus, die mit einer Beobachtungsphase startet in der die 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-18 Jahren mit „slow-flow“ vaskulären Malformationen zunächst nur beobachtet werden (MRI-Volumenmessung der Malformationen zu Beginn und am Übergang zur Interventionsphase). Entsprechend randomisierter Intervalle wird mit der Sirolimustherapie (0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl) für 12 Monate begonnen. Am Ende der 12 Monate erfolgt eine weiterer MRI-Volumenmessung. Die Volumina der vaskulären Malformationen sind sehr heterogen zu Beginn, steigen dann bis Beginn der Sirolimus-Behandlung an und nehmen im Laufe der Behandlung ab (VM nehmen die ganze Zeit im Volumen ab). **Vergleicht man den relativen Anstieg des Volumens von MRI-Messung 1/2 mit dem Unterschied MRI Messung 2/3 zeigt sich nur für reine LMs ein signifikanter Unterschied.**

- **Ji et al., 2021** untersuchen die Effektivität von Sirolimustherapie auf 126 Pädiatrische Patienten (Alter Mittel 4.5 Jahre (0-14 Jahre) mit komplizierten vaskularen Malformationen. Die Patienten wurden mit 0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl Sirolimus behandelt und die Volumenreduktion nach 12 Monaten (Hauptoutcome) mittels MRI-Analysen ausgewertet. Zusätzliche Messungen erfolgten nach 6 Monaten und 24 Monaten zur Kontrolle. Insgesamt konnte bei 77.8% der Patienten (98/126) ein Volumenrückgang von ≥20% beobachtet werden. Dabei scheint die Effektivität der Sirolimustherapie verglichen mit AVMs bei „common“ LMs (90%), VMs (84.2%), KHE (84%) und kombinierten Malformationen mit prominenten venösen und/oder lymphatischen Anteilen (85.2%, p<0.05) höher zu sein.
- Das Ziel der Studie von **Harbers et al., 2023** ist es zu untersuchen, ob auch niedrigere Target-Serum-Level von Sirolimus (4-10 ng/ml) therapeutisch effektiv in der Behandlung von „**slow-flow**“ **vaskularen Malformationen** bei Kindern und Erwachsenen sind, bei geringeren Nebenwirkungen. Dazu werden 68 Patienten (33 Kinder und 35 Erwachsene, 24 männliche Patienten, 44 weibliche Patienten, mittleres Alter 23 Jahre (range 1-60)) eingeschlossen und in einem **CRD-trial Design** untersucht (6 Monate Behandlung mit Sirolimus= **Challenge**, im Anschluss keine Behandlung mit Sirolimus für bis zu 12 Monate bei monatlichem follow-up = **Rechallenge**, bei Auftreten von Malformation-assoziierten Nebenwirkungen (z.B. Schmerz) wird die Behandlung mit Sirolimus sofort wieder für bis zu 12 Monate aufgenommen = **Dechallenge**). MRI-Aufnahmen der Malformationen werden zu Beginn der Studie und am Ende der Challenge-Phase angefertigt und ausgewertet. Dabei zeigt sich bei ca. 30% der Teilnehmenden ein Rückgang des Volumens der Malformation. Im überwiegenden Teil ergibt sich keine Veränderung um Volumen.
- In den Systematischen Reviews wird die methodische Qualität der Studien wird nicht geprüft, die Autoren Reviews berichten aber von methodisch schwachen Studien (Fallberichte und Fallserien in der Mehrheit) und sind sich der damit verbundenen Einschränkungen bewusst. Zusätzlich liegen aber noch Phase II Studien vor, die den größeren Teil der ausgewerteten Patienten einschließen. Da wir diese hinsichtlich der GRADE Methodik auf Ebene von Observationsstudien eingestuft haben (Qualität startet bei LOW, einarmige Studien, keine Randomisierung, keine Verblindung), verzichten wir auf weitere Abwertungen auf Grund von potentielltem Bias-Risiko.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt (wird in den Studien dokumentiert) und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder mangelnder Präzision erfolgt.

Aus diesem Grund bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation nach Therapie mit Sirolimus als NIEDRIG/LOW (⊕⊕⊖⊖).

Tabelle 4: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Wiegand et al. 2022	SR (including 5 Case series/ - reports for this Outcome)	Serious ¹	24 children with Head and neck LM. (2 days-12 years).	Systemic oral sirolimus therapy: - majority administered orally at an initial dosage of 0.8 mg/m ² per dose, twice daily at 12-h intervals (12 studies) - others varied (0.8 mg/m ² per day, 0.8 mg per day in three doses, 0.08 mg/kg per day, 1–2 mg per day, 0.1 mg/kg per day, 0.05 mg/kg twice daily, ...). - dose adjusted to reach the planned target blood level (≤ 20 ng/mL).	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	Reduktion range between 49 and 90%
Harbers et al., 2023	Phase II trial	Not serious	67 patients (mean age 23 years (y) (1-60 y) with slow- flow vascular malformation that was refractory/resistant to standard care and an age above 1 year. VM : 39.7% lower extremity, 26.5% head and neck, thorax, abdominal 5.9% each, upper extremity 7.4%.	Sirolimus (Rapamune) Initial dose (children): 0.8 mg/m ² in two doses, Adults: 1 mg twice daily. <u>Dose adjustments</u> to reach target levels of 4– 10 ng/mL. Co- trimoxazole was prescribed as prophylaxis	Pre- Post - Comparison	Volume reduction – 6 months – 2D-MRI	CDR: trial design: <u>Challenge</u> – 6 months treatment <u>Dechallenge</u> – no treatment up to 12 months (monthly follow-up) <u>Rechallenge</u> – Again treatment for 12 months if pain or other symptoms noted. Change in size of VM_all patients: No change: n= 39/62 (62.9%) Decreases volume n= 22/62 (35.5%) Increased volume n= 1/62 (1.6%) Change in size of VM_Children: No change: n= 19/31 (61.3%) Decreases volume n= 12/31 (38.75%) Increased volume n= 0/31 (0%)

							Change in size of VM _Adults No change: n=20/31 (64.5%) Decreases volume: n= 10/31 (32.3%) Increased volume: n= 1/31 (3.2%)
Maruani et al., 2021	Phase II trial (With observational period before treatment period).	Not serious	59 pediatric patients with complicated slow-flow vascular malformation (VM, LM) The mean (SD) age of participants was 11.6 (3.8) years, and 35 (59.3%) were girls. - VM: 22 participants (37.3%), located mostly on the upper limbs (11 [50.0%]); - LM: 18 participants (30.5%), located mostly on the head and neck (8 [44.4%]); and - combined: 19 participants (32.2%), with the most frequent location on the lower limbs (14 [73.7%]).	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 4 to 15 ng/mL. Treatment duration: 12 months (could be extended)	Pre- Post - Comparison	Volume reduction – 12 months	MO: inclusion time MS I: of switch from the observational period to sirolimus period. M12: end of study at 12 moths. <u>Volume, mm³ (MRI):</u> All VM: M0: Mean 654 (ISD 1379), n= 59. MS: Mean 660 (SD 1328), n= 58. M12: Mean 538 (SD 1166), n= 58. Venous malformations M0: Mean 497 (ISD 1062), n= 22. MS: Mean 469 (SD 966), n= 22. M12: Mean 384 (SD 639), n= 22. Lymphatic malformations M0: Mean 465 (ISD 979), n= 18. MS: Mean 607 (SD 1256), n= 17. M12: Mean 496 (SD 1314), n= 17. Combined malformations M0: Mean 1006 (SD 1916), n= 19. MS: Mean 920 (SD 1714), n= 19. M12: Mean 757 (SD 1480), n= 19. No statistical differences between M0>MS and MS >M12 period, except for LM (p<0.001).
Ji et al., 2021	Phase II trial	Not serious	126 pediatric patients with complicated vascular anomalies (VAs). Median: 4.8 years (range, 0.1-14.0 years). The most common types of VAs were combined vascular	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 10 to 15 ng/mL.	Pre- Post - Comparison	Volume reduction – 12 months	Good response (GR): 20/126 (15.9) Partial response (PR): 78/126 (61.9%) Stable disease (SD): 19/126 (15.1%) Progressive disease (PD): 9/126 (7.1%) <i>Total responses (TRs) included CRs, GRs, and PRs.</i>

			malformation, followed, in order of decreasing frequency, by kaposiform-hemangioendothelioma (KHE) and common LMs.	Treatment duration: 12 months (could be extended)			<u>TR n= 98/126 patients: ≥ 20% decrease in lesion volume at 12 months, for an overall response rate of 77.8%.</u> The efficacy of sirolimus was heterogeneous among the different types of VAs. Compared with AVMs, higher TR (treatment response) rates were noted in the patients with common LMs (90.0%), VMs (84.2%), KHE (84.0%), and combined malformations with a prominent venous and/or lymphatic component (85.2%; P < .05).
Ji et al., 2021	Phase II trial	Not serious	126 pediatric patients with complicated vascular anomalies (VAs). Median: 4.8 years (range, 0.1-14.0 years). The most common types of VAs were combined vascular malformation, followed, in order of decreasing frequency, by kaposiform-hemangioendothelioma (KHE) and common LMs.	Sirolimus 0.8 mg/m2 per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 10 to 15 ng/mL.	Pre- Post - Comparison	Volume reduction – 24 months	Total response (TR): 99/126 (78.6%) Good response (GR): 28/126 (22.2%) Partial response (PR): 71/126 (56.3%) Stable disease (SD): 14/126 (11.1%) Progressive disease (PD): 13/126 (10.3%) <i>Total responses (TRs) included CRs, GRs, and PRs.</i>

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- Harbers, V. E. M. 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
- Ji Y. et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 74. 1673-1681.e3. 2021

- Maruani, A. et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: the Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. JAMA dermatology. 157. 1289?1298. 2021
- Wiegand, S. et al. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol. 279. 3801-3810. 2022 (Systematic review)
 - **Primary studies included in Wiegand et al., 2022 (for this Outcome):**
 - Tschauener S, Sorantin E, Haxhija E (2013) .Überprüfung systemischer Sirolimus-Therapie zystischer Lymphangiome mittels MRT – Methodenbeschreibung anhand von vier klinischen Fällen. Fortschr Röntgenstr 185-V07
 - Akyüz C, Ataş E, Varan A (2014) Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. Pediatr Blood Cancer 6:931–93
 - Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, Sahin G (2015) Successful treatment of macroglossia due to lymphatic malformation with sirolimus. Ann Otol Rhinol Laryngol 124:820–82
 - Meurisse V, Denamur S, Herbreteau D, Le Touze A, Favrais G, Pondaven-Letourmy S, Maruani A (2019) Efficacy of sirolimus combined with sclerotherapy for giant cervical lymphatic macrocystic malformations: two newborn cases. Eur J Dermatol 29(1):90–91. [https:// doi. org/ 10. 1684/ ejd. 2018. 3441](https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3441)
 - Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, Kumar R, Panigrahi P, Singh OP, Patne S (2019) Development of a biomarker of efficacy in second-line treatment for lymphangioma of the tongue: a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg 57(10):1137–1142. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. bjoms. 2019. 10. 303](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.10.303)

* Since the majority of included studies are observational studies or phase II trials, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die Systematischen Reviews (SRs) von Freixo et al., 2020, Teng et al., 2023, Wiegand et al., 2022, und Wong et al., 2019 vor. Zudem wurde noch die Phase II Studie von Harbers et al., Ji et al., 2021 und Maruani et al., 2021 identifiziert. Da die Übersichtsarbeiten in den meisten Fällen auf retrospektiven Studien und Fallserien/Fallberichten beruhen und die weiteren Studien Phase II Studie (einarmig, ohne Randomisierung) oder Observationsstudien sind, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst werden in allen Studien Nebenwirkungen dokumentiert, die vermutlich auf die Sirolimustherapie zurückzuführen sind. Die Population der Studien ist divers – Typ und Lokalisation der Malformation, sowie das Alter der eingeschlossenen Patienten schwanken, und trotzdem berichten die einzelnen Studien übereinstimmend von positiven Effekten nach 6-12 Monaten Sirolimustherapie. Bei den meisten Studien wird Sirolimus initial mit 0.8 mg/m² zweimal täglich verabreicht und die Dosis anschließend so angepasst das systemische Blut/Serum Level von 4– 10 ng/mL (teilweise auch 10-15 ng/ml) erreicht werden.

- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* und für Systematische Reviews den Evidenztabelle entnommen werden.
- Freixo et al., 2020 schließt in seine Analyse 73 Studien ein. Dabei handelt es sich um zwei randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs), zwei nicht-randomisierte prospektive Studien, 22 Fallserien und 47 Fallberichte. Es werden insgesamt 373 Patienten mit vaskulären Tumoren (n= 162) und vaskulären Malformationen (n= 211) untersucht. Sirolimus wird entweder oral (137 Patienten) oder topisch (n= 56) verabreicht. Die mittlere Behandlungsdauer lag (soweit berichtet) 8.5 Monate (0.23-216 Monate). Zusammengefasst zeigt sich ein nicht unerheblicher Anteil an Nebenwirkungen nach Sirolimustherapie. Etwa jeder dritte Patient wurde prophylaktisch mit Antibiotika (Trimethoprim-sulfamethoxazole) behandelt.
- Teng et al., 2023 untersucht den Effekt einer topischen bzw. oralen Behandlung mit Sirolimus auf 52 Kinder und Erwachsene (Alter: einige Tage bis 34 Jahre) mit **mikrozystischen lymphatischen Malformationen** (microLM). In 10 Studien wird die **orale Gabe von Sirolimus** an 35 Teilnehmenden untersucht, in **sechs der Studien die topische Gabe** an insgesamt 17 Teilnehmenden. Nach topischer Gabe werden vorübergehende Reizungen oder ein Brennen (burning) an der Applikationsstelle in 5 von 7 Fällen beschrieben. Nach oraler Gabe von Sirolimus werden für 18 Teilnehmende Nebenwirkungen berichtet (n=5 erhöhte Leberenzymwerte, n= 4 Dyslipidämie, n= 6 Mucositis/Mundgeschwüre). Das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen scheint mit der Dosis abzunehmen (eine Studie).
- Bei Wiegand et al., 2022 wird in 18 von 23 Studien nach oraler Einnahme von Sirolimus bei Kindern mit lymphatischen Malformation im Kopf-/Halsbereich (0-17 Jahre) von Nebenwirkungen berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hyperlipidemia, Neutropenie und Infektionen wie Zellulitis. In drei Studien wurde die Sirolimus Gabe auf Grund von Nebenwirkungen gestoppt oder unterbrochen. In fünf Studien wurde von keinen Nebenwirkungen berichtet. Sieben Studien machten keine Angaben dazu.
- Wong et al., 2019 untersucht in seine Analyse Patienten mit „**Blue rubber bleb naevus syndrome**“ (BRBNS) und oraler Sirolimustherapie. Insgesamt werden 17 Studien (2 retrospektive Reviews und 15 Fallberichte) mit 23 Patienten analysiert. Das mittlere Alter der Teilnehmenden beträgt 10.2 Jahre (Range: 1

Monat bis 25 Jahre). Von den 23 Patienten haben 22 (96%) kutane Läsionen und 21 (91%) gastrointestinale Läsionen. Dabei berichten 12 Patienten (52%) keine Nebenwirkungen, 8 berichten von Nebenwirkungen und bei drei Publikationen wird dieses Outcome nicht berichtet.

Phase II Studien:

- **Ji et al., 2021** untersuchen die Effektivität von Sirolimustherapie auf 126 Pädiatrische Patienten (Alter Mittel 4.5 Jahre (0-14 Jahre) mit komplizierten vaskularen Malformationen. Die Patienten wurden mit 0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl Sirolimus behandelt. Insgesamt wurden 290 Events der Stufe 1 und höher in der 12- monatigen Behandlungszeit dokumentiert. Bei der Mehrheit handelte es sich um milde bis moderate Nebenwirkungen der Stufe 1 oder 2 (wie z.B. Mucositis, Diarrhöe, Übelkeit, Hautausschlag oder Pneumonitis). Keine Medikamenten-abhängigen Todesfälle wurden während der Therapie- oder Nachbeobachtungszeit dokumentiert. Nebenwirkungen führten in 12 (9.5%) bzw. 7 (5.6%) Fällen zu einem vorübergehenden Aussetzen der Sirolimustherapie (1-3 Wochen) bzw. Reduktion der Sirolimus-Dosis.
- **Maruani et al., 2021** wertet eine multizentrische, open-label, Phase II Studie (RCT) aus, die mit einer Beobachtungsphase startet in der die 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 6-18 Jahren mit „slow-flow“ vaskularen Malformationen zunächst nur beobachtet werden. Entsprechend randomisierter Intervalle wird mit der Sirolimustherapie (0.8mg/m² pro Dosis, 2xtgl) für 12 Monate begonnen (interventionelle Phase). Nebenwirkungen im Rahmen der Sirolimus-Therapie werden bei 56 Patienten (231 Ereignisse) dokumentiert. In fünf Fällen handelt es sich um schwerwiegende Nebenwirkungen, jedoch nicht lebensbedrohliche. Am häufigsten traten orale Geschwüre (29 Patienten (49.2%) auf.
- Das Ziel der Studie von **Harbers et al., 2023** ist es zu untersuchen, ob auch niedrigere Target-Serum-Level von Sirolimus (4-10 ng/ml) therapeutisch effektiv in der Behandlung von „slow-flow“ vaskularen Malformationen bei Kindern und Erwachsenen sind, bei geringeren Nebenwirkungen. Dazu werden 68 Patienten (33 Kinder und 35 Erwachsene, 24 männliche Patienten, 44 weibliche Patienten, mittleres Alter 23 Jahre (range 1-60)) eingeschlossen und in einem **CRD-trial Design** untersucht (6 Monate Behandlung mit Sirolimus= **Challenge**, im Anschluss keine Behandlung mit Sirolimus für bis zu 12 Monate bei monatlichem follow-up = **Rechallenge**, bei Auftreten von Malformation-assoziierten Nebenwirkungen (z.B. Schmerz) wird die Behandlung mit Sirolimus sofort wieder für bis zu 12 Monate aufgenommen = **Dechallenge**). Insgesamt wurden bei 38 Patienten (15 Kinder und 23 Erwachsene) Nebenwirkungen während der Challenge-Phase festgestellt. Am häufigsten handelte es sich um Infektionen, Kopfschmerzen, metabolisch/laboratische Vergiftungen, gastrointestinale Vergiftungen. Zahlenmäßig traten bei Erwachsenen mehr Nebenwirkungen auf als bei Kindern, wobei bei Kindern drei schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten, bei Erwachsenen keine.
- In den Systematischen Reviews wird die methodische Qualität der Studien nicht geprüft, die Autoren Reviews berichten aber von methodisch schwachen Studien (Fallberichte und Fallserien in der Mehrheit) und sind sich der damit verbundenen Einschränkungen bewusst. Zusätzlich liegen noch Phase II Studien vor, die den größeren Teil der ausgewerteten Patienten einschließen. Da wir diese hinsichtlich der GRADE Methodik auf Ebene von

Observationsstudien eingestuft haben (Qualität startet bei LOW, einarmige Studien, keine Randomisierung, keine Verblindung), verzichten wir auf weitere Abwertungen auf Grund von potentielltem Bias-Risiko.

- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt (wird in den Studien dokumentiert) und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder mangelnder Präzision erfolgt.

Aus diesem Grund bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen nach Therapie mit Sirolimus als NIEDRIG/LOW (⊕⊕⊖⊖).

Tabelle 5: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Freixo et al. 2020	SR 73 studies (2 RCTs, 2 nonRCTs 22 case series, 47 case reports)	Serious ¹	150 patients with vascular tumors (majority kaposiform hemangioendothelioma (n= 121) or n= 17 with epithelioid hemangioma)	Oral sirolimus. Oral dosing: the most frequently prescribed doses were 0.8 mg/m ² twice daily (43.2%), 5 mg/d (22.2%), and 0.05 mg/kg twice daily (13.6%) <u>Target blood level:</u> 10 to 15 ng/mL (38.4%), 15 to 20 ng/mL (24.7%), and 5 to 15 ng/mL (15.1%).	Pre- Post - Comparison	Complications	The side effects most frequently reported were oral mucositis (31.9%), dyslipidemia (16.5%), leukopenia (12.3%), gastrointestinal symptoms (10.2%), and rash/ eczema (8.2%). Infectious complications were reported in 5.5% of patients with oral sirolimus treatment; two cases of fatal pulmonary infection developed in two patients (1 month and 6 months of age) with kaposiform hemangioendothelioma. 24 Prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole was reported in 29.4% of patients. Infectious complications were reported in 2.5% of patients under antibiotic prophylaxis compared with 5.2% of patients without prophylaxis.
Teng et al. 2023	SR (including six Case	Serious ¹	15 Children and adults with microcystic (micro) lymphatic malformations (LMs).	Topical sirolimus.	Pre- Post - Comparison	Complications	Most common adverse event (5/7) reported was transient irritation or burning at the

	series/- reports/re trosp.rep orts)			Topical dosing: (range) 0.1% once daily to 1% twice daily.			application site (reduction of dose in one patient).
Teng et al. 2023	SR (including 10 Case series/- reports retrosp.re ports)	Serious ¹	37 Children and adults with microcystic (micro) lymphatic malformations (LMs).	Systemic sirolimus. Initial oral dose: 0.8 mg/m ² twice daily. Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough levels (range: 4– 15 ng/mL).	Pre- Post - Comparison	Complicatio ns	Among the 18 orally treated subjects in our analysis with individual safety data available, 5 experienced liver enzyme elevations, 4 dyslipidemia, and 6 mucositis/mouth sores. The risk for these systemic events appeared to decline with sirolimus dose reduction. - one study described blood and bone marrow toxicities in patients, but it could not be clearly identified, if the subgroup of microLM was affected.
Wiegand et al. 2022	SR (including 28 Case series/- reports and two prospecti ve trials).	Serious ¹	104 children with Head and neck LM. (Newborn-17 years).	Systemic oral sirolimus therapy: - majority administered orally at an initial dosage of 0.8 mg/m ² per dose, twice daily at 12-h intervals (12 studies) - others varied (0.8 mg/m ² per day, 0.8 mg per day in three doses, 0.08 mg/kg per day, 1–2 mg per day, 0.1 mg/kg per day, 0.05 mg/kg twice daily, ...). - dose adjusted to reach the planned target blood level (≤ 20 ng/mL).	Pre- Post - Comparison	Complicatio ns	18 studies, different adverse effects were reported, the most common were hyperlipidemia, neutropenia and infections such as cellulitis. In three studies sirolimus was interrupted or stopped in some cases due to adverse events. Occurrence of bacterial pneumonia during sirolimus therapy was only reported in one of all investigated cases, the causative bacterium was not reported. The sirolimus therapy was withheld in this case, and the girl was treated with a 2-week course of imipenem.
Wong et al., 2019	SR of 17 studies (two retrospect ive reviews and 15 case reports)	Serious ¹	23 patients with Blue rubber bleb naevus syndrome (BRBNS)	Systemic oral sirolimus/rapamycin therapy Initial oral dose (varied, but) the most commonly employed regimen was 1.6 mg/m ² /day in two divided doses. Titration of dose to trough levels and Pneumocystis	Pre- Post - Comparison	Complicatio ns	From our cohort, - 12 (52%) patients reported no adverse effects, - eight reported adverse effects and three publications failed to report this outcome. Four patients experienced mucositis, one patient reported episodic oral ulceration, one patient experienced transient thrombo-

				prophylaxis was also variably employed.			cytopaenia and neutropaenia and one patient had an increase in cholesterol levels. <u>Only one patient experienced an adverse effect (soft tissue infection at 2 months) that was serious enough to necessitate discontinuation of sirolimus.</u> For all but one patient, the adverse effects were resolved with dose adjustment.
Harbers et al., 2023	Phase II trial	Not serious	67 patients (mean age 23 years (y) (1-60 y) with slow-flow vascular malformation that was refractory/resistant to standard care and an age above 1 year. VM : 39.7% lower extremity, 26.5% head and neck, thorax, abdominal 5.9% each, upper extremity 7.4%.	Sirolimus (Rapamune) Initial dose (children): 0.8 mg/m ² in two doses, Adults: 1 mg twice daily. <u>Dose adjustments</u> to reach target levels of 4– 10 ng/mL. Co- trimoxazole was prescribed as prophylaxis	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)– Safety	Total AEs (n=67): Grade I: n=202 (73.2%) Grade II: n= 67 (24.3%) Grade III: n= 6 (2.2%) Grade IV: n= 1 (0.4%) All AEs: n= 267, serious n= 3 AEs in Children (n=32): Grade I: n=72 (72.7%) Grade II: n= 22 (22.2%) Grade III: n= 4 (4.0%) Grade IV: n= 1 (1.0%) All AEs: n= 99 (35.9%), serious n= 3 AEs in Adults (n=35): Grade I: n=130 (73.4%) Grade II: n= 45 (25.4%) Grade III: n= 2 (1.1%) Grade IV: n= 0 (0.0%) All AEs: n= 107(64.1%), serious n= 0.
Ji et al., 2021	Phase II trial	Not serious	126 pediatric patients with complicated vascular anomalies (VAs) . Median: 4.8 years (range, 0.1- 14.0 years). The most common types of VAs were combined vascular malformation, followed, in	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 10 to 15 ng/mL.	Pre- Post - Comparison	Complications	During the initial 12-month treatment period, 290 events of grade ≥1 were identified by the investigators as at least possibly related to the treatment. Most of the reported adverse effects were mild to moderate (grade 1 or 2). The common adverse events were mucositis, diarrhea, vomiting, rash, and pneumonitis.

			order of decreasing frequency, by kaposiform-hemangioendothelioma (KHE) and common LMs.				The maximum toxicity grade was grade 3 for 23 events (18.3%) and grade 4 in 4 events (3.2%). No sirolimus-associated interstitial pneumonitis or PCP was noted. No drug-related deaths were documented throughout the treatment period or follow-up period. Adverse events leading to temporary discontinuation (1-3 weeks) or target reduction of sirolimus but not withdrawal from the study occurred in 12 (9.5%) and 7 (5.6%) patients, respectively. The most frequent adverse event causing temporary discontinuation of sirolimus was pneumonitis (six patients). Intravenous cefoperazonesulbactam or imipenem-cilastatin was required for patients with grade ≥ 3 pneumonitis.
Maruani et al., 2021	Phase II trial (With observational period before treatment period).	Not serious	59 pediatric patients with complicated slow-flow vascular malformation (VM, LM) The mean (SD) age of participants was 11.6 (3.8) years, and 35 (59.3%) were girls. - VM: 22 participants (37.3%), located mostly on the upper limbs (11 [50.0%]); - LM: 18 participants (30.5%), located mostly on the head and neck (8 [44.4%]); and - combined: 19 participants (32.2%), with the most frequent location on the lower limbs (14 [73.7%]).	Sirolimus 0.8 mg/m ² per dose twice daily Doses were adjusted to maintain systemic sirolimus trough blood concentration: 4 to 15 ng/mL. Treatment duration: 12 months (could be extended)	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)	56 patients experienced 231 AEs during the IP, and 28 patients experienced 54 AEs during the OP. Of the 231 AEs during the IP, 89 were probably associated with sirolimus treatment; 5 were serious AEs, including 1 case of viral ileitis, 1 case of septic arthritis of a toe, 1 case of sepsis due to Pseudomonas aeruginosa, 1 case of fecaloma, and 1 deep vein thrombosis of the leg affected by Klippel-Trenaunay syndrome that occurred 6 weeks after beginning sirolimus treatment. There were no pneumocystis infections, although no patients received pneumocystis prophylaxis during the study. Among nonserious AEs likely associated with sirolimus treatment, the most frequent were oral ulcers (29 of 59 patients [49.2%]), upper respiratory infections (22 of 59 patients [37.3%]), and headaches (16 of

							59 patients [27.1%]). Most of the nonserious AEs resolved spontaneously. In total, 5 patients discontinued treatment because of AEs.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- Harbers, V. E. M. 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
- Ji Y. et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies. J Vasc Surg. 74. 1673-1681.e3. 2021
- Maruani, A. et al. Sirolimus (Rapamycin) for Slow-Flow Malformations in Children: the Observational-Phase Randomized Clinical PERFORMUS Trial. JAMA dermatology. 157. 1289?1298. 2021
- Teng, J. M. C. et al. Sirolimus in the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations: A Systematic Review. Lymphat Res Biol. 21. 101-110. 2023 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
- Wiegand, S. et al. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol. 279. 3801-3810. 2022* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
- Freixo, C. et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg. 71. 318-327. 2020 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
- Wong, X. L. et al. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review. J Paediatr Child Health. 55. 152-155. 2019 (Systematic review, for the included individual studies relevant for this outcome see Appendix/Anhang).
-

* Since the majority of patients are included in observational studies or phase II trials, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:-

Appendix Referenzen

Individual studies included in Systematic review of Freixo et al., 2020:

- Le Sage S, David M, Dubois J, Powell J, McCuaig CC, Théorêt Y. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: a case series. *Pediatr Dermatol* 2018;35:472-7.
- Greveling K, Prens EP, van Doorn MB. Treatment of port wine stains using pulsed dye laser, erbium YAG laser, and topical rapamycin (sirolimus)da randomized controlled trial. *Lasers Surg Med* 2017;49:104-9.
- Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27:86-90.
- Ji Y, Chen S, Xiang B, Li K, Xu Z, Yao W, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter retrospective study. *Int J Cancer* 2017;141:848-55.
- **Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016;137:e20153257.**
- Tan X, Zhang J, Zhou S, Liu Z, Zhang T, Xia J. Successful management of steroid-resistant vascular tumors associated with the Kasabach-Merritt phenomenon using sirolimus. *J Dermatol* 2018;45:580-3.
- Stacchiotti S, Provenzano S, Dagrada G, Negri T, Brich S Basso U, et al. Sirolimus in advanced epithelioid hemangioendothelioma: a retrospective case-series analysis from the Italian Rare Cancer Network database. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2735-44.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Wang KL, Ma SF, Pang LY, Zhang MN, Hu LY, Liu MJ, et al. Sirolimus alternative to blood transfusion as a life saver in blue rubber bleb nevus syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9453.
- Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope* 2018;128:269-76.
- Duan L, Renzi S, Weidman D, Waespe N, Chami R, Manson D, et al. Sirolimus treatment of an infant with intrathoracic kaposiform hemangioendothelioma complicated by lifethreatening pleural and pericardial effusions [published online ahead of print July 23, 2018]. *J Pediatr Hematol Oncol* doi: 10.1097/MPH.0000000000001268.
- Chinello M, Di Carlo D, Olivieri F, Balter R, De Bortoli M, Vitale V, et al. Successful management of kaposiform hemangioendothelioma with long-term sirolimus treatment: a case report and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10:e2018043.
- Wang H, Guo X, Duan Y, Zheng B, Gao Y. Sirolimus as initial therapy for kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Pediatr Dermatol* 2018;35:635-8.
- Sakata N, Suenobu SI, Okano M, Ueda S, Kimura M, Takemura T. Impact of sirolimus treatment for refractory kaposiform hemangioendothelioma with exacerbation of the disease 10 years after initial diagnosis. *Rare Tumors* 2018;10. 2036361318776185.
- Ying H, Qiao C, Yang X, Lin X. A case report of 2 sirolimusrelated deaths among infants with kaposiform hemangioendotheliomas. *Pediatrics* 2018;141(Suppl 5):S425-9.
- Russell TB, Rinker EK, Dillingham CS, Givner LB, McLean TW. Pneumocystis jirovecii pneumonia during sirolimus therapy for kaposiform hemangioendothelioma. *Pediatrics* 2018;141(Suppl 5):S421-4
- Czechowicz JA, Long-Boyle JR, Rosbe KW, Mathes EF, Frieden IJ, Shimano KA. Sirolimus for management of complex vascular anomaliesda proposed dosing regimen for very young infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;105:48-51.
- Patel S, Kamath S, Shillingford NM, Zeinati C, Tolo V, Luu M. Restricted range of motion and a cold upper extremity in a two-year-old boy: kaposiform hemangioendothelioma of the bone and the brachial plexus: a case report. *JBJS Case Connect* 2017;7:e79.

- MacFarland SP, Sullivan LM, States LJ, Bailey LC, Balamuth NJ, Womer RB, et al. Management of refractory pediatric kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus and aspirin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40:e239-42.
- Zhang GL, Gao Y, Liu Y, Gu F, Su W, Qin Q, et al. Refractory kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: clinical analysis of 10 cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2017;55:700-4.
- Hutchins KK, Ross RD, Kobayashi D, Martin A, Rajpurkar M. Treatment of refractory infantile hemangiomas and pulmonary hypertension with sirolimus in a pediatric patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:e391-3.
- Gabor KM, Sapi Z, Tiszlavicz LG, Fige A, Bereczki C, Bartyik K. Sirolimus therapy in the treatment of pseudomyogenic hemangioendothelioma. *Pediatr BloodCancer* 2018;65:e26781.
- Triana PJ, Dore M, Nuñez VC, Jimenez JG, Miguel MF, Díaz MG, et al. Pancreatic kaposiform hemangioendothelioma not responding to sirolimus. *Eur J Pediatr Surg Rep* 2017;5:e32-5.
- Tasani M, Ancliff P, Glover M. Sirolimus therapy for children with problematic kaposiform haemangioendothelioma and tufted angioma. *Br J Dermatol* 2017;177:e344-6.
- Wang C, Li Y, Xiang B, Li F, Chen S, Li L, et al. Successful management of pancreatic kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus: case report and literature review. *Pancreas* 2017;46:e39-41.
- Reichel A, Hamm H, Wiegering V, Wiewrodt B, Neubauer H, Ernestus K, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: successful treatment with sirolimus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:329-31.
- Alaqeel AM, Alfurayh NA, Alhedyani AA, Alajlan SM. Sirolimus for treatment of kaposiform hemangioendothelioma associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *JAAD Case Rep* 2016;2:457-61.
- Nardin C, Boccara O, Eschard C, Bayaram M, Dabudyk T, Aubin F, et al. Efficiency of an mTOR inhibitor in Kasabach- Merritt phenomenon with indolent tufted angioma: a case report. *Acta Derm Venereol* 2017;97:851-2.
- Read WL, Williams F. Metastatic angiosarcoma with Kasabach-Merritt syndrome responsive to gemcitabine and vinorelbine after failure of liposomal doxorubicin and paclitaxel: a case report. *Case Rep Oncol* 2016;9:177-81.
- Oza VS, Mamlouk MD, Hess CP, Mathes EF, Frieden IJ. Role of sirolimus in advanced kaposiform hemangioendothelioma. *Pediatr Dermatol* 2016;33:e88-92.
- Zhou S, Wang L, Panossian A, Anselmo D, Wu S, Venkatramani R. Refractory kaposiform hemangioendothelioma associated with the chromosomal translocation t(13;16)(q14;p13.3). *Pediatr Dev Pathol* 2016;19:417-20.
- Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr* 2015;174:1579-84.
- Iacobas I, Simon ML, Amir T, Gribbin CE, McPartland TG, Kaufman MR, et al. Decreased vascularization of retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma induced by treatment with sirolimus explains relief of symptoms. *Clin Imaging* 2015;39:529-32.
- Kai L, Wang Z, Yao W, Dong K, Xiao X. Sirolimus, a promising treatment for refractory kaposiform hemangioendothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:471-6.
- Wang Z, Li K, Dong K, Xiao X, Zheng S. Successful treatment of Kasabach-Merritt phenomenon arising from Kaposiform hemangioendothelioma by sirolimus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:72-3.
- Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol* 2013;30:e194-7.
- Jahnel J, Lackner H, Reiterer F, Urlsberger B, Urban C. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: from vincristine to sirolimus. *Klin Padiatr* 2012;224:395-7.
- Riou S, Morelon E, Guibaud L, Chotel F, Dijoud F, Marec- Berard P. Efficacy of rapamycin for refractory hemangioendotheliomas in Maffucci's syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30: e213-5.
- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57: 1018-24.
- Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, Woosley J, Morrell DS. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1396-8.

- Burleigh A, Kanigsberg N, Lam JM. Topical rapamycin (sirolimus) for the treatment of uncomplicated tufted angiomas in two children and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2018;35:e286-90.
- Escudero-Góngora MM, Corral-Magaña O, Gómez C, Martín- Santiago A. Topical rapamycin: an additional therapeutic option for tufted angioma in adults. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109:192-4.
- Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, 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;72:151-8.e1.
- Griffin TD Jr, Foshee JP, Finney R, Saedi N. Port wine stain treated with a combination of pulsed dye laser and topical rapamycin ointment. *Lasers Surg Med* 2016;48:193-6.
- Doh EJ, Ohn J, Kim MJ, Kim YG, Cho S. Prospective pilot study on combined use of pulsed dye laser and 1% topical rapamycin for treatment of nonfacial cutaneous capillary malformation. *J Dermatolog Treat* 2017;28:672-7.
- Al, Marotta PJ, McAlister VC. Regression of cutaneous and gastrointestinal telangiectasia with sirolimus and aspirin in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Intern Med* 2006;144:226-7.
- Thirion S, Jamblin P, Demarche M, Boon L, Thiry A, Hoyoux C. A new treatment for vascular anomalies: six cases treated with rapamycin. *Arch Pediatr* 2017;24:600-6.
- Akyuz C, Susam-Sen H, Aydin B. Blue rubber bleb nevus syndrome: promising response to sirolimus. *Indian Pediatr* 2017;54:53-4.
- Ünlüsoy Aksu A, Sari S, Egritas, Gürkan Ö, Dalgıç B. Favorable response to sirolimus in a child with blue rubber bleb nevus syndrome in the gastrointestinal tract. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:147-9.
- 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:e191-5.
- Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende CR, Hammill AM, Dasgupta R, Dickie BH, et al. Response of blue rubber bleb nevus syndrome to sirolimus treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1911-4.
- Yesil S, Tanyildiz HG, Bozkurt C, Cakmakci E, Sahin G. Singlecenter experience with sirolimus therapy for vascular malformations. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;33:219-25.
- Gildener-Leapman JR, Rosenberg JB, Barmettler A. Proptosis reduction using sirolimus in a child with an orbital vascular malformation and blue rubber bleb nevus syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33(Suppl 1): S143-6.
- Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: successful treatment with sirolimus. *Pediatrics* 2012;129:e1080-4.
- Dvorakova V, Rea D, O'Regan GM, Irvine AD. Generalized lymphatic anomaly successfully treated with long-term, low-dose sirolimus. *Pediatr Dermatol* 2018;35:533-4.
- Lagrèze WA, Joachimsen L, Gross N, Taschner C, Rössler J. Sirolimus-induced regression of a large orbital lymphangioma. *Orbit* 2019;38:79-80.
- Amedeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, Ciralli F, Gangi S. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8871.
- Rössler J, Geiger J, Földi E, Adams DM, Niemeyer CM. Sirolimus is highly effective for lymph leakage in microcystic lymphatic malformations with skin involvement. *Int J Dermatol* 2017;56:e72-5.
- McCormick A, Rosenberg S, Trier K, Balest A. A case of a central conducting lymphatic anomaly responsive to sirolimus. *Pediatrics* 2016;137:e20152694.
- Alemi AS, Rosbe KW, Chan DK, Meyer AK. Airway response to sirolimus therapy for the treatment of complex pediatric lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:2466-9.
- Laforgia N, Schettini F, De Mattia D, Martinelli D, Ladisa G, Favia V. Lymphatic malformation in newborns as the first sign of diffuse lymphangiomatosis: successful treatment with sirolimus. *Neonatology* 2016;109:52-5.
- Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, et al. Successful treatment of macroglossia due to lymphatic malformation with sirolimus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124:820-3.

- Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Successful treatment of kaposiform lymphangiomatosis with sirolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1291-3.
- Baynam GS, Walters M, Dawkins H, Bellgard M, Halbert AR, Claes P. Objective monitoring of mTOR inhibitor therapy by three-dimensional facial analysis. *Twin Res Hum Genet* 2013;16:840-4.
- García-Montero P, Del Boz J, Sanchez-Martínez M, Escudero Santos IM, Baselga E. Microcystic lymphatic malformation successfully treated with topical rapamycin. *Pediatrics* 2017;139:e20162105.
- Ivars M, Redondo P. Efficacy of topical sirolimus (rapamycin) for the treatment of microcystic lymphatic malformations. *JAMA Dermatol* 2017;153:103-5.
- Vlahovic AM, Vlahovic NS, Haxhija EQ. Sirolimus for the treatment of a massive capillary-lymphatico-venous malformation: a case report. *Pediatrics* 2015;136:e513-6.
- 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;2:451-
- Kim D, Benjamin L, Wysong A, Hovsepian D, Teng J. Treatment of complex periorbital venolymphatic malformation in a neonate with a combination therapy of sirolimus and prednisolone. *Dermatol Ther* 2015;28: 218-21.
- 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;58:203-7.
- 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;41:591-9.

Individual studies included in Systematic review of Teng et al., 2023:

- Caliskan E, Altunel CT, Özkan CK, Tunca M. A case of microcystic lymphatic malformation successfully treated with topical sirolimus. *Dermatol Ther* 2018; 31:e12673.
- **Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016; 137:e20153257.**
- **Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, 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; 13:191.**
- **Zhang X, Wang S, Guo Y, Liu Y, Zhang J, Li Y, Liu Q, Liu Z, Sun N, Li X, Liu Y, Du J, Cheng X, Wang X, Tai J, Ni X. Efficacy of initial sirolimus therapy for 27 patients with intractable lymphatic malformations. *Laryngoscope* 2021; 131:1902–1908.**
- García-Montero P, Del Boz J, Baselga-Torres E, Azanza-Defez JM, Alcaraz-Vera M, et al. Use of topical rapamycin in the treatment of superficial lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:508–515.
- García-Montero P, Del Boz J, Sanchez-Martínez M, Escudero Santos IM, Baselga E. Microcystic lymphatic malformation successfully treated with topical rapamycin. *Pediatrics* 2017; 139:e20162105.
- Ivars M, Redondo P. Efficacy of topical sirolimus (rapamycin) for the treatment of microcystic lymphatic malformations. *JAMA Dermatol* 2017; 153:103–105.
- Le Sage S, David M, Dubois J, Powell J, McCuaig CC, et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series. *Pediatr Dermatol* 2018; 35:472–477.
- Leducq S, Vrignaud S, Lorette G, Herbreteau D, Dubee V, Martin L, Maruani A. Topical rapamycin (sirolimus) for treatment of cutaneous microcystic lymphatic malformation of the gluteal area. *Eur J Dermatol* 2019; 29:82–83.
- Ghariani Fetoui N, Bousofara L, Gammoudi R, Belajouza C, Ghariani N, Denguezli M. Efficacy of sirolimus in the treatment of microcystic lymphatic malformation of the tongue. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:e336– e337.

- Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, Dasgupta R, Azizkhan RG, Adams DM. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57:1018–1024.
- Lagre`ze WA, Joachimsen L, Gross N, Taschner C, Ro`ssler J. Sirolimus-induced regression of a large orbital lymphangioma. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)* 2019; 38: 79–80.
- Rossler J, Geiger J, Foldi E, Adams DM, Niemeyer CM. Sirolimus is highly effective for lymph leakage in microcystic lymphatic malformations with skin involvement. *Int J Dermatol* 2017; 56:e72–e75.
- Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor III CC. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope* 2018; 128:269–276.
- Triana P, Miguel M, Dı´az M, Cabrera M, Lo´pez Gutie´rrez JC. Oral sirolimus: An option in the management of neonates with life-threatening upper airway lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol* 2019; 17:504–511.
- Zobel MJ, Nowicki D, Gomez G, Lee J, Howell L, Miller J, Zeinati C, Anselmo DM. Management of cervicofacial lymphatic malformations requires a multidisciplinary approach. *J Pediatr Surg* 2021; 56:1062–1067.

Individual studies included in Systematic review of Wiegand et al., 2022:

- Tschauener S, Sorantin E, Haxhija E (2013) .Überprüfung systemischer Sirolimus-Therapie zystischer Lymphangiome mittels MRT – Methodenbeschreibung anhand von vier klinischen Fällen. *Fortschr Röntgenstr* 185-V07
- Akyüz C, Ataş E, Varan A (2014) Treatment of a tongue lymphangioma with sirolimus after failure of surgical resection and propranolol. *Pediatr Blood Cancer* 6:931–93
- Margolin JF, Soni HM, Pimpalwar S (2014) Medical therapy for pediatric vascular anomalies. *Semin Plast Surg* 28:79–86
- Alemi AS, Rosbe KW, Chan DK, Meyer AK (2015) Airway response to sirolimus therapy for the treatment of complex pediatric lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79:2466–2469
- Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, Sperl D, Lanz S, Haxhija E, Reiterer F, Sorantin E, Urban CE (2015) Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr* 174:1579–1584
- Yesil S, Bozkurt C, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Candir MO, Toprak S, Sahin G (2015) Successful treatment of macroglossia due to lymphatic malformation with sirolimus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:820–82
- Azouz H, Salah H, Al-Ajlan S, Badran M (2016) Treatment of cystic hygroma in a young infant through multidisciplinary approach involving sirolimus, sclerotherapy, and debulking surgery. *JAAD Case Rep* 2:350–353
- Altawil L, Neel NF, Alhedyani A, Badran M, Alokaili R, AlAjlan S (2017) Neutropenia in sirolimus treated patients of lymphatic malformation: a case series. *J Case Rep* 7:169–173
- Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, Ciralli F, Gangi S, Leva E, Pignataro L, Borzani I, Pugni L, Mosca F (2017) The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)* 96(51):e8871. [https:// doi. org/ 10. 1097/ MD. 00000 0000 008871](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008871)
- Escoda AC, Ramos ML, Suárez JA, Celma MS, Heredia AC, Passinic VPC (2017) Use of sirolimus in a newborn affected by lymphatic malformation. *Eur J Hosp Pharm* 24:130–131
- Thirion S, Jamblin P, Demarche M, Boon L, Thiry A, Hoyoux C (2017) Une nouvelle approche thérapeutique des malformations vasculaires à faible débit : la rapamycine – à propos de 6 cas [A new treatment for vascular anomalies: Six cases treated with rapamycin]. *Arch Pediatr.* 24(7):600–606. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. arcped. 2017. 04. 001](https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.04.001)
- Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC 3rd (2018) Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope* 128(1):269–276

- **Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, Hoyoux C, Chopinet C, Clapuyt P, Hammer F, Vikkula M, Boon LM (2018) Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. Orphanet J Rare Dis 13(1):191. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13023- 018- 0934-z](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0934-z)**
- Triana P, Miguel M, Díaz M, Cabrera M, López Gutiérrez JC (2019) Oral sirolimus: an option in the management of neonates with lifethreatening upper airway lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol* 17(5):504–511. [https:// doi. org/ 10. 1089/ lrb. 2018. 0068](https://doi.org/10.1089/lrb.2018.0068)
- Curry S, Logeman A, Jones D (2019) Sirolimus: a successful medical treatment for head and neck lymphatic malformations. *Case Rep Otolaryngol* 2019:2076798. [https:// doi. org/ 10. 1155/ 2019/ 20767 98](https://doi.org/10.1155/2019/2076798). eCollection 2019
- Ghariani Fetoui N, Boussofara L, Gammoudi R, Belajouza C, Ghariani N, Denguezli M (2019) Efficacy of sirolimus in the treatment of microcystic lymphatic malformation of the tongue. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 33(9):e336–e337. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jdv. 15628](https://doi.org/10.1111/jdv.15628)
- Giménez-Aleixandre C, Méndez-Aguirre NA, Martínez-Menchón T, Girón Vallejo Ó, Fernández-Ibieta M, Ferri-Ñíguez B, Villamil V, Sánchez-Sánchez Á, Montoya-Rangel CA, Hernández-Bermejo JP (2019) Nuestra experiencia con la utilización de sirolimus en el tratamiento de anomalías vasculares complejas [Our experience with sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies]. *Cir Pediatr*. 32(1):28–33
- 29. González-Hermosa MR, Guerra E, Tuduri I, Vicente I, López- Almaraz R (2019) CLAPO syndrome: Effective response to treatment with oral rapamycin. *Dermatol Ther*. 32(4):e12991. [https:// doi. org/ 10. 1111/ dth. 12991](https://doi.org/10.1111/dth.12991)
- Meurisse V, Denamur S, Herbreteau D, Le Touze A, Favrais G, Pondaven-Letourmy S, Maruani A (2019) Efficacy of sirolimus combined with sclerotherapy for giant cervical lymphatic macrocystic malformations: two newborn cases. *Eur J Dermatol* 29(1):90–91. [https:// doi. org/ 10. 1684/ ejd. 2018. 3441](https://doi.org/10.1684/ejd.2018.3441)
- **Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fukao T (2019) The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet J Rare Dis 14(1):141. [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13023- 019- 1118-1](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1118-1)**
- **Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, Kumar R, Panigrahi P, Singh OP, Patne S (2019) Development of a biomarker of efficacy in second-line treatment for lymphangioma of the tongue: a pilot study. Br J Oral Maxillofac Surg 57(10):1137–1142. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. bjoms. 2019. 10. 303](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.10.303)**
- Sandbank S, Molho-Pessach V, Farkas A, Barzilai A, Greenberger S (2019) Oral and topical sirolimus for vascular anomalies: a multicentre study and review. *Acta Derm Venereol* 99(11):990–996. [https:// doi. org/ 10. 2340/ 00015 555- 3262](https://doi.org/10.2340/00015555-3262)
- Gómez Sánchez A, Redondo Sedano JV, Pérez Alonso V, Martí Carrera ME, Baro Fernández M, Palencia Pérez SI, Gallego Herrero MC, Gómez Fraile A, Delgado Muñoz MD (2020) Oral rapamycin: an alternative in children with complicated vascular abnormalities. *Cir Pediatr*. 33(4):183–187 Honnorat M, Viremouneix L, Ayari S, Guibaud L, Coste K, Claris O, Butin M (2020) Early adjuvant medication with the mtor inhibitor sirolimus in a preterm neonate with compressive cystic lymphatic malformation. *Front Pediatr* 8:418. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fped. 2020. 00418](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00418)
- **Zhang X, Wang S, Guo Y, Liu Y, Zhang J, Li Y, Liu Q, Liu Z, Sun N, Li X, Liu Y, Du J, Cheng X, Wang X, Tai J, Ni X (2021) Efficacy of initial sirolimus therapy for 27 patients with intractable lymphatic malformations. Laryngoscope 131(8):1902–1908. [https:// doi. org/ 10. 1002/ lary. 29419](https://doi.org/10.1002/lary.29419)**
- Chouchene F, Masmoudi F, Baaziz A, Maatouk F, Ghedira H (2021) Oral manifestations and dental care management of a young patient with lymphangioma of the tongue: A case report. *Clin Case Rep* 9(7):e04537. [https:// doi. org/ 10. 1002/ ccr3. 4537](https://doi.org/10.1002/ccr3.4537)
- Harbers VEM, Rongen GAPJM, van der Vleuten CJM, Verhoeven BH, de Laat PCJ, van der Horst CMAM, Klein WM, Schultze Kool LJ, Loo DMWMT. Patients with Congenital Low- Flow Vascular Malformation Treated with Low Dose Sirolimus. *Adv Ther*. 2021 ;38(6):3465–3482. [https:// doi. org/ 10. 1007/ s12325- 021- 01758-y](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01758-y)
- Wu C, Song D, Guo L, Wang L (2021) Refractory head and neck lymphatic malformation in infants treated with sirolimus: a case series. *Front Oncol* 11:616702. [https:// doi. org/ 10. 3389/ fonc. 2021. 616702](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.616702)

Individual studies included in Systematic review of Wong et al., 2019:

- Wang KL, Ma SF, Pang LY et al. Sirolimus alternative to blood transfusion as a life saver in blue rubber bleb nevus syndrome. *Medicine* 2018; 97: e9453.
- Menegozzo CAM, Novo FDCF, Mori ND, Bernini CDO, Utiyama EM. Postoperative disseminated intravascular coagulation in a pregnant patient with blue rubber bleb nevus syndrome presenting with acute intestinal obstruction: Case report and literature review. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2017; 39: 235–8.
- Yuksekkaya H, Ozbek O, Keser M, Toy H. Blue rubber bleb nevus syndrome: Successful treatment with sirolimus. *Pediatrics* 2012; 129: e1080–4.
- Abusin G, Ogu U, Abu-Arja R, Staber J. Successful management of blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) with sirolimus. *Pediatr. Blood Cancer* 2015; 62 (Suppl. 2): S58–9.
- Akyuz C, Susam-Sen H, Aydin B. Blue rubber bleb nevus syndrome: Promising response to sirolimus. *Indian Pediatr.* 2017; 54: 53–4.
- Cardoso H, Dias JA, Silva M et al. Education and imaging. Gastrointestinal: Successful treatment with sirolimus of a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31: 519.
- Dhoble P, Desai D, Abraham P, Joshi A, Gupta T. Recurrent gastrointestinal bleed due to blue rubber bleb nevus syndrome: Responsive to sirolimus. *Indian J. Gastroenterol.* 2016; 35 (Suppl 1): A89.
- Ferres-Ramis L, Knopfel N, Salinas-Sanz JA, Martin-Santiago A. Rapamycin in the treatment of blue rubber bleb nevus syndrome. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 137–8.
- Gildener-Leapman JR, Rosenberg JB, Barmettler A. Proptosis reduction using sirolimus in a child with an orbital vascular malformation and blue rubber bleb nevus syndrome. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 33 (3S Suppl. 1): S143–6.
- Kizilocak H, Dikme G, Celkan T. Sirolimus experience in blue rubber bleb nevus syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018; 40: 168–9.
- Megahed A, El-Regal ME, El-Mabood SA, El-Latief MA, El-Rahman AA. Blue rubber bleb nevus syndrome: A challenging cause of gastrointestinal bleeding. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64 (Suppl. 1): 273–4.
- Ozgonenel B, Martin A. Low-dose sirolimus controls recurrent iron deficiency in a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr. Blood Cancer* 2015; 62: 2054–5.
- Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende CR et al. Response of blue rubber bleb nevus syndrome to sirolimus treatment. *Pediatr. Blood Cancer* 2016; 63: 1911–4.
- Tasani M, Glover M. Blue rubber bleb naevus syndrome in a neonate treated with sirolimus. *Pediatr. Dermatol.* 2017; 34 (Suppl. 1): S21.
- Unlusoy Aksu A, Sari S, Egritas Gurkan O, Dalgic B. Favorable response to sirolimus in a child with blue rubber bleb nevus syndrome in the gastrointestinal tract. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017; 39: 147–9.
- Warner B, Butt A, Cairns S. Sirolimus is a successful treatment for recurrent iron deficiency anaemia in blue rubber bleb naevus syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60: e49–50.
- Warner B. Author's response: Sirolimus is a successful treatment for recurrent iron deficiency anaemia in blue rubber bleb naevus syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61: e24–5.
- Kaddioui Z, Hali F, El Fetoiki F, Chiheb S. Blue rubber bleb nevus syndrome: Un nouveau cas traité par sirolimus. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2018; 145 A21–22.

PICO 1 Medikamentöse Therapie

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Medikamentöse Therapie (Sirolimus, Trametinib, Alpelisib, Bevacizumab)
Comparison: - Placebo - Keine Therapie (einarmig) - Andere medikamentöse Therapien (z.B. Thalidomid) - (Head-to-Head): - Sirolimus vs Trametinib - Sirolimus vs ... - Alpelisib ... - Alpelisib vs Bevacizumab
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Medikamentöse Therapie** ergab neben den Studien zu Sirolimus (siehe Dokument Narrative GRADE Bewertung PICO 1-Sirolimus) noch weitere Studien, die andere Medikamente und deren Wirksamkeit untersuchen. Der Übersichtlichkeit halber haben wir diese hier separat aufgeführt.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO und die ausgewerteten Outcomes sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Die Endpunkte

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit

6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie

wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

PICO 1 Medikamente (außer Sirolimus)											
Eingeschlossene Studien nach Volltext-Screening											
Autor	Studientyp	Population	Intervention		1	2	3	4	5	6	7
Boon et al., 2022	Case series	Severe arteriovenous malformations (n= 18)	Thalidomide		x	x	x	x			
Chowers et al., 2021	Case report	Kaposiform lymphangiomatosis (KLA), 9-year-old boy.	Trametinib 0.4 mg daily (0.025mg/kg/dose).		x	x		x			
Delestre et al. (2021)	Case report (six cases)	Severe PIK3CA-related lymphatic malformations (n = 6) (3 adults, 3 pediatric patients)	Alpelisib 250 mg/d (adults), 50mg/d (pediatric patients)		x	x	x	x			x
Edwards et al., 2020	Case report	Arteriovenous malformations (AVM) / Cobb-Syndrom, 7-year-old boy.	Trametinib 0.025 mg/kg daily, per dosing		x	x	x	x			
Foster et al., 2020	Case report	Kaposiform lymphangiomatosis (KLA), 18-year-old female.	0.5 mg trametinib daily (Mekinist,Novartis)		x	x	x	x			
Lekwuttikarn et al., 2020	Case report	Arteriovenous malformations (AVM), 11-year-old girl.	0.5 mg trametinib once daily , ater one month increased to twice daily.			x	x	x			

Kleiber et al./Remy et al. (2022)	Case report (three cases)	Patients with a symptomatic venous malformations harboring TEK mutation with resistance, partial response, or contraindication to sirolimus (n = 3)	Alpelisib (BYL719; Piqray®), Initial daily oral doses were 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg		x	x	x	x			x

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Lebensqualität** liegen die Studien von Boon et al., 2022, Chowers et al., 2022, Delestre et al., 2021, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Remy et al., 2022 vor. Da es sich bei allen um Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.
- **Boon et al., 2022 beschreibt eine Studie mit 18 Fällen in denen die Wirkung von Thalidomid an 18 Patienten mit schweren arteriovenösen Malformationen (AVM) untersucht wird. Vor Beginn der Behandlung berichteten alle Patienten von starken Schmerzen, schweren Fehlbildungen, Blutungen und funktionellen Einschränkungen durch die Malformation.** Die initialen fünf Patienten werden mit einer hohen Dosis Thalidomid behandelt (50mg/Tag) das zunächst auf 100 mg/Tag und dann auf 200mg/Tag innerhalb von zwei Wochen erhöht wird. Nach ein bis 2 monatiger Behandlung berichteten die Patienten von deutlich reduzierten Schmerzen. Auf Grund häufig auftretender Nebenwirkungen wurde die Thalidomid-Dosis in diesen Patienten reduziert und mit einer Embolisation kombiniert. Danach waren die Patienten stabil ohne Wiederauftreten von Schmerzen, Blutungen oder Geschwüren für mehrere Monate. Auf Basis dieses Ergebnisses wurde die initiale Dosis für die nächsten 13 Patienten reduziert auf 50 mg/Tag. Auch bei dieser geringeren Konzentration an Thalidomid berichteten die Patienten nach 1-5 Monaten (Mittelwert 2.8 Monate, median 3 Monate) von deutlich geringeren Schmerzen, so dass Schmerzmedikamente abgesetzt oder auf nicht-Opioide umgestellt werden konnten. Auch Blutungen und Geschwüre nahmen bei der Mehrheit der untersuchten Patienten ab. Die niedrigere Dosis führte zu weniger Nebenwirkungen und die Patienten waren auch nach Absetzen der Medikation noch mehrere Monate klinisch stabil (Mittelwert 6 Monate, Bereich: 3-36 Monate).
- **Chowers et al., 2022, beschreibt den Fall eines 9-jährigen Jungen der unter Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) leidet und mit 0.4 mg Trametinib/Tag behandelt wird, da sich sein Zustand trotz anderer Therapien stetig verschlechtert. Schon kurz nach Beginn der Trametinib-Behandlung zeigten sich deutliche Verbesserungen seines allgemeinen Zustands (Gewichtszunahme, weniger Übelkeit). Lebenslange Steroidtherapie konnte ausgeschlichen werden.**
- **Delestre et al., 2021 untersucht sechs Patienten (3 Kinder, 3 Erwachsene) mit schweren lymphatischen Malformationen (LM). Vorherige Behandlungen (Sklerotherapie, Operation bzw. Rapamycin-Behandlung) führten zu keinen signifikanten Verbesserungen. Daher wurden die Patienten mit **Alpelisib (50 mg/Tag bzw. 250 mg/Tag) therapiert.** Bereits nach kurzer Zeit zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität der untersuchten Patienten (Rückgang im Volumen der Malformation, dadurch bessere Funktionalität, weniger Blutungen und weniger Schmerzen).**
- **Edwards et al., 2020 berichtet den Fall eines 7-jährigen Jungen der an **schweren AVM /Cobbs-Syndrome** leidet. Vorbehandlungen zeigen wenig Verbesserung hinsichtlich der Symptome. Nach genetischer Analyse wurde zielgerichtete Therapie mit Trametinib (0.025 mg/kg täglich) initiiert. Dies führte klinisch zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensumstände (mehr Energie und Stärke, „decreased heart rate“).**
- **Foster et al., 2020 beschreibt den Fall einer 18-jährigen Frau mit **Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)**. Die Patientin wurde 8 Jahre mit Rapamycin (und weiteren Therapien) behandelt. Auf eigenen Wunsch wurde die Rapamycin-Therapie im Alter von 18 Jahren gestoppt, was zu schweren Rückfällen führte.**

Wiederaufnahme der Therapie war nicht zufriedenstellend – der Krankheitszustand verschlechterte sich zusehends. Daher wurde eine Therapie mit Trametinib begonnen. Zunächst war geplant, die initiale Dosis von 0.5 mg täglich (0.01 mg/kg/Dosis) nach einem Monat auf 0.025 mg/kg/Dosis zu erhöhen., da es aber unter der geringen Dosis bereits zu deutlichen Verbesserungen sowohl aus subjektiver als auch aus klinischer Sicht kam, wurde die niedrige Dosis für 12 Monate erfolgreich beibehalten.

- **Remy et al. 2022 untersucht die Wirkung von Alpelisib 50 mg bzw. 100 mg auf drei Patienten (12, 17 und 18 Jahre) mit extensiven venösen Malformationen (VM).** Alle drei Patienten weisen Kontraindikationen für Sirolimus auf oder die Sirolimustherapie ergab keinen positiven Effekt für die Patienten. Zwei Patienten litten vor Behandlung mit Alpelisib unter starken Schmerzen. Die eine Patientin konnte die Schmerzmedikamente nach einmonatiger Therapie absetzen und ihre Mobilität verbesserte sich. Bei Patient 3 verbesserte sich die Mobilität ebenfalls, Schmerzen beim Stehen blieben unverändert.

Zusammenfassend berichten alle hier eingeschlossenen Studien von einer Verbesserung der Lebensqualität (u.a. auch Schmerz) nach Therapie mit Thalidomid (eine Studie, 18 Fälle), Alpelisib (zwei Studien, 9 Fälle) oder Trametinib (drei Studien, 3 Fälle). Gemeinsam ist den Studien, dass Behandlung mit alternativen Behandlungsmethoden (Sirolimus, Sklerotherapie, Chirurgie) zu keiner signifikanten Verbesserung bei den Patienten führten, es sich zumeist um schwerwiegende Erkrankungen handelte und häufig wird erwähnt, dass auf Grund des initialen Therapieversagens (oder auch zuvor) genetische Analysen der ursächlichen genetischen Veränderung durchgeführt werden, um individualisierte Therapien zu testen.

- Da es sich aus methodischer Sicht um qualitativ schwache Studien (retrospektive Fallserien, Fallberichte) handelt, sehen wir ein moderates Bias-Risiko und werten daher eine Stufe ab.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- Die Studien schließen je nach Intervention/Medikament nur 18/9/3 Fälle ein, weshalb wir auf Grund mangelnder Präzision abgewertet haben.
- Auch wenn die Studien hinsichtlich Population, Intervention und individueller Therapie sehr unterschiedlich sind, haben wir auf Abwertungen auf Grund von Heterogenität verzichtet.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität nach medikamentöser (außer Sirolimus) Therapie mit SEHR NIEDRIG/VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 1 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Boon et al. 2022	Case report – initial trial (5 cases) High dose	Serious ¹	5 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 43 years (range, 21-56 years); 3 were female and 2 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=3) or stage IV (n=2) AVMs.	High dose group: Initial dose of - thalidomide of 50 mg day ⁻¹ , - increased to 100 mg day ⁻¹ or - 200 mg day⁻¹ within 2 weeks.	Pre- Post - Comparison	Pain	Start: VAS score: 4 to 10, n= 100% requiring opioids. After 1-2 months of treatment: - VAS decreased from 8 to 0, n= 5/5 - cessation of bleeding, n= 3/3 - healed ulceration: n= 2/2 After discontinuing thalidomide, all other patients remained stable with no recurrence of pain, ulceration and/or bleeding for a mean duration of 13 months (range, 6–96 months).
Boon et al. 2022	Case report – follow-up trial (13 cases) Low dose	Serious ¹	13 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 37 years (range, 19–70 years); 9 were female and 4 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=12) or stage IV (n=2) AVMs.	Low dose group: 50 mg day ⁻¹ thalidomide alone or in combination with embolization.	Pre- Post - Comparison	Pain	Start: VAS score: 4 to 10, n= 100% requiring opioids. After 1-5 months of treatment: - VAS decreased from 4-10 to 0-5, n= 5/5 - cessation of bleeding, n= 8/8 - healed ulceration: n= 7/7 Pain was reduced remarkably, and pain medications were discontinued or reduced to nonopioid painkillers.
Chowers et al., 2021	Case report	Serious	9-year-old boy with Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.4 mg daily (0.025 mg/kg/dose).	Pre- Post - Comparison	QoL	Short after initiation: - patient reported increased appetite, reduced nausea, and overall improved well-being translating to a 20 point improvement in the Lansky performance scale. After 2 months of treatment: -he gained 10% of his body weight.

							- complete weaning of lifelong systemic steroid therapy.
Delestre et al., 2021	Case report – six cases	Serious	Six patients with a severe form of LM carrying PIK3CA gain-of-function mutations. <u>Patient 1:</u> 2-year-old girl, LM involving the right axilla, arm, scapula, and right part of the chest. <u>Patient 2:</u> 15-year-old girl, LM involving the pelvis and the left leg. LM associated with VM. <u>Patient 3:</u> 15-year-old girl, LM infiltrating the tongue and the neck. <u>Patient 4:</u> 23-year-old girl, VM (capillary lymphatic venous malformations) involving the entire left leg and pelvis. <u>Patient 5:</u> 27-year-old girl, LM involving the face. <u>Patient 6:</u> 39-year-old man, asymmetrical overgrowth of the legs and a voluminous LM involving the right part of the trunk and the abdomen	Alpelisib 50 mg/day (patient 1, 2 and 3) Alpelisib 250 mg/day (patient 4 -6.) Before alpelisib all patients received sclerotherapies, surgeries, rapamycin, with no significant improvement.	Pre- Post - Comparison	QoL	Patient 1 (within 2 month of treatment): - improvement in her general condition - no more fatigue, no more pain, and no inflammatory flares. - in six months, she did not experience inflammatory flares and was not hospitalized. Patient 2: - improvement in her general condition. Her walking improved, and opioids were stopped. - she had no thrombosis and no inflammatory flares during the treatment period. - superficial skin bleeding and excessive swelling were stopped. Patient 3: - After drug introduction, we rapidly observed a reduction in the size of the LM. - The tongue was less infiltrated, she had no more oral bleedings and speaking became more comfortable and understandable. Patient 4: - her pain was rapidly attenuated, and she could stop opioids a few months after drug introduction. - improvement of her fatigue. - major changes in her physical appearance with important reductions in the volume of the left leg and the left foot. She is now able to walk and can stand several hours without fatigue or pain. - discoloration of the VM.

							- her bladder, gynecological, and rectal bleeding stopped. She did not require any additional blood. Patient 5: - important volume reduction of the facial malformation, with no more oral bleeding and shrinkage of the tongue. Patient 6: - rapid amelioration in his general condition. His tiredness was attenuated, and his pain disappeared. - substantial reductions in the different LMs that were associated with the loss of 15 kg in 6 months. - no more bleeding or swelling. The abdominal skin ulceration healed.
Edwards et al., 2020	Case report	Serious	7-year-old boy with arteriovenous malformation (AVM)/Cobbs syndrome	Trametinib initiated at 50% of the goal dose for 2 weeks and then increased to 0.025 mg/kg daily, per dosing.	Pre- Post - Comparison	QoL	Clinically, while on trametinib, the cutaneous lesion lightened in color and the patient subjectively reported decreased heart rate, improved energy and strength, and improved ambulation.
Foster et al., 2020	Case report	Serious	18-year-old female Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.5 mg daily (0.01 mg/kg/dose) <i>Plans to increase the dose to the phase 2 pediatric dosage of 0.025 mg/kg/dose daily were not persecuted as significant improvements were achieved</i>	Pre- Post - Comparison	QoL	Within 4 weeks: -patient reported she subjectively felt much improved with resolution of coughing, dyspnea, and orthopnea. Her exercise tolerance markedly improved, and she started training for a 5K race during the second cycle of therapy. - prior requirement for intermittent drainage of chylous effusions completely resolved. - Overall, therapy was well-tolerated with only grade 1 adverse events.

				<i>with the lower dose.</i>			-she continues on 0.5 mg trametinib daily currently, now 12 months after starting therapy and continued resolution of symptoms.
Kleiber/Re my et al., 2022	Case reports – three cases	Serious	3 patients with symptomatic VM harboring TEK mutation Case 1_ 17 y old girl – extensive leg VM, profound LIC, constant pain, disease resistant to treatment options (including sirolimus for six months)	Alpelisib (BYL719; Piqray®) Initial daily oral doses: 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg	Pre- Post - Comparison	Pain, QoL	Before treatment: constant pain After a month of treatment, patient managed to stop all analgesics and improved mobility.
Kleiber/Re my et al., 2022	Case reports – three cases	Serious	3 patients with symptomatic VM harboring TEK mutation Case 3_ 18y old boy– extensive VM left leg, chronic pain & functional impairment, contraindications to sirolimus.	Alpelisib (BYL719; Piqray®) Initial daily oral doses: 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg	Pre- Post - Comparison	Pain, QoL	Before treatment: chronic pain & functional impairment. After 3 months treatment: walking capacity increased from 5 minutes to unlimited distance, and he recovered normal daily functioning, but pain remained unchanged when standing still.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Boon, Laurence M. et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformation? Nature Cardiovascular Research. 1. 562-567. 2022
- Chowders, G. et al. Treatment of severe Kaposiform lymphangiomatosis positive for NRAS mutation by MEK inhibition. Pediatr Res. 2022.
- Delestre, F. et al. Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. Sci Transl Med. 13. eabg0809. 2021
- Edwards EA, Phelps AS, Cooke D, et al. Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype- Targeted Therapy. Pediatrics. 2020; 146(3):e20193206.
- Foster, J. B. et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. EMBO Mol Med. 12. e12324. 2020
- Remy, A. et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. Pediatr Blood Cancer. 69. e29897. 2022

* Since the majority of the included studies are observational), the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

²Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Clinical score/improvement** liegen die Studien von Boon et al, 2022, Chowers et al., 2022, Delestre et al., 2021, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Lekwuttikarn et al., 2019, Remy et al, 2022 und Thompson et al., 2014 vor. Da es sich bei allen um Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.
- **Boon et al., 2022 beschreibt eine Studie mit 18 Fällen in denen die Wirkung von Thalidomid an 18 Patienten mit schweren arteriovenösen Malformationen (AVM) untersucht wird. Vor Beginn der Behandlung berichteten alle Patienten von starken Schmerzen, schweren Fehlbildungen, Blutungen und funktionellen Einschränkungen durch die Malformation.** Die initialen fünf Patienten werden mit einer hohen Dosis Thalidomid behandelt (50mg/Tag) das zunächst auf 100 mg/Tag und dann auf 200 mg/Tag innerhalb von zwei Wochen erhöht wird. Nach ein bis 2 monatiger Behandlung berichteten die Patienten von deutlich reduzierten Schmerzen und in den meisten Fällen von einer klinischen Verbesserung (n= 3/5). Auf Grund häufig auftretender Nebenwirkung wurde die Thalidomid-Dosis in diesen Patienten reduziert und mit einer Embolisation kombiniert. Danach waren die Patienten stabil ohne Wiederauftreten von Schmerzen, Blutungen oder Geschwüren für mehrere Monate. Auf Basis dieser Erfahrungen wurde die initiale Dosis für die nächsten 13 Patienten reduziert auf 50 mg/Tag. Auch bei dieser geringeren Konzentration an Thalidomid zeigten alle 13 Patienten nach 1-5 Monaten (Mittelwert 2.8 Monate, median 3 Monate) klinische Verbesserungen. Deformationen auf Grund der Größe der AVM reduzierten sich in 10 von 13 Patienten, ebenso wie funktionelle Einschränkungen (n= 5/8). Die niedrigere Dosis führte zu weniger Nebenwirkungen und die Patienten waren auch nach Absetzen der Medikation für bis mehrere Monate klinisch stabil (Mittelwert 6 Monate, Bereich 3-36 Monate).
- **Chowers et al., 2022, beschreibt den Fall eines 9-jährigen Jungen der unter Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) leidet und mit 0.4 mg Trametinib/Tag behandelt wird, da sich sein Zustand trotz anderer Therapien stetig verschlechtert. Schon kurz nach Beginn der Trametinib-Behandlung zeigten sich signifikante Verbesserungen seiner Lungenfunktion und der Blutwerte (D-Dimer, Blutplättchen).**
- **Delestre et al., 2021 untersucht sechs Patienten (3 Kinder, 3 Erwachsene) mit schweren lymphatischen Malformationen (LM).** Vorherige Behandlungen (Sklerotherapie, Operation bzw. Rapamycin-Behandlung) führten zu keinen signifikanten Verbesserungen. Daher wurden die Patienten mit **Alpelisib (50 mg/Tag bzw. 250 mg/Tag) therapiert.** Bereits nach kurzer Zeit zeigten sich signifikante Verbesserungen (Rückgang im Volumen der Malformation, weniger Blutungen und weniger Schmerzen) in allen sechs betrachteten Patienten.
- **Edwards et al., 2020 berichtet den Fall eines 7-jährigen Jungen der an schweren AVM /Cobbs-Syndrome leidet. Vorbehandlungen zeigen wenig Verbesserung hinsichtlich der Symptome. Nach genetischer Analyse wurde zielgerichtete Therapie mit Trametinib (0.025 mg/kg täglich) initiiert. Dies führte zu einem substanziellen Rückgang sowohl in den absoluten und relativen AVM arteriellen Einflussraten als auch der Herzleistung (cardiac output). Auch nach 3-6 Monaten setzte sich dieser Trend fort – wenn auch etwas gemäßigter.**

- **Foster et al., 2020** beschreibt den Fall einer 18-jährigen Frau mit **Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)**. Die Patientin wurde 8 Jahre mit Rapamycin (und weiteren Therapien) behandelt. Auf eigenen Wunsch wurde die Rapamycin-Therapie im Alter von 18 Jahren gestoppt, was zu schweren Rückfällen führte. Wiederaufnahme der Therapie war nicht zufriedenstellend – der Krankheitszustand verschlechterte sich zusehends. Daher wurde eine Therapie mit Trametinib begonnen. Zunächst war geplant, die initiale Dosis von 0.5 mg täglich (0.01 mg/kg/Dosis) nach einem Monat auf 0.025 mg/kg/Dosis zu erhöhen. Da es aber unter der geringen Dosis bereits zu deutlichen Verbesserungen sowohl aus subjektiver als auch aus klinischer Sicht (Lungenkrankheit verbesserte sich signifikant) kam, wurde die niedrige Dosis für 12 Monate erfolgreich beibehalten.
- **Lekwuttikarn et al., 2019** präsentieren den Fall eines 11-jährigen Mädchens mit **kongenitaler arteriovenöser Malformation (AVM)** an ihrem Rücken. Auf Grund starkem Wachstum der Malformation wurde mit Sirolimus-Behandlung begonnen. Als nach 8-monatiger Behandlung keine Verbesserung hinsichtlich Größe der AVM beobachtet werden konnte, wurde eine genetische Analyse durchgeführt. Diese zeigte eine Mutation im MAP2K-Signalweg, die ein Hinweis auf erhöhte pERK sein könnte. Die Therapie wurde daraufhin auf **0.5 mg Trametinib** einmal täglich (ein MEK-Inhibitor) umgestellt und nach einem Monat auf zweimal täglich 0.5 mg erhöht. Nach zwei Monaten konnte ein Rückgang der Läsion, eine Aufhellung der Verfärbung und fühlte sich bei Berührung weniger warm an.
- **Remy et al., 2022** untersucht die Wirkung von **Alpelisib 50 mg bzw. 100 mg auf drei Patienten (12, 17 und 18 Jahre) mit extensiven venösen Malformationen (VM)**. Alle drei Patienten weisen Kontraindikationen für Sirolimus auf oder die Sirolimustherapie ergab keinen positiven Effekt für die Patienten. Hinsichtlich LIC ergab die Behandlung mit Alpelisib eine dramatische Verbesserung der Koagulationswerte, während sich die Gelenkmobilität in allen Patienten nicht signifikant verbesserte.

Zusammenfassend berichten die hier eingeschlossenen Studien mehrheitlich von einer klinischen Verbesserung nach Therapie mit Thalidomid (eine Studie, 18 Fälle), Alpelisib (zwei Studien, 9 Fälle) oder Trametinib (vier Studien, 4 Fälle). Gemeinsam ist den Studien, dass Behandlung mit alternativen Behandlungsmethoden (Sirolimus, Sclerotherapie, Chirurgie) zu keiner signifikanten Verbesserung bei den Patienten führten, es sich zumeist um schwerwiegende Erkrankungen handelte und häufig wird erwähnt, dass auf Grund des initialen Therapieversagens (oder auch zuvor) genetische Analysen der ursächlichen genetischen Veränderung durchgeführt werden, um individualisierte Therapien zu testen.

- Da es sich aus methodischer Sicht um qualitativ schwache Studien (retrospektive Fallserien, Fallberichte) handelt, sehen wir ein moderates Bias-Risiko und werten daher eine Stufe ab.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- Die Studien schließen je nach Intervention/Medikament nur 18/9/4 Fälle ein, weshalb wir auf Grund mangelnder Präzision abgewertet haben.

- Auch wenn die Studien hinsichtlich Population, Intervention und individueller Therapie sehr unterschiedlich sind, haben wir auf Abwertungen auf Grund von Heterogenität verzichtet.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score/improvement nach medikamentöser (außer Sirolimus) Therapie mit SEHR NIEDRIG/VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Tabelle 3: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Boon et al. 2022	Case report – initial trial (5 cases) High dose	Serious ¹	5 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 43years (range, 21-56 years); 3 were female and 2 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=3) or stage IV (n=2) AVMs.	High dose group: Initial dose of - thalidomide of 50 mg day ⁻¹ , - increased to 100 mg day ⁻¹ or - 200 mg day⁻¹ within 2 weeks.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	Clinical appearance was improved in most cases (three out of five patients). Two patients had a stage IV AVM that regressed to stage III, as cardiac outflow measurement normalized on cardiac ultrasonic examination. Reduction of the size of the nidus was demonstrated on arteriography after 6 months of medication in one patient (patient 4). Another patient (patient 5) appeared to be cured both clinically and on arteriography after 19 months of thalidomide (100 mg day ⁻¹) and remained asymptomatic during an 8-year follow-up without further treatment.
Boon et al. 2022	Case report – follow-up trial (13 cases) Low dose	Serious ¹	13 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 37 years (range, 19–70 years); 9 were female and 4 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=12) or stage IV (n=2) AVMs.	Low dose group: 50 mg day ⁻¹ thalidomide alone or in combination with embolization.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	Clinical improvement with thalidomide after 1–5 months of treatment (mean, 2.8 months; median, 3 months). Amputation of the foot was avoided in patient 6. One patient (patient 12) exhibited impressive reduction of the AVM on arteriography after 24 months of thalidomide. Selfreported functional limitations due to the size of the AVM (five out of eight patients) diminished in most cases. The mean duration of treatment was 22.7 months (range, 5–52 months; median, 19 months). Two patients (patients 9 and 18) continued to take a very low dose of thalidomide (50 mg every other day or twice a week) after 24 months on the daily dose. Those on a low-dose regimen remained clinically stable for several

							months after cessation of the drug with a mean duration of 6 months (range, 3–36 months; median, 10 months).
Chowers et al., 2021	Case report	Serious	9-year-old boy with Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.4 mg daily (0.025 mg/kg/dose).	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	After 2 months of treatment: -he gained 10% of his body weight. - Lung function tests improved significantly to FEV1 and FVC 52 and 45% predicted, respectively, by 4 months. - Marked improvement in radiographic imaging was observed on chest CT. - The vascular stains on his chest and conjunctiva significantly blanched. - His platelet counts normalized after longstanding severe thrombocytopenia and a parallel decrease in D-dimer was observed - complete weaning of lifelong systemic steroid therapy.
Delestre et al., 2021	Case report – six cases	Serious	Six patients with a severe form of LM carrying PIK3CA gain-of-function mutations. <u>Patient 1:</u> 2-year-old girl, LM involving the right axilla, arm, scapula, and right part of the chest. <u>Patient 2:</u> 15-year-old girl, LM involving the pelvis and the left leg. LM associated with VM. <u>Patient 3:</u> 15-year-old girl, LM infiltrating the tongue and the neck. <u>Patient 4:</u> 23-year-old girl, VM (capillary lymphatic venous malformations) involving the entire left leg and pelvis.	Alpelisib 50 mg/day (patient 1, 2 and 3) Alpelisib 250 mg/day (patient 4 -6.) Before alpelisib all patients received sclerotherapies, surgeries, rapamycin, with no significant improvement.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	Patient 1 (within 2 month of treatment): - in six months, she did not experience inflammatory flares and was not hospitalized. Patient 2: - she had no thrombosis and no inflammatory flares during the treatment period. - superficial skin bleeding and excessive swelling were stopped. Patient 3: - The tongue was less infiltrated, she had no more oral bleedings and speaking became more comfortable and understandable. - She had less frequent inflammatory flares. Patient 4: - discoloration of the VM. - her bladder, gynecological, and rectal bleeding stopped. She did not require any additional blood. Patient 5:

			<u>Patient 5:</u> 27-year-old girl, LM involving the face. <u>Patient 6:</u> 39-year-old man, asymmetrical overgrowth of the legs and a voluminous LM involving the right part of the trunk and the abdomen				- important volume reduction of the facial malformation, with no more oral bleeding and shrinkage of the tongue. Patient 6: - no more bleeding or swelling. The abdominal skin ulceration healed. - his disseminated intravascular coagulation was partially corrected (D-dimer level 1494 ng/ml).
Edwards et al., 2020	Case report	Serious	7-year-old boy with arteriovenous malformation (AVM)/Cobbs syndrome	Trametinib initiated at 50% of the goal dose for 2 weeks and then increased to 0.025 mg/kg daily, per dosing.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	After 3 months of treatment: <u>Cardiac output, L/min:</u> Pre: 7.0, 3 mo trametinib: 4.5; 6 mo trametinib: 4.2 <u>AVM arterial inflow, L/min:</u> Pre: 2.2, 3 mo trametinib: 0.7, 6 mo trametinib: 0.5 <u>AVM Arterial inflow, % of cardiac output:</u> Pre: 31 3 mo: 16 6 mo: 12. <u>Posttreatment</u> anatomic imaging after 6 months on trametinib also revealed decreased caliber of the intercostal feeding arteries and draining veins, as well as the subcutaneous and cutaneous soft tissue components of the AVM.
Foster et al., 2020	Case report	Serious	18-year-old female Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.5 mg daily (0.01 mg/kg/dose) <i>Plans to increase the dose to the phase 2 pediatric dosage of 0.025 mg/kg/dose daily were not</i>	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	- Follow-up PFTs after cycle 3 revealed significant improvement in her restrictive lung disease as well as normalization of her D-dimer. - Chest CT revealed near-complete resolution of her pleural effusions and intralobular septal thickening. - After six cycles, she had further improvement in her restrictive lung disease based on PFTs,

				<i>persecuted as significant improvements were achieved with the lower dose.</i>			and repeat T2 lymphatic mapping revealed resolution of pleural effusions and pulmonary interstitial edema and IN-DCMRL demonstrated resolution of pulmonary interstitial perfusion and marked improvement in mediastinal perfusion. She continued to show a dilated and tortuous thoracic duct, but significantly reduced mediastinal collateral flow. Her prior requirement for intermittent drainage of chylous effusions completely resolved.
Lekwuttikarn et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl with AVM (with MAP2K-Mutation)	Trametinib 0.5 mg once daily which was then increased to 0.5 mg twice daily after one month	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	At the one month follow up , the patient and her parents noted the lesion had <u>reduced in size, lightened in color, and had decreased warmth to touch</u> . To date, she has <u>tolerated treatment well with only mild acne</u> , which has responded well to over the counter benzoyl peroxide wash and adapalene 0.1% gel.
Remy/Kleiber et al., 2022	Case reports – three cases	Serious	3 patients with symptomatic VM harboring TEK mutation Case 1_ 17 y old girl – extensive leg VM, profound LIC, constant pain, disease resistant to treatment options (including sirolimus for six months) Case 2_ 12y old boy– extensive VM of both legs, thorax and right arm, profound LIC, sirolimus treatment or three years LIC improved slowly but no radiological response. Case 3_ 18y old boy– extensive VM left leg, chronic pain & functional impairment, contraindications to sirolimus.	Alpelisib (BYL719; Piqray®) Initial daily oral doses: 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	In patients with severe LIC, coagulation studies showed dramatic improvements. D-dimer remained increased in all patients (> 2 ug/mL). Joint mobility did not significantly improve in any patient.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score/clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Boon, Laurence M. et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformation??. Nature Cardiovascular Research. 1. 562-567. 2022
- Chowers, G. et al. Treatment of severe Kaposiform lymphangiomatosis positive for NRAS mutation by MEK inhibition. Pediatr Res. 2022.
- Delestre, F. et al. Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. Sci Transl Med. 13. eabg0809. 2021
- Edwards EA, Phelps AS, Cooke D, et al. Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype- Targeted Therapy. Pediatrics. 2020; 146(3):e20193206.
- Foster, J. B. et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. EMBO Mol Med. 12. e12324. 2020
- Lekwuttikarn, R. et al. Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. JAMA Dermatol. 155. 256-257. 2019
- Remy, A. et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. Pediatr Blood Cancer. 69. e29897. 2022

* Since alle the studies are observational, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Volumenreduktion der Malformation** liegen die Studien von Boon et al., 2022, Delestre et al., 2021, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Lekwuttikarn et al., 2019 und Remy et al., 2022 vor. Da es sich bei allen um Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.
- **Boon et al., 2022 beschreibt eine Studie mit 18 Fällen in denen die Wirkung von Thalidomid an 18 Patienten mit schweren arteriovenösen Malformationen (AVM) untersucht wird. Vor Beginn der Behandlung berichteten alle Patienten von starken Schmerzen, schweren Fehlbildungen, Blutungen und funktionellen Einschränkungen durch die Malformation.** Die initialen fünf Patienten werden mit einer hohen Dosis Thalidomid behandelt (50 mg/Tag) das zunächst auf 100 mg/Tag und dann auf 200 mg/Tag innerhalb von zwei Wochen erhöht wird. Nach ein bis 2 monatiger Behandlung berichteten die Patienten von deutlich reduzierten Schmerzen und in den meisten Fällen von einer klinischen Verbesserung (n= 3/5). Auf Grund häufig auftretender Nebenwirkung wurde die Thalidomid-Dosis in diesen Patienten reduziert und mit einer Embolisation kombiniert. Danach waren die Patienten stabil ohne Wiederauftreten von Schmerzen, Blutungen oder Geschwüren für mehrere Monate. Auf Basis dieser Erfahrungen wurde die initiale Dosis für die nächsten 13 Patienten reduziert auf 50 mg/Tag. Auch bei dieser geringeren Konzentration an Thalidomid zeigten alle 13 Patienten nach 1-5 Monaten (Mittelwert 2.8 Monate, Median 3 Monate) klinische Verbesserungen. Deformationen auf Grund der Größe der AVM reduzierten sich in 10 von 13 Patienten, ebenso wie funktionelle Einschränkungen (n= 5/8). Die niedrigere Dosis führte zu weniger Nebenwirkungen und die Patienten waren auch nach Absetzen der Medikation für bis mehrere Monate klinisch stabil (Mittelwert 6 Monate, Bereich 3-36 Monate).
- **Delestre et al., 2021 untersucht sechs Patienten (3 Kinder, 3 Erwachsene) mit schweren lymphatischen Malformationen (LM).** Vorherige Behandlungen (Sklerotherapie, Operation bzw. Rapamycin-Behandlung führten zu keinen signifikanten Verbesserungen. Daher wurden die Patienten mit **Alpelisib (50 mg/Tag bzw. 250 mg/Tag) therapiert.** Bereits nach kurzer Zeit zeigten sich signifikante Verbesserungen (Rückgang im Volumen der Malformation, weniger Blutungen und weniger Schmerzen). Hinsichtlich des Volumens der Malformation zeigte die Alpelisib-Behandlung 6 Monate nach Beginn in MRI-Aufnahmen insgesamt eine mittlere (mean) **48.3%ige (SD 7.9) Reduktion** ((vorher: 811 (interquartile range (IQR), 612 bis 4825 cm³), nach 6 Monaten: 467 (IQR, 329 - 2091) cm³).
- **Edwards et al., 2020** berichtet den Fall eines 7-jährigen Jungen der an **schweren AVM /Cobbs-Syndrome** leidet. Vorbehandlungen zeigen wenig Verbesserung hinsichtlich der Symptome. Nach genetischer Analyse wurde zielgerichtete Therapie mit Trametinib (0.025 mg/kg täglich) initiiert. Nach 6-monatiger Therapie konnte kein qualitativer Unterschied in der Größe oder des Aussehens der intramedullären Komponenten in CT-Scans (vor und nach Therapie) beobachtet werden.
- **Foster et al., 2020** beschreibt den Fall einer 18-jährigen Frau mit **Kaposiform lymphangiomatosis (KLA).** Die Patientin wurde 8 Jahre mit Rapamycin (und weiteren Therapien) behandelt. Auf eigenen Wunsch wurde die Rapamycin-Therapie im Alter von 18 Jahren gestoppt, was zu schweren Rückfällen führte.

Wiederaufnahme der Therapie war nicht zufriedenstellend – der Krankheitszustand verschlechterte sich zusehends. Daher wurde eine Therapie mit Trametinib begonnen. Zunächst war geplant, die initiale Dosis von 0.5 mg täglich (0.01 mg/kg/Dosis) nach einem Monat auf 0.025 mg/kg/Dosis zu erhöhen. Da es aber unter der geringen Dosis bereits zu deutlichen Verbesserungen sowohl aus subjektiver als auch aus klinischer Sicht kam, wurde die niedrige Dosis für 12 Monate erfolgreich beibehalten. Das Brust-CT zeigte fast komplette Auflösung des Pleuraerguss und der intralobulären Septum-Verdickungen.

- **Lekwuttikarn et al., 2019** präsentieren den Fall eines 11-jährigen Mädchens mit kongenitaler arteriovenöser Malformation (AVM) an ihrem Rücken. Auf Grund starkem Wachstum der Malformation wurde mit Sirolimus-Behandlung begonnen. Als nach 8-monatiger Behandlung keine Verbesserung hinsichtlich Größe der AVM beobachtet werden konnte, wurde eine genetische Analyse durchgeführt. Diese zeigte eine Mutation im MAP2K-Signalweg, die ein Hinweis auf erhöhte pERK sein könnte. Die Therapie wurde daraufhin auf 0.5 mg Trametinib einmal täglich (ein MEK-Inhibitor) umgestellt und nach einem Monat auf zweimal täglich 0.5 mg erhöht. Nach sechs Monaten konnte in MRI-Aufnahmen ein signifikanter Rückgang des Läsionsvolumens festgestellt werden.
- **Remy et al., 2022 untersucht die Wirkung von Alpelisib 50 mg bzw. 100 mg auf drei Patienten (12, 17 und 18 Jahre) mit extensiven venösen Malformationen (VM).** Alle drei Patienten weisen Kontraindikationen für Sirolimus auf oder die Sirolimustherapie ergab keinen positiven Effekt für die Patienten. Hinsichtlich der Größe der Malformation ergab die Behandlung mit Alpelisib bei einem Patienten eine signifikante Verbesserung, während sie sich bei den anderen Patienten nicht signifikant veränderte.

Zusammenfassend berichten die hier eingeschlossenen Studien mehrheitlich – aber nicht immer - von einer Volumenverringering der Malformation nach Therapie mit Thalidomid (eine Studie, 18 Fälle), Alpelisib (zwei Studien, 9 Fälle) oder Trametinib (drei Studien, 3 Fälle). Gemeinsam ist den Studien, dass Behandlung mit alternativen Behandlungsmethoden (Sirolimus, Sclerotherapie, Chirurgie) zu keiner signifikanten Verbesserung bei den Patienten führten, es sich zumeist um schwerwiegende Erkrankungen handelte und häufig wird erwähnt, dass auf Grund des initialen Therapieversagens (oder auch zuvor) genetische Analysen der ursächlichen genetischen Veränderung durchgeführt werden, um individualisierte Therapien zu testen.

- Da es sich aus methodischer Sicht um qualitativ schwache Studien (retrospektive Fallserien, Fallberichte) handelt, sehen wir ein moderates Bias-Risiko und werten daher eine Stufe ab.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- Die Studien schließen je nach Intervention/Medikament nur 18/9/3 Fälle ein, weshalb wir auf Grund mangelnder Präzision abgewertet haben.
- Auch wenn die Studien hinsichtlich Population, Intervention und individueller Therapie sehr unterschiedlich sind, haben wir auf Abwertungen auf Grund von Heterogenität verzichtet.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation nach medikamentöser (außer Sirolimus) Therapie mit SEHR NIEDRIG/VERY LOW (⊕⊕⊕⊕).

Tabelle 4: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Boon et al. 2022	Case report – follow-up trial (13 cases) Low dose	Serious ¹	13 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 37 years (range, 19–70 years); 9 were female and 4 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=12) or stage IV (n=2) AVMs.	Low dose group: 50 mg day ⁻¹ thalidomide alone or in combination with embolization.	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	Deformation, due to the size of the AVM, diminished in most cases (ten out of thirteen patients).
Delestre et al., 2021	Case report – six cases	Serious	Six patients with a severe form of LM carrying PIK3CA gain-of-function mutations. <u>Patient 1:</u> 2-year-old girl, LM involving the right axilla, arm, scapula, and right part of the chest. <u>Patient 2:</u> 15-year-old girl, LM involving the pelvis and the left leg. LM associated with VM. <u>Patient 3:</u> 15-year-old girl, LM infiltrating the tongue and the neck. <u>Patient 4:</u> 23-year-old girl, VM (capillary lymphatic venous	Alpelisib 50 mg/day (patient 1, 2 and 3) Alpelisib 250 mg/day (patient 4 -6.) Before alpelisib all patients received sclerotherapies, surgeries, rapamycin, with no significant improvement.	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	Patient 1 (within 2 month of treatment): - malformations decreased in volume; MRI revealed a 41% reduction (764 to 450 cm³) in the volume of the LM after 6 months Patient 2: - the malformations discolored and reduced in size; MRI revealed a 51% reduction (2657 to 1286 cm³) in the volume of the LM after 6 months. Patient 3: - MRI revealed a 48% reduction (158 to 82 cm³) in the volume of the LM after 6 months. Patient 4:

			malformations) involving the entire left leg and pelvis. <u>Patient 5:</u> 27-year-old girl, LM involving the face. <u>Patient 6:</u> 39-year-old man, asymmetrical overgrowth of the legs and a voluminous LM involving the right part of the trunk and the abdomen				- MRI showed a 52% volume reduction (829 to 394 cm³) of the LM 6 months after alpelisib introduction. Patient 5: - MRI showed a 38% volume reduction (793 to 484 cm³) of the LM 6 months after alpelisib introduction. Patient 6: - substantial reductions in the different LMs that were associated with the loss of 15 kg in 6 months. - MRI showed a 60% volume reduction (11,328 to 4507 cm³) of the LM 6 months after alpelisib introduction.
Edwards et al., 2020	Case report	Serious	7-year-old boy with arteriovenous malformation (AVM)/Cobbs syndrome	Trametinib initiated at 50% of the goal dose for 2 weeks and then increased to 0.025 mg/kg daily, per dosing.	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	Posttreatment anatomic imaging after 6 months on trametinib also revealed decreased caliber of the intercostal feeding arteries and draining veins, as well as the subcutaneous and cutaneous soft tissue components of the AVM. <u>There was no qualitative difference in the size or appearance of the intramedullary component between pre- and posttreatment computed tomography (CT) scans.</u>
Foster et al., 2020	Case report	Serious	18-year-old female Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.5 mg daily (0.01 mg/kg/dose) <i>Plans to increase the dose to the phase 2 pediatric dosage of 0.025 mg/kg/dose daily were not persecuted as significant improvements were achieved with the lower dose.</i>	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	- Chest CT revealed near-complete resolution of her pleural effusions and intralobular septal thickening. - After six cycles, she had further improvement in her restrictive lung disease based on PFTs and repeat T2 lymphatic mapping revealed resolution of pleural effusions and pulmonary interstitial edema and IN-DCMRL demonstrated resolution of pulmonary interstitial perfusion and marked improvement in mediastinal perfusion. She

							continued to show a dilated and tortuous thoracic duct, but significantly reduced mediastinal collateral flow. Her prior requirement for intermittent drainage of chylous effusions completely resolved.
Lekwuttikarn et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl with AVM (with MAP2K-Mutation)	Trametinib 0.5 mg once daily which was then increased to 0.5 mg twice daily after one month	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	MRI evaluation and volumetric analysis were performed following 6 months of treatment , which confirmed <u>significant interval decrease in the extent of the malformation</u> and the caliber of the vasculature compared to prior examinations. AVM Volume Baseline (Aug. 2015): 275 cm ³ After Sirolimus (Nov. 2017): 445 cm ³ After Trametinib (May 2018): 291 cm ³ Body surface area: Baseline (Aug. 2015): 0.91 m ² After Sirolimus (Nov. 2017): 1.06 m ² After Trametinib (May 2018): 1.19 m ²
Remy/Kleiber et al., 2022	Case reports – three cases	Serious	3 patients with symptomatic VM harboring TEK mutation Case 1_ 17 y old girl – extensive leg VM, profound LIC, constant pain, disease resistant to treatment options (including sirolimus for six months) Case 2_ 12y old boy– extensive VM of both legs, thorax and right arm, profound LIC, sirolimus treatment or three years LIC improved slowly but no radiological response.	Alpelisib (BYL719; Piqray®) Initial daily oral doses: 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg	Pre- Post - Comparison	Volume reduction	The size of the VM showed a dramatic decrease in patient 1 but remained relatively similar in the other patients. Venous lakes decreased in size in all treated patients (15–72% volume decrease).

			Case 3_ 18y old boy– extensive VM left leg, chronic pain & functional impairment, contraindications to sirolimus.				

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖⊖)					

References:

- Boon, Laurence M. et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformation? s. Nature Cardiovascular Research. 1. 562-567. 2022
- Delestre, F. et al. Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. Sci Transl Med. 13. eabg0809. 2021
- Edwards EA, Phelps AS, Cooke D, et al. Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype- Targeted Therapy. Pediatrics. 2020; 146(3):e20193206.
- Foster, J. B. et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. EMBO Mol Med. 12. e12324. 2020
- Lekwuttikarn, R. et al. Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. JAMA Dermatol. 155. 256-257. 2019
- Remy, A. et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. Pediatr Blood Cancer. 69. e29897. 2022

* Since the majority of included studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die Studien von Boon et al., 2022, Chowers et al., 2022, Delestre et al., 2021, Edwards et al., 2020, Foster et al., 2020, Lekwuttikarn et al., 2019 und Remy et al., 2022 vor. Da es sich bei allen um Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst werden in allen Studien Nebenwirkungen dokumentiert, die auf die jeweilige medikamentöse Therapie zurückzuführen sind. Insbesondere die hohe Dosis an Thalidomid (siehe Boon et al., 2022) scheint Nebenwirkungen hervorzurufen. Eine Reduktion der verabreichten Konzentration zeigte immer noch klinisch relevante Verbesserungen bei weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen. Alpelisib und Trametinib scheinen in den hier berichteten Studien ausschließlich Grad I Nebenwirkungen hervorzurufen. Jedoch sollte bei der Beurteilung der Ergebnisse und Effekte die kleine Studienpopulation mitberücksichtigt werden.**
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* entnommen werden.
- **Boon et al., 2022 beschreibt eine Studie mit 18 Fällen in denen die Wirkung von Thalidomid an 18 Patienten mit schweren arteriovenösen Malformationen (AVM) untersucht wird. Vor Beginn der Behandlung berichteten alle Patienten von starken Schmerzen, schweren Fehlbildungen, Blutungen und funktionellen Einschränkungen durch die Malformation.** Die initialen fünf Patienten werden mit einer hohen Dosis Thalidomid behandelt (50mg/Tag) das zunächst auf 100 mg/Tag und dann auf 200 mg/Tag innerhalb von zwei Wochen erhöht wird. Auf Grund häufig auftretender Nebenwirkung wurde die Thalidomid-Dosis in diesen Patienten reduziert und mit einer Embolisation kombiniert. Danach waren die Patienten stabil ohne Wiederauftreten von Schmerzen, Blutungen oder Geschwüren für mehrere Monate. Auf Basis dieser Erfahrungen wurde die initiale Dosis für die nächsten 13 Patienten reduziert auf 50 mg/Tag. Die niedrigere Dosis führte zu weniger Nebenwirkungen und die Patienten waren auch nach Absetzen der Medikation für bis mehrere Monate klinisch stabil (Mittelwert 6 Monate, Bereich 3-36 Monate).
- **Chowers et al., 2022 beschreibt den Fall eines 9-jährigen Jungen der unter Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) leidet und mit 0.4 mg Trametinib/Tag behandelt wird, da sich sein Zustand trotz anderer Therapien stetig verschlechtert. Schon kurz nach Beginn der Trametinib-Behandlung zeigten sich deutliche Verbesserungen seines allgemeinen Zustands** (Gewichtszunahme, weniger Übelkeit). Lebenslange Steroidtherapie konnte ausgeschlichen werden, bei keinen bis wenigen Nebenwirkungen (leichter Haarausfall und milde dermatologische Reaktionen).
- **Delestre et al., 2021 untersucht sechs Patienten (3 Kinder, 3 Erwachsene) mit schweren lymphatischen Malformationen (LM). Vorherige Behandlungen (Sklerotherapie, Operation bzw. Rapamycin-Behandlung) führten zu keinen signifikanten Verbesserungen. Daher wurden die Patienten mit Alpelisib (50 mg/Tag bzw. 250 mg/Tag) therapiert.** In 4 von 6 Patienten wurden keine Nebenwirkungen beschrieben, einer berichtet von Aphten (Grad I) und ein Patient von Diarrhöe (Grad I).
- **Edwards et al., 2020 berichtet den Fall eines 7-jährigen Jungen der an schweren AVM /Cobbs-Syndrome leidet. Vorbehandlungen zeigen wenig Verbesserung hinsichtlich der Symptome. Nach genetischer Analyse wurde zielgerichtete Therapie mit Trametinib (0.025 mg/kg täglich) initiiert. Dies führte**

klinisch zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensumstände (mehr Energie und Stärke, „decreased heart rate“). Nebenwirkungen („paronychia, stomatitis, and acneiform dermatitis“) wurden festgestellt, eine Dosis-Anpassung war jedoch nicht notwendig.

- **Foster et al., 2020** beschreibt den Fall einer 18-jährigen Frau mit **Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)**. Die Patientin wurde 8 Jahre mit Rapamycin (und weiteren Therapien) behandelt. Auf eigenen Wunsch wurde die Rapamycin-Therapie im Alter von 18 Jahren gestoppt, was zu schweren Rückfällen führte. Wiederaufnahme der Therapie war nicht zufriedenstellen – der Krankheitszustand verschlechterte sich zusehends. Daher wurde eine Therapie mit Trametinib begonnen. Es wurden nur Nebenwirkungen GRAD I dokumentiert.
- **Lekwuttikarn et al., 2019** präsentieren den Fall eines 11-jährigen Mädchens mit kongenitaler **arteriovenöser Malformation (AVM)** an ihrem Rücken. Auf Grund starkem Wachstum der Malformation wurde eine Sirolimus-Behandlung begonnen. Als nach 8-monatiger Behandlung keine Verbesserung hinsichtlich Größe der AVM beobachtet werden konnte, wurde eine genetische Analyse durchgeführt. Diese zeigte eine Mutation im MAP2K-Signalweg, die ein Hinweis auf erhöhte pERK sein könnte. Die Therapie wurde daraufhin auf 0.5 mg Trametinib einmal täglich (ein MEK-Inhibitor) umgestellt und nach einem Monat auf zweimal täglich 0.5 mg erhöht. An Nebenwirkungen wurde bisher nur eine milde Akne festgestellt.
- **Remy et al., 2022 untersucht die Wirkung von Alpelisib 50 mg bzw. 100 mg auf drei Patienten (12, 17 und 18 Jahre) mit extensiven venösen Malformationen (VM)**. Alle drei Patienten weisen Kontraindikationen für Sirolimus auf oder die Sirolimustherapie ergab keinen positiven Effekt für die Patienten. Die Alpelisibtherapie wurde gut vertragen und Sirolimus induzierte Nebenwirkungen haben sich vollständig aufgelöst.
- Da es sich aus methodischer Sicht um qualitativ schwache Studien (retrospektive Fallserien, Fallberichte) handelt, sehen wir ein moderates Bias-Risiko und werten daher eine Stufe ab.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- Die Studien schließen je nach Intervention/Medikament nur 18/9/4 Fälle ein, weshalb wir auf Grund mangelnder Präzision abgewertet haben.
- Auch wenn die Studien hinsichtlich Population, Intervention und individueller Therapie sehr unterschiedlich sind, haben wir auf Abwertungen auf Grund von Heterogenität verzichtet.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen nach medikamentöser Therapie (außer Sirolimus) als SEHR NIEDRIG/VERY LOW (⊕⊖⊖⊖).

Tabelle 5: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Boon et al. 2022	Case report – initial trial (5 cases) High dose	Serious ¹	5 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 43years (range, 21-56 years); 3 were female and 2 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=3) or stage IV (n=2) AVMs.	High dose group: Initial dose of - thalidomide of 50 mg day ⁻¹ , - increased to 100 mg day ⁻¹ or - 200 mg day⁻¹ within 2 weeks.	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)	AE were seen in four out of five patients after 2 months of a high-dose thalidomide regimen (100 mg day ⁻¹ or 200 mg day ⁻¹). Four patients presented grade 3 complications: asthenia (patients 1 and 2), erythroderma (patients 1 and 4) and small cerebral infarct with transient symptoms even if an association with thalidomide could not be confirmed (patient 3). We reduced the dose to 50 mg day ⁻¹ and combined this low-dose medication with an embolization session. This allowed patients to remain stable with no recurrence of pain, bleeding or ulceration for several months after discontinuing medication. Other side effects included grade 1 fatigue (patient 3), constipation (patient 1) and peripheral neuropathy (patient 3). After cessation of therapy, all side effects resolved.
Boon et al. 2022	Case report – follow-up trial (13 cases) Low dose	Serious ¹	13 patients with Arteriovenous malformations (AVMs). The median age was 37 years (range, 19–70 years); 9 were female and 4 were male. They exhibited extreme manifestations of Schobinger stage III (n=12) or stage IV (n=2) AVMs.	Low dose group: 50 mg day ⁻¹ thalidomide alone or in combination with embolization.	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)	There were fewer side effects with the low-dose regimen than with the high-dose regimen. Fatigue was observed in all 13 patients on low-dose thalidomide; 54% experienced grade 1 fatigue and 46% experienced grade 2 fatigue. Minor polyneuropathy, observed after 6–24months of thalidomide treatment, was the second most common complication (seven out of thirteen patients; 54%); 57% (four out of seven patients) experienced grade 1 polyneuropathy and 43% (three out of seven patients) experienced grade 2

							polyneuropathy. All of these side effects resolved with cessation of the medication. Patient 16 developed peripheral neuropathy on the 50mgday-1 regimen; thalidomide was changed to lenalidomide and the neuropathy disappeared.
Chowers et al., 2021	Case report	Serious	9-year-old boy with Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.4 mg daily (0.025 mg/kg/dose).	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)	- Trametinib therapy was well tolerated with mild dermatological adverse effects, including facial acneiform rash and mild hair loss.
Delestre et al., 2021	Case report – six cases	Serious	Six patients with a severe form of LM carrying PIK3CA gain-of-function mutations. <u>Patient 1:</u> 2-year-old girl, LM involving the right axilla, arm, scapula, and right part of the chest. <u>Patient 2:</u> 15-year-old girl, LM involving the pelvis and the left leg. LM associated with VM. <u>Patient 3:</u> 15-year-old girl, LM infiltrating the tongue and the neck. <u>Patient 4:</u> 23-year-old girl, VM (capillary lymphatic venous malformations) involving the entire left leg and pelvis. <u>Patient 5:</u> 27-year-old girl, LM involving the face. <u>Patient 6:</u> 39-year-old man, asymmetrical overgrowth of the legs and a voluminous LM involving the right part of the trunk and the abdomen	Alpelisib 50 mg/day (patient 1, 2 and 3) Alpelisib 250 mg/day (patient 4 -6.) Before alpelisib all patients received sclerotherapies, surgeries, rapamycin, with no significant improvement.	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)	Patient 1 (within 2 month of treatment): - No adverse events were noticed. Patient 2: - no adverse events were noticed. Patient 3: - no adverse events were noticed. Patient 4: -after drug introduction, she reported the presence of aphthous (grade 1). Patient 5: - chronic diarrhea worsened with alpelisib (grade 1). During this period, she did not have inflammatory flares. Patient 6: - we did not notice any adverse events.

Edwards et al., 2020	Case report	Serious	7-year-old boy with arteriovenous malformation (AVM)/Cobbs syndrome	Trametinib initiated at 50% of the goal dose for 2 weeks and then increased to 0.025 mg/kg daily, per dosing.	Pre- Post - Comparison	Safety & Adverse events (AE)	Safety monitoring on trametinib included blood counts and chemistries, electrocardiograms and echocardiograms, pulmonary function testing, and ophthalmologic examinations, all of which remained stable from baseline. Side effects included paronychia, stomatitis, and acneiform dermatitis; none of these side effects required dose adjustment. He has had no further episodes of spinal cord hemorrhage while on trametinib.
Foster et al., 2020	Case report	Serious	18-year-old female Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)	Trametinib 0.5 mg daily (0.01 mg/kg/dose) <i>Plans to increase the dose to the phase 2 pediatric dosage of 0.025 mg/kg/dose daily were not persecuted as significant improvements were achieved with the lower dose.</i>	Pre- Post - Comparison	Safety & Adverse events (AE)	Overall, therapy was well-tolerated with only grade 1 adverse events including acneiform rash, brief eosinophilia that quickly resolved, and brief hematuria and proteinuria that also quickly resolved. She continues on 0.5 mg trametinib daily currently, now 12 months after starting therapy and continued resolution of symptoms.
Lekwuttikarn et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl with AVM (with MAP2K-Mutation)	Trametinib 0.5 mg once daily which was then increased to 0.5 mg twice daily after one month	Pre- Post - Comparison	Adverse events	To date, she has <u>tolerated treatment well with only mild acne</u> , which has responded well to over the counter benzoyl peroxide wash and adapalene 0.1% gel.
Remy/Kleiber et al., 2022	Case reports – three cases	Serious	3 patients with symptomatic VM harboring TEK mutation Case 1_ 17 y old girl – extensive leg VM, profound LIC, constant pain, disease resistant to treatment options (including sirolimus for six months) Case 2_ 12y old boy– extensive VM of both legs, thorax and right arm,	Alpelisib (BYL719; Piqray®) Initial daily oral doses: 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg	Pre- Post - Comparison	Adverse events (AE)	Adverse events associated to alpelisib treatment included an episode of self-resolved headache with normal cerebral CT scan (patient 3), two episodes of superficial thrombophlebitis, likely related to underlying disease (patients 1 and 3), and spontaneously resolved sole pain (patient 2). Sirolimus induced dyslipidemia and proteinuria resolved after sirolimus discontinuation.

			profound LIC, sirolimus treatment or three years LIC improved slowly but no radiological response. Case 3_ 18y old boy– extensive VM left leg, chronic pain & functional impairment, contraindications to sirolimus.				
Thompson et al., 2014	Case series (6 cases)	Serious	Six patients with Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (median age 61 years, range 46-67), three male, three female).	Infusion of bevacizumab i.v. at a dose of 0.125 mg/kg every 4 weeks for a total of six injections.	Pre- Post - Comparison	Adverse events	Side effects of the bevacizumab treatment were also monitored during the trial. The most common adverse effect reported during the trial was headache, followed by change in taste sensation. One patient reported no adverse events at all, and all patients reported a moderate- to-significant decrease in epistaxis.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: SEHR NIEDRIG (⊕⊖⊖⊖⊖)					

References:

- Boon, Laurence M. et al. Case report study of thalidomide therapy in 18 patients with severe arteriovenous malformation?s. Nature Cardiovascular Research. 1. 562-567. 2022
- Chowers, G. et al. Treatment of severe Kaposiform lymphangiomatosis positive for NRAS mutation by MEK inhibition. Pediatr Res. 2022
- Delestre, F. et al. Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. Sci Transl Med. 13. eabg0809. 2021
- Edwards EA, Phelps AS, Cooke D, et al. Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype- Targeted Therapy. Pediatrics. 2020; 146(3):e20193206.
- Foster, J. B. et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. EMBO Mol Med. 12. e12324. 2020
- Lekwuttikarn, R. et al. Genotype-Guided Medical Treatment of an Arteriovenous Malformation in a Child. JAMA Dermatol. 155. 256-257. 2019
- Remy, A. et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. Pediatr Blood Cancer. 69. e29897. 2022

* Since the majority of the studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Ästhetische Verbesserungen** liegen die Observationsstudien von Delestre et al., 2021 und Remy et al., 2022 vor. Da es sich bei beiden um Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 6* entnommen werden.
- **Delestre et al., 2021 untersucht sechs Patienten (3 Kinder, 3 Erwachsene) mit schweren lymphatischen Malformationen (LM).** Vorherige Behandlungen (Sklerotherapie, Operation bzw. Rapamycin-Behandlung) führten zu keinen signifikanten Verbesserungen. Daher wurden die Patienten mit **Alpelisib (50 mg/Tag bzw. 250 mg/Tag) therapiert**. Bereits nach kurzer Zeit zeigten sich signifikante Verbesserungen (Rückgang im Volumen der Malformation, weniger Blutungen und weniger Schmerzen). Zudem führten die Reduktion der doch signifikanten Schwellungen, sowie die Entfärbung der Malformationen zu einer positiv veränderten ästhetischen Verbesserung in fünf von fünf Patienten.
- **Remy et al., 2022 untersucht die Wirkung von Alpelisib 50 mg bzw. 100 mg auf drei Patienten (12, 17 und 18 Jahre) mit extensiven venösen Malformationen (VM).** Alle drei Patienten weisen Kontraindikationen auf Sirolimus auf oder die Sirolimustherapie ergab keinen positiven Effekt für die Patienten. Bei der Patientin mit sichtbaren Beeinträchtigungen führte die Alpelisibtherapie zu sichtbaren Verbesserungen des Erscheinungsbildes mit verminderter Größe der Krampfader.

Zusammenfassend berichten die hier eingeschlossenen Studien von einer ästhetischen Verbesserung für die Patienten nach Therapie mit Alpelisib (zwei Studien, 7 Fälle). Bei der Beurteilung der Ergebnisse, sollte die geringe Zahl an eingeschlossenen Patienten jedoch berücksichtigt werden.

- Da es sich aus methodischer Sicht um qualitativ schwache Studien (retrospektive Fallserien, Fallberichte) handelt, sehen wir ein moderates Bias-Risiko und werten daher eine Stufe ab.
- Für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe liegen keine vergleichenden Studien vor. Aus ethischer Sicht ist eine Placebo-Gruppe nicht umsetzbar, alternative Therapien haben bei den meisten Teilnehmenden in der Vergangenheit keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt und sind daher ebenfalls nicht zielführend. Aus diesen Gründen ist die Voraussetzung einer Vergleichsgruppe hier nicht rational, weshalb wir auf Abwertungen auf Grund von Indirektheit verzichtet haben.
- Die Studien schließen nur 7 Fälle ein, weshalb wir auf Grund mangelnder Präzision abgewertet haben.
- Auch wenn die Studien hinsichtlich Population, Intervention und individueller Therapie sehr unterschiedlich sind, haben wir auf Abwertungen auf Grund von Heterogenität verzichtet.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Ästhetische Verbesserung nach medikamentöser Therapie (außer Sirolimus) als SEHR NIEDRIG/VERY LOW (⊕⊕⊕⊕).

Tabelle 6: Summary of Findings PICO 1 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Remy/Kleiber et al., 2022	Case reports – three cases	Serious	3 patients with symptomatic VM harboring TEK mutation Case 1_ 17 y old girl – extensive leg VM, profound LIC, constant pain, disease resistant to treatment options (including sirolimus for six months)	Alpelisib (BYL719; Piqray®) Initial daily oral doses: 50mg for patients < 50 kg and 100mg for > 50 kg	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	In the only patient with visible cutaneous involvement of the leg (patient 1), appearance improved with decreasing size of the varicosity.
Delestre et al., 2021	Case report – six cases	Serious	Six patients with a severe form of LM carrying PIK3CA gain-of-function mutations. <u>Patient 2:</u> 15-year-old girl, LM involving the pelvis and the left leg. LM associated with VM. <u>Patient 3:</u> 15-year-old girl, LM infiltrating the tongue and the neck. <u>Patient 4:</u> 23-year-old girl, VM (capillary lymphatic venous malformations) involving the entire left leg and pelvis. <u>Patient 5:</u> 27-year-old girl, LM involving the face.	Alpelisib 50 mg/day (patient 1, 2 and 3) Alpelisib 250 mg/day (patient 4 -6.) Before alpelisib all patients received sclerotherapies, surgeries, rapamycin, with no significant improvement.	Pre- Post - Comparison		Patient 2: - the malformations discolored and reduced in size; MRI revealed a 51% reduction (2657 to 1286 cm ³) in the volume of the LM after 6 months. - superficial skin bleeding and excessive swelling were stopped. - no adverse events were noticed. Patient 3: - The tongue was less infiltrated, she had no more oral bleedings and speaking became more comfortable and understandable. - no adverse events were noticed. Patient 4: - major changes in her physical appearance with important reductions in the volume of the left leg and the left foot. She is now able

			<u>Patient 6:</u> 39-year-old man, asymmetrical overgrowth of the legs and a voluminous LM involving the right part of the trunk and the abdomen			to walk and can stand several hours without fatigue or pain. - discoloration of the VM. -after drug introduction, she reported the presence of aphthous (grade 1). Patient 5: - important volume reduction of the facial malformation, with no more oral bleeding and shrinkage of the tongue. - chronic diarrhea worsened with alpelisib (grade 1). During this period, she did not have inflammatory flares. Patient 6: - substantial reductions in the different LMs that were associated with the loss of 15 kg in 6 months. - important esthetic and morphological changes, and superficial vascular malformations were reduced in size and discolored. - no more bleeding or swelling. The abdominal skin ulceration healed. - we did not notice any adverse events.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Delestre, F. et al. Alpelisib administration reduced lymphatic malformations in a mouse model and in patients. Sci Transl Med. 13. eabg0809. 2021

- Remy, A. et al. Repurposing alpelisib, an anti-cancer drug, for the treatment of severe TIE2-mutated venous malformations: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic data. *Pediatr Blood Cancer*. 69. e29897. 2022

*** Since the majority of the included studies are observational, the certainty of evidence was grades as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

²Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

PICO 2 Kombinationstherapie

PICO 2 Kombinationstherapie

Population: Patienten mit VAL-Malformationen
Intervention: Medikamentöse Therapie (Sirolimus, Trametinib, Alpelisib, Bevacizumab)
Comparison: Kombinationstherapie: Medication plus - surgical resection - embolization - sclerotherapy - electro sclerotherapy
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Konserative, nicht medikamentöse Therapie** ergab 14 Studien. Hierbei handelt es sich um die Übersichtsarbeit von Shoji et al. 2020 (enthält die Einzelfallberichte von Kim et al. 2015 und Giménez-Aleixandre et al. 2019) sowie um die Einzelstudien von Marques et al. 2014 (Randomisierte kontrollierte Phase II Studie), Mehl 2022a (Retrospektive Kohortenstudie), Mehl 2022b (Retrospektive Kohortenstudie), Pimpalwar et al. 2022 (Retrospektive Kohortenstudie), Chelliah et al. 2018 (Fallserie), Abdeldaziz et al. 2019 (Fallserie), Szhafir et al. 2020 (Fallserie) sowie um die Fallberichte von Akbayrak et al. 2016, Honnorat et al. 2020, El Zein et al. 2021, Gits et al. 2014, Goldenberg et al. 2017. Zudem wurde der Fallbericht von Kim et al. 2015 identifiziert, welcher bereits in der Übersichtsarbeit von Shoji et al. 2020 eingeschlossen ist und daher nicht separat ausgewertet wird.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO ist Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Die nachfolgenden Endpunkte wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert:

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit

6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie

Tabelle 1 - Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes						
				1	2	3	4	5	6	7
Marques 2014	Phase II trial	Sturge-Weber syndrome	Sirolimus + Pulsed dye laser		x		x			
Mehl 2022a	Retrospective cohort study (n = 4)	Abdominal lymphatic malformations	Sirolimus + Sclerotherapy		x	x	x			
Mehl 2022b	Retrospective cohort study (n = 47)	Lymphatic and venolymphatic malformations	Sirolimus + Surgery				x			
Pimpalwar 2022	Retrospective cohort study (n = 4)	Vascular anomalies (Lymphatic malformation, venolymphatic malformation, Blue rubber bleb nevus syndrome, CLOVES, Gorham stout disease)	Sirolimus + Surgery	x		x	x			
Chelliah 2018	Case series (n = 6)	Extracranial head and neck arteriovenous malformations	Sirolimus + Sclerotherapy	x	x	x	x			
Abdeldaziz 2019	Case series (n = 3)	Orbital lymphatic malformations in children	Bleomycin Sclerotherapy + Bevacizumab			x				
Szhafir 2020	Case series (n = 3)	Slowflow vascular malformations of the scrotum	Sirolimus + Surgery		x	x	x			
Shoji 2019	Systematic review (2 case reports)	Orbital lymphatic malformations	Sirolimus + Prednisolone, Sirolimus + Steroids + Surgery		x	x	x			
Akbayrak 2016	Case Report	Congenital Low-flow vascular malformation (11-year - old male) of the right and left chest	Complete decongestive physiotherapy (CDT) + Sirolimus (started 1.6 mg, 2/day)	x	x	x				x
Honnorat 2020	Case Report	Cervicofacial cystic lymphatic malformation	Sirolimus + Sclerotherapy		x	x	x			
El Zein 2021	Case Report	Giant unresectable mesenteric lymphangioma	Everolimus + Surgery		x	x				
Gits 2014	Case Report	Venolymphatic malformation of the axilla and chest wall	Sirolimus + Surgery		x	x				
Goldenberg 2017	Case Report	Complex venous malformation	Sirolimus + Surgery	x	x	x	x			

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Lebensqualität

- Zu dem Outcome **Lebensqualität** liegen die Fallserien von Pimpalwar et al. 2018 und Chelliah et al. 2018 vor. Zudem liegen die Einzelfallberichte von Akbayrak et al. 2016 und Goldberg et al. 2017 vor. In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Fallserien und Einzelfallberichte für dieses Outcome identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in allen Fallbeschreibungen von einem positiven Effekt auf die Lebensqualität - insbesondere Schmerz - durch den Einsatz von Kombinationstherapie berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.
- Pimpalwar et al. 2018 schließt insgesamt vier Patienten im Alter zwischen 4 – 10 Jahren mit der Diagnose PHTS (Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome) mit FFVA (fast flow vascular anomalies) ein und untersucht den Einfluss von Sirolimus (initiale Dosis 0.8mg/m² zweimal täglich) in Kombination mit physikalischer Therapie, Embolisation. Zudem unterzog sich ein Patient zusätzlich einer chirurgischen Exzision. Schmerzen, die auf ein Hamartom zurückzuführen waren, sprachen auf Sirolimus an, traten jedoch nach Absetzen des Medikaments erneut auf. Die Schmerzen im Zusammenhang mit der FFVA sprachen gut auf die Embolisation an. Schmerzen, die auf das PTEN-Hamartom zurückzuführen waren, sprachen hingegen schlecht auf die perkutane Injektion eines Sklerosierungsmittels in das PTEN-Hamartom an.
- Chelliah et al. 2018 berichtet über sechs Patienten (Mittelwert 24.5 Jahre, Range 9 – 44 Jahre) mit extrakranialen arterio-venösen Malformationen an Kopf und Nacken und untersucht die adjuvante Sirolimus Therapie (10 to 15 ng/mL) vor dem ersten Embolisationsverfahren. Es zeigte sich eine Verbesserung der Schmerzskala bei drei Patienten. Zudem verschwanden bei zwei Patienten die täglichen Kopfschmerzen sowie bei einem Patient Gesichtsschmerzen und Druckgefühl.
- Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines 11-Jährigen männlichen Patienten mit kongenitalen lymphovaskulären Malformationen am linken Arm und Thorax. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6 mg, 2/day) in Kombination mit Physiotherapie (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) behandelt. Es zeigte sich nach der Behandlung eine Verbesserung im VAS-Score (VAS-Werte vor der Behandlung, nach der Behandlung und nach 1 Jahr Nachbeobachtung: 8,1, 4,2 bzw. 5,3).
- Goldenberg et al. 2017 berichtet den Fall einer 19-jährigen Patienten mit einer großen inoperablen venösen Malformation im linken Hemithorax. Die Patientin wurde mit neoadjuvanter Sirolimus Therapie (10 to 15 ng/mL) mit anschließender chirurgischer Resektion behandelt. Nach der Behandlung gab die Patientin an, weniger Schmerzen zu haben. Nach Absetzen von Sirolimus ein Monat nach der Operation berichtete die Patientin von einem Anstieg der Schmerzen. Die Wiederverabreichung von Sirolimus führte zur Schmerzlinderung. Sechs Monate postoperativ war die Patientin asymptomatisch und berichtete über eine verbesserte Lebensqualität.

- Im Rahmen der Literatursuche wurden – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 12 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 2 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Pimpalwar et al., 2018	Retro-spective cohort study	Serious	Patients diagnosed with PHTS (Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome) with FFVA (fast flow vascular anomalies) in PHOST tumors are described n = 4 (3 male, age range at first presentation 4 – 10 years, Follow up years range 4 – 13 years).	Sirolimus + physical therapy + surgical excision / interventional radiology Sirolimus: 0.8 mg/m²/dose twice daily 3 months to 6 years after the initial presentation, dose was titrated to target trough levels of 7 to 10 ng/ml, Physical therapy: All patients were enrolled in a regular physical therapy program (strengthening, range of motion of the involved muscles particularly during the recovery period after IR procedures) Surgical excision: performed in 1 patient Interventional radiology management: n = 4 patients with pain at and/or distal to the location of FFVA that was worse with activity and relieved with rest were managed with staged embolization of FFVA (using transarterial, percutaneous intranidal, percutaneous, and retrograde transvenous approaches), patients with constant pain unrelated to activity at the site of PTEN hamartoma that occurred despite complete/near complete embolization of FFVA were managed with intratumoral injection of sclerosant (variety of embolic and sclerosing agents was used), 4-24 procedures per patient.	Pre-Post-Comparison	Pain relief	Pain secondary to hamartoma responded to sirolimus but recurred upon the discontinuation of the medication. Pain related to FFVA responded well to embolization of arteriovenous shunts. Pain secondary to the PTEN hamartoma responded poorly to percutaneous sclerosant injection of PTEN hamartoma. Surgical excision was performed in one patient with PTEN hamartoma in the hand and forearm. This was helpful in short-term improvement in range of motion of the hand, but was followed by recurrent symptomatic hamartoma and FFVA in 3 months. There was no correlation between serum sirolimus levels and frequency or timing of recurrence of hamartoma or FFVA.
Chelliah et al. 2018	Case series	Serious	Patients with extracranial head and neck arteriovenous malformations (n = 6), mean age 24.5 (range 9 – 44 years)	Sirolimus + endovascular embolization Adjuvant sirolimus therapy at least 1 month before their first embolic procedure (10 to 15 ng/mL), mean duration = 2.67 months (range, 1-4 months) All patients underwent at least 1 endovascular embolization; 3 patients underwent 3 embolization procedures in the span of 1 to 2 months.	Pre-Post Comparison	Pain	Improvement in pain scale score (n = 3), resolution of daily headaches (n = 2), resolution of facial pain and pressure (n = 1)

				Patients remained on sirolimus therapy for a mean of 8.83 months (range, 1-16.5 months).			
Akbayrak et al., 2016	Case report	Serious	11-year-old male patient diagnosed with VLM on the left arm and thorax, wrist and elbow movement ranges of the involved side were limited.	Sirolimus + physiotherapy (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) sirolimus treatment was started 1.6 mg, 2/day, in two divided doses CDT was administered 3 times a week for 8 weeks, a total of 24 sessions (stretching exercises, joint and soft tissue mobilization exercises). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises (at home 3 times/day, 10 reps each). At the beginning of the treatment, the patient put on a compression garment to control the thoracic edema. Maintenance phase: skin care, compression socks, self-drainage, exercises.	Pre-Post-comparison	Pain	Before and after treatment, and 1-year follow up data showed improvement in the VAS score (pretreatment-posttreatment-1 year follow up VAS scores: 8.1, 4.2, and 5.3 cm, respectively).
Goldenberg et al., 2017	Case report	Serious	19-year-old female, large unresectable complex venous malformation, long history of large giant soft tissue mass compromising the entire left hemithorax causing pain and crippling discomfort.	Neoadjuvant sirolimus + surgical resection Sirolimus targeted serum level: 10 to 15 ng/mL, patient was started on 0.6 mg/m ² /dose, twice daily. Surgery: after ~2 years, sirolimus was discontinued 2 weeks before, almost-total excision, resection included parts of the latissimus dorsi and serratus muscles. A 20.4 x 17.8 x 8.9 cm mass weighing a total of 1.3 kg was resected. Sirolimus was resumed 1 months after surgery, progressively tapered until minimal effective dosage.	Pre-Post-Comparison	Pain (no scale), Quality of life	Six months into therapy, the patient stated had less pain. 1 month after surgery patient presented minimal growth of residual lesion with associated pain (left breast). Use of sirolimus provided pain relief and lesion shrinkage. Six months after surgery, patient was asymptomatic and had improved quality of life.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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/turkjpeds.2016.02.013. PMID: 27976563.
- Chelliah MP, Do HM, Zinn Z, Patel V, Jeng M, Khosla RK, Truong MT, Marqueling A, Teng JMC. Management of Complex Arteriovenous Malformations Using a Novel Combination Therapeutic Algorithm. JAMA Dermatol. 2018 Nov 1;154(11):1316-1319. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3039. PMID: 30326494; PMCID: PMC6248124.
- 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 May;39(4):e191-e195. doi: 10.1097/MPH.0000000000000702. PMID: 27820120.
- 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. 2018 Sep;27(3):158-164. doi: 10.1055/s-0038-1661377. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30154635; PMCID: PMC6103771.

Foot notes:

*** Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Clinical score / clinical improvement

- Zu dem Outcome **Clinical score/improvement** liegt die randomisierte kontrollierte Phase II Studie von Marques et al. 2015 vor. Zudem liegen die retrospektive Kohortenstudie von Mehl et al. 2022 sowie die Fallserien von Chelliah et al. 2018, Szafir et al. 2021 und die Fallberichte von Akbayrak et al. 2016, El Zein et al. 2021, Gits et al. 2014, Goldenberg et al. 2017, Honnorat et al. 2020 und Kim et al. 2015 vor. Der Fallbericht von Kim et al. 2015 entstammt dem Systematischen Review von Shoji et al. 2019. Die randomisierte kontrollierte Studie schließt 23 Patienten ein, die Observationsstudien und Fallbeschreibungen schließen in Summe 19 Patienten ein. Da die randomisierte kontrollierte Studie mehr als die Hälfte des Patientenkollektivs für dieses Outcome einschließt, wird die Qualität initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in der Mehrheit der Studien/Fallbeschreibungen von einem positiven Effekt auf die Klinischen Parameter durch den Einsatz der Kombinationstherapie berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Marques et al. 2015 untersucht den Einfluss von gepulsten Farbstofflaser (pulsed dye laser, PDL) in Kombination mit Rapamycin (tägliche Applikation von 0.5 g von 1% Rapamycin Creme) bei 23 Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom (Median Alter 33 Jahre, Range 17-65 Jahre) und fazialen Nevus Flammeus (Port wine stains). Hierfür wurde der Gesichtsbereich jedes Patienten in vier Bereiche unterteilt. Die lateralen Bereiche wurden mit PDL behandelt und die superioren und inferioren Bereiche wurden randomisiert mit topischen Rapamycin oder Placebo behandelt. Hierbei ergab die Kombination von PDL + Rapamycin den niedrigsten digitalfotografischen Bildscore und den niedrigsten Prozentsatz an Gefäßen in der histologischen Analyse und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu den anderen Interventionen.
- Die retrospektive Kohortenstudie von Mehl et al. 2022 analysiert vier Kinder mit abdominalen lymphatischen Malformationen (Median 6 Jahre), welche mit Sklerotherapie in Kombination mit Sirolimus behandelt wurden. Es zeigte sich eine Verbesserung oder Resolution der Beschwerden bei allen 4 Patienten. Im Vergleich hierzu zeigte sich bei Patienten, welche mit Sirolimus allein behandelt wurden, eine Verbesserung oder Resolution der Beschwerden bei 3/4 Patienten (75%). Jedoch wurde dieser Vergleich von den Autoren nicht statistisch untersucht und die Ergebnisse nur deskriptiv präsentiert, weshalb die Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden sollten.
- Chelliah et al. 2018 (Fallserie) berichtet über sechs Patienten (Mittelwert 24.5 Jahre, Range 9 – 44 Jahre) mit extrakranialen arterio-venösen Malformationen an Kopf und Nacken und untersucht die adjuvante Sirolimus Therapie (10 bis 15 ng/mL) vor dem ersten Embolisationsverfahren. Es kam unmittelbar nach der abschließenden Embolisation bei allen Patienten zu einer sofortigen Linderung der Symptome und es zeigte sich in Nachuntersuchungen eine klinische Verbesserung.

- Szhafir et al. 2021 (Fallserie) berichtet über drei Patienten (1.8, 10 und 12 Jahre) mit vaskulären Slow-flow Malformationen des Skrotums, welche mit Sirolimus (0.8 mg/m²) 3 Monate vor und nach einer chirurgischen Resektion (Teilresektion des Hodensacks) behandelt wurden. Die präoperative Sirolimus Gabe führte zu einer signifikanten Verringerung des Flüssigkeitsaustritts. Die postoperative Fortführung der Sirolimus Therapie verbesserte die Wundheilung und reduzierte Austritt von Wundflüssigkeit fast vollständig, sodass die Wundheilung begünstigt wurde. Bei der klinischen und radiologischen Nachuntersuchung traten keinen Residuen oder Rezidive auf.
- Fallberichte:
 - Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines 11-Jährigen männlichen Patienten mit kongenitalen lymphovaskulären Malformationen am linken Arm und Thorax. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6 mg, 2/Tag) in Kombination mit Physiotherapie (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) behandelt. Es zeigte sich eine klinische Verbesserung sowie eine Verbesserung der aktiven und passiven Gelenkbewegungen des Ellenbogens und des Handgelenks.
 - El Zein et al. 2011 berichtet über den Fall eines 25-Jährigen männlichen Patienten mit inoperablen mesenterialen zystischen Lymphangiom. Der Patient wurde mit neoadjuvant mit Everolimus (10 mg/Tag) und anschließender chirurgischer Resektion behandelt. Die Everolimus-Behandlung wurde nach der Operation abgesetzt, und zum Zeitpunkt dieses Berichts ist die Patientin nach 13 Monaten Nachbeobachtung immer noch beschwerdefrei.
 - Gits et al. 2014 stellt den Fall eines weiblichen Neugeborenen mit komplexer veno-lymphatischen Malformation vor. Die Patientin wurde mit chirurgischer Resektion in Kombination mit Sirolimus (0.8 mg/m², oral, zweimal täglich) und physikalischer Therapie behandelt. Nach der Behandlung zeigte sich ein Anstieg der Thrombozyten- und Fibrinogenwerte (von 96*10³/μl bzw. 89 mg/dL auf 410*10³/μl bzw. 248 mg/dL). Nach zehn Monaten hatte die Patientin die Physiotherapie abgeschlossen und konnte ihren Arm wieder normal benutzen. Ihre Thrombozyten- und Fibrinogenwerte blieben mit 302*10³/μl bzw. 219 mg/dL normal.
 - Goldenberg et al. 2017 berichtet den Fall einer 19-jährigen Patientin mit einer großen inoperablen venösen Malformation im linken Hemithorax. Die Patientin wurde mit neoadjuvanter Sirolimus Therapie (10 to 15 ng/mL) mit anschließender chirurgischer Resektion behandelt. Es zeigten sich nach Behandlung keine neuen Episoden von Blutungen oder Infektionen. Sechs Monate nach der Operation war die Patientin symptomfrei.
 - Honnorat et al. 2020 berichtet über den Fall einer weiblichen Frühgeborenen mit einer voluminösen, cervicofacialen zystischen lymphatischen Malformation, welche eine Obstruktion der Atemwege verursachte. Die Patientin wurde am ersten Lebenstag mit einer Sklerotherapie (Doxycycline 200mg) in Kombination mit adjuvanter oralen Sirolimus Therapie behandelt (zweimal täglich, 0.1mg per kg). Zudem unterzog sich die Patientin im Alter von 2 Monaten, 3 Monaten und 10 Monaten weiteren Eingriffen mittels Sklerotherapie. Die Malformation schrumpfte infolge der Behandlung, wodurch die Patientin im Alter von 2 Monaten schließlich extubiert werden konnte. Jedoch benötigte die Patientin aufgrund einer hyperkapnischen chronischen Insuffizienz bis zum 9 Monat nachts eine Beatmung per High-flow Nasenkanüle.

- Kim et al. 2015 berichtet über den Fall einer neugeborenen weiblichen Patientin mit orbitaler und periorbitaler lymphatischer Fehlbildung sowie einer lymphatischen Fehlbildung der linken lateralen Stirn, des prä-aurikulären Bereichs, des Rumpfes sowie der Extremitäten. Die Patientin wurde mit Sirolimus (0.08 mg/m²) in Kombination mit Prednisolone. Es zeigte sich eine Verbesserung der Proptosis.
- Die randomisierte kontrollierte Studie weist ein niedriges Bias Risiko auf. Die Kohortenstudie weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 42 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Indirektheit und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und geringer Patientenzahl bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score/clinical Improvement als NIEDRIG (LOW) ⊕⊕⊖⊖.

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 2 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Marques et al., 2015	Phase II Randomized controlled, double blind clinical trial	Not serious	23 patients with Sturge-Weber syndrome (SWS) and facial port-wine stains (PWS) (12 women; median age 33 years, age range 17-65 years), caucasian, skin types II and III	Pulsed dye laser (PDL) + rapamycin PDL: fluence 9 J/cm², pulse width 2 milliseconds, wavelength 595 nm, single pass, spot size 7 mm, with Smartcool cooling system. Following an individualized stencil, laser treatment was applied to the lateral parts of the PWS at office visit (OV) 0 and OV1. After the treatment with PDL at OV0, all patients began daily treatment with 0.5 g of 1% rapamycin cream and with 0.5 g of control cream (placebo) on the superior and inferior half of the PWS for 12 weeks. Rapamycin formulation: 1% rapamycin powder dissolved in 3.8% benzyl alcohol, mixed in a W/O emulsion Placebo: same formulation	Each patient’s facial port-wine stain (PWS) area was divided into 4 parts (superolateral [A], inferolateral [B], superomedial [C], inferomedial [D]). Pulsed dye laser was applied to the lateral parts (superolateral and inferolateral) and topical rapamycin (RPM) vs placebo treatment was randomly assigned to the superior or inferior parts. A: Rapamycin + laser B: Placebo+ laser C: Rapamycin D: Placebo	Change from baseline in morphologic, chromatographic and spectrometric scores at week 6, 12, 18 Histological response at 12 weeks.	At all evaluation visits, the combination of PDL and rapamycin was found to be the intervention achieving the lowest digital photographic image Score (from 0 [lowest] to 100 [greatest] intensity of the port-wine stain erythema). Post hoc pairwise analyses between the PDL + rapamycin treatment and each of the remaining therapeutic approaches showed statistically significant differences in digital photographic: Image score results at OV1 (6 weeks after OV0 Baseline) PDL + rapamycin vs placebo, P = .001 PDL + rapamycin vs PDL + placebo, P = .007 PDL + rapamycin vs rapamycin, P = .002) Image score results at OV2 (12 weeks after OV0) PDL + rapamycin vs placebo, P value < .001 PDL + rapamycin vs PDL + placebo, P = .001 PDL + rapamycin vs rapamycin, P = .001) Image score results at OV3 (18 weeks after OV0). PDL + rapamycin vs placebo, P <.001 PDL + rapamycin vs PDL 1 placebo, P = .002 PDL + rapamycin vs rapamycin, P = .002) Histologic analyses carried out at OV2 revealed

							statistically significant differences in the percentage of vessels between interventional areas ($P < .001$). PDL+rapamycin showed the lowest percentage of vessels, compared with the rest of the interventions, and presented statistically significant differences with each of these in post-hoc pairwise analyses: PDL + rapamycin vs placebo, $P = .001$ PDL + rapamycin vs PDL + placebo, $P = .002$ PDL + rapamycin vs rapamycin, $P = .001$)
Mehl et al., 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Children with abdominal lymphatic malformations overall cohort $n = 29$, cohort combination therapy $n = 4$ (median age = 6 years, interquartile range 3-14 years, $n = 18$ male), majority of lesions macrocystic ($n = 18$), $n = 8$ mixed, $n = 3$ microcystic, > 80% with symptoms.	Sclerotherapy + Sirolimus, Median length of treatment was 10 months (range 7 – 22 months).	Pre-Post Comparison	Improvement or resolution of symptoms Treatment response (symptom relief + volume reduction)	At a median length of follow-up of 9 months (range 1-247) most patients (23/24) had improvement or resolution of symptoms: Surgery: $n = 14$ (100%) Sirolimus: $n = 3$ (75%) Sclerotherapy: $n = 1$ (100%) Sclerotherapy + sirolimus: $n = 4$ (100%) Sclerotherapy + surgery: $n = 1$ (100%) Surgery: excellent: $n = 13$ (93%); satisfactory: $n = 1$ (7%); poor: $n = 0$ Sirolimus: excellent: $n = 3$ (75%); satisfactory: $n = 0$; poor: $n = 1$ (25%) Sclerotherapy: excellent: $n = 0$; satisfactory: $n = 1$ (100%); poor: $n = 0$ Sclerotherapy + sirolimus: excellent: $n = 0$; satisfactory: $n = 4$ (100%); poor: $n = 0$ Sclerotherapy + surgery: excellent: $n = 0$; satisfactory: $n = 1$ (100%); poor: $n = 0$ Excellent: >95% reduction in size and / or resolution of symptoms Satisfactory: 50-95% reduction in size and/or improvement of symptoms Poor: <50% reduction in size and /or persistent symptoms

Chelliah et al., 2018	Case series	Serious	Patients with extracranial head and neck arteriovenous malformations (n = 6), mean age 24.5 (range 9 – 44 years)	Sirolimus + endovascular embolization Adjuvant sirolimus therapy at least 1 month before their first embolic procedure (10 to 15 ng/mL), mean duration = 2.67 months (range, 1-4 months). All patients underwent at least 1 endovascular embolization; 3 patients underwent 3 embolization procedures in the span of 1 to 2 months. Patients remained on sirolimus therapy for a mean of 8.83 months (range, 1-16.5 months).	Pre-Post-comparison	Symptom relief, Bleeding Recurrence of symptoms	Immediately after the final embolization, all patients experienced immediate relief of their prior symptoms. Clinical follow-up demonstrated significant improvement in all patients. (Near-complete) resolution of bleeding episodes (n = 2), Patient 4 discontinued sirolimus therapy 2 months after embolization but was found to have some regrowth and physical sensations of pulsations approximately 1 year after the embolization. Sirolimus therapy was therefore reinitiated at the family's request.
Szhafir et al., 2021	Case series	Serious	n = 3 patients (ages 1.8, 10 and 12 years) with scrotal LVMs, lesions showed microcystic appearance; One patient had also chronic lymphatic fluid leakage	Sirolimus + surgical resection Sirolimus: 3 months before and after surgical resection, initial dose was 0.8 mg/m ² body surface, twice-a-day, using liquid solutions for children under the age of 12 years, and with a single dose of 2 mg/day, using a tablet, for older patients. Dose was adjusted based on serum level of sirolimus at the second week of treatment to reach target levels between 5 and 15 ng/mL. Surgery: Partial resection of the scrotum was made, with incision in the median raphe and complete resection of testicular tunics, including vaginal tunica. Sirolimus treatment was restarted 24	Pre-Post-Comparison	Fluid leakage, wound healing Recurrence	Presurgical sirolimus: significant reduction of fluid leakage Continuing sirolimus for 3 months after surgery improved wound healing and reduced leakage almost completely, allowing the wound to close. There were no residual or recurrent lesions on clinical and radiological (US) follow-up (mean follow-up was 2 years (14 -32 months)).

				hours after surgery and continued for another 3 months.			
Akbayrak et al., 2016	Case report	Serious	11-year-old male patient diagnosed with VLM on the left arm and thorax, wrist and elbow movement ranges of the involved side were limited.	Sirolimus + physiotherapy (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) sirolimus treatment was started 1.6 mg, 2/day, in two divided doses. CDT was administered 3 times a week for 8 weeks, a total of 24 sessions (stretching exercises, joint and soft tissue mobilization exercises). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises (at home 3 times/day, 10 reps each). At the beginning of the treatment, the patient put on a compression garment to control the thoracic edema. Maintenance phase: skin care, compression socks, self-drainage, exercises.	Pre-Post-comparison	Pain, discomfort heaviness, tension (VAS). Joint movement range	Mild thump pressure created pitting on the involved hand (clinical phase 1 symptom), which is an indication of clinical improvement. Before and after treatment, and 1-year follow up data showed improvement in the VAS score (pretreatment-posttreatment-1 year follow up VAS scores: 8.1, 4.2, and 5.3 cm, respectively). Slight improvement was observed in elbow and wrist active and passive normal joint movements. Elbow flexion (pre – post – 1 year follow-up): 100° - 110° - 110° Elbow extension (pre – post – 1 year follow-up): 105° - 112° - 114° Wrist flexion (pre – post – 1 year follow-up): 75° - 82° - 85° Wrist extension (pre – post – 1 year follow-up): 50° - 60° - 65° Ulnar deviation (pre – post – 1 year follow-up): 30° - 32° - 35° Radial deviation (pre – post – 1 year follow-up): 20° - 20° - 20°
El Zein et al., 2021	Case report	Serious	25-year-old male, diagnosed with giant unresectable mesenteric cystic lymphangioma	Neoadjuvant everolimus + surgical resection Everolimus: 10 mg/day for 9 months Complete surgical en-bloc resection of residual lesions was performed after 9 months of neoadjuvant everolimus.	Pre-Post-Comparison	Recurrence	Everolimus treatment was stopped after surgery, and at the time of this report the patient is still disease-free after 13 months of follow-up.

Gits et al., 2014	Case report	Serious	Female infant with a very large complex venolymphatic malformation (16 x 14 cm) with bluish discoloration and prominent venous markings in the right axillary region and chest wall, limited motion of arm, severe coagulopathy	Surgical resection + sirolimus + physical therapy 5 months of age: the patient underwent a subtotal (estimated at 50%) resection of the mass, venous and lymphatic vessels contributing to the active thrombus were resected and ligated with stick ties and clips. Sirolimus (0.8 mg/m ² /dose, orally, twice daily) was started 6 weeks after the resection at 6 months of age. Sirolimus through levels were maintained between 3.5 and 7.6 ng/mL (normal, 4-20 ng/mL)	Pre-Post-Comparison	Platelet and fibrinogen levels	At the onset of treatment, her platelet and fibrinogen levels were 96*103/μL and 89 mg/dL, respectively. After 6 months, her platelet and fibrinogen levels had risen to 410*103/μL and 248 mg/dL, respectively. Ten months into therapy, the patient had completed physical therapy with normal use of her arm, and her platelet and fibrinogen levels remained normal at 302*103/μL and 219 mg/dL. respectively.
Goldenberg et al., 2017	Case report	Serious	19-year-old female, large unresectable complex venous malformation, long history of large giant soft tissue mass compromising the entire left hemithorax causing pain and crippling discomfort.	Neoadjuvant sirolimus + surgical resection Sirolimus targeted serum level: 10 to 15 ng/mL, patient was started on 0.6 mg/m ² /dose, twice daily. Surgery: after ~2 years, sirolimus was discontinued 2 weeks before, almost-total excision, resection included parts of the latissimus dorsi and serratus muscles. A 20.4 x 17.8 x 8.9 cm mass weighing a total of 1.3 kg was resected. Sirolimus was resumed 1 months after surgery, progressively tapered until minimal effective dosage	Pre-Post-Comparison	Bleeding, infections Elasticity Symptoms	No new episodes of bleeding, pain or infection were recorded. After 2 years: increased elasticity in surrounding tissues. Six months after surgery, patient was asymptomatic

Honnorat et al., 2020	Case report	Serious	Preterm female baby, born at 34 weeks of gestation, with a voluminous cervicofacial cystic lymphatic malformation responsible for an airway obstruction.	Sirolimus + sclerotherapy At day 1: percutaneous sclerotherapy was performed using Doxycycline 200 mg as sclerosing agent, adjuvant therapy with oral sirolimus administered twice daily at the dosage of 0.1mg per kg per day (daily dosage of sirolimus was adapted to blood concentrations and fluctuated between 0.02 and 0.15 mg per kg) additional percutaneous sclerotherapy procedure at 2 months old (mo), 3.5 mo, and 10 mo, using Doxycycline 186, 100 mg and finally Bleomycine 0.5 mg/kg.	Pre-Post-Comparison	Respiratory evolution	Respiratory evolution was marked by 2 failures of extubation. She was finally extubated at 2 mo, but she required high flow nasal cannula during the night until 9 mo due to hypercapnic chronic respiratory insufficiency.
Kim et al. (2015) enthalten in Systematischen Review von Shoji et al. 2019	Case report	Serious	0-month-old female with left orbit and periorbit lymphatic malformation and left lateral forehead, temporal scalp, and preauricular area; trunk and extremities	Sirolimus 0.08mg/m ² Initial: 7 months; Later: 4 months + Prednisolone	Pre-Post Comparison	Proptosis	Improvement in proptosis

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations

Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence*: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- 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. PMID: 27976563.
- Chelliah MP, Do HM, Zinn Z, Patel V, Jeng M, Khosla RK, Truong MT, Marqueling A, Teng JMC. Management of Complex Arteriovenous Malformations Using a Novel Combination Therapeutic Algorithm. JAMA Dermatol. 2018 Nov 1;154(11):1316-1319. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3039. PMID: 30326494; PMCID: PMC6248124.
- El Zein S, Gruel N, Bonvalot S, Mir O, Watson S. Neoadjuvant Everolimus for Adult Giant Mesenteric Cystic Lymphangioma with mTOR Pathway Activation. Oncologist. 2021 Jul;26(7):554-557. doi: 10.1002/onco.13775. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33797168; PMCID: PMC8265334.
- 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 Oct;2(4):451-4. doi: 10.1016/j.jvsv.2013.11.006. Epub 2014 Jan 16. PMID: 26993551.
- 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 May;39(4):e191-e195. doi: 10.1097/MPH.0000000000000702. PMID: 27820120.
- Honnorat M, Viremouneix L, Ayari S, Guibaud L, Coste K, Claris O, Butin M. Early Adjuvant Medication With the mTOR Inhibitor Sirolimus in a Preterm Neonate With Compressive Cystic Lymphatic Malformation. Front Pediatr. 2020 Jul 28;8:418. doi: 10.3389/fped.2020.00418. PMID: 32850534; PMCID: PMC7399047.
- Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, Baselga E, Redondo P. 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 Jan;72(1):151-8.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.011. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25455610.
- Mehl SC, Kinley A, Todd HF, Mir DI, Iacobas I, Pezeshkmehr A, Mahajan P, Rialon KL. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. J Surg Res. 2022 Dec;280:296-303. doi: 10.1016/j.jss.2022.07.025. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36030605.
- Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2020 May/Jun;36(3):215-221. doi: 10.1097/IOP.0000000000001518. PMID: 31990892.
 - Kim D, Benjamin L, Wyson A, Hovsepian D, Teng J. Treatment of complex periorbital venolymphatic malformation in a neonate with a combination therapy of sirolimus and prednisolone. Dermatol Ther. 2015 Jul-Aug;28(4):218-21. doi: 10.1111/dth.12208. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25753853.
- Szhafir I, Teplisky D, Lambert G, Affranchino N, Weller S, Imizcoz FL, Corbetta JP, Sierre S. The Impact of Adjuvant Sirolimus Therapy in the Surgical Management of Scrotal Slow-Flow Vascular Malformations. Urology. 2021 Jan;147:270-274. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.051. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32920033.

Foot notes:

* Since the randomized controlled trial included most of the patients for the outcome of interest, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Volumenreduktion der Malformation

- Zu dem Outcome **Volumenreduktion der Malformation** liegen die retrospektiven Kohortenstudien von Mehl et al. 2022 und Pimpalwar et al. 2018 vor. Zudem liegen die Fallserien von Abdelaziz et al. 2018, Chelliah et al. 2018 sowie Szhafir et al. 2018 vor. Darüber hinaus wurden die Einzelfallberichte von Akbayrak et al. 2016, El Zein et al. 2021, Gimenez-Aleixandre et al. 2019 (enthalten in systematischer Übersichtsarbeit von Shoji et al. 2019), Gits et al. 2014, Goldenberg et al. 2017, Honnorat et al. 2020 sowie Kim et al. 2015 (enthalten in systematischer Übersichtsarbeit von Shoji et al. 2019) identifiziert. Durch das alleinige Vorliegen von Observationsstudien und Fallbeschreibungen wird die Qualität der Evidenz daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Insgesamt lässt sich in den Studien und Fallbeschreibungen eine Volumenreduktion der Malformation bei der Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der Kombinationstherapie berichten.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.
- Die retrospektive Kohortenstudie von Mehl et al. 2022 analysiert vier Kinder mit abdominalen lymphatischen Malformationen (Median 6 Jahre), welche mit Sklerotherapie in Kombination mit Sirolimus behandelt wurden. Es zeigte sich eine Reduzierung der Malformation bei allen vier Patienten um 50-95%. Hingegen zeigte sich bei zwei Patienten mit alleiniger Behandlung mit Sirolimus oder Sklerotherapie eine Reduzierung der Malformation um <50%. Jedoch wurde dieser Vergleich von den Autoren nicht statistisch untersucht und die Ergebnisse nur deskriptiv präsentiert, weshalb die Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden sollten.
- Pimpalwar et al. 2018 (Retrospektive Kohortenstudie) untersucht vier Patienten mit PHTS (Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome) mit FFVA (fast flow vascular anomalies), welche mit Sirolimus in Kombination mit physikalischer Therapie und Embolisation behandelt wurden. Zudem unterzog sich ein Patient zusätzlich einer chirurgischen Exzision. Sirolimus verhinderte weder die Vergrößerung des Hamartoms noch die Entwicklung einer neuen FEVA.
- Abdelaziz et al. 2018 (Fallserie) beschreibt drei pädiatrische Patienten mit makro- und mikrozystischen orbitalen lymphatischen Malformationen. Die Patienten wurden mit einer bildgesteuerten perkutanen Sklerotherapie mit Bleomycin (0.24 IU/kg) behandelt. Zusätzlich wurden bei den drei Patienten mit gemischten Malformationen nach der Bleomycin-Injektion der Makrozysten eine Injektion der mikrozystischen Komponenten mit 1.25 mg Avastin (Bevacizumab 0.05 ml) durchgeführt. Das Gesamtvolumen der Läsionen verringerte sich nach der Behandlung um 37,8 %, 76,8 % bzw. 81,7 %. Zwei Patienten zeigten eine signifikante Verringerung des Volumens der mikrozystischen Läsionen um 90,4 % nach zwei Injektionen und 63,4 % nach einer einzigen Injektion, während ein Patient nach einer einzigen Injektion keine Volumenverringerung der mikrozystischen Komponente zeigte.
- Chelliah et al. 2018 (Fallserie) berichtet über sechs Patienten (Mittelwert 24.5 Jahre, Range 9 – 44 Jahre) mit extrakranialen arterio-venösen Malformationen an Kopf und Nacken und untersucht die adjuvante Sirolimus Therapie (10 to 15 ng/mL) vor dem ersten Embolisationsverfahren. Die

anschließende Magnetresonanztomographie bestätigte bei allen Patienten eine deutliche oder vollständige Rückbildung der Fehlbildungen (75 %, 90 %, 67 %, 80 %).

- Szhafir et al. 2021 (Fallserie) berichtet über drei Patienten (1.8, 10 und 12 Jahre) mit vaskulären Slow-flow Malformationen des Skrotums, welche mit Sirolimus (0.8 mg/m²) 3 Monate vor und nach einer chirurgischen Resektion (Teilresektion des Hodensacks) behandelt wurden. Im Vergleich zu dem vor der Behandlung mittels Ultraschalls gemessenen Volumen wiesen alle Patienten nach der adjuvanten Behandlung mit Sirolimus vor der chirurgischen Resektion eine Volumenverringierung von mehr als 50 % auf (6 cm³ -> 2,8 cm³, 22 cm³ -> 9 cm³, 32 cm³ -> 14 cm³). Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine teilweise Verkleinerung der Masse vor der Operation, insbesondere bei Patient 3, der den größten Hodensackbefall aufwies.
- Fallberichte:
 - Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines 11-Jährigen männlichen Patienten mit kongenitalen lymphovaskulären Malformationen am linken Arm und Thorax. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6 mg, 2/täglich) in Kombination mit Physiotherapie (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) behandelt. Nach der Behandlung und in der einjährigen Nachbeobachtungsphase nahm das Volumen der betroffenen Extremität ab (Volumen vor der Behandlung, nach der Behandlung und in der einjährigen Nachbeobachtungsphase für die linke Hand: 1.750-1.250-1.350 ml bzw. für die rechte Hand 820-830-880 ml).
 - El Zein et al. 2011 berichtet über den Fall eines 25-Jährigen männlichen Patienten mit inoperablen mesenterialen zystischen Lymphangiom. Der Patient wurde neoadjuvant mit Everolimus (10 mg/Tag) und anschließender chirurgischer Resektion behandelt. Die radiologische Auswertung nach 4 Monaten zeigte ein deutliches Ansprechen des Tumors, wobei sich die meisten abdominalen Zysten vollständig zurückbildeten und nur zwei resektable mesenteriale und pelvine Läsionen bestehen blieben. Infolgedessen wurde eine chirurgische Resektion möglich.
 - Gits et al. 2014 stellt den Fall eines weiblichen Neugeborenen mit komplexer veno-lymphatischer Malformation vor. Die Patientin wurde mit chirurgischer Resektion in Kombination mit Sirolimus (0.8 mg/m², oral, zweimal täglich) und physikalischer Therapie behandelt. Nach 3 Monaten Therapie zeigte die Patientin einen Rückgang der Schwellung.
 - Gimenez-Aleixandre et al. 2019 berichtet den Fall einer weiblichen Patientin mit lymphatischer Malformation im rechten Orbit. Die Patientin wurde mit Sirolimus (0.08 mg/m²) in Kombination mit Steroiden und Chirurgie behandelt. Nach der Behandlung zeigte sich eine klinische und radiologische Auflösung der Läsion.
 - Goldenberg et al. 2017 berichtet den Fall einer 19-jährigen Patienten mit einer großen inoperablen venösen Malformation im linken Hemithorax. Die Patientin wurde mit neoadjuvanter Sirolimus Therapie (10 bis 15 ng/mL) mit anschließender chirurgischer Resektion behandelt. Nach 6 Monaten hatte sich das Volumen der Masse deutlich verringert. Obwohl eine Verbesserung sichtbar war, war die Läsion immer noch großflächig und nicht resektabel. Bei der Beurteilung am Ende des zweiten Jahres hatte sich das Volumen erheblich verringert. Die CT-Untersuchung zeigte eine weitgehende Schrumpfung sowie ein wesentlich geringeres Infiltrationsmuster in die umliegenden Strukturen. Aufgrund der deutlichen

Volumenverringern der Masse in Verbindung mit dem klinischen Befund einer erhöhten Elastizität des umliegenden Gewebes war eine subtotale oder nahezu totale Entfernung der Läsion und eine primäre Rekonstruktion möglich.

- Honnorat et al. 2020 berichtet über den Fall einer weiblichen Frühgeborenen mit einer voluminösen, cervicofacialen zystischen lymphatischen Malformation, welche eine Obstruktion der Atemwege verursachte. Die Patientin wurde am ersten Lebenstag mit einer Sklerotherapie (Doxycycline 200mg) in Kombination mit adjuvanter oralen Sirolimus Therapie behandelt (zweimal täglich, 0.1mg per kg). Zudem unterzog sich die Patientin im Alter von 2 Monaten, 3 Monaten und 10 Monaten weiteren Eingriffen mittels Sklerotherapie. Nach einem Monat der Behandlung begann die Größe der Masse abzunehmen. Nach 7 Monaten wurde eine zweite MRT-Untersuchung durchgeführt, die den Rückgang der Masse bestätigte. Die während des letzten Eingriffs durchgeführte Ultraschalluntersuchung zeigte, dass nur eine Makrozyste im linken Unterkieferbereich vorhanden war.
- Kim et al. 2015 berichtet über den Fall einer neugeborenen weiblichen Patientin mit orbitaler und periorbitaler lymphatischer Fehlbildung sowie lymphatischer Fehlbildung der linken lateralen Stirn, des prä-aurikulären Bereichs, des Rumpfs und der Extremitäten. Die Patientin wurde mit Sirolimus (0.08 mg/m²) in Kombination mit Prednisolone behandelt. Initial kam es zu einer Verringerung des Volumens der Malformationen im späteren Verlauf jedoch zu einer Rückbildung der Läsion.

- Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 27 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 2 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Mehl et al., 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Children with abdominal lymphatic malformations overall cohort n = 29, cohort combination therapy n = 4 (median age = 6 years, interquartile range 3-14 years, n = 18 male), majority of lesions macrocystic (n = 18), n = 8 mixed, n = 3 microcystic, > 80% with symptoms	Sclerotherapy + Sirolimus, Median length of treatment was 10 months (range 7 – 22 months)	Pre-Post Comparison	Maximum diameter	The median maximum diameter improved after all treatment modalities (67% of patients had > 95% reduction, only 8% (n = 2) had < 50% reduction (these two patients were treated with sirolimus and sclerotherapy alone)). Surgery: <95% reduction: n = 13 (93%); 50-95% reduction: n = 1 (7%); <50% reduction: n = 0 Sirolimus: <95% reduction: n = 3 (75%); 50-95% reduction: n = 0; <50% reduction: 1 (25%) Sclerotherapy: <95% reduction: n = 0; 50-95% reduction: n = 0; <50% reduction: n = 1 (100%) Sclerotherapy + sirolimus: <95% reduction: n = 0; 50-95% reduction: n = 4 (100%); <50% reduction: n = 0 Sclerotherapy + surgery: <95% reduction: n = 0; 50-95% reduction: n = 1 (100%), <50% reduction: n = 0
Pimpalwar et al., 2018	Retro-spective cohort study	Serious	Patients diagnosed with PHTS (Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome) with FFVA (fast flow vascular anomalies) in PHOST tumors are	Sirolimus + physical therapy + surgical excision / interventional radiology. Sirolimus: 0.8 mg/m ² /dose twice daily 3 months to 6 years after the initial presentation, dose was titrated to target trough levels of 7 to 10 ng/ml. Physical therapy: All patients were enrolled in a regular physical therapy program (strengthening,	Pre-Post Comparison	Volume reduction	Sirolimus did not prevent increase in the size of the hamartoma or development of new FEVA.

			described n = 4 (3 male, age range at first presentation 4 – 10 years, Follow up years range 4 – 13 years)	range of motion of the involved muscles particularly during the recovery period after IR procedures). Surgical excision: performed in 1 patient Interventional radiology management: n = 4 patients with pain at and/or distal to the location of FFVA that was worse with activity and relieved with rest were managed with staged embolization of FFVA (using transarterial, percutaneous intranidal, percutaneous, and retrograde transvenous approaches), patients with constant pain unrelated to activity at the site of PTEN hamartoma that occurred despite complete/near complete embolization of FFVA were managed with intratumoral injection of sclerosant (variety of embolic and sclerosing agents was used), 4-24 procedures per patient.			
Abdelaziz et al., 2018	Case series	Serious	Pediatric patients with macrocystic or microcystic orbital lymphatic malformations (n = 10, 8 female and 2 male, ages ranging from 3 to 17 years (mean 8.8 SD 4.9))	Image-guided percutaneous sclerotherapy using bleomycin (0.25 IU/kg). In three patients with mixed LMs, after bleomycin injection of the macrocysts, the microcystic components were injected with 1.25 mg Avastin (Bevacizumab, Genentech/Roche), prepared in an insulin syringe 0.05 ml solution.	Pre-Post-comparison	Volume reduction	There was reduction in the total lesions volumes posttreatment by 37.8%, 76.8% and 81.7%, respectively. Two patients showed a significant reduction in the microcystic lesions volumes by 90.4% after two injections and 63.4% after a single injection, whereas one patient did not show volume reduction in the microcystic component after a single injection.
Chelliah et al., 2018	Case series	Serious	Patients with extracranial head and neck arteriovenous malformations (n = 6), mean age 24.5 (range 9 – 44 years).	Sirolimus + endovascular embolization Adjuvant sirolimus therapy at least 1 month before their first embolic procedure (10 to 15 ng/mL), mean duration = 2.67 months (range, 1-4 months) All patients underwent at least 1 endovascular embolization; 3 patients underwent 3 embolization procedures in the span of 1 to 2 months.	Pre-Post-comparison	Volume reduction	Follow-up magnetic resonance imaging confirmed significant or complete resolution of malformations in all patients (75%, 90%, 67%, 80 %, “notable reduction”, complete resolution).

				Patients remained on sirolimus therapy for a mean of 8.83 months (range, 1-16.5 months).			
Szhafir et al., 2021	Case series	Serious	n = 3 patients (ages 1.8, 10 and 12 years) with scrotal LVMs, lesions showed microcystic appearance; One patient had also chronic lymphatic fluid leakage.	Sirolimus + surgical resection Sirolimus: 3 months before and after surgical resection, initial dose was 0.8 mg/m ² body surface, twice-a-day, using liquid solutions for children under the age of 12 years, and with a single dose of 2 mg/day, using a tablet, for older patients. Dose was adjusted based on serum level of sirolimus at the second week of treatment to reach target levels between 5 and 15 ng/mL. Surgery: Partial resection of the scrotum was made, with incision in the median raphe and complete resection of testicular tunics, including vaginal tunica. Sirolimus treatment was restarted 24 hours after surgery and continued for another 3 month.	Pre-Post-Comparison	Volume reduction	In comparison with the pretreatment volume measured on Ultrasonography (US), all patients showed a volume reduction of more than 50% after adjuvant treatment with sirolimus before surgical resection. (6 cm ³ -> 2.8 cm ³ , 22 cm ³ -> 9 cm ³ , 32 cm ³ -> 14 cm ³) On physical examination, there was partial reduction of the mass size prior to the surgery, particularly in patient 3, who had the most extensive scrotum involvement.
Akbayrak et al., 2016	Case report	Serious	11-year-old male patient diagnosed with VLM on the left arm and thorax, wrist and elbow movement ranges of the involved side were limited.	Sirolimus + physiotherapy (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) Sirolimus treatment was started 1.6 mg, 2/day, in two divided doses CDT was administered 3 times a week for 8 weeks, a total of 24 sessions (stretching exercises, joint and soft tissue mobilization exercises). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises (at home 3 times/day, 10 reps each). At the beginning of the treatment, the patient put on a compression garment to control the thoracic edema. Maintenance phase: skin care, compression socks, self-drainage, exercises	Pre-Post-comparison	Volume reduction	Substantial reduction in the volume of the involved extremity following the treatment was observed. After the treatment and in one-year-follow up, the volume of the involved extremity decreased (pretreatment-posttreatment-1 year follow up volumes for left hand: 1,750-1,250-1,350 ml, respectively; for right hand 820-830-880 ml, respectively).
El Zein et al., 2021	Case report	Serious	25-year-old male, diagnosed with giant unresectable mesenteric cystic lymphangioma,	Neoadjuvant everolimus + surgical resection Everolimus: 10 mg/day for 9 months Complete surgical en-bloc resection of residual lesions was performed after 9 months of neoadjuvant everolimus.	Pre-Post-Comparison	Volume reduction	Radiological evaluation at 4 months showed major tumor response, later confirmed after 8 months of treatment, with complete regression of most abdominal cysts and persistence of only two resectable

							mesenteric and pelvic lesions -> surgical resection possible.
Giménez-Aleixandre et al. (2019) enthalten in Systematischen Review von Shoji et al. 2019	Case report	Serious	Female (age not specified) with lymphatic malformation in the right orbit.	Sirolimus 0.08mg/m ² for 10 months+ Steroids and surgery.	Pre-Post Comparison	Volume reduction	Clinical and radiologic lesion resolution.
Gits et a., 2014	Case report	Serious	Female infant with a very large complex venolymphatic malformation (16 x 14 cm) with bluish discoloration and prominent venous markings in the right axillary region and chest wall, limited motion of arm, severe coagulopathy.	Surgical resection + sirolimus + physical therapy 5 months of age: the patient underwent a subtotal (estimated at 50%) resection of the mass, venous and lymphatic vessels contributing to the active thrombus were resected and ligated with stick ties and clips. Sirolimus (0.8 mg/m ² /dose, orally, twice daily) was started 6 weeks after the resection at 6 months of age. Sirolimus through levels were maintained between 3.5 and 7.6 ng/mL (normal, 4-20 ng/mL).	Pre-Post-Comparison	Volume reduction (disease burden)	The patient had reduced swelling after 3 months of therapy. Magnetic resonance imaging during various stages of therapy was consistent with a marked decrease in disease burden after resection and throughout medical management.
Goldenberg et al., 2017	Case report	Serious	19-year-old female, large unresectable complex venous malformation, long history of large giant soft tissue mass compromising the entire left hemithorax causing pain and crippling discomfort.	Neoadjuvant sirolimus + surgical resection Sirolimus targeted serum level: 10 to 15 ng/mL, patient was started on 0.6 mg/m ² /dose, twice daily. Surgery: after ~2 years, sirolimus was discontinued 2 weeks before, almost-total excision, resection included parts of the latissimus dorsi and serratus muscles. A 20.4 x 17.8 x 8.9 cm mass weighing a total of 1.3 kg was resected. Sirolimus was resumed 1 months after surgery, progressively tapered until minimal effective dosage.	Pre-Post-Comparison	Volume reduction	After 6 months the mass volume substantially decreased in size. Although improvement was visible, the lesion was still extensive and unresectable. On assessment at the end of the second year of medication, the volume has decreased substantially. CT scan demonstrated extensive shrinkage as well as a much less infiltrative pattern with surrounding structures.

							Due significant reduction in the volume of the mass associated with the clinical finding of increased elasticity in surrounding tissues, a subtotal or near-total excision of the lesion and primary reconstruction was possible.
Honnorat et al., 2020	Case report	Serious	preterm female baby, born at 34 weeks of gestation, with a voluminous cervicofacial cystic lymphatic malformation responsible for an airway obstruction	Sirolimus + sclerotherapy At day 1: percutaneous sclerotherapy was performed using Doxycycline 200 mg as sclerosing agent, adjuvant therapy with oral sirolimus administered twice daily at the dosage of 0.1mg per kg per day (daily dosage of sirolimus was adapted to blood concentrations and fluctuated between 0.02 and 0.15 mg per kg). Additional percutaneous sclerotherapy procedure at 2 months old (mo), 3.5 mo, and 10 mo, using Doxycycline 186, 100 mg and finally Bleomycine 0.5 mg/kg	Pre-Post-Comparison	Volume reduction	After 1 month of treatment the mass size began to Decrease. At 7 mo a second MRI scan was performed and attested the decrease of the mass. The ultrasound performed during the last procedure showed the persistence of only one macrocyst located in the left mandibular region. Clinically the mass seemed to gradually reduce in size.
Kim et al. (2015) enthalten in Systematischen Review von Shoji et al. 2019	Case report	Serious	0-month-old female with left orbit and periorbit lymphatic malformation and left lateral forehead, temporal scalp, and preauricular area; trunk and extremities.	Sirolimus 0.08mg/m ² Initial: 7 months; Later: 4 months + Prednisolone.	Pre-Post-Comparison	Volume reduction	Initial: reduction in malformation volume; later: lesion regression.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Abdelaziz O, Hassan F, Eleassawy K, Emad-Eldin S, Essawy RE. Image-Guided Percutaneous Bleomycin and Bevacizumab Sclerotherapy of Orbital Lymphatic Malformations in Children. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Mar;42(3):433-440. doi: 10.1007/s00270-018-2128-4. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30488306.
- 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. PMID: 27976563.
- El Zein S, Gruel N, Bonvalot S, Mir O, Watson S. Neoadjuvant Everolimus for Adult Giant Mesenteric Cystic Lymphangioma with mTOR Pathway Activation. *Oncologist*. 2021 Jul;26(7):554-557. doi: 10.1002/onco.13775. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33797168; PMCID: PMC8265334.
- Chelliah MP, Do HM, Zinn Z, Patel V, Jeng M, Khosla RK, Truong MT, Marqueling A, Teng JMC. Management of Complex Arteriovenous Malformations Using a Novel Combination Therapeutic Algorithm. *JAMA Dermatol*. 2018 Nov 1;154(11):1316-1319. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3039. PMID: 30326494; PMCID: PMC6248124.
- 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 Oct;2(4):451-4. doi: 10.1016/j.jvsv.2013.11.006. Epub 2014 Jan 16. PMID: 26993551.
- 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 May;39(4):e191-e195. doi: 10.1097/MPH.0000000000000702. PMID: 27820120.
- Honnorat M, Viremouneix L, Ayari S, Guibaud L, Coste K, Claris O, Butin M. Early Adjuvant Medication With the mTOR Inhibitor Sirolimus in a Preterm Neonate With Compressive Cystic Lymphatic Malformation. *Front Pediatr*. 2020 Jul 28;8:418. doi: 10.3389/fped.2020.00418. PMID: 32850534; PMCID: PMC7399047.
- Mehl SC, Kinley A, Todd HF, Mir DI, Iacobas I, Pezeshkmehr A, Mahajan P, Rialon KL. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. *J Surg Res*. 2022 Dec;280:296-303. doi: 10.1016/j.jss.2022.07.025. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36030605.
- 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*. 2018 Sep;27(3):158-164. doi: 10.1055/s-0038-1661377. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30154635; PMCID: PMC6103771.
- Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020 May/Jun;36(3):215-221. doi: 10.1097/IOP.0000000000001518. PMID: 31990892.
 - Giménez-Aleixandre C, Méndez-Aguirre NA, Martínez-Menchón T, et al. [Our experience with sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies]. *Cir Pediatr* 2019;32:28–33.
 - Kim D, Benjamin L, Wyson A, Hovsepian D, Teng J. Treatment of complex periorbital venolymphatic malformation in a neonate with a combination therapy of sirolimus and prednisolone. *Dermatol Ther*. 2015 Jul-Aug;28(4):218-21. doi: 10.1111/dth.12208. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25753853.
- Szhafir I, Teplisky D, Lambert G, Affranchino N, Weller S, Imizcoz FL, Corbetta JP, Sierre S. The Impact of Adjuvant Sirolimus Therapy in the Surgical Management of Scrotal Slow-Flow Vascular Malformations. *Urology*. 2021 Jan;147:270-274. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.051. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32920033.

Foot notes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

- Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegt die randomisierte kontrollierte Phase II Studie von Marques et al. 2015 vor. Zudem liegen die retrospektive Kohortenstudien von Mehl et al. 2022a, Mehl et al. 2022b und Pimpalwar et al. 2018 sowie die Fallserien von Chelliah et al. 2018, Szhafir et al. 2021 und die Fallberichte von Gits et al. 2014, Gimenez-Aleixandre et al. 2019, Goldenberg et al. 2017, Honnorat et al. 2020 und Kim et al. 2015 vor. Die Fallberichte von Gimenez-Aleixandre et al. 2019 und Kim et al. 2015 entstammen dem Systematischen Review von Shoji et al. 2019. Da die Observationsstudien und Fallbeschreibungen in Summe mehr als die Hälfte des Patientenkollektivs für dieses Outcome einschließen, wird die Qualität initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst zeigten sich bei der Kombinationstherapie von Sirolimus und Lasertherapie oder chirurgischen Interventionen keine schweren Komplikationen und zumeist nur leichte unerwünschte Ereignisse. Bei der Kombination von Sirolimus und Sklerotherapie oder Embolisation traten häufiger schwerwiegendere Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse auf.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* entnommen werden.
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Marques et al. 2015 untersucht den Einfluss von gepulsten Farbstofflaser (pulsed dye laser, PDL) in Kombination mit Rapamycin (tägliche Applikation von 0.5 g von 1% Rapamycin Creme) bei 23 Patienten mit Sturge-Weber-Syndrom (Media Alter 33 Jahre, Range 17-65 Jahre) und facialen Nevus Flammeus (Port wine stains). Hierfür wurde der Gesichtsbereich jedes Patienten mit facialen Nevus Flammeus in vier Bereiche unterteilt. Die lateralen Bereiche wurden mit PDL behandelt und die superioren und inferioren Bereiche wurden randomisiert mit topischen Rapamycin oder Placebo behandelt. Die Intervention wurde allgemein gut von den Patienten vertragen. Die nachfolgenden Nebenwirkungen wurden festgestellt: leichte faziale Akne (n = 8), kleine Aphten (n = 3), Herpes labialis (n = 1), vorübergehendes Taubheitsgefühl in der oberen Lippe (n = 4) sowie ein leichtes vorübergehendes Brennen im behandelte Bereich nach Auftragen der Creme (n = 14).
- Die retrospektive Kohortenstudie von Mehl et al. 2022 analysiert vier Kinder mit abdominalen lymphatischen Malformationen (Median 6 Jahre), welche mit Sklerotherapie in Kombination mit Sirolimus behandelt wurden. Bei drei Kindern traten nach der Sklerotherapiesitzung Komplikationen auf. Die Komplikationen umfassen eine Infektion an der Drainagestelle, ein Dünndarmverschluss sowie ein Aspirationsereignis. Zudem brach ein Patient die Behandlung mit Sirolimus aufgrund von Nebenwirkungen (Mundgeschwüre) ab.
- Mehl 2022b (Retrospektive Kohortenstudie) untersucht 21 Patienten mit vaskulären Anomalien (Median Alter 7 Jahre), welche sich einer chirurgischen Intervention in Kombinationen mit perioperativen Sirolimus (0.8mg/m² zweimal täglich) unterzogen und vergleicht diese mit 36 Patienten, welche sich einer chirurgischen Intervention ohne die zusätzliche Gabe von Sirolimus unterzogen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den postoperativen Komplikationen oder Wundkomplikationen zwischen den Gruppen (p = 0.45).
- Pimpalwar et al. 2018 (Retrospektive Kohortenstudie) untersucht vier Patienten mit PHTS (Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome)

mit FFVA (fast flow vascular anomalies), welche mit Sirolimus in Kombination mit physikalischer Therapie und Embolisation behandelt wurden. Zudem unterzog sich ein Patient zusätzlich einer chirurgischen Exzision. Die medikamentöse Therapie mit Sirolimus führte zu einer oralen Mukositis bei allen Patienten, zu erhöhten Triglyceriden sowie bei Nichteinhaltung der täglichen Dosierung zu Schwankungen in den Serumspiegeln. Nach der interventionellen Radiotherapie kam es bei einem Patienten zu einem Verlust von zwei Zehen aufgrund der Migration des Sklerosierungsmittel. Zudem kam es bei diesem Patienten zu einer Stenose der linken Subclavia bedingt durch die Migration des Klebers.

- Chelliah et al. 2018 (Fallserie) berichtet über sechs Patienten (Mittelwert 24.5 Jahre, Range 9 – 44 Jahre) mit extrakranialen arterio-venösen Malformationen an Kopf und Nacken und untersucht die adjuvante Sirolimus Therapie (10 bis 15 ng/mL) vor dem ersten Embolisationsverfahren. Die häufigste unerwünschte Wirkung, waren wunde Stellen im Mund, die auf die Anwendung von Sirolimus zurückzuführen waren. Bei einem Patienten wurde Sirolimus einen Monat nach Embolisation aufgrund des Auftretens eines Hautgeschwürs abgesetzt. Ein weiterer Patient entwickelte pulmonale Mikrothromben nach der Embolisation mit Cyanacrylat-Klebstoff.
- Szhafir et al. 2021 (Fallserie) berichtet über drei Patienten (1.8, 10 und 12 Jahre) mit vaskulären Slow-flow Malformationen des Skrotums, welche mit Sirolimus (0.8 mg/m²) 3 Monate vor und nach einer chirurgischen Resektion (Teilresektion des Hodensacks) behandelt wurden. Alle Patienten haben die Behandlung mit Sirolimus ohne Nebenwirkungen gut vertragen. Die Operation verlief in allen Fällen ereignislos und es traten keine Komplikationen auf.
- Fallberichte:
 - Gimenez-Aleixandre et al. 2019 berichtet den Fall einer weiblichen Patientin mit lymphatischer Malformation im rechten Orbit. Die Patientin wurde mit Sirolimus (0.08 mg/m²) in Kombination mit Steroiden und Chirurgie behandelt. Transaminitis wurde als Nebenwirkung verzeichnet.
 - Gits et al. 2014 stellt den Fall eines weiblichen Neugeborenen mit komplexer veno-lymphatischen Malformation vor. Die Patientin wurde mit chirurgischer Resektion in Kombination mit Sirolimus (0.8 mg/m², oral, zweimal täglich) und physikalischer Therapie behandelt. Im Alter von 21 Monaten verträgt die Patientin die Sirolimus-Therapie weiterhin ohne Nebenwirkungen. Es trat keine Mukositis oder Nieren- oder Lebertoxizität auf.
 - Goldenberg et al. 2017 berichtet den Fall einer 19-jährigen Patientin mit einer großen inoperablen venösen Malformation im linken Hemithorax. Die Patientin wurde mit neoadjuvanter Sirolimus Therapie (10 to 15 ng/mL) mit anschließender chirurgischer Resektion behandelt. Die Patientin vertrug die Therapie gut und es traten keine Nebenwirkungen auf.
 - Honnorat et al. 2020 berichtet über den Fall einer weiblichen Frühgeborenen mit einer voluminösen, cervicofacialen zystischen lymphatischen Malformation, welche eine Obstruktion der Atemwege verursachte. Die Patientin wurde am ersten Lebenstag mit einer Sklerotherapie (Doxycycline 200mg) in Kombination mit adjuvanter oralen Sirolimus Therapie behandelt (zweimal täglich, 0.1mg per kg). Zudem unterzog sich die Patientin im Alter von 2 Monaten, 3 Monaten und 10 Monaten weiteren Eingriffen mittels Sklerotherapie. Während der 14-monatigen Verabreichung wurde nur ein leichter und vorübergehender Anstieg von Cholesterin und Triglyceriden festgestellt, der sich spontan zurückbildete.

- Kim et al. 2015 berichtet über den Fall einer neugeborenen weiblichen Patientin mit orbitaler und periorbitaler lymphatischer Fehlbildung sowie lymphatischer Fehlbildung der linken lateralen Stirn, des prä-aurikulären Bereichs, des Rumpfs und der Extremitäten. Die Patientin wurde mit Sirolimus (0.08 mg/m²) in Kombination mit Prednisolone. Es kam zu einem leichten Anstieg von Triglyceriden und Cholesterin.
- Die randomisierte kontrollierte Studie weist ein niedriges Bias Risiko auf. Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 2 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Marques et al., 2015	Phase II Randomized controlled, double blind clinical trial	Not serious	23 patients with Sturge-Weber syndrome (SWS) and facial port-wine stains (PWS) (12 women; median age 33 years, age range 17-65 years), caucasian, skin types II and III	Pulsed dye laser (PDL) + rapamycin PDL: fluence 9 J/cm², pulse width 2 milliseconds, wavelength 595 nm, single pass, spot size 7 mm, with Smartcool cooling system. Following an individualized stencil, laser treatment was applied to the lateral parts of the PWS at office visit (OV) 0 and OV1 After the treatment with PDL at OV0, all patients began daily treatment with 0.5 g of 1% rapamycin cream and with 0.5 g of control cream (placebo) on the superior and inferior half of the PWS for 12 weeks. Rapamycin formulation: 1% rapamycin powder dissolved in 3.8% benzyl alcohol, mixed in a W/O emulsion Placebo: same formulation	Each patient's facial port-wine stain (PWS) area was divided into 4 parts (superolateral [A], inferolateral [B], superomedial [C], inferomedial [D]). Pulsed dye laser was applied to the lateral parts (superolateral and inferolateral) and topical rapamycin (RPM) vs placebo treatment was randomly assigned to the superior or inferior parts. A: Rapamycin + laser B: Placebo+ laser C: Rapamycin D: Placebo	Side effects	The intervention was generally well tolerated by all subjects. The detected side effects were: mild facial acne (n = 8 patients), small canker sores (n = 3), herpes labialis (n = 1), transient numbness of the upper lip (n = 4), and slight and temporary stinging in the treated zone after the application of the cream (n = 14).
Mehl et al., 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Children with abdominal lymphatic malformations overall cohort n = 29, cohort combination therapy n = 4 (median age = 6 years, interquartile range 3-14 years, n = 18 male), majority of lesions macrocystic	Sclerotherapy + Sirolimus, Median length of treatment was 10 months (range 7 – 22 months)	Pre-Post Comparison	Post-treatment complications	3 children experienced post-treatment complications, which occurred after combination treatment with sclerotherapy and sirolimus. All complications occurred after the sclerotherapy sessions and included drain site infection (resolved after oral antibiotics), small bowel obstruction (requiring operative intervention 4 months later) and aspiration event (laryngeal

			(n = 18), n = 8 mixed, n = 3 microcystic, > 80% with symptoms			Side effects	mask airway placed during the session but aspirated and required intubation for 24 h). One patient discontinued sirolimus due to side effects (i.e., mouth sores). There were no complications in the patients who underwent upfront surgery.
Mehl et al., 2022 (b)	Retro-spective cohort study	Serious	Patients with vascular anomalies N = 47, median age 7 years, male patients n = 24, 49% (Lymphatic n = 32, venolymphatic n = 10, Blue rubber bleb nevus syndrome n = 2, CLOVES n = 2, Gorham stout disease n = 1; locations of the malformations: cervicofacial n = 30, isolated extremity n = 7, thoracic only n = 3, abdomen only n = 1, multifocal n = 6),	Surgical intervention + perioperative sirolimus (preoperative administration within seven days of surgical intervention) Surgical interventions: excision/debulking of vascular anomaly Sirolimus standard dose: 0.8 mg/m ² /dose two times daily with trough levels maintained at 8-12 ng/ml	Surgical intervention with Sirolimus (n = 21) vs. Surgical intervention without sirolimus (n = 36)	Post-operative complications	There was no significant difference in postoperative complications or wound complications between the groups (p = 0.45): No sirolimus: n = 4 (11%) Two wound complications, one reoperation and one chyle leak. Sirolimus: n = 4 (19%) Three wound complications and one reoperation.
Pimpalwar et al., 2018	Retro-spective cohort study	Serious	Patients diagnosed with PHTS (Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome) with FFVA (fast flow vascular anomalies)	Sirolimus + physical therapy + surgical excision / interventional radiology Sirolimus: 0.8 mg/m ² /dose twice daily 3 months to 6 years after the initial presentation, dose was titrated to target trough levels of 7 to 10 ng/ml. Physical therapy: All patients were	Pre-Post-Comparison	Sirolimus complications	(1) oral mucositis in all patients managed with local treatment, (2) elevated triglycerides managed with low-fat diet and improved control of serum sirolimus level, and (3) noncompliance with daily dosing resulting in variable serum levels.

			in PHOST tumors are described n = 4 (3 male, age range at first presentation 4 – 10 years, Follow up years range 4 – 13 years).	enrolled in a regular physical therapy program (strengthening, range of motion of the involved muscles particularly during the recovery period after IR procedures). Surgical excision: performed in 1 patient. Interventional radiology management: n = 4 patients with pain at and/or distal to the location of FFVA that was worse with activity and relieved with rest were managed with staged embolization of FFVA (using transarterial, percutaneous intranidal, percutaneous, and retrograde transvenous approaches), patients with constant pain unrelated to activity at the site of PTEN hamartoma that occurred despite complete/near complete embolization of FFVA were managed with intratumoral injection of sclerosant (variety of embolic and sclerosing agents was used), 4-24 procedures per patient.		IR complications	Loss of two toes due to intra-arterial sclerosant migration, left subclavian vein stenosis due to glue migration.
Chelliah et al., 2018	Case series	Serious	Patients with extracranial head and neck arteriovenous malformations (n = 6), mean age 24.5 (range 9 – 44 years).	Sirolimus + endovascular embolization Adjuvant sirolimus therapy at least 1 month before their first embolic procedure (10 to 15 ng/mL), mean duration = 2.67 months (range, 1-4 months) All patients underwent at least 1 endovascular embolization; 3 patients underwent 3 embolization procedures in the span of 1 to 2 months.	Pre-Post-comparison	Side effects	Localized ulceration requiring debridement (n = 1) Skin infection requiring mupirocin (n = 1) Pulmonary embolism due to cyanoacrylate glue (n = 1) Pruritus (n = 1) Oral erosion (n = 5).

				Patients remained on sirolimus therapy for a mean of 8.83 months (range, 1-16.5 months).			
Szhafir et al., 2021	Case series	Serious	n = 3 patients (ages 1.8, 10 and 12 years) with scrotal LVMs, lesions showed microcystic appearance; One patient had also chronic lymphatic fluid leakage.	Sirolimus + surgical resection Sirolimus: 3 months before and after surgical resection, initial dose was 0.8 mg/m ² body surface, twice-a-day, using liquid solutions for children under the age of 12 years, and with a single dose of 2 mg/day, using a tablet, for older patients. Dose was adjusted based on serum level of sirolimus at the second week of treatment to reach target levels between 5 and 15 ng/mL. Surgery: Partial resection of the scrotum was made, with incision in the median raphe and complete resection of testicular tunics, including vaginal tunica. Sirolimus treatment was restarted 24 hours after surgery and continued for another 3 months.	Pre-Post-Comparison	Sirolimus side effects Complications during surgery	In the first stage of the treatment (presurgical sirolimus), all patients tolerated the treatment without any side effects. The surgery was uneventful in all cases. Urologists did not report any complications such as lymphatic leaking or bleeding. All patients had satisfactory immediate postoperative recovery with dry wounds and minimum pain without any complications.
Giménez-Aleixandre et al. (2019) enthalten in Systematischen Review von Shoji et al. 2019	Case report	Serious	Female (age not specified) with lymphatic malformation in the right orbit.	Sirolimus 0.08mg/m ² for 10 months+ Steroids and surgery (not specified)	Pre-Post Comparison	Side effects	Transaminitis
Gits et a., 2014	Case report	Serious	Female infant with a very large complex venolymphatic malformation (16 x 14 cm) with bluish discoloration and	Surgical resection + sirolimus + physical therapy 5 months of age: the patient underwent a subtotal (estimated at 50%) resection of the mass, venous and lymphatic vessels contributing to	Pre-Post-Comparison	Side effects	At 21 months of age, the patient continues to tolerate sirolimus therapy with no side effects. Specifically, she has had no mucositis or renal or hepatic toxicity.

			prominent venous markings in the right axillary region and chest wall, limited motion of arm, severe coagulopathy.	the active thrombus were resected and ligated with stick ties and clips. Sirolimus (0.8 mg/m ² /dose, orally, twice daily) was started 6 weeks after the resection at 6 months of age. Sirolimus through levels were maintained between 3.5 and 7.6 ng/mL (normal, 4-20 ng/mL).			
Goldenberg et al., 2017	Case report	Serious	19-year-old female, large unresectable complex venous malformation, long history of large giant soft tissue mass compromising the entire left hemithorax causing pain and crippling discomfort.	Neoadjuvant sirolimus + surgical resection Sirolimus targeted serum level: 10 to 15 ng/mL, patient was started on 0.6 mg/m ² /dose, twice daily. Surgery: after ~2 years, sirolimus was discontinued 2 weeks before, almost-total excision, resection included parts of the latissimus dorsi and serratus muscles. A 20.4 x 17.8 x 8.9 cm mass weighing a total of 1.3 kg was resected Sirolimus was resumed 1 months after surgery, progressively tapered until minimal effective dosage.	Pre-Post-Comparison	Side effects	Therapy was well tolerated. None of commonly reported side events were seen (gastrointestinal or bone marrow toxicity, rashes, mucositis, headaches). No changes were noticed on the lipid profile.
Honnorat et al., 2020	Case report	Serious	Preterm female baby, born at 34 weeks of gestation, with a voluminous cervicofacial cystic lymphatic malformation responsible for an airway obstruction.	Sirolimus + sclerotherapy At day 1: percutaneous sclerotherapy was performed using Doxycycline 200 mg as sclerosing agent, adjuvant therapy with oral sirolimus administered twice daily at the dosage of 0.1mg per kg per day (daily dosage of sirolimus was adapted to blood concentrations and fluctuated between 0.02 and 0.15 mg per kg) additional percutaneous sclerotherapy procedure at 2 months old (mo), 3.5	Pre-Post-Comparison	Safety of sirolimus administration	During the 14 months of administration, only a mild and transient cholesterol and triglycerides increase was noticed, spontaneously reversed. So far, the blood cells counts are normal.

				mo, and 10 mo, using Doxycycline 186, 100 mg and finally Bleomycine 0.5 mg/kg			
Kim et al. (2015) enthalten in Systematischen Review von Shoji et al. 2019	Case report	Serious	0-month-old female with left orbit and periorbit lymphatic malformation and left lateral forehead, temporal scalp, and preauricular area; trunk and extremities.	Sirolimus 0.08mg/m ² Initial: 7 months; Later: 4 months + Prednisolone (not specified).	Pre-Post Comparison	Side effects	Mild increase triglycerides and cholesterol.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Chelliah MP, Do HM, Zinn Z, Patel V, Jeng M, Khosla RK, Truong MT, Marqueling A, Teng JMC. Management of Complex Arteriovenous Malformations Using a Novel Combination Therapeutic Algorithm. JAMA Dermatol. 2018 Nov 1;154(11):1316-1319. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3039. PMID: 30326494; PMCID: PMC6248124.
- 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 Oct;2(4):451-4. doi: 10.1016/j.jvsv.2013.11.006. Epub 2014 Jan 16. PMID: 26993551.
- 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 May;39(4):e191-e195. doi: 10.1097/MPH.0000000000000702. PMID: 27820120.
- Honnorat M, Viremouneix L, Ayari S, Guibaud L, Coste K, Claris O, Butin M. Early Adjuvant Medication With the mTOR Inhibitor Sirolimus in a Preterm Neonate With Compressive Cystic Lymphatic Malformation. Front Pediatr. 2020 Jul 28;8:418. doi: 10.3389/fped.2020.00418. PMID: 32850534; PMCID: PMC7399047.
- Marqués L, Núñez-Córdoba JM, Aguado L, Pretel M, Boixeda P, Nagore E, Baselga E, Redondo P. 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 Jan;72(1):151-8.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.011. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25455610.
- Mehl SC, Kinley A, Todd HF, Mir DI, Iacobas I, Pezeshkmehr A, Mahajan P, Rialon KL. Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. J Surg Res. 2022 Dec;280:296-303. doi: 10.1016/j.jss.2022.07.025. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36030605.

- Mehl SC, Whitlock RS, Ortega RM, Creden S, Iacobas I, Maricevich RS, Rosenberg TL, Rialon KL. No association of sirolimus with wound complications in children with vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 2022 Nov 24:S0022-3468(22)00737-0. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2022.11.009. Epub ahead of print. PMID: 36599792.
- 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*. 2018 Sep;27(3):158-164. doi: 10.1055/s-0038-1661377. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30154635; PMCID: PMC6103771.
- Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020 May/Jun;36(3):215-221. doi: 10.1097/IOP.0000000000001518. PMID: 31990892.
 - Giménez-Aleixandre C, Méndez-Aguirre NA, Martínez-Menchón T, et al. [Our experience with sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies]. *Cir Pediatr* 2019;32:28–33.
 - Kim D, Benjamin L, Wysong A, Hovsepian D, Teng J. Treatment of complex periorbital venolymphatic malformation in a neonate with a combination therapy of sirolimus and prednisolone. *Dermatol Ther*. 2015 Jul-Aug;28(4):218-21. doi: 10.1111/dth.12208. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25753853.
- Szhafir I, Teplisky D, Lambert G, Affranchino N, Weller S, Imizcoz FL, Corbetta JP, Sierre S. The Impact of Adjuvant Sirolimus Therapy in the Surgical Management of Scrotal Slow-Flow Vascular Malformations. *Urology*. 2021 Jan;147:270-274. doi: 10.1016/j.urology.2020.08.051. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32920033.

Foot notes:

*** Since the observational studies include most of the patients, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since most of the included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Ästhetische Verbesserung

- Zum Endpunkt **Ästhetische Verbesserung** liegt der Fallbericht von Akbayrak et al. 2016 vor. Da es sich bei der eingeschlossenen Studie um einen Fallbericht handelt, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Insgesamt zeigt sich in der Fallbeschreibung eine ästhetische Verbesserung durch den Einsatz der Kombinationstherapie.** Die Ergebnisse werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details können *Tabelle 6* entnommen werden.
- Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines Patienten mit lympho-vaskulärer Malformation in der linken und rechten Brust. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6mg, 2/Tag) + *Complete decongestive physiotherapy (CDT)* behandelt. Die CDT umfasste Hautpflege, manuelle lymphatische Drainage, Anlegen von Niedrigdruckverbänden, Kompressionskleidung für den Thorax sowie speziellen Kompressionsstrümpfen für die Extremitäten. Nach der Behandlung zeigte sich eine Veränderung der Hautfarbe von einem blassen Rot in ein lebhaftes Rosa/Rot. Die großen Beulen mit krebsartigem Aussehen schrumpften, und die kleinen Beulen verschwanden. Die Sklerosen verschwanden, und die Haut wurde weich.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet. Der Fallbericht von Akbayrak et al. 2016 ist aus methodischer Sicht aufgrund des zugrundeliegenden Studientyps als methodisch schwach einzustufen (*Siehe Tabelle 6*).
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da die Anzahl der eingeschlossenen Patienten insgesamt klein ist (n = 1).
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit ist für Heterogenität keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Risk of bias, mangelnder Präzision und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Ästhetische Verbesserung als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 2 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Akbayrak et al., 2016	Case report	Serious	11-year-old male patient diagnosed with VLM on the left arm and thorax, wrist and elbow movement ranges of the involved side were limited.	Sirolimus + physiotherapy (Complete decongestive physiotherapy (CDT), manual therapy) sirolimus treatment was started 1.6 mg, 2/day, in two divided doses CDT was administered 3 times a week for 8 weeks, a total of 24 sessions (stretching exercises, joint and soft tissue mobilization exercises). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises (at home 3 times/day, 10 reps each). At the beginning of the treatment, the patient put on a compression garment to control the thoracic edema. Maintenance phase: skin care, compression socks, self-drainage, exercises.	Pre-Post-comparison	skin improvement	With the start of sirolimus treatment, improvements in bumps, fissures, and bleeding on the skin were observed.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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/turkjpmed.2016.02.013. PMID: 27976563.

Foot notes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

PICO 3 Antikoagulation

PICO 3 Antikoagulation

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Antikoagulation
Comparison: Keine medikamentöse Therapie
Outcome: (1a) Reduktion Thrombophlebitiden 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Antikoagulation** ergab 12 Studien. Es handelt sich um die Fallserie von Liu et al., 2022, ein retrospektive Observationsstudie von Nguyen et al., 2014, sowie die Fallberichte von Asnake et al., 2020, Binet et al., 2018, Cha & Hong, 2022, Mack et al., 2018, Mehta et al., 2017, Ndzengue et al., 2012, Serrano et al., 2022, Vandenbriele et al., 2014, Yamada et al., 2021 und Yasumoto et al., 2017. Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe. Es wurden keine Übersichtsarbeiten oder randomisiert-kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

Der Fallbericht von Ardillon et al. (2016) wurde aus der Übersicht herausgenommen, da der dort beschriebene Fall bereits in der Fallserie von Binet, Q. et al. (2018) als Patientin 1 aufgeführt wird. Der Fallbericht von Duarte Santos et al., 2022, wird nicht näher spezifiziert, da als einziges Ergebnis im Text der Satz steht: „The patient was admitted and anticoagulation with enoxaparin in therapeutic doses was started, with improvement in his condition.“

Die Endpunkte

1- Reduktion Thrombophlebitiden,

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit
 6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie
 7 - Ästhetische Verbesserung
 wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

PICO 3 Antikoagulation												
Eingeschlossene Studien nach Volltext-Screening												
Autor	Studientyp	Population	Intervention	1a	1	2	3	4	5	6	7	
Asnake 2020	Case report	Klippel-Trenaunay syndrome	Apixaban									
Binet 2018	Case report (n = 3)	Venous malformations	Dabigatran etexilate		x	x		x				
Cha 2022	Case report	Pulmonary arteriovenous malformation	Warfarin / rivaroxaban			x						
Liu 2022	Case series (n = 19)	Venous malformations	Dabigatran etexilate		x	x	x	x				
Mack 2018	Retrospective chart review (n = 4)	Slow-flow vascular malformations	Rivaroxaban		x	x						
Mehta 2017	Case report	Klippel-Trenaunay syndrome	Warfarin, Aspirin, LMWH			x						
Ndzengue 2012	Case report	Klippel-Trenaunay syndrome	Enoxaparin			x						
Nguyen 2014	Cross-sectional study (n = 38)	Venous malformations	Aspirin		x	x	x	x				
Serrano 2020	Case report	Giant Intrahepatic Venous Malformations	low molecular weighted heparin		x	x	x					
Vandenbriele 2013	Case report	Venous malformation	Rivaroxaban		x	x						
Yamada 2021	Case report	Blue rubber bleb nevus syndrome	Heparin and tranexamic acid			x						
Yasumoto 2017	Case report	Localized intravascular coagulopathy	Dabigatran			x						

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Lebensqualität liegt** die Fallserien von Liu et al., 2022, die retrospektive Kohortenstudie von Nguyen et al., 2014, sowie die Fallberichte von Binet et al., 2018, Mack et al., 2018, Serrano et al., 2022, und Vandenbriele et al., 2014 vor. In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Fallserien und Einzelfallberichte für dieses Outcome identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in allen Fallbeschreibungen von einem positiven Effekt auf die Lebensqualität - insbesondere Schmerz, aber auch Ermöglichung einer Schwangerschaft, durch den Einsatz von Antikoagulantien berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.
- Liu et al. 2022 schließt insgesamt 19 ambulante Patienten im Alter von 2-53 Jahren mit Venösen Malformationen (VM) ein und untersucht den Einfluss von Dabigatran etexilate auf das Schmerzempfinden. Ein deutlicher Rückgang des Subjektiven Schmerzes wurde von den Teilnehmenden berichtet (VAS vorher 6.5, VAS danach 1.3).
- Die Einnahme von Aspirin resultierte in geringeren Schmerzen bei 17 von 28 (77%) eingeschlossenen Patienten, („less aching“ n=2, „less shooting pain“ n=15) (Gesamt n=28, 19 Monate- 57 Jahre) mit VM (Nguyen et al., 2014).
- Einzelfallberichte:
 - Binet et al., 2018 berichtet von drei Patientinnen im Alter von 36, 19 und 21 Jahre mit VM/Klippel Trenaunay syndrome (KTS). Die Patientinnen wurden jeweils über eine längere Zeit (aber nicht gleichzeitig) sowohl mit Dabigatran als auch mit Enoxaparin (Low-molecular weight heparin, LMWH) und -im dritten berichteten Fall - auch mit Acenocoumarol behandelt. Enoxaparin scheint gut verträglich, bei keinen dokumentierten Nebenwirkungen. Die Schmerzkontrolle bei Dabigatran ist zufriedenstellend, keine Nebenwirkungen werden beschrieben.
 - Mack et al. 2018 berichtet von vier Patienten (zwischen 14 und 30 Jahren) mit VM und Hinweise für LIC, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Dies resultiert in verbesserten D-Dimer und/oder Fibrinogen-Niveaus. Gleichzeitig wird von den Patienten eine Verbesserung hinsichtlich Schmerzes und Funktionalität berichtet.
 - Bei Serrano et al., 2022 wird der Fall einer 41-jährigen Patientin mit „Giant Intrahepatic Venous Malformations“ (GIHVM) vorgestellt, die unter kontinuierlicher Einnahme von LMWH (Enoxaparin) eine erfolgreiche Schwangerschaft durchlief (ausdrücklicher Wunsch der Patientin schwanger zu werden, Absage von invasiver Lebertherapie).
 - Bei der Beobachtung eines Patienten mit VM über mehrere Jahre (ab Alter von 30 Jahren) lag zunächst keine Notwendigkeit für eine kontinuierliche Gabe von Antikoagulantien vor. Für geplante Prozeduren wurde LMWH (Enoxaparin, tgl. Injektion 40mg) eingesetzt, was zu einem Rückgang des D-Dimer-Spiegels bei einem Anstieg des Fibrinogen-Niveaus führte. Ab einem Alter von 42 Jahren wurde eine langfristige Korrektur des Fibrinogen-Niveaus durch Gabe von Antikoagulantien notwendig. Um eine tägliche Injektion zu vermeiden, wurde von Enoxaparin auf Rivaroxaban (10 mg, orale Einnahme) umgestellt. Was ebenfalls zu konstanten, normalen Fibrinogen-Leveln führte (Vandenbriele et al., 2014).

- Die Kohortenstudie weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallberichte identifiziert wurden, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 56 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 3 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Liu, H. et al. 2022	Case series	Not Serious	19 outpatients with venous malformations VM and localized intravascular coagulopathy (LIC) (10 males, 9 females, median age 28,11 years)	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Pain relief	Pain: - bevor 6.5 ± 1.7 VAS (3-8) (n=15/19 complained of pain bevor treatment) - after VAS 1.3 (p<0.001). No significant differences were found in pain scores between short term or long term duration of medication.
Nguyen, 2014	Retro-spective cohort study	Serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Pain relief (yes/no)	17 patients experienced benefits (77%): less aching (n = 2), less shooting pain (n = 15)
Binet, Q. et al 2018	Case 1	Serious	Patient 1: 36-year-old woman, known for extensive VM .	Patient 1: initially treated effectively with low-molecular weight heparin	Comparison of two different treatments	Pain relief	Patient 1: The patient did not <u>present bleeding symptoms</u> and signs while she was on full-

Aka Ardillon et al. (2016)			VM severity score: 7 Thrombocytopenia, low fibrinogen & elevated D-Dimers.	(LMWH) (enoxaparin 1 mg/kg, bid) switched to low-dose dabigatran etexilate (110 mg bid) for more than 2 years.			dose anticoagulation. The patient also reported a <u>good control of her pain</u> in her vascular malformations. Treatment with dabigatran etexilate offered <u>satisfactory control on her painful symptoms and was well tolerated without gastrointestinal discomfort.</u>
Binet, Q. et al 2018	Case 2	Serious	Patient 2: 19-year-old woman, known for an extensive left superior limb VM secondary to a point mutation of the TIE2 gene VM severity score: 3 Fluctuating; LIC with elevated D- dimers but normal fibrinogen level and platelet count.	Patient 2: primary prophylaxis dose LMWH (on request, enoxaparin 40mg od), raised to 1.5mg/kg od after 4 years because of poor pain control. One year later switched to dabigatran etexilate at a scaled-down dose of 75mg bid.	Comparison of two different treatments	Pain relief	Patient 2: 40 mg enoxaparin : no adverse events documented. 1.5 mg/kg enoxaparin: well tolerated but offered little symptomatic relief. Switch to dabigatran : -digestive tolerance was fine. - major clinical (near-absence of pain, decrease in swelling and heaviness feeling).
Binet, Q. et al 2018	Case 3	Serious	Patient 3: 21-year-old woman with Klippel Trenaunay syndrome (KTS) VM severity score: 4 LIC, fluctuant elevation of D- dimers, with normal fibrinogen levels and platelet count. Anticoagulants only short term.	Patient 3: Until June 2015 LMWH injections on demand; followed by acenocoumarol 4mg ad started in 2015; one year later treatment switched to dabigatran etexilate at a reduced dose of 110mg bid, raised to 150mg bid after two months.	Comparison of two different treatments	Pain relief	Patient 3: Acenocoumarol : no bleeding complication described. Dabigatran : dose had to be increased for better pain control; resulting in <u>less frequent and less severe painful episodes</u> but the patient complained of <u>more abundant hemorrhoidal hemorrhage</u> and she benefited from ligatures and martial supplementation.
Serrano, F. et al. (2020)	Case report	Serious	41-year-old woman with a history of abdominal pain associated with a Giant Intrahepatic Venous Malformations (GIHVM) - associated with LIC -, prior history of several "spontaneous" miscarriages, and cerebral cavernoma with pontine hemorrhage.	<u>Before pregnancy</u> : LMWH , enoxaparin 40mg daily. <u>During pregnancy</u> : LMWH 40mg twice daily.	Pre- Post Comparison	Enabling of pregnancy	<u>After LMWH treatment</u> : Disappearance of pain in the right hypochondrium was also observed. <u>During pregnancy</u> : LMWH dose allowed the disappearance of the LIC with a D-dimer, fibrinogen and platelets counts at the level expected according to the term of pregnancy and stabilization in the size the GIHVM.

							<u>End of pregnancy:</u> Hospitalization planed for 34 WG for close monitoring (fibrinogen 4.62 g/l, D-dimers 1640 ng/ml). Two days after, D-Dimers : 6780 ng/ml; Cesarean section performed; Birth to a healthy 2250 g baby. No perioperative complications were reported for the mother and the newborn.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 1/4	Serious	22-year-old male with multifocal VM with persistent hypofibrinogenemia over the past several years (LIC likely). <u>On presentation:</u> painful hard knots in chest.	Rivaroxaban 10 mg daily pain worsened after 3 months, therefore rivaroxaban 20mg daily and sirolimus.	Pre- Post - Comparison	Pain relief	Overall pain improved and fibrinogen steadily increased, he continues to complain of specific problem areas on his chest and is scheduled to resume intralesional sclerotherapy.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 2/4	Serious	14-year-old female with KTS of the left lower extremity (LIC likely) <u>On presentation:</u> enoxaparin treatment was stopped on own account due to significantly reduced pain. Now chest pain and enoxaparin restarted.	Rivaroxaban 10 mg daily (patient preference)	Pre- Post - Comparison	Pain relief	Before starting enoxaparin 2 years ago, her initial D-Dimer was 14 mg/L FEU and decreased D-Dimer (on Enoxaparin): 0.42 mg/L FEU. WO D-Dimer 1.96 mg/L FEU On Rivaroxaban D-Dimer was 0.95 mg/L FEU and she continues to be pain free.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 3/4	Serious	30-year-old female with VM of the right lower extremity with increased swelling and pain. <u>On presentation:</u> multiple phleboliths throughout both the calf and thigh, LIC was likely.	Rivaroxaban 10 mg daily	Pre- Post - Comparison	Pain relief	She presented to clinic 2 weeks later and had <u>significant improvement in swelling and pain</u> in her leg. She was able to stand for longer periods of time at work and walk upstairs with minimal difficulty.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 4/4	Serious	18-year-old female with an extensive venous- lymphatic malformation of the left upper extremity, axilla and chest wall. <u>On presentation:</u> extremity swelling and pain (hand),	Rivaroxaban 10 mg daily	Pre- Post - Comparison	Pain relief	Over the next several months, she had <u>episodes of chest pain</u> (being nonadherent with her anticoagulation therapy); D-Dimer of 1.28 mg/L FEU Restarted on rivaroxaban, after 1 month:

			elevated D-Dimer of 2.51 mg/L FEU and suspected phleboliths in her extremity <u>consistent with LIC</u> before starting rivaroxaban.				D-Dimer decreased to 0.74 mg/L FEU with <u>improvement in upper extremity pain</u> , but continued pain in her hand and axilla.
Vandenbriele et al. (2014)	Case report	Serious	30-year-old man with a known extensive venous malformation involving the right arm, shoulder, and right side of the trunk.	2009, age 42, intra-articular trauma and preparation for dental procedure: subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily ; 2012 intracranial bleeding: - enoxaparin injections 40 mg once daily <u>Longterm- treatment initiated: Oral rivaroxaban 10 mg once daily</u> <u>Reduction (after 6 months):</u> - 5mg Rivaroxaban once daily	Pre- Post - Comparison	QoL	No severe bleeding complications until <u>2009</u> , Therefore, LMWH injections stopped after the planned procedures. After an episode of intracranial bleeding continuous anticoagulant treatment was initiated. But daily injection of enoxaparin was changed to daily oral administration of Rivaroxaban, with comparable effects on “biological parameters” and without further bleeding complications at 6 months of follow-up.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not Serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)*					

References:

- Binet, Q. et al. Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations. Thromb Res. 168. 114-120. 2018
- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Mack, J. M. et al. Effectiveness and Safety of Treatment with Direct Oral Anticoagulant Rivaroxaban in Patients with Slow-Flow Vascular Malformations: A Case Series. Lymphat Res Biol. 16. 278-281. 2018
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014
- Serrano, F. et al. Giant intrahepatic venous malformation with localized intravascular coagulopathy. Follow-up and treatment during pregnancy. J Med Vasc. 45. 309-315. 2020
- Vandenbriele, C. et al. Rivaroxaban for the treatment of consumptive coagulopathy associated with a vascular malformation. J Thromb Thrombolysis. 38. 121-3. 2014

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Clinical score/improvement** liegen die Observationstudien von Nguyen et al., 2014 und Liu et al., 2022 vor. Zusätzlich wurden in der Literatursuche noch die Fallberichte von Asnake et al., 2020, Binet et al., 2018, Cha & Hong, 2022, Mack et al., 2018, Mehta et al., 2017, Ndzengue et al., 2012, Serrano et al., 2022, Vandenbriele et al., 2014, Yamada et al., 2021 und Yasumoto et al., 2017 für dieses Outcome identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Die Mehrheit der Studien untersuchen den Effekt von Dabigatran etexilat bzw. „Low molecular weight heparin“ (LMWH, Enoxyparin) auf die klinischen Parameter. Zusammengefasst wird in der Mehrheit der Studien/Fallbeschreibungen von einem positiven Effekt auf die Klinischen Parameter durch den Einsatz von Antikoagulantien berichtet. Signifikante Unterschiede können auf Grund der vorliegenden Datenlage nicht festgestellt werden.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.
- Bei Liu et al., 2022 verbesserte der Einsatz von Dabigatran etexilate bei allen untersuchten Patienten (Alter von 2-53 Jahren) mit VM (n= 19) die D-Dimer-, Fibrinogen- und FDP-Level. Während Patienten, die vor Beginn der Behandlung von funktionellen Einschränkungen berichteten, nach der Behandlung nicht über Verbesserungen berichten konnten.
- Nguyen et al., 2014 (n=28, 19 Monate- 57 Jahre, VM) berichtet von einem Rückgang der Schwellung nach Einnahme von Aspirin in 59% der Fälle. Zusätzlich resultierte das Absetzen der Aspirin-Einnahme in fast allen Fällen (5/6) in einer Zunahme des Schmerzes und einem Anschwellen der Malformation.
- Fallberichte:
 - Asnake et al., 2020 berichtet von einem Patienten mit KTS. Die Umstellung von Warfarin auf Apixaban resultiert in Rückgang der akuten Symptome (Schmerz und Kurzatmigkeit). Nebenwirkungen oder negative Auswirkungen auf die biologischen Parameter werden nicht berichtet.
 - Binet et al., 2018 berichtet von drei Patientinnen im Alter von 36, 19 und 21 Jahre mit VM/KTS. Die Patientinnen wurden jeweils über eine längere Zeit (aber nicht gleichzeitig) sowohl mit Dabigatran als auch mit Enoxaparin (LMWH) und -im dritten berichteten Fall - auch mit Acenocoumarol behandelt. Enoxaparin scheint gut verträglich, bei keinen dokumentierten Nebenwirkungen. Auf die Symptome und die biologischen Effekte (D-Dimer, Fibrinogen-, Platelet-Werte) ist kein signifikanter Effekt nachweisbar. Auch für Dabigatran kann kein einheitlicher Effekt auf D-Dimer, Fibrinogen-, Platelet-Werte nachgewiesen werden. Bei Patientin 2 wird von einem Rückgang der Schwellung berichtet. Die Schmerzkontrolle ist zufriedenstellend, keine Nebenwirkungen werden beschrieben.
 - Cha & Hong, 2022 berichten von einer erfolgreichen Auflösung einer Lungenembolie (pulmonary embolism, PE) mittels 4-monatiger Behandlung mit Antikoagulantien (Warfarin und Rivaroxaban) bei einer 62-jährigen Patientin mit Pulmonären arteriovenösen Malformation (PAVM) und PE.
 - Mack et al., berichtet von vier Patienten (zwischen 14 und 30 Jahren) mit VM und Hinweise für LIC, die mit Rivaroxaban behandelt werden. Dies resultiert in verbesserten D-Dimer und/oder Fibrinogen-Niveaus. Gleichzeitig wird von den Patienten eine Verbesserung hinsichtlich Schmerzes und Funktionalität berichtet.

- Eine 39-jährigen, schwangere Frau mit KTS zeigte einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf bei regelmäßiger Einnahme von Aspirin und Heparin (LMWH). Nach Notkaiserschnitt aufgrund Plazentaablösung entwickelte sich nach Geburt eine Lungenembolie (PE), die mit Warfarin und LMWH behandelt wurde (Mehta et al., 2017).
- Bei Serrano et al., 2022 wird der Fall einer 41-jährigen Patientin mit „Giant Intrahepatic Venous Malformations“ (GIHVM) vorgestellt, die unter kontinuierlicher Einnahme von LMWH (Enoxaparin) eine erfolgreiche Schwangerschaft durchlief (ausdrücklicher Wunsch der Patientin schwanger zu werden, Absage von invasiver Lebertherapie). Die „biologischen Parameter“ konnten mit dem LMWH vor der Schwangerschaft gesenkt und während der Schwangerschaft auf einem entsprechenden Niveau gehalten werden, so dass Schmerzen zurück gingen und LIC gelöst wurde.
- Bei der Beobachtung eines Patienten mit VM über mehrere Jahre (ab Alter von 30 Jahren) lag zunächst keine Notwendigkeit für eine kontinuierliche Gabe von Antikoagulantien vor. Für geplante Prozeduren wurde LMWH (Enoxaparin, tgl. Injektion 40mg) eingesetzt, was zu einem Rückgang des D-Dimer-Spiegels bei einem Anstieg des Fibrinogen-Niveaus führte. Ab einem Alter von 42 Jahren wurde eine langfristige Korrektur des Fibrinogen-Niveaus durch Gabe von Antikoagulantien notwendig. Um eine tägliche Injektion zu vermeiden, wurde von Enoxaparin auf Rivaroxaban (10 mg, orale Einnahme) umgestellt. Was ebenfalls zu konstanten, normalen Fibrinogen-Leveln führte (Vandenbriele et al., 2014).
- Bei einem 54-jährigen Patienten mit „Blue-Rubber-Bleb-nevus-Syndrom“ (BRBNS) resultiert die kombinierte Gabe von nicht-fraktioniertem Heparin/Tranexamsäure in keiner symptomatischen Verbesserung, während die Kombination von Apixaban und Tranexamsäure in deutlichen Verbesserungen der „enhanced-fibrinolytic-type DIC“ führt (Yamada et al., 2021).
- Yasumoto et al., 2017 beschreibt den Fall eines 17-jährigen Mädchens mit „Localized intravascular coagulopathy“ (LIC) auf Grund umfangreicher VM, welche sich zu einer „disseminated intravascular coagulation“ (DIC) weiterentwickelte. Plötzlich auftretende paroxysmale Fibrillation wurde mit Dabigatran behandelt, was in einer deutlichen Verbesserung der „biologischen Parameter“ führte und von der Patientin auch über mehrere Monate gut vertragen wurde.
- Die Kohortenstudie weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 62 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score/clinical Improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 3: Narrative Summary of Findings PICO 3 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Liu, H. et al. 2022	Case series	Not Serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years).	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	D-dimer level - was elevated in all but one patient before treatment (>0.55 mg/ml) - Mean: 16.02 ± 14.9 mg/ml, median 14.26 mg/ml (n= 18/19). - after treatment: 4.57 mg/ml, p=0.003, n=18/19 <u>Fibrinogen-Level:</u> - before: 1.76 µg/ml; after 2.34 µg/ml difference: 0.577, p=.004, n=18/19 <u>FDP-level:</u> - before: 44.82 to 9.81 µg/ml (after), p=0.0051, n= 10/14. No significant differences were found in D-dimer-, fibrinogen-, or FDP-level between short term or long term duration of medication. Seven patients reported functional impairment before treatment. The treatment had not improved their joint movement.
Nguyen, 2014	Retro-spective cohort study	Serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan. n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Improvement Worsening of symptoms after discontinuation D-Dimer levels	Less fullness and swelling (n = 13/22, 59%), Shrinking of the VM (n = 1/22, 4.5%) Of the six patients who discontinued the medication, five reported experiencing worsening symptoms after cessation of the medication, including increased pain (n = 5/22), VM growth (n = 5/22), increased discoloration (n = 3/22), and an increase in functional limitation (n = 2/22). D-dimer levels before and after initiation of therapy were available for five aspirin treated patients; the D-dimer levels were the same in one case, lower in another case, and slightly higher in three cases.

Asnake et al., 2020	Case report	Serious	30-year-old man with KTS history presented with sudden onset chest pain, lightheadedness, presyncope, and shortness of breath. Routine laboratory tests and imaging, including D-dimer levels and computer tomography angiogram respectively, showed subtle small bilateral peripheral filling defects within the pulmonary branches suggesting bilateral PE despite being adequately anticoagulated with warfarin.	Treated: - heparin drip (18 units/kg bolus followed by 1333 units/hour - supportive care with intravenous fluid rehydration and pain control as needed -home anticoagulation was switched from warfarin (4 mg daily) to apixaban (10 mg twice daily for seven days, followed by 2.5 mg twice daily) at time of discharge.	Comparison of two different treatments	Clinical improvement	He was asymptomatic at time of discharge.
Binet, Q. et al 2018 Aka Ardillon et al. (2016)	Case 1	Serious	Patient 1: 36-year-old woman, known for extensive venous malformations (VM) VM severity score: 7 Thrombocytopenia, low fibrinogen & elevated D-Dimers.	initially treated effectively with low-molecular weight heparin (LMWH) (enoxaparin 1 mg/kg, bid) switched to low-dose dabigatran etexilate (110 mg bid) for more than 2 years	Comparison of two different treatments	Clinical improvement	Nearly 4 years of full-dose anticoagulation with enoxaparin <u>resulted in a correction of the platelet count (215 G/l) and the fibrinogen level (1.66 g/l) with a decrease of the D-dimers level, which remained above 5000 ng/ml.</u> The patient did not <u>present bleeding symptoms</u> and signs while she was on full-dose anticoagulation. The patient also reported a <u>good control of her pain</u> in her vascular malformations. Treatment with dabigatran etexilate offered <u>satisfactory control on her painful symptoms and was well tolerated without gastrointestinal discomfort.</u> Biologically, the <u>fibrinogen level and the platelet count remained unchanged.</u> By contrast, the D-dimer level remained above the upper limit of detection and higher than that measured when she was on LMWH.
Binet, Q. et al 2018	Case 2	Serious	Patient 2: 19-year-old woman, known for an extensive left superior limb VM secondary	primary prophylaxis dose LMWH (on request, enoxaparin 40mg od),	Comparison of two	Clinical improvement	40 mg enoxaparin : no adverse events documented. 1.5 mg/kg enoxaparin: well tolerated but offered little symptomatic relief.

			to a point mutation of the TIE2 gene. VM severity score: 3 Fluctuating; LIC with elevated D-dimers but normal fibrinogen level and platelet count.	raised to 1.5mg/kg od after 4 years because of poor pain control. One year later switched to dabigatran etexilate at a scaled-down dose of 75mg bid.	different treatments		Switch to dabigatran : -digestive tolerance was fine. - major clinical (near-absence of pain, decrease in swelling and heaviness feeling) and - biological (D-dimers dropped dramatically to less than 250 ng/mL) improvement, persistent until now.
Binet, Q. et al 2018	Case 3	Serious	Patient 3: 21-year-old woman with Klippel Trenaunay syndrome (KTS) VM severity score: 4 LIC, fluctuant elevation of D-dimers, with normal fibrinogen levels and platelet count. Anticoagulans only short term.	Until June 2015 LMWH injections on demand; followed by acenocoumarol 4mg ad started in 2015; one year later treatment switched to dabigatran etexilate at a reduced dose of 110mg bid, raised to 150mg bid after two months.	Comparison of two different treatments	Clinical improvement	3: Acenocoumarol : no bleeding complication described. Dabigatran : dose had to be increased for better pain control; resulting in <u>less frequent and less severe painful episodes</u> but the patient complained of <u>more abundant hemorrhoidal hemorrhage</u> and she benefited from ligatures and martial supplementation. Biologically , D-dimers seemed to increase around 10000ng/mL under dabigatran whereas they stayed <1000ng/mL under acenocoumarol therapy. Fibrinogen levels and platelet count did not significantly change
Cha and Hong, 2022	Case report	Serious	62-year-old female patient, with a sporadic simple pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) and concurrent bilateral pulmonary embolism (PE).	Anticoagulation (4 months) to resolve PE: (monitoring the INR level) - 5–7 mg of warfarin/day for 15 days; - 30 mg of rivaroxaban per day for 21 days - 20 mg per day for rest of the period.	Pre-Post comparison	Clinical improvement	Follow-up CT showed a <u>complete resolution of PE</u> . There were no new-onset neurologic complications during this period. An endovascular treatment was decided, and the patient was referred to the angio suite. Embolization of the PAVM was performed.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 1/4	Serious	22-year-old male with multifocal venous malformation with persistent hypofibrinogenemia over the past several years (LIC likely).	Rivaroxaban 10 mg daily pain worsened after 3 months, therefore rivaroxaban 20mg daily and sirolimus.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	Postrivaroxaban (10mg) Fibrinogen 109.9 mg/dL; D-Dimer 14.65 mg/L FEU; Platelet count 163 K/IL.

			<u>On presentation:</u> painful hard knots in chest. Fibrinogen <80 mg/dL; D-Dimer 24.22 mg/L FEU; Platelet count 121 K/IL.				Postrivaroxaban (20mg) Fibrinogen 132 mg/dL; D-Dimer 18.08 mg/L FEU; Platelet count 123 K/IL. Overall pain improved and fibrinogen steadily increased, he continues to complain of specific problem areas on his chest and is scheduled to resume intralesional sclerotherapy.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 2/4	Serious	14-year-old female with KTS of the left lower extremity (LIK likely) <u>On presentation:</u> enoxaparin treatment was stopped on own account due to significantly reduced pain. Now chest pain and enoxaparin restarted.	Rivaroxaban 10 mg daily (patient preference)	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	Before starting enoxaparin 2 years ago, her initial D-Dimer was 14 mg/L FEU and decreased D-Dimer (on Enoxaparin): 0.42 mg/L FEU. WO D-Dimer 1.96 mg/L FEU On Rivaroxaban D-Dimer was 0.95 mg/L FEU and she continues to be pain free.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 3/4	Serious	30-year-old female with venous malformation of the right lower extremity with increased swelling and pain. <u>On presentation:</u> multiple phleboliths throughout both the calf and thigh, elevated D-Dimer of 16.87 mg/L FEU (normal PT/PTT and fibrinogen), <u>LIC was likely.</u>	Rivaroxaban 10 mg daily	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	She presented to clinic 2 weeks later and had <u>significant improvement in swelling and pain</u> in her leg. She was able to stand for longer periods of time at work and walk upstairs with minimal difficulty. Repeat D-Dimer showed a decrease to 7.92 mg/L FEU.
Mack, J. M. et al. (2018)	Case report, Case 4/4	Serious	18-year-old female with an extensive venous- lymphatic malformation of the left upper extremity, axilla and chest wall. <u>On presentation:</u> extremity swelling and pain (hand),	Rivaroxaban 10 mg daily	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	Over the next several months, she had <u>episodes of chest pain</u> (being nonadherent with her anticoagulation therapy); D-Dimer of 1.28 mg/L FEU Restarted on rivaroxaban, after 1 month: D-Dimer decreased to 0.74 mg/L FEU with <u>improvement in upper extremity pain</u>, but continued pain in her hand and axilla.

			elevated D-Dimer of 2.51 mg/L FEU and suspected phleboliths in her extremity <u>consistent with LIC</u> before starting rivaroxaban.				
Mehta, V. et al. (2017)	Case report	Serious	A 39-year-old pregnant woman with Klippel-Trenaunay syndrome (KTS). Emergent cesarean section following placental abruption due to a large retro-placental clot.	Low dose aspirin (81 mg) and 40 mg of low molecular weight heparin (LMWH) daily throughout her pregnancy. Prophylactic LMWH was resumed six hours after delivery.	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	Uncomplicated antenatal course. She reported mild pleuritic chest pain shortly following the delivery. On postoperative day two she had various symptoms and an extensive bilateral pulmonary emboli (PE) was found. She was immediately transitioned to therapeutic LMWH and dosed with warfarin. She was not given thrombolytics due to her recent Cesarean section. She continued to do well clinically and was gradually transitioned to the outpatient setting. Lower extremity venous ultrasound, as above, was negative for DVT. We hypothesize that the large retroplacental clot was the cause of the PE.
Ndzenge et al. (2012)	Case report	Serious	25-year-old male with unrecognized crossed dissociated form of KTS and unsuspected venous thromboembolism (VTE). <u>On presentation:</u> altered mental status, dyspnea, bradypnea and comatose state.	For DVT prophylaxis: subcutaneous heparin at 5,000 U every 8 hours. D-dimer results (available 18 hours later): > 5,000 ng/L, the patient was started on Lovenox (enoxaparin) 1 mg/kg twice daily.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	Thrombophilia work-up result was as follows: prothrombin time 12.0, international normalized ratio 1.25, partial thromboplastin time 27, protein C antigen 50% of normal, free protein S 122%, protein S 100%, antithrombin III antigen 93%, antithrombin III activated 90%, and factor V Leiden negative. <u>Contrast-enhanced CT of the chest showed bilateral pulmonary embolism (PE). Venous Doppler of the lower limbs did not show any DVT</u> in the commonly screened veins. No mention was made of abnormal development of this patient's visualized deep venous system in the radiology report. The patient was started on Coumadin (warfarin) and discharged.
Serrano, F. et al. (2020)	Case report	Serious	41-year-old woman with a history of abdominal pain associated with a Giant Intrahepatic Venous	<u>Before pregnancy:</u> Low-molecular-weight heparin (LMWH), enoxaparin 40mg daily.	Pre- Post Comparison	Enabling of a pregnancy	<u>After LMWH treatment:</u> D-dimers: 790 ng/ml, Spontaneous platelet activation from 27% to 2% Fibrinogen level: 2,19 g/l.

			Malformations (GIHVM)- associated with LIC -, prior history of several “spontaneous” miscarriages, and cerebral cavernoma with pontine hemorrhage. <u>On presentation:</u> Fibrinogen level: 1.54 g/l D-dimers: 9390 ng/ml. Platelet count: 253,000/ml. <u>Hepatic lesion</u> (in the greatest diameter): 2006: 8.7 cm 2008: 10.6 cm 2016: 17.7 cm 2017: 20.7 cm	<u>During pregnancy:</u> LMWH 40mg twice daily.			Disappearance of pain in the right hypochondrium was also observed. <u>During pregnancy:</u> LMWH dose allowed the disappearance of the LIC with a D-dimer, fibrinogen and platelets counts at the level expected according to the term of pregnancy and stabilization in the size the GIHVM. <u>End of pregnancy:</u> Hospitalization planed for 34 WG for close monitoring (fibrinogen 4.62 g/l, D-dimers 1640 ng/ml). Two days after, D-Dimers : 6780 ng/ml; Cesarean section performed; Birth to a healthy 2250 g baby. No perioperative complications were reported for the mother and the newborn. <u>Follow-up:</u> The control imaging at 2 months after delivery (2018) showed a GIHVM of a 23 cm of diameter, without intralesional bleeding or thrombosis. Fibrinogen was 4.04 g/l and D-dimers levels to 300 ng/ml.
Vandenbri ele et al. (2014)	Case report	Serious	30-year-old man with a known extensive venous malformation involving the right arm, shoulder, and right side of the trunk. <u>On presentation:</u> Platelet count: 140/IL Fibrinogen: 1.38 g/L D-dimers: 2,200 ng/mL <u>On yearly follow-up (2000-2008):</u> D-dimer: increased to beyond the upper limits of measurement ([10,000 ng/mL)	2009, age 42, intra-articular trauma and preparation for dental procedure: subcutaneous enoxaparin 40 mg once daily; 2012 intracranial bleeding: - enoxaparin injections 40 mg once daily <u>Longterm- treatment initiated:</u> Oral rivaroxaban 10 mg once daily <u>Reduction (after 6 months):</u>	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	<u>Two weeks after the start of enoxaparin,</u> - drop in D-dimer levels - fibrinogen levels increase to above 1.0 g/L. - aPTT and platelet count normalized. - LMWH injections stopped after the planned procedure, - return of the coagulation parameters to baseline levels. <u>Restart of Enoxaparin in 2012:</u> - resulting in a rapid increase in fibrinogen levels above 1.0 g/L <u>After initiation of oral rivaroxaban 10 mg od.</u> - Rivaroxaban was well tolerated; - Fibrinogen levels remained high and even increased to normal values; - No further bleeding complications at 6 months of follow-up <u>Rivaroxaban 5 mg:</u>

			Fibrinogen levels: decrease to 0.50–0.60 g/L, at which they stabilized, aPTT was prolonged to a variable extent. <u>No severe bleeding complications until 2009.</u>	- 5mg Rivaroxaban once daily			- fibrinogen levels dropped to below 1.0 g/L , which was associated with an episode of spontaneous bleeding . The restoration of the dose of rivaroxaban to 10 mg reverted the biochemical and clinical coagulopathy.
Yamada, S. et al. (2021)	Case report	Serious	54-year-old Japanese man diagnosed with blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS) due to venodilation in the lower extremities at birth and gastro- intestinal vascular malformations. <u>On presentation:</u> unconsciousness, fever, and advanced anemia observed, (fibrinogen:100 mg/dL, D-dimer: 183.8 µg/mL), Escherichia coli infection, DIC considered.	1. Unfractionated heparin (500 units/kg/24 h) 2. heparin (500 units/kg/24 h) and tranexamic acid (500 mg per os (p.o.). 3. DOAC, apixaban, implementing combination treatment with apixaban (5 mg p.o. bis in die (BID)) and tranexamic acid (500 mg p.o. QID).	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	<u>Before 1:</u> Endoscopic sclerotherapy for intestinal hemangioma could not be performed because of bleeding concerns. 1. alone ineffective. 2. still no improvement of DIC examination results (fibrinogen levels app. 60 mg/dL) and severe melena also persisted. Deep venous thrombosis at day 50. 3. Switch to DOAC dramatically improved DIC examination results: - sharp drops in TAT (<20ng/ml) and PIC levels (app. 4µg/ml); - clear recovery of fibrinogen levels (90-120 mg/dL); - melena persisted despite the dramatic improvement in DIC examination results; - regular red blood cell transfusions are still required. The patient is currently in a condition where another strategy for hemostasis is required and still needs hospitalization.
Yasumoto et al. (2017)	Case report	Serious	17-year-old Japanese girl with consumptive coagulopathy known as localized intravascular coagulopathy (LIC) and profound thrombocytopenia ($5.0 \times 10^{10}/l$) secondary to extensive venous/lymphatic vascular malformations involving the para-aortic varicosity and lymph nodes of	1 Dabigatran 110 mg, twice daily (b.i.d.). 2. Dabigatran was increased to 150 mg b.i.d	Pre- Post - Comparison	Clinical improvement	<u>Parameter during anemia with dabigatran treatment:</u> Fibrinogen: 302 mg/dl, FDP: 62.7 µg/ml D-dimer: 29.2 µg/ml Thrombin antithrombin complex (TAT): 4.3 ng/ml Plasmin-a2 plasmin inhibitor complex (PIC): 2.7 µg/ml, Platelet count $15.2 \times 10^{10}/l$ <u>After improvement of anemia with dabigatran treatment:</u> Fibrinogen: 181 mg/dl, FDP: 32.8 µg/ml,

		the trunk and the abdominal viscera. <u>On presentation:</u> Severe bleeding suspected, LIC thought to have progressed to DIC; patient suffering from paroxysmal atrial fibrillation				D-dimer: 16.7 µg/ml, TAT: 4.7 ng/ml, PIC: 5.2 µg/ml, Platelet count 9.5 x 10 ¹⁰ /l. Only the FXIII level failed to recover completely. Therefore, FXIII concentrate was administered, as necessary. 2.Seven months later, the administration of iron and FXIII concentrate was also stopped, and her FXIII level recovered from less than 10% to about 30%. She has remained in good condition, and the dabigatran treatment has been well tolerated.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score/clinical improvement	Serious ¹	Not Serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)*					

References:

- Binet, Q. et al. Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations. Thromb Res. 168. 114-120. 2018
- Cha, J. G. et al. Concurrent pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary embolism causing stroke: a therapeutic dilemma. CVIR Endovasc. 5. 4. 2022
- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Mack, J. M. et al. Effectiveness and Safety of Treatment with Direct Oral Anticoagulant Rivaroxaban in Patients with Slow-Flow Vascular Malformations: A Case Series. Lymphat Res Biol. 16. 278-281. 2018
- Mehta, V. et al. A 39-Year-Old Pregnant Woman with Pulmonary Emboli on Long Term Anticoagulation. Cureus. 9. e1356. 2017
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014
- Ndzenge, A. et al. Klippel-trenaunay syndrome: an often overlooked risk factor for venous thromboembolic disease. Int J Angiol. 21. 233-6. 2012
- Serrano, F. et al. Giant intrahepatic venous malformation with localized intravascular coagulopathy. Follow-up and treatment during pregnancy. J Med Vasc. 45. 309-315. 2020
- Vandenbriele, C. et al. Rivaroxaban for the treatment of consumptive coagulopathy associated with a vascular malformation. J Thromb Thrombolysis. 38. 121-3. 2014
- Yamada, S. et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. Ann Vasc Dis. 14. 252-255. 2021
- Yasumoto, A. et al. Successful treatment with dabigatran for consumptive coagulopathy associated with extensive vascular malformations. Blood Coagul Fibrinolysis. 28. 670-674. 2017

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Volumenreduktion der Malformation** liegen die Studien von Liu et al., 2022 und Nguyen et al., 2014 sowie der Einzelfallbericht von Serrano et al., 2022 vor. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.
- Bei Liu et al., 2022, 19 ambulante Patienten im Alter von 2-53 Jahren mit VM, konnte kein Effekt auf das Volumen der Malformation nach Dabigatran etexilate Einnahme beobachtet werden.
- Nguyen et al., 2014, 28 Patienten im Alter von 19 Monate- 57 Jahre mit VM, berichten von positiven Effekten auf die Schwellung & das Volumen der Malformation nach Einnahme von Aspirin bei etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (59%).
- Fallberichte:
 - Bei Serrano et al., 2022 wird der Fall einer 41-jährigen Patientin mit „Giant Intrahepatic Venous Malformations“ (GIHVM) vorgestellt, die unter kontinuierlicher Einnahme von LMWH (Enoxaparin) eine erfolgreiche Schwangerschaft durchlief (ausdrücklicher Wunsch der Patientin schwanger zu werden, Absage von invasiver Lebertherapie). Das Volumen der Malformation hat im Verlauf der Beobachtung und Schwangerschaft kontinuierlich zugenommen.
- **Insgesamt lässt sich in den Studien und Fallbeschreibungen kein einheitlicher Effekt auf die Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der unterschiedlichen Antikoagulantien berichten.** Das Coagulans Dabigatran etexilate zeigt keinen Effekt auf das Volumen der Malformation, während Aspirin in etwa 60% der untersuchten Patienten zu einem Rückgang der Schwellung geführt hat.
- Die Kohortenstudie weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 48 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Narrative Summary of Findings PICO 3 Outcome "Volumenreduktion der Malformation"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Liu, H. et al. 2022	Case series	Serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years).	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Size of VM	None of the patients reported shrinkage of the lesions after dabigatran etexilate treatment.
Nguyen, 2014	Retro-spective cohort study	Serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan. n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Size of VM	Less fullness and swelling (n = 13/22, 59%), Shrinking of the VM (n = 1/22, 4.5%)
Serrano, F. et al. (2020)	Case report	Serious	41-year-old woman with a history of abdominal pain associated with a Giant Intrahepatic Venous Malformations (GIHVM)- associated with LIC -, prior history of several "spontaneous" miscarriages, and cerebral cavernoma with pontine hemorrhage. <u>On presentation:</u> Fibrinogen level: 1.54 g/l D-dimers: 9390 ng/ml. Platelet count: 253,000/ml. <u>Hepatic lesion</u> (in the greatest diameter): 2006: 8.7 cm 2008: 10.6 cm	<u>Before pregnancy:</u> Low-molecular-weight heparin (LMWH), enoxaparin 40mg daily. <u>During pregnancy:</u> LMWH 40mg twice daily.	Pre- Post Comparison	Size of VM	<u>After LMWH treatment:</u> D-dimers: 790 ng/ml, Spontaneous platelet activation from 27% to 2% Fibrinogen level: 2,19 g/l. Disappearance of pain in the right hypochondrium was also observed. <u>During pregnancy:</u> LMWH dose allowed the disappearance of the LIC with a D-dimer, fibrinogen and platelets counts at the level expected according to the term of pregnancy and stabilization in the size the GIHVM. <u>End of pregnancy:</u> Hospitalization planed for 34 WG for close monitoring (fibrinogen 4.62 g/l, D-dimers 1640 ng/ml). Two days after, D-Dimers : 6780 ng/ml; Cesarean section performed; Birth to a healthy 2250 g baby.

			2016: 17.7 cm 2017: 20.7 cm				No perioperative complications were reported for the mother and the newborn. Follow-up: The control imaging at 2 months after delivery (2018) showed a GIHVM of a 23 cm of diameter , without intralesional bleeding or thrombosis. Fibrinogen was 4.04 g/l and D-dimers levels to 300 ng/ml.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not Serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)*					

References:

- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014
- Serrano, F. et al. Giant intrahepatic venous malformation with localized intravascular coagulopathy. Follow-up and treatment during pregnancy. J Med Vasc. 45. 309-315. 2020

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die Studien von Liu et al., 2022, Nguyen et al., 2014, sowie die Einzelfallberichte von Binet et al. 2018 und Cha & Hong, 2022 vor. Es handelt sich ausschließlich um Observationsstudien, sowie Fallserien und Einzelfallberichte. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in Studien von keinen schweren Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen durch den Einsatz von Dabigatran etexilate, „low-molecular weight heparin“ (LMWH) oder Rivaroxaban berichtet. Einzig bei Einnahme von Aspirin berichten die Patienten von unerwünschten Ereignissen wie Nasenbluten oder Unwohlsein.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* entnommen werden.
- Liu et al., 2022 (19 Patienten, 2-53 Jahren, VM) berichten von keinen Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen. Lediglich Nguyen et al., (28 Patienten, 19 Monate- 57 Jahre, VM) berichten von unerwünschten Effekten in Bezug auf Aspirin-Einnahme in ca. 27% der untersuchten Population.
- Fallberichte:
 - Binet et al., 2018 berichtet von drei Patientinnen im Alter von 36, 19 und 21 Jahre mit VM/KTS. Die Patientinnen wurden jeweils über eine längere Zeit (aber nicht gleichzeitig) sowohl mit Dabigatran als auch mit Enoxaparin (LMWH) und -im dritten berichteten Fall - auch mit Acenocoumarol behandelt. Enoxaparin scheint gut verträglich, bei keinen dokumentierten Nebenwirkungen. Auch für Dabigatran wird zufriedenstellende Schmerzkontrolle und keine Nebenwirkungen berichtet.
 - Cha und Hong, 2022 berichten von keinen Nebenwirkungen.
- Die Kohortenstudie weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 51 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Narrative Summary of Findings PICO 3 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Liu, H. et al. 2022	Case series	Not serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years)	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Complications	Dabigatran etexilate was well tolerated by all patients. No bleeding event had occurred during follow up.
Nguyen, 2014	Retro-spective cohort study	Serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Side effects	Six patients (6/22, 27%) experienced side effects related to aspirin use, resulting in discontinuation in two. These included nose bleeds (n = 1), excessive bruising (n = 2), bleeding other than nose bleeds (n = 1), heavy menses (n = 1), and increased nausea and vomiting (n = 1).
Binet, Q. et al 2018 Aka Ardillon et al. (2016)	Case 1	Serious	Patient 1: 36-year-old woman, known for extensive venous malformations (VM) VM severity score: 7 Thrombocytopenia, low fibrinogen & elevated D-Dimers.	Patient 1: initially treated effectively with low-molecular weight heparin (LMWH) (enoxaparin 1 mg/kg, bid) switched to low-dose dabigatran etexilate (110 mg bid) for more than 2 years	Comparison of two different treatments	Side effects	Patient 1: Nearly 4 years of full-dose anticoagulation with enoxaparin . The patient did not <u>present bleeding symptoms</u> and signs while she was on full-dose anticoagulation. The patient also reported a <u>good control of her pain</u> in her vascular malformations. Treatment with dabigatran etexilate offered <u>satisfactory control on her painful symptoms</u> and was well tolerated without <u>gastrointestinal discomfort</u> .
Binet, Q. et al 2018	Case 2	Serious	Patient 2: 19-year-old woman, known for an extensive left superior limb VM secondary to a point mutation of the TIE2 gene VM severity score: 3 Fluctuating; LIC with elevated D-dimers but normal	Patient 2: primary prophylaxis dose LMWH (on request, enoxaparin 40mg od), raised to 1.5mg/kg od after 4 years because of poor pain control. One year later switched to dabigatran etexilate at a scaled-down dose of 75mg bid.	Comparison of two different treatments	Side effects	Patient 2: 40 mg enoxaparin : no adverse events documented. 1.5 mg/kg enoxaparin: well tolerated but offered little symptomatic relief. Switch to dabigatran : -digestive tolerance was fine.

			fibrinogen level and platelet count.				- major clinical (near-absence of pain, decrease in swelling and heaviness feeling) and - biological (D-dimers dropped dramatically to less than 250 ng/mL) improvement, persistent until now.
Binet, Q. et al 2018	Case 3	Serious	Patient 3: 21-year-old woman with Klippel Trenaunay syndrome (KTS) VM severity score: 4 LIC, fluctuant elevation of D-dimers, with normal fibrinogen levels and platelet count.	Patient 3: Until June 2015 LMWH injections on demand; followed by acenocoumarol 4mg ad started in 2015; one year later treatment switched to dabigatran etexilate at a reduced dose of 110mg bid, raised to 150mg bid after two months.	Comparison of two different treatments	Side effects	Patient 3: Acenocoumarol : no bleeding complication described. Dabigatran : dose had to be increased for better pain control; resulting in <u>less frequent and less severe painful episodes</u> but the patient complained of <u>more abundant hemorrhoidal hemorrhage</u> and she benefited from ligatures and martial supplementation.
Cha and Hong, 2022	Case report	Serious	62-year-old female patient, with a sporadic simple pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) and concurrent bilateral pulmonary embolism (PE).	Anticoagulation (4 months) to resolve PE: (monitoring the INR level) - 5–7 mg of warfarin/day for 15 days; - 30 mg of rivaroxaban per day for 21 days - 20 mg per day for rest of the period.	Pre-Post comparison	Side effects	Follow-up CT showed a <u>complete resolution of PE</u> . There were no new-onset neurologic complications during this period. An endovascular treatment was decided, and the patient was referred to the angio suite. Embolization of the PAVM was performed.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not Serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)*					

References:

- Binet, Q. et al. Dabigatran etexilate in the treatment of localized intravascular coagulopathy associated with venous malformations. Thromb Res. 168. 114-120. 2018
- Cha, J. G. et al. Concurrent pulmonary arteriovenous malformation and pulmonary embolism causing stroke: a therapeutic dilemma. CVIR Endovasc. 5. 4. 2022
- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

PICO 4 Schmerztherapie

PICO 4 Schmerztherapie

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Schmerztherapie
Comparison: Keine medikamentöse Therapie; Placebo
Outcome: 1a) subj. Schmerz VAS 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Schmerztherapie** ergab 11 Studien. Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie von Yang et al., 2017, eine Querschnittsstudie von Nguyen et al., 2014, eine Fallserie von Liu et al., 2022 und eine observationelle Studie von Horikiri et al., 2017, sowie sieben Fallberichte aus den Jahren 2009 bis 2022. Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe. Es wurden keine Übersichtsarbeiten oder randomisiert-kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

Tabelle 1 –Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

PICO 4 Schmerztherapie										
Eingeschlossene Studien nach Volltext-Screening										
Autor	Studientyp	Population	Intervention	1a	1	2	3	4	5	6 7
Franz 2009	Case report	Klippel-Trenaunay syndrome	Spinal cord stimulator	x	x	x				
Gawai 2022	Case report	Klippel-Trenaunay syndrome	Perioperative pain relief achieved with an ultrasound-guided peripheral nerve block	x				x		
Imamura 2019	Case report	Lymphatic malformation	Celecoxib	x	x	x	x	x		x
Javed 2022	Case report	CLOVES syndrome	Intercostal nerve block	x	x			x		
Kim 2020	Case report	Labial Venous malformation	Postoperative analgesia with ilio-inguinal nerve block	x						
Woo 2015	Case report	Venous malformation of the arm	Stellate Ganglion Block	x	x					
Sen 2023	Case report	CLOVES syndrome	Intercostal Cryoneurolysis	x	x					
Liu 2022	Case series (n = 19)	Venous malformation	Dabigatran	x		x	x	x		
Horikiri 2017	Observationsstudie (n = 20)	Capillary malformations in the second division of the trigeminal nerve	Topical application of Emla cream and lidocaine tape	x				x		
Nguyen 2014	Cross-sectional study (n = 38)	Venous malformation	Aspirin	x		x	x	x		
Yang 2017	Prospective cohort study (n = 100)	Venous malformation	Intralesional lidocaine anesthesia for Sclerotherapy	x				x		x

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Das Outcome **Subjektiver Schmerz (VAS)** wird in allen eingeschlossenen Publikationen ausgewertet (n=11). Es handelt sich ausschließlich um Observationsstudien, sowie Fallserien und Einzelfallberichte. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in allen Studien und Fallbeschreibungen von einem positiven Effekt durch den Einsatz der unterschiedlichen Schmerzmittel/Schmerzmethoden auf die Mehrheit der untersuchten Population berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Yang et al., 2017 stellt die „größte“ Studie in dieser Sammlung dar, mit 100 eingeschlossenen Patienten im Alter zwischen 10 und 63 Jahren mit venösen Malformationen (VM). Es konnte gezeigt werden, dass Lidocain-Injektion während Ethanol Sclerotherapie bei der Mehrheit (55%) der Patienten in keinem bis milden Schmerzempfinden resultiert, bei keinen dokumentierten unerwünschten Ereignissen (Yang et al., 2017).
- Bei Horikiri et al., 2017 wird das Schmerzempfinden von 20 Personen im Alter von 16-80 Jahren mit kapillaren Malformationen (KM) im Rahmen von drei Zyklen Laserbehandlung analysiert. Die Teilnehmenden werden wechselnd mit „Emla“ Creme bzw. „Penles“ Tape vorbehandelt. Details zum Patienteneinschluss und den Erkrankungen bleiben hier unklar (potentieller Risk-of-Bias (ROB)). Laut „Visual Analog Scale“ (VAS) kann kein signifikanter Unterschied im Schmerzempfinden zwischen „Emla“ Creme bzw. „Penles“ Tape nachgewiesen werden; mit „Pain vision“ wird der Unterschied als statistisch signifikant analysiert.
- Liu et al., schließt insgesamt 19 ambulante Patienten im Alter von 2-53 Jahren mit VM ein und untersucht den Einfluss von Dabigatran etexilate auf das Schmerzempfinden. Ein deutlicher Rückgang des Subjektiven Schmerzes wurde von den Teilnehmenden berichtet (VAS vorher 6.5, VAS danach 1.3).
- Die Einnahme von Aspirin resultierte in einem geringerem Schmerzempfinden bei 77% der eingeschlossenen Patienten (Gesamt n=28, 19 Monate- 57 Jahre) mit VM (Nguyen et al., 2014). Dabei berichten sechs der eingeschlossenen Patienten von Aspirin-induzierten unerwünschten Ereignissen.
- Die Einzelfallbeschreibungen berichten übereinstimmend von positiven Effekten auf das Outcome Schmerz:
 - „Spinal-Cord-Stimulator“ resultiert in einem deutlichen Schmerzurückgang bei einem 24-jährigen Klippel-Trènaunay Syndrom (KTS) Patienten (Franz und Prok 2009). Auf die Langzeit -Einnahme von Opiaten (zur Schmerzbehandlung) konnte durch diese Behandlung verzichtet werden.
 - Bei Imamura et al., 2019 reduzierte Celecoxib-Einnahme (7.0 mg/kg pro Tag über 4 Wochen) das subjektive Schmerzempfinden bei einer Patientin (11-Jahre) mit Lymphatischer Malformation (LM).
 - „Intercostal nerve block“ reduziert Schmerzempfinden bei 35-jähriger Patientin mit CLOVES Syndrom (Javed and Tabansi 2022).
 - Stellatumblockade reduziert Schmerzempfinden bei 21-jährigem Patienten mit congenitaler VM (Woo et al., 2015)
 - Cryoneurolyse resultiert in deutlicher Schmerzverringern (präVAS 10/10 vs postVAS 0/10) bei 30-jähriger Patientin mit CLOVES Syndrom und Schmerzen auf Grund von Brustgeschwüren (Sen et al., 2023) ab erstem Tag nach Intervention. Nach vier Wochen waren die Schmerzen wieder da.

Die Studien von Gawai et al., 2022 und Kim et al., beschreiben Nervenblockaden im peri-operativen Zusammenhang und ihren möglichen Einfluss auf das Outcome Schmerz. Da in beiden Fällen weitere Eingriffe stattgefunden haben, die den Gesundheitsstatus der Patienten beeinflusst haben, kann kein direkter Einfluss auf das Outcome Schmerz aus diesen Studien abgeleitet werden (Daher haben wir diese Studien nicht in die GRADE Bewertung aufgenommen). Zudem kann *aus methodischer Sicht nicht beurteilt werden, ob die angewandten Nervenblockaden zu geringerem Verbrauch an Schmerzmitteln führen, da es in den Studien nicht klar ausgewertet wird.*

- Bei Gawai et al., 2022 wurde eine periphere Nervenblockade zur intra-operativen Schmerzbehandlung im Rahmen einer Osteotomy und Debulking erfolgreich zur Behandlung eines ‚Sciatic nerve hemangioma‘ eines 8-Jahre alten KTS-Patienten eingesetzt.
- ‚ilio-inguinalnerve block‘ reduziert Schmerzen bei 14-jähriger Patientin mit labialer VM im Rahmen der Sclerotherapiebehandlung (Kim et al., 2020).

- Die Kohortenstudien/Querschnittsstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Subjektiver Schmerz als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 4 Outcome “Subj. Schmerz (VAS)”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Yang et al., 2017	Pro-spective cohort study July 2014 to April 2015	Serious (Missing confounding, outcome assessment)	n = 100 patients (56 females, 44 males; mean age = 24.8) with common sporadic venous malformation (VM)s causing symptoms (located mainly head/neck and extremity)	Intra-lesional lidocaine anesthesia (ILA) during ethanol sclerotherapy: direct puncture (21-gauge needles), 2-6 injection sites, 0.25% lidocaine was injected (max. 100mg); volume of lidocaine injected was adjusted, according to the size of the lesion (median injected volume = 17.0 ml (10–40 mL)) per session)	<i>Cancelled due to ethical considerations</i> Pre-Post-comparison	Intra-operative pain (numeric rating scale NRS)	n = 13 patients had no pain during the procedure (NRS = 0) n = 42 patients had mild pain (NRS 1-3) n = 38 patients had moderate pain (NRS = 4-6) n = 7 patients had severe pain (NRS = 7-10) mean NRS score = 3.2 (0-8) Control group: in the initial ten patients, the pain of the control group was described as intolerable, with the pain scales being >7.
Horikiri et al., 2017	Cohort study	Serious (Missing confounding, no details regarding patient inclusion)	20 outpatients (11 male, 9 female; mean age, 43.4 years; range, 16–80 years) with capillary malformations (CM) in the second division of the trigeminal nerve, undergoing V-Beam irradiation for the first time	V-Beam irradiation at an output of 10 J/cm ² was performed across a 7-mm area per irradiation. <u>10 patients:</u> Emla at the second irradiation, Penles at the third round. <u>10 patients:</u> Penles at the second round. Emla at the third irradiation. Emla cream or Penles tape were applied 1 h before each laser irradiation. No data used from the first irradiation.	5% lidocaine and 5% prilocaine (Emla cream) vs. 60% lidocaine tape (Penle tape)	Pain intensity during irradiation measured by Pain Vision, VAS	The pain intensity assessed using Pain Vision: mean: Emla cream 1.32, Penles tape 3.39), Welch’s test p = 0.0426 VAS (subjective pain): mean: Emla cream 4.30, Penle tape 5.30, Welch’s test p = .5422
Liu, H. et al. 2022	Case series	Not Serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years)	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	Pain: - bevor 6.5 ± 1.7 VAS (3-8) (n=15/19 complained of pain bevor treatment) - after VAS 1.3 (p<0.001). No significant differences were found in

							pain scores between short term or long term duration of medication.
Nguyen, 2014	Retro-spective cross-sectional study (chart review)	Not serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Pain relief (yes/no)	17 patients experienced benefits (77%): less aching (n = 2), less shooting pain (n = 15)
Franz & Prok, 2009	Case report	Serious	24-year-old male, Klippel-Trénaunay syndrome , (KTS) severe lower extremity neuropathic pain, declined chronic use of narcotic medications	He underwent an SCS trial in which an electrode was placed at the T9 level, which relieved his pain. He then had an SCS (Medtronic Restore PrimeAdvanced Neurostimulator, Medtronic Pisces QuadLead, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) placed at the T10 level.	Pre-Post-Comparison	Pain relief (scale not defined)	Pre: The patient had disabling pain (pain scale 8 of 10 on the left, requesting amputation, and 4 of 10 on the right) and hyperesthesia over the left anterior tibial ridge. Post: The patient has been followed for a year, and the SCS has provided pain relief (pain scale 1 of 10) Intraoperatively, there was a 90% decrease in pain bilaterally. SCS placement was an option that would avoid the detrimental effects of long-term opiate use and provide pain relief.
Imamura et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl (weight, 28 kg; height, 138 cm), growing cervical lymphatic malformation (LM) (since birth, located in the gap between	Treatment was initiated by using celecoxib at 100 mg/day (3.5 mg/kg per day). Two weeks later dose was increased to 200 mg/day (7.0 mg/kg per day). Treatment was maintained for ten months.	Pre-Post-Comparison	Pain relief (no scale)	Clinical resolution of the pain over the subsequent 2 weeks (after first increase) (total 4 weeks of Celecoxib).

			the posterior pharynx, involvement of the internal carotid artery within the mass) causing deep dull local pain, snoring, and exacerbation of dysphagia.	Discontinued treatment at 12 months but reinitiated 3 months later (100 mg/day (3.1 mg/kg per day), resp. 200 mg/day (5.8 mg/kg per day). After >17 months treatment again discontinued but 5 months later reinitiated at an initial dose of 200 mg/day.			
Javed and Tabansi, 2022	Case report	Serious	35-year-old female with complex medical history due to CLOVES syndrome , with large vascular malformations on her chest, status-post debulking/embolization previously and now with continued chronic nociceptive and neuropathic pain.	Patient was started on pregabalin 100 mg po. twice a day and intramuscular ketorolac injection 30 mg. They proceeded with left-sided, fluoroscopy guided intercostal nerve blocks T2-T6 : 2 ml of a treatment mixture (1 ml triamcinolone [40mg/ml] and 9 ml of 0.25% bupivacaine) was injected. Same procedure on the right side 4 weeks later.	Pre-Post-comparison	Pain relief (VAS)	About 1 week post-procedure (left side), the patient was followed-up and endorsed significant pain relief: VAS went from 9/10 to 4/10 . At the 3-month follow-up patient still continued to have significant pain improvement based on VAS.
Sen et al., 2023	Case report	Serious	30-year-old female, lymphangioma of the left axilla, chronic pain due to bilateral anterolateral chest wall ulcerations secondary to suspected CLOVES Syndrome , presented to the emergency room with severe acute	Cryoneurolysis of the left eighth through tenth and right fourth through sixth intercostal nerves; corresponding to the areas of the patient's chest wall pain (two cycles of 106 seconds of freezing); patient was initially managed with an evolving multimodal pain regimen that included escalating opioid doses.	Pre-Post-Comparison	Pain relief (VAS)	Pre: VAS 10/10 Opioids: no significant improvement in pain symptoms, VAS 10/10 Post Cryoneurolysis: VAS 0/10 , required no opioid analgesics, right-sided chest pain had completely resolved, left side was no longer characterized by a sharp pain. Patient returned to the emergency department four weeks later with the return of severe chest wall pain.

			bilateral anterior chest wall pain				
Woo et al., 2015	Case report	Serious	21-year-old man with congenital VM of the right upper limb (from the shoulder to the base of the ring finger), no arterial components to his vessel malformation, bouts of minor superficial thrombophlebitis, phleboliths in the abnormal veins of the arm.	Premedication: pregabalin Intervention: stellate ganglion block (patient had stopped taking pregabalin by then due to no improvement) SGB: Intravenous sedation, ultrasound guided, 5-cm needle primed with injectate was introduced into the neck from the lateral position in an in-plane approach. The carotid artery was easily identified, and 4 mL of 0.25% bupivacaine with 4 mg of dexamethasone was injected anterior to the longus colli muscle. Repeat block about 1 year later.	-	Pain relief (VAS) – Pre-Post-comparison	<u>Pre:</u> “sharp” and “electrical” pain, VAS 6-9/10, worst at night. <u>Post first injection:</u> At follow-up 8 months later, he reported a sustained decrease in pain intensity by 66% since the injection and was still getting benefit at that time. VAS 4-6/10 <u>Post second injection:</u> 2 months after the second block, he reported an even lower pain intensity than after the previous block. VAS 2-3/10
Gawai et al., 2022	Case report	Serious	8-year-old boy weighing 26.7 kg with KTS , right great toe hypertrophy along with soft-tissue swelling in the lower abdomen and medial aspect of the right thigh undergoing osteotomy and debulking of the great toe	Peripheral nerve block for peri-/postoperative pain relief General anesthesia: i.v. fentanyl 1 µg/kg, propofol 2 mg/kg, laryngeal mask airway (2.5), maintained with nitrous in oxygen and sevoflurane through a closed circuit US-guided and neuro-stimulation-aided sciatic nerve block was performed in the identified safe zone, 0.2% of 11-ml ropivacaine and 15 µg of clonidine were injected after eliciting plantar flexion at 0.4 mA. A saphenous nerve block was administered in the adductor canal in the mid-thigh area with 8 ml of 0.2% ropivacaine. IV paracetamol 500 mg was administered 30 min before extubation.	-	Post-operative pain relief (VAS)	Postoperatively in the recovery room, the patient was pain free, VAS = 1–2/10. The child complained of pain in the foot for the first time at 14.5 h after the surgery at a VAS = 4.

Kim et al., 2020	Case report	Serious	14-year-old girl weighing 52 kg with labial VM involving her left pelvis and lower limb with associated pain was admitted for sclerotherapy of the left labia majora and minora, otherwise healthy, previous anaesthetic history.	Premedication: oral midazolam 2 mg Intervention: ilio-inguinal/iliohypogastric nerve block for sclerotherapy General anaesthesia: propofol 150 mg and fentanyl 50 µg i.v. Ultrasound guided ilio-inguinal/iliohypogastric nerve block: insulated 22-gauge 50-mm nerve block needle was inserted in an in-plane orientation. 15 ml of ropivacaine 0.2% with 1 µg/ml of preservative-free dexmedetomidine was injected between the transversus abdominus and internal oblique muscles, medial to the ilio-inguinal nerve. Intra-operatively, a total of 50 µg of fentanyl, 0.3 mg of hydromorphone, 26mg of ketorolac and 780 mg of acetaminophen were given i.v. Ca. 30 hours later she took Ibuprofen.	Pre-Post-Comparison	Postoperative pain (VAS)	<u>Pre-operatively</u> the patient indicated a visual analogue scale pain score of 9/10, primarily in the region of her left labia. However, the entire left lower extremity was reported as painful but with lower intensity. <u>Post-operative:</u> She reported no pain and did not receive additional analgesic medications for approximately 30 hours. The visual analogue pain scores were 1–2/10 on Postoperative day 1 without any medication and 3/10 on postoperative day 2 with ibuprofen. Follow-up on postoperative day 8 revealed that she had no labial pain. However, she continued to have chronic lower extremity pain.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Subj. Schmerz (VAS)"	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Franz, R. W. et al. Klippel-Trénaunay syndrome: treatment of lower extremity pain with a spinal cord stimulator. Vascular. 17. 293-5. 2009
- Gawai, N. et al. Sciatic Nerve Hemangioma, a Challenge in Klippel-Trenaunay Syndrome for Perioperative Analgesia. J Med Ultrasound. 30. 233-234. 2022
- Horikiri, M. et al. Comparison of Emla cream and topical lidocaine tape for pain relief of V-beam laser treatment. J Plast Surg Hand Surg. 52. 94-96. 2018
- Imamura, M. et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. Pediatrics. 144. . 2019
- Javed, S. et al. Use of intercostal nerve block for chest wall pain in a patient with CLOVES syndrome. Pain Manag. 12. 681-685. 2022
- Kim, S. et al. Successful postoperative analgesia with ilio-inguinal nerve block following sclerotherapy for a labial venous malformation. Anaesth Rep. 8. e12069. 2020

- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014
- Sen, S. et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Intercostal Cryoneurolysis for Acute-on-Chronic Pain in CLOVES Syndrome. Cureus. 15. e34066. 2023
- Woo, A. et al. Stellate Ganglion Block for Painful Congenital Venous Malformation of the Arm. Pain Pract. 15. E65-8. 2015
- Yang, X. et al. Intralesional Lidocaine Anesthesia: A Novel Facilitated Anesthesia Technique for Ethanol Sclerotherapy of Venous Malformation. J Craniofac Surg. 28. 1405-1407. 2017

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Lebensqualität** liegen die Fallberichte von Franz und Prok et al., 2009, Imamura et al., 2019, Javed und Tabansi, 2022, Sen et al., 2023 und Woo et al., 2015 vor. In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Fallserien und Einzelfallberichte für diese Outcome identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in allen Fallbeschreibungen von einem positiven Effekt auf die Lebensqualität durch den Einsatz der unterschiedlichen Schmerzmittel/Schmerzmethoden berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.
- Der Einsatz eines „Spinal-Cord-Stimulator“ resultierte in einem deutlichen Schmerzurückgang bei einem 24-jährigen Klippel-Trènaunay Syndrom Patienten (KTS), was es dem Patienten ermöglicht, sein normales Leben fortzuführen und seinen Freizeitaktivitäten nachzukommen (Franz und Prok 2009). Auf die Langzeit -Einnahme von Opiaten (zur Schmerzbehandlung) konnte daher verzichtet werden.
- Bei Imamura et al., 2019 verbesserte die kontinuierliche Einnahme von Celecoxib (7.0 mg/kg pro Tag) die Lebensqualität bei einer Patientin (11 Jahre) mit Lymphatischer Malformation (LM) nach vier Wochen.
- „Intercostal nerve block“ verbessert Lebensqualität bei 35-jähriger Patientin mit CLOVES Syndrom (Javed and Tabansi 2022).
- Stellatumblockade steigert die Lebensqualität bei einem 21-jährigen Patienten mit congenitaler VM (Woo et al., 2015).
- Cryoneurolyse resultiert in deutlicher reduzierter Einnahme von Schmerzmedikamenten bei 30-jähriger Patientin mit CLOVES Syndrom und Schmerzen auf Grund von Brustgeschwüren (Sen et al., 2023) ab erstem Tag nach Intervention für ca. 4 Wochen.
- Da in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallberichte identifiziert wurden, werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 5 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 3: Narrative Summary of Findings PICO 4 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Franz & Prok, 2009	Case report	Serious	24-year-old male, KTS , severe lower extremity neuropathic pain, declined chronic use of narcotic medications	He underwent an SCS trial in which an electrode was placed at the T9 level, which relieved his pain. He then had an SCS (Medtronic Restore PrimeAdvanced Neurostimulator, Medtronic Pisces QuadLead, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) placed at the T10 level.	Pre-Post-Comparison	Life quality	He is able to perform his normal activities of daily living and is continuing his education and his weight lifting. SCS placement was an option that would avoid the detrimental effects of long-term opiate use and provide pain relief.
Imamura et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl (weight, 28 kg; height, 138 cm), growing cervical LM (since birth, located in the gap between the posterior pharynx, involvement of the internal carotid artery within the mass) causing deep dull local pain, snoring, and exacerbation of dysphagia.	Treatment was initiated by using celecoxib at 100 mg/day (3.5 mg/kg per day). Two weeks later dose was increased to 200 mg/day (7.0 mg/kg per day). Treatment was maintained for ten months. Discontinued treatment at 12 months but reinitiated 3 months later (100 mg/day (3.1 mg/kg per day), resp. 200 mg/day (5.8 mg/kg per day). After >17 months treatment again discontinued but 5 months later reinitiated at an initial dose of 200 mg/day.	Pre-Post-Comparison	Relief of symptoms	Clinical resolution of the snoring and dysphagia over the subsequent 2 weeks (after first increase) (total 4 weeks of Celecoxib).
Javed and Tabansi, 2022	Case report	Serious	35-year-old female with complex medical history due to CLOVES syndrome , with large vascular malformations on her chest, status-post debulking/embolization previously and now with continued chronic nociceptive and neuropathic pain.	Patient was started on pregabalin 100 mg po. Twice a day and intramuscular ketorolac injection 30 mg. They proceeded with left-sided, fluoroscopy guided intercostal nerve blocks T2-T6: 2 ml of a treatment mixture (1 ml triamcinolone [40mg/ml] and 9 ml of 0.25% bupivacaine) was injected. Same procedure on the right side 4 weeks later.	Pre-Post-comparison	Participation in daily activities	She commented that her greatest benefit from the procedure was being able to be more active and participate in her activities of daily living.

Sen et al., 2023	Case report	Serious	30-year-old female, lymphangioma of the left axilla, chronic pain due to bilateral anterolateral chest wall ulcerations secondary to suspected CLOVES Syndrome , presented to the emergency room with severe acute bilateral anterior chest wall pain	Cryoneurolysis of the left eighth through tenth and right fourth through sixth intercostal nerves; corresponding to the areas of the patient's chest wall pain (two cycles of 106 seconds of freezing); patient was initially managed with an evolving multimodal pain regimen that included escalating opioid doses.	Pre-Post-Comparison	Consumption of Opioids	Pre: Opioid consumption 48 – 78.4 MME (Morphine Milligram Equivalents) Post Cryoneurolysis: Opioid consumption 0 MME Patient returned to the emergency department four weeks later with the return of severe chest wall pain.
Woo et al., 2015	Case report	Serious	21-year-old man with congenital VM of the right upper limb (from the shoulder to the base of the ring finger), no arterial components to his vessel malformation, bouts of minor superficial thrombophlebitis, phleboliths in the abnormal veins of the arm.	Premedication: pregabalin Intervention: stellate ganglion block (patient had stopped taking pregabalin by then due to no improvement) SGB: Intravenous sedation, ultrasound guided, 5-cm needle primed with injectate was introduced into the neck from the lateral position in an in-plane approach. The carotid artery was easily identified, and 4 mL of 0.25% bupivacaine with 4 mg of dexamethasone was injected anterior to the longus colli muscle. Repeat block about 1 year later.	Pre-Post-comparison	Sleep quality	<u>Pre:</u> significant interference with general activity, sleep, normal work, and enjoyment of life variables. <u>Post first injection:</u> He reported an improvement in sleep quality and had not taken any analgesics whatsoever. He said he no longer needed to guard his right arm and protect it when mobilizing. <u>Post second injection:</u> no analgesics, continued to enjoy good sleep and function.

Overall GRADE appraisal*					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Franz, R. W. et al. Klippel-Trénaunay syndrome: treatment of lower extremity pain with a spinal cord stimulator. *Vascular*. 17. 293-5. 2009
- Imamura, M. et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. *Pediatrics*. 144. . 2019
- Javed, S. et al. Use of intercostal nerve block for chest wall pain in a patient with CLOVES syndrome. *Pain Manag*. 12. 681-685. 2022
- Sen, S. et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Intercostal Cryoneurolysis for Acute-on-Chronic Pain in CLOVES Syndrome. *Cureus*. 15. e34066. 2023

- Woo, A. et al. Stellate Ganglion Block for Painful Congenital Venous Malformation of the Arm. Pain Pract. 15. E65-8. 2015

*** Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Only five Case series included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Clinical score/improvement** liegen die Observationstudien von Nguyen et al., 2014 und Liu et al., 2022 vor. Zusätzlich wurden in der Literatursuche noch die Fallberichte von Franz & Prok, 2009 und Imamura et al., 2019 für dieses Outcome identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Bei Liu et al., 2022 verbesserte der Einsatz von Dabigatran etexilate bei allen untersuchten Patienten (Alter von 2-53 Jahren) mit VM (n= 19) die D-Dimer-, Fibrinogen- und FDP-Level. Während Patienten, die vor Beginn der Behandlung von funktionellen Einschränkungen berichteten, nach der Behandlung nicht über Verbesserungen berichten konnten.
- Nguyen et al., 2014 (n=28, 19 Monate- 57 Jahre, VM) berichtet von einem Rückgang der Schwellung nach Einnahme von Aspirin in 59% der Fälle. Zusätzlich resultierte das Absetzen der Aspirin-Einnahme in fast allen Fällen (5/6) in einer Zunahme des Schmerzes und einem Anschwellen der Malformation.
- Fallberichte:
 - Der Einsatz eines „Spinal-Cord-Stimulator“ resultierte in einem deutlichen und langfristigen Schmerzurückgang bei einem 24-jährigen KTS- Patienten. Auch nach einem Jahr konnte keine Verschlechterung des Schmerzniveaus festgestellt werden (Franz & Prok 2009).
 - Bei Imamura et al., 2019 führt die kontinuierliche Einnahme von Celecoxib (7.0 mg/kg pro Tag) sieben Monate nach Behandlungsbeginn zu einem deutlichen Rückgang der Malformation (cervicalen LM, 11-jährige Patientin). Das Absetzen von Celecoxib resultierte wieder in einer Vergrößerung der LM.
- **Insgesamt lässt sich in den Studien und Fallbeschreibungen kein einheitlicher Effekt auf die Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der unterschiedlichen Schmerzmittel/Schmerzmethoden berichten.** Das Coagulans Dabigatran etexilate zeigt einen positiven Effekt auf die entsprechenden klinischen Marker - hat aber keinen Effekt auf funktionelle Einschränkungen. Und auch für Aspirin wird nur von ca. 60 % der untersuchten Patienten ein Rückgang der Schwellung berichtet.
- Die Kohortenstudien/Querschnittsstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 49 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score/clinical Improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Narrative Summary of Findings PICO 4 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Liu, H. et al. 2022	Case series	Not Serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years).	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Clinical Improvement	D-dimer level - was elevated in all but one patient before treatment (>0.55 mg/ml) - Mean: 16.02 ± 14.9 mg/ml, median 14.26 mg/ml (n= 18/19). - after treatment: 4.57 mg/ml, p=0.003, n=18/19 <u>Fibrinogen-Level:</u> - before: 1.76 µg/ml; after 2.34 µg/ml difference: 0.577, p=.004, n=18/19 <u>FDP-level:</u> - before: 44.82 to 9.81 µg/ml (after), p=0.0051, n= 10/14. No significant differences were found in D-dimer-, fibrinogen-, or FDP-level between short term or long term duration of medication. Seven patients reported functional impairment before treatment. The treatment had not improved their joint movement.
Nguyen, 2014	Retro-spective cross sectional study Chart review	Not Serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan. n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Improvement Worsening of symptoms after discontinuation D-Dimer levels	Less fullness and swelling (n = 13/22, 59%), Shrinking of the VM (n = 1/22, 4.5%) Of the six patients who discontinued the medication, five reported experiencing worsening symptoms after cessation of the medication, including increased pain (n = 5/22), VM growth (n = 5/22), increased discoloration (n = 3/22), and an increase in functional limitation (n = 2/22). D-dimer levels before and after initiation of therapy were available for five aspirin treated patients; the D-dimer

							levels were the same in one case, lower in another case, and slightly higher in three cases.
Franz & Prok, 2009	Case report	Serious	24 year old male, KTS , severe lower extremity neuropathic pain, declined chronic use of narcotic medications.	He underwent an SCS trial in which an electrode was placed at the T9 level, which relieved his pain. He then had an SCS (Medtronic Restore PrimeAdvanced Neurostimulator, Medtronic Pisces QuadLead, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) placed at the T10 level.	Pre-Post-Comparison	Recurrence of pain	The patient has been followed for a year, and the SCS has provided pain relief (pain scale 1 of 10).
Imamura et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl (weight, 28 kg; height, 138 cm), growing cervical LM (since birth, located in the gap between the posterior pharynx, involvement of the internal carotid artery within the mass) causing deep dull local pain, snoring, and exacerbation of dysphagia.	Treatment was initiated by using celecoxib at 100 mg/day (3.5 mg/kg per day). Two weeks later dose was increased to 200 mg/day (7.0 mg/kg per day). Treatment was maintained for ten months. Discontinued treatment at 12 months but reinitiated 3 months later (100 mg/day (3.1 mg/kg per day), resp. 200 mg/day (5.8 mg/kg per day). After >17 months treatment again discontinued but 5 months later reinitiated at an initial dose of 200 mg/day.	Pre-Post-Comparison	Appearance of lymphatic malformation (LM) Recurrence of LM	Two weeks after the initial treatment, the LM softened. An additional decrease in the volume of the LM was identified over the subsequent 2 weeks (after first increase) (total 4 weeks of Celecoxib). Obvious shrinking of the LM at 7 months after treatment initiation. Slight decrease in volume after 2 months of the second course of 100mg/day (ie, 19 months after the initial treatment). Increase in LM volume was detected during the routine follow-up 3 months after the <u>first treatment discontinuation</u> . Exacerbation of the condition occurred 5 months after the <u>second treatment discontinuation</u> (43 months after the initial treatment). Patient reported swelling and local pain but without dysphagia.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations

Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Franz, R. W. et al. Klippel-Trénaunay syndrome: treatment of lower extremity pain with a spinal cord stimulator. Vascular. 17. 293-5. 2009
- Imamura, M. et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. Pediatrics. 144. . 2019
- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem **Outcome Volumenreduktion der Malformation** liegen die Studien von Liu et al., 2022 und Nguyen et al., 2014 sowie der Einzelfallbericht von Imamura et al., 2019 vor. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Bei Liu et al., 2022, 19 ambulante Patienten im Alter von 2-53 Jahren mit VM, konnte kein Effekt auf das Volumen der Malformation nach Dabigatran etexilate Einnahme beobachtet werden.
- Nguyen et al., 2014, 28 Patienten im Alter von 19 Monate- 57 Jahre mit VM, berichten von positiven Effekten auf die Schwellung & das Volumen der Malformation nach Einnahme von Aspirin bei etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (59%).
- Fallberichte:
 - Bei Imamura et al., 2019 (11-jährige Patientin mit wachsender LM) führt die kontinuierliche Einnahme von Celecoxib (7.0 mg/kg pro Tag) sieben Monate nach Behandlungsbeginn zu einer deutlichen Volumenreduzierung der Malformation (cervicalen LM). Das Absetzen von Celecoxib resultiert jedes Mal in einer Volumenzunahme der LM.
- **Insgesamt lässt sich in den Studien und Fallbeschreibungen kein einheitlicher Effekt auf die Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der unterschiedlichen Schmerzmittel/Schmerzmethoden berichten.** Das Coagulans Dabigatran etexilate zeigt keinen Effekt auf das Volumen der Malformation, während Aspirin in etwa 60% der untersuchten Patienten zu einem Rückgang der Schwellung geführt hat.
- Die Kohortenstudien/Querschnittsstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen und aufgrund mangelnder Präzision, da insgesamt nur 48 Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, geringer Patientenzahl und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Narrative Summary of Findings PICO 5 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Liu, H. et al. 2022	Case series	Serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years).	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Size of VM	None of the patients reported shrinkage of the lesions after dabigatran etexilate treatment.
Nguyen, 2014	Retro-spective cross-sectionals tudy Chart review	Serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan. n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Size of VM	Less fullness and swelling (n = 13/22, 59%), Shrinking of the VM (n = 1/22, 4.5%)
Imamura et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl (weight, 28 kg; height, 138 cm), growing cervical LM (since birth, located in the gap between the posterior pharynx, involvement of the internal carotid artery within the mass) causing deep dull local pain, snoring, and exacerbation of dysphagia.	Treatment was initiated by using celecoxib at 100 mg/day (3.5 mg/kg per day). Two weeks later dose was increased to 200 mg/day (7.0 mg/kg per day). Treatment was maintained for ten months. Discontinued treatment at 12 months but reinitiated 3 months later (100 mg/day (3.1 mg/kg per day), resp. 200 mg/day (5.8 mg/kg per day).	Pre-Post-Comparison	Volume reduction of LM assessed by MRI	Obvious shrinking of the LM observed at 7 months after treatment initiation. MRI at 6 months showed a dramatic decrease in the size of the LM, with a 65% reduction in volume (78 mL) compared with the before treatment volume (221 mL). <u>First discontinuation</u> : An increase in volume was detected 3 months after treatment discontinuation. Re-enlargement of the LM was confirmed on MRI at 17 months (after treatment initiation), with an increase in volume to 92 mL (18% increase from the last measurement). Slight decrease in volume after 2 months of the second course of 100mg/day (ie, 19 months after the initial treatment).

				After >17 months treatment again discontinued but 5 months later reinitiated at an initial dose of 200 mg/day.			Second course of 200 mg/day: decrease in volume (90 mL), remained stable over a period of >17 months. Second discontinuation: LM had returned to its near-initial status, with a volume of 228 mL. Third course of 200 mg/day: Follow-up MRI obtained at 18 months after resumption of celecoxib (and 51 months since the initial treatment) revealed a decrease in the volume of the LM to 157 mL.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Imamura, M. et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. *Pediatrics*. 144. . 2019
- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. . 2022
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 31. 556-60. 2014

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included. Therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die Studien von Horikiri et al., 2017, Liu et al., 2022, Nguyen et al., 2014, Yang et al., 2017, sowie die Einzelfallberichte von Gawai et al. 2017, Imamura et al., 2019 und Javed & Tabansi, 2022 vor. Es handelt sich ausschließlich um Observationsstudien, sowie Fallserien und Einzelfallberichte. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in alle Studien von keinen schweren Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen durch den Einsatz der unterschiedlichen Schmerzmittel/Schmerzmethoden berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 6* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Bei Yang et al., 2017 (100 eingeschlossenen Patienten, im Alter zwischen 10 und 63 Jahren mit VM) wurden keine Lidocain-bezogenen Nebenwirkungen beobachtet. Auch Liu et al., 2022 (19 Patienten, 2-53 Jahren, VM) und Horikiri et al., 2017 (20 Patienten, 16-80 Jahren, KM) berichten von keinen Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen. Lediglich Nguyen et al., (28 Patienten, 19 Monate- 57 Jahre, VM) berichten von unerwünschten Effekten in Bezug auf Aspirin-Einnahme in ca. 27% der untersuchten Population.
- Fallberichte:
 - Gawai et al., 2022 keine Nebenwirkungen bei ‚sciatic nerve block‘ in KTS-Patienten (8 Jahre).
 - Imamura et al., 2019, 11-jährige Patientin mit wachsender LM, kontinuierliche Einnahme von Celecoxib (7.0 mg/kg pro Tag) keine Nebenwirkungen beschrieben.
 - Javed und Tabansi, 2022 keine Nebenwirkungen bei ‚intercostal nerve block‘ bei einer 35-jährigen Patientin mit CLOVES Syndrom.
- Die Kohortenstudien/Querschnittsstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊕.

Tabelle 6: Narrative Summary of Findings PICO 4 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Horikiri et al., 2017	Cohort study	Serious (Missing confounding, no details regarding patient inclusion)	20 outpatients (11 male, 9 female; mean age, 43.4 years; range, 16–80 years) with CM in the second division of the trigeminal nerve, undergoing V-Beam irradiation for the first time.	V-Beam irradiation at an output of 10 J/cm ² was performed across a 7-mm area per irradiation. <u>10 patients:</u> Emla at the second irradiation, Penles at the third round. <u>10 patients:</u> Penles at the second round. Emla at the third irradiation. Emla cream or Penles tape were applied 1 h before each laser irradiation. No data used from the first irradiation.	5% lidocaine and 5% prilocaine (Emla cream) vs. 60% lidocaine tape (Penle tape).	adverse effects	No patient experienced adverse effects that appeared to have been caused by topical anesthetics.
Liu, H. et al. 2022	Case series	Not serious	19 outpatients with VM and LIC (10 males, 9 females, median age 28,11 years)	Dabigatran etexilate 110 mg twice daily for adults and 55 mg twice daily for children.	Pre- Post - Comparison	Complications	Dabigatran etexilate was well tolerated by all patients. No bleeding event had occurred during follow up.
Nguyen, 2014	Retro-spective cross sectional study Chart review	Not serious	28 patients diagnosed with a VM at the UCSF BVAC between January 1, 2008, and June 1, 2012; contacted via letter and then interviewed on the phone to collect subjective data regarding the response to aspirin.	Patients had undergone treatment with low-dose aspirin (5-10 mg/kg/day) as recommended in their treatment plan n = 22 were still taking aspirin.	Pre-Post-comparison	Side effects	Six patients (6/22, 27%) experienced side effects related to aspirin use, resulting in discontinuation in two. These included nose bleeds (n = 1), excessive bruising (n = 2), bleeding other than nose bleeds (n = 1), heavy menses (n = 1), and increased nausea and vomiting (n = 1).
Yang et al., 2017	Pro-spective cohort study	Serious (Missing confounding, outcome)	n = 100 patients (56 females, 44 males; mean age = 24.8) with common sporadic VMs causing symptoms (located	Intra-lesional lidocaine anesthesia (ILA) during ethanol sclerotherapy: direct puncture (21-gauge needles), 2-6 injection sites, 0.25% lidocaine was injected (max. 100mg); volume of	<i>Cancelled due to ethical considerations</i>	Complications	No local or systemic complications caused by lidocaine, such as itching, depigmentation, rash, hypotension, bradycardia, arrhythmias,

	July 2014 to April 2015	assessment)	mainly head/neck and extremity).	lidocaine injected was adjusted, according to the size of the lesion (median injected volume = 17.0 ml (10–40 mL)) per session).			bronchospasm, respiratory depression, or arrest, were reported. Patient does not need recover from anesthesia.
Imamura et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl (weight, 28 kg; height, 138 cm), growing cervical LM (since birth, located in the gap between the posterior pharynx, involvement of the internal carotid artery within the mass) causing deep dull local pain, snoring, and exacerbation of dysphagia.	Treatment was initiated by using celecoxib at 100 mg/day (3.5 mg/kg per day). Two weeks later dose was increased to 200 mg/day (7.0 mg/kg per day). Treatment was maintained for ten months. Discontinued treatment at 12 months but reinitiated 3 months later (100 mg/day (3.1 mg/kg per day), resp. 200 mg/day (5.8 mg/kg per day). After >17 months treatment again discontinued but 5 months later reinitiated at an initial dose of 200 mg/day.	Pre-Post-Comparison	Adverse effects	No adverse effect associated with celecoxib treatment observed. No observable compression of the trachea.
Javed and Tabansi, 2022	Case report	Serious	35-year-old female with complex medical history due to CLOVES syndrome , with large vascular malformations on her chest, status-post debulking/embolization previously and now with continued chronic nociceptive and neuropathic pain.	Patient was started on pregabalin 100 mg po. Twice a day and intramuscular ketorolac injection 30 mg. They proceeded with left-sided, fluoroscopy guided intercostal nerve blocks T2-T6 : 2 ml of a treatment mixture (1 ml triamcinolone [40mg/ml] and 9 ml of 0.25% bupivacaine) was injected. Same procedure on the right side 4 weeks later.	Pre-Post-comparison	complications	The patient in this case was monitored for 30 min after the blocks were performed to make sure there were no complications. The patient tolerated the procedure well.
Gawai et al., 2022	Case report	Serious	8-year-old boy weighing 26.7 kg with KTS , right great toe hypertrophy along with soft-tissue swelling in the	Peripheral nerve block for peri-/postoperative pain relief General anesthesia: i.v. fentanyl 1 µg/kg, propofol 2 mg/kg, laryngeal mask airway	-	Complications	Postoperatively no motor block was observed. At discharge, sensations were preserved in the distribution of the femoral and sciatic nerve in the foot.

			lower abdomen and medial aspect of the right thigh undergoing osteotomy and debulking of the great toe.	(2.5), maintained with nitrous in oxygen and sevoflurane through a closed circuit US-guided and neuro-stimulation-aided sciatic nerve block was performed in the identified safe zone, 0.2% of 11-ml ropivacaine and 15 µg of clonidine were injected after eliciting plantar flexion at 0.4 mA. A saphenous nerve block was administered in the adductor canal in the mid-thigh area with 8 ml of 0.2% ropivacaine. IV paracetamol 500 mg was administered 30 min before extubation.			Plantar and dorsiflexion of the foot and movements of toes were normal.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Gawai, N. et al. Sciatic Nerve Hemangioma, a Challenge in Klippel-Trenaunay Syndrome for Perioperative Analgesia. J Med Ultrasound. 30. 233-234. 2022
- Horikiri, M. et al. Comparison of Emla cream and topical lidocaine tape for pain relief of V-beam laser treatment. J Plast Surg Hand Surg. 52. 94-96. 2018
- Imamura, M. et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. Pediatrics. 144. . 2019
- Javed, S. et al. Use of intercostal nerve block for chest wall pain in a patient with CLOVES syndrome. Pain Manag. 12. 681-685. 2022
- Liu, H. et al. Dabigatran etexilate is efficacious in consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. . . 2022
- Nguyen, J. T. et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. Pediatr Dermatol. 31. 556-60. 2014
- Yang, X. et al. Intralesional Lidocaine Anesthesia: A Novel Facilitated Anesthesia Technique for Ethanol Sclerotherapy of Venous Malformation. J Craniofac Surg. 28. 1405-1407. 2017

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Outcome **Aufwand für Arzt und Patienten** liegt die Kohortenstudie von Yang et al., 2017 vor, sowie der Fallbericht von Sen et al., 2023 vor. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Bei Yang et al., 2017 (100 eingeschlossenen Patienten im Alter zwischen 10 und 63 Jahren mit VM) zeigt sich, dass Lidocain Injektion im Rahmen der Ethanol-Sclerotherapie zu einer verkürzten Operationszeit führt (im Mittel 10 Minuten) und eine generelle Anästhesie nicht mehr notwendig ist. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen dokumentiert und Patienten müssen sich nicht von einer generellen Anästhesie erholen.
- Sen et al., 2023, 30-jährige Patientin mit CLOVES-Syndrom, berichtet von einem deutlich niedrigeren Opioidbedarfs nach Cryoneurolyse. Allerdings hat der Schmerz-lindernde Effekt bei der beschriebenen Patientin nur ca. vier Wochen angehalten.
- Die Kohortenstudie weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ und „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf, daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Aufwand für Arzt und Patienten als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 8: Narrative Summary of Findings PICO 4 Outcome "Aufwand für Patienten und Arzt"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Yang et al., 2017	Pro-spective cohort study July 2014 to April 2015	Serious (Missing confounding, outcome assessment)	n = 100 patients (56 females, 44 males; mean age = 24.8) with common sporadic VMs causing symptoms (located mainly head/neck and extremity).	Intra-lesional lidocaine anesthesia (ILA) during ethanol sclerotherapy: direct puncture (21-gauge needles), 2-6 injection sites, 0.25% lidocaine was injected (max. 100mg); volume of lidocaine injected was adjusted, according to the size of the lesion (median injected volume = 17.0 ml (10–40 mL)) per session).	<i>Cancelled due to ethical considerations</i>	Operative time	The mean operative time was just 10 minutes (5-10), much shorter than under general anesthesia.
Sen et al., 2023	Case report	Serious	30-year-old female, lymphangioma of the left axilla, chronic pain due to bilateral anterolateral chest wall ulcerations secondary to suspected CLOVES Syndrome , presented to the emergency room with severe acute bilateral anterior chest wall pain	Cryoneurolysis of the left eighth through tenth and right fourth through sixth intercostal nerves; corresponding to the areas of the patient's chest wall pain (two cycles of 106 seconds of freezing); patient was initially managed with an evolving multimodal pain regimen that included escalating opioid doses.	Pre-Post-Comparison	Consumption of Opioids	Pre: Opioid consumption 48 – 78.4 MME (Morphine Milligram Equivalents) Post Cryoneurolysis: Opioid consumption 0 MME Patient returned to the emergency department four weeks later with the return of severe chest wall pain.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Aufwand für Patienten und Arzt	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE* Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Sen, S. et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Intercostal Cryoneurolysis for Acute-on-Chronic Pain in CLOVES Syndrome. Cureus. 15. e34066. 2023
- Yang, X. et al. Intralesional Lidocaine Anesthesia: A Novel Facilitated Anesthesia Technique for Ethanol Sclerotherapy of Venous Malformation. J Craniofac Surg. 28. 1405-1407. 2017

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- **Zu dem Outcome Ästhetische Verbesserung liegt** der Fallbericht von Imamura et al., 2019 vor.
- In der aktuellen Recherche wurde nur dieser Einzelfallbericht für diese Outcome identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- In der Studie wird berichtet, dass die 11-jährige Patientin mit wachsender LM die Einnahme von Celecoxib nach mehreren Monaten eingestellt hat, „da sie mit Ihrer äußeren Erscheinung zufrieden war“.
- Da es sich bei der Evidenzgrundlage lediglich um einen Fallbericht handelt, werten wir auf Grund von potenziellem Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- Wegen mangelnder Präzision haben wir zwei Stufen abgewertet, da hier nur eine Patientin eingeschlossen wurde.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, mangelnder Präzision und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Ästhetische Verbesserung als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 9: Narrative Summary of Findings PICO 4 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Imamura et al., 2019	Case report	Serious	11-year-old girl (weight, 28 kg; height, 138 cm), growing cervical lymphatic malformation (LM) (since birth, located in the gap between the posterior pharynx, involvement of the internal carotid artery within the mass) causing deep dull local pain, snoring, and exacerbation of dysphagia.	Treatment was initiated by using celecoxib at 100 mg/day (3.5 mg/kg per day). Two weeks later dose was increased to 200 mg/day (7.0 mg/kg per day). Treatment was maintained for ten months. Discontinued treatment at 12 months but reinitiated 3 months later (100 mg/day (3.1 mg/kg per day), resp. 200 mg/day (5.8 mg/kg per day). After >17 months treatment again discontinued but 5 months later reinitiated at an initial dose of 200 mg/day.	Pre-Post-Comparison	Patient's satisfaction with appearance	The patient discontinued treatment on her own because she was satisfied with her physical appearance.

Overall GRADE appraisal *					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Very serious ₃	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Imamura, M. et al. Celecoxib as a Potential Treatment for Intractable Lymphatic Malformation. *Pediatrics*. 144. . 2019

* Since the included studies are observation studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

Foot notes:

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Very few patients included. Therefore, we downgraded two level.

PICO 5 Konservative Therapie

PICO 5 Konservative, nicht medikamentöse Therapie

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Conservative treatment (Compression stocking, Lymphatic drainage, Physiotherapy, Elastic Bandage)
Comparison: No conservative treatment, Head-to-head, Combination (KPE)
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Konservative, nicht medikamentöse Therapie** ergab sieben Studien. Hierbei handelt es sich um die Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 (enthält die Fallserien von Enjolras et al. (1997), Hein et al. (2002), Jung et al. (2010), Mazoyer et al. (2002) sowie Samuel and Spitz (1995)) sowie um die Einzelstudien Ali et al. 2022 (Retrospektive Kohortenstudie), Wieck et al. 2016 (Retrospektive Kohortenstudie), Yun et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie), Akbayrak et al. 2016 (Fallbericht), Fang et al. 2020 (Fallbericht), Santos et al. 2020 (Fallbericht) sowie Yahata et al. 2014 (Fallbericht). Zusätzlich wurde im Rahmen der Experten beigesteuerten Literatur die aktuelle randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 aufgenommen.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Die Endpunkte

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit

6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie

wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1 - Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes						
				1	2	3	4	5	6	7
Langbroek et al. 2018	Systematic review Enthält Case series von: - Enjolras et al. (1997) - Hein et al. (2002) - Jung et al. (2010) - Mazoyer et al. (2002) - Samuel and Spitz (1995)	Children (aged 4.7 to 13 years) with venous malformations or Klippel–Trenaunay syndrome (5 case series with n = 101), Vascular malformations located in the upper and lower extremities	Compression therapy		x	x				
Li et al. 2023	Randomized clinical trial	Patients with venous malformations on upper or lower extremities (n = 18)	Compression stockings class I vs. compression stockings class II	x		x	x			
Ali et al. 2022	Retrospective cohort study	Pediatric Lymphedema (n = 8)	Manual lymphatic drainage		x					
Wieck et al. 2016	Retrospective cohort study	Intramuscular venous malformations (n = 6)	Medical management (physical therapy, compression garments, braces, daily low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and low molecular heparin or a combination thereof)		x					
Yun et al. 2012	Retrospective cohort study	Venous malformation (n = 207)	Conserative treatment		x	x				
Akbayrak et al. 2016	Case report	Congenital Low-flow vascular malformation (11-year -old male) of the right and left chest	Complete decongestive physiotherapy (CDT + Sirolimus		x	x				x
Santos et al. 2020	Case report	Klippel-Trenaunay Syndrome (34-year-old male)	Physiotherapy, manual lymphatic drainage, elastic bandages, compression stocking	x	x					
Yahata et al. 2014	Case report	Parkes-Weber syndrome	Compression therapy with elastic bandages			x				

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Endpunkt: Lebensqualität

- Zum Endpunkt **Lebensqualität** liegt **eine randomisierte kontrollierte Studie mit 18 eingeschlossenen Patienten, eine retrospektive Kohortenstudie mit 8 eingeschlossenen Patient*innen sowie ein Fallbericht vor**. Da die randomisierte kontrollierte Studie die meisten Patienten im gesamten Evidenzkorpus einschließt, wurde die Qualität der Evidenz initial als HOCH (HIGH) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 untersucht 18 Patienten mit Venösen Malformationen in den oberen und unteren Extremitäten (durchschnittliches Alter 25.7 Jahre (9 – 62 Jahre)). Die erste Gruppe erhält Compression stockings class I (18-21 mmHg) für 4 Wochen und die zweite Gruppe erhält Compression stockings class II (23-32 mmHg) für 4 Wochen. Nach vier Therapiewochen fand ein Austausch der Kompressionsklassen statt, so dass alle Teilnehmer Kompressionsstrümpfe der Klasse I und II jeweils für insgesamt 4 Wochen trugen. Die retrospektive Kohortenstudie von Ali et al. 2022 untersucht 8 Patienten mit pädiatrischen Lymphedema (Median Alter 9.8 Jahre). Die Patienten wurden mit manueller lymphatischer Drainage behandelt (60 bis 120-Minütige Sitzungen an 3 – 5 Tagen pro Woche für insgesamt 4 – 6 Wochen). Santos et al. 2020 beschreibt den Fall eines 34-jährigen Mannes mit Klippel-Trenaunay Syndrom und schwerer Knie Arthropathie. Der Patient erhielt ein Physiotherapieprogramm zu Beginn zweimal wöchentlich im späteren Verlauf zweimal monatlich mit Kräftigungs- und Funktionsübungen zur Verbesserung des Bewegungsumfangs und der Gelenkstabilität in Kombination mit passiver manueller Mobilisierung. Außerdem wurde in den ersten Monaten eine wöchentliche manuelle Lymphdrainage durchgeführt, um das durch die venöse Stauung bedingte Phlebödem zu reduzieren und es wurden ihm elastische Bandagen und venotonische Medikamente verschrieben.
- **Insgesamt lässt sich in den Studien kein einheitlicher Effekt auf die Lebensqualität durch den Einsatz der konservativen Therapie berichten. Jedoch zeigt sich in keiner der Studien ein negativer Effekt.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* und für Systematische Reviews zusätzlich den Evidenztabellen entnommen werden.
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 zeigte **keinen signifikanten Unterschied im SF-12 Score** nach dem vierwöchigen Tragen der Kompressionsstrümpfe der Klasse I oder II im Vergleich zur Baseline. Zudem zeigte sich auch **zwischen den beiden Klassen der Kompressionstherapie kein Unterschied im SF-12 Score**.
- In der retrospektiven Kohortenstudie von Ali et al. 2022 **zeigte sich bei Patienten, die aufgrund des Lymphödems eine Gangstörung aufwiesen, eine verbesserte Mobilität, Belastbarkeit und Passform der Schuhe nach manueller Lymphdrainage**. Bei der Auswertung der COPM-Fragebögen zeigte sich eine **Verbesserung der Leistung bei täglichen Aktivitäten um durchschnittlich 30%**.
- Santos et al. 2020 beschreibt eine Verbesserung des Bewegungsumfangs des Patienten nach Physiotherapie, was ihm ermöglichte, mehrere Stunden lang zu stehen und ohne externe Hilfe (Krücken) zu gehen, was somit seine **Lebensqualität verbesserte**.

- Insgesamt zeigen die Observationsstudien eine Verbesserung der Lebensqualität, wohingegen in der randomisierten kontrollierten Studie kein signifikanter Effekt ersichtlich wurde. Wir haben jedoch auf eine Abwertung aufgrund von Heterogenität verzichtet, da aus unserer Sicht die inkonsistenten Effekte zwischen den Studien auf Unterschiede im Studientyp, der zugrundeliegenden Populationen und Interventionen und der Methoden der Outcome-Erfassung zurückzuführen sein könnten. Zudem diskutieren Li et al. 2023, dass eine plausible Erklärung für den fehlenden Effekt der Kompressionstherapie auf das Outcome Lebensqualität wäre, dass die Lebensqualität der Patienten zu Beginn der Studie nur geringfügig durch die Venenfehlbildungen beeinträchtigt war und dadurch kein signifikanter Effekt beobachtet wurde.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als niedrig bewertet. Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 weist ein geringes Bias-Risiko auf. In der retrospektiven Kohortenstudie von Ali et al. 2022 wurde ein Bias Risiko aufgrund von fehlender Adjustierung von Confoundern (Comparability) festgestellt. Der Fallbericht von Santos et al. ist aus methodischer Sicht aufgrund des Studientyps als qualitativ schwach einzustufen. Da die randomisierte Studie von Li et al. 2023 mit einem geringen Bias-Risiko in Summe die meisten Patienten des untersuchten Evidenzkorpus für das Outcome Lebensqualität einschließt, verzichten wir auf eine Abwertung aufgrund von Bias Risiko (*Siehe Tabelle 2*).
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da das untersuchte Patientenkollektiv klein ist (n = 27) und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt Lebensqualität ist für Heterogenität und Indirektheit keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität als MODERAT (MODERATE) ⊕⊕⊕⊖.

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 5 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Li et al. 2023	Randomized clinical trial	Not serious	Patients with venous malformations in the upper and lower limb (n = 18), mean age 25.7 (9 – 62 years).	Compression stockings class I ((18–21 mmHg) (flat-knitted medical compression stockings, mediven® 550 arm/leg, medi, Bayreuth, Germany) for 4 weeks.	Compression stockings class II (23–32 mmHg) (flat-knitted medical compression stockings, mediven® 550 arm/leg, medi, Bayreuth, Germany) for 4 weeks. Cross-over after 4 weeks of therapy.	Health-related quality of life (SF-12 questionnaire)	The results of the SF-12 questionnaire indicated that there were no significant differences either physically or mentally before and after wearing the compression stockings of class I or class II for four weeks (p = 0.14 and 0.08 in physical score; p = 0.76 and 0.76 in mental score) or between the two classes of compression therapy (p = 0.74 in physical score and p = 0.50 in mental score).
Ali et al. 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Pediatric lymphedema (n = 8) Median age 9.8 years.	Manual lymphatic drainage (60 to 120-minute sessions occurring 3-5 times per week for a total of 4-6 weeks).	Pre- Post -Comparison	Self perception of performance	Patients who presented with gait impairment due to lower extremity lymphedema had improved mobility, weight-bearing status, and better fit of shoes. The COPM questionnaire has been validated for its use in the pediatric population. When looking at validated COPM questionnaires for a more standard method to evaluate functional improvement, performance in daily tasks was found to improve by an average of 30%
Santos et al. 2020	Case report	Serious	34-year-old man with Klippel-Trenaunay and severe knee arthropathy.	Physiotherapy program, which consisted of attending a rehabilitation clinic, twice a week initially and then twice a month after the ninth month of treatment, where he performed strengthening and functional exercises to improve range of motion and joint stability, in combination with passive manual mobilization. In association, weekly manual lymphatic drainage was indicated during the initial	Pre- Post -Comparison	Quality of life	At 12 months of follow-up, significant improvement in his range of motion had been achieved, from 10 degrees in extension to 100 degrees in flexion, which allowed him to stand for several hours and walk without external assistance (crutches) and improved his quality of life.

				months to reduce phleboedema secondary to venous stasis and he was prescribed elastic bandages and venotonic medication.			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Not serious ¹	Not serious ²	Not serious	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Ali K, Dibbs RP, Dougherty C, Iacobas I, Maricevich RS. Treatment Outcomes of Manual Lymphatic Drainage in Pediatric Lymphedema. Ann Vasc Surg. 2022 Jan;78:263-271. doi: 10.1016/j.avsg.2021.06.021. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480978.
- Li Y, Mücke A, Rother U, Janka R, Uder M, Lang W, Heiss R. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. J Clin Med. 2023 Apr 6;12(7):2723. doi: 10.3390/jcm12072723. PMID: 37048806; PMCID: PMC10094853.
- Santos FR, Loson V, Coria A, Martínez H. Conservative management of knee arthropathy in a patient with Klippel Trenaunay syndrome. J Vasc Bras. 2020 May 20;19:e20200010. doi: 10.1590/1677-5449.200010. PMID: 34178075; PMCID: PMC8202177.

Footnotes:

* Since the randomized controlled trial included most of the patients, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ The overall bias potential (internal validity) for these studies is rated as 'not serious'. The randomized controlled trial by Li et al. 2023 has a low risk of bias. The retrospective cohort study by Ali et al. 2022 was found to have a bias risk due to lack of adjustment for confounders (comparability). From a methodological point of view, the case report by Santos et al. should be considered as weak a quality due to the study type. Because the randomized study by Li et al. 2023 with a low risk of bias in total includes most patients of for the outcome quality of life, we did not downgrade the quality of evidence.

² The observational studies showed an improvement in quality of life, whereas no significant difference was evident in the randomized controlled trial. However, we did not downgrade for heterogeneity as, in our view, the inconsistent effects between studies could be explained due to differences in study type, underlying interventions, and outcome assessment methods.

³ Few patients were included, therefore we downgraded the quality of evidence.

Endpunkt: Clinical improvement

- Zum Endpunkt **Clinical improvement** liegt die Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 vor, welche die Fallserien von Enjolras et al. (1997), Hein et al. (2002), Jung et al. (2010), Mazoyer et al. (2002) sowie von Samuel and Spitz (1995) enthält. Neben der Übersichtsarbeit liegen die Einzelstudien von Ali et al. 2022 (Retrospektive Kohortenstudie), Yun et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie), Wieck et al. 2017 (Retrospektive Kohortenstudie), Akbayrak et al. 2016 (Fallbericht) sowie Santos et al. 2020 (Fallbericht) vor. Da alle inkludierten Studien Observationsstudien sind, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG eingestuft und dann anhand von vorab festgelegten Kriterien herabgestuft.
- Die retrospektive Kohortenstudie von Ali et al. 2022 untersucht 8 Patienten mit pädiatrischen Lymphedema (Median Alter 9.8 Jahre). Die Patienten wurden mit manueller lymphatischer Drainage behandelt (60 bis 120-Minütige Sitzungen an 3 – 5 Tagen pro Woche für insgesamt 4 – 6 Wochen). Yun et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie) untersucht den natürlichen Verlauf von vaskulären Malformationen (71 % Venöse Malformationen, 29 % Venöse Malformationen in Kombination mit kapillaren oder lymphatischen Malformationen) und schließt hierfür 207 Patienten ein (Mittelwert bei Vorstellung 8 Jahre, Mittelwert Zeitpunkt Befragung nach Erstvorstellung 16 Jahre), die sich keiner invasiven Behandlung unterzogen haben. Wieck et al. 2017 (retrospektive Kohortenstudie) beschreibt sieben Patienten mit intramuskulären venösen Malformationen mit *Medical Management* (Physiotherapie, Kompressionskleidung, *Braces*, täglich niedrig dosiertes Aspirin, nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente und niedermolekulares Heparin oder eine Kombination davon). Die in der Übersichtsarbeit inkludierten Fallserien untersuchen den Einsatz von Kompressionstherapie (*Elastic garments*, *Compression stocking* sowie *Compression stocking* + Aspirin) auf Kinder im Alter von 4.7 bis 13 Jahren mit Venösen Malformationen in den oberen und unteren Extremitäten oder mit Klippel-Trenaunay Syndrom. Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines Patienten mit lympho-vaskulärer Malformation in der linken und rechten Brust. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6mg, 2/day) + *Complete decongestive physiotherapy (CDT)* behandelt. Die CDT umfasste Hautpflege, manuelle lymphatische Drainage, Anlegen von Niedrigdruckverbänden, Kompressionskleidung für den Thorax sowie speziellen Kompressionsstrümpfen für die Extremitäten. Santos et al. 2020 beschreibt den Fall eines 34-jährigen Mannes mit Klippel-Trenaunay Syndrom und schwerer Knie Arthropathie. Der Patient erhielt ein Physiotherapieprogramm zu Beginn zweimal wöchentlich im späteren Verlauf zweimal monatlich mit Kräftigungs- und Funktionsübungen zur Verbesserung des Bewegungsumfangs und der Gelenkstabilität in Kombination mit passiver manueller Mobilisierung. Außerdem wurde in den ersten Monaten eine wöchentliche manuelle Lymphdrainage durchgeführt, um das durch die venöse Stauung bedingte Phlebödem zu reduzieren und es wurden ihm elastische Bandagen und venotonische Medikamente verschrieben.
- **Insgesamt zeigt sich in den Studien und Fallbeschreibungen ein positiver Effekt auf die Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der konservativen Therapie.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* und für Systematische Reviews zusätzlich den Evidenztabelle entnommen werden.
- Ali et al. 2022 (Retrospektive Kohortenstudie) berichtet, dass drei Patienten nach Abschluss der konservativen Behandlung **schmerzfrei waren (Score 0)**.
- Wieck et al. 2017 (Retrospektive Kohortenstudie) gibt an, dass **bei allen Patienten (6 von 6) eine klinische Verbesserung** erreicht wurde.

- Yun et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie) berichteten, dass 25 (12 %) der Patienten angaben, dass sich ihre Symptome seit der Erstvorstellung verschlimmert hätten, und alle bis auf einen berichteten, dass sie sich "mäßig verschlimmert" hätten. Insgesamt gaben 66 (32 %) der 207 Patienten an, dass die VM "fortgeschritten" sei, aber keiner von ihnen hatte das Gefühl, dass er psychologische Hilfe bei der Bewältigung seiner VM benötigte.
- Die in der Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 eingeschlossenen Fallserien berichten eine **Verringerung der intravaskulären Gerinnung, eine Verbesserung der Symptome, eine Verringerung der Ödeme und Schwellungen sowie Schutz vor kleineren Verletzungen** durch den Einsatz der Kompressionstherapie.
- Der Fallbericht von Akbayrak et al. 2016 zeigte eine **Verbesserung des VAS-Scores** nach der Behandlung sowie **leichte Verbesserung hinsichtlich der Gelenkbewegungen**.
- Der Fallbericht von Santos et al. 2020 berichtete von einer **Verbesserung des Bewegungsumfang (von 10 Grad in Extension auf 100 Grad in Flexion)**, was dem Patienten ermöglichte, mehrere Stunden zu stehen und ohne externe Hilfe (Krücken) zu gehen.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet (*Siehe Tabelle 3*). Die Gesamtqualität der eingeschlossenen Artikel in der Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 wurde aufgrund des retrospektiven Studiendesigns der eingeschlossenen Studien, der Datenerhebungsmethoden und das Fehlen von Verblindung und Kontrollgruppen als niedrig eingestuft. Ali et al. 2022 und Wieck et al. 2017 weisen ein Bias Risiko aufgrund mangelnder Adjustierung von Confoundern auf. Yun et al. 2012 weist neben der fehlenden Adjustierung von Confoundern zusätzlich ein Bias Risiko in Hinblick auf die Outcomeerfassung auf (Selbstberichtete Outcomes). Die Fallberichte von Akbayrak et al. 2016 und Santos et al. 2020 sind aus methodischer Sicht aufgrund des zugrundeliegenden Studientyps als methodisch schwach einzustufen.
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für **den Endpunkt Clinical improvement** ist für Heterogenität und mangelnder Präzision keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Risk of bias und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 5 Outcome “Clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Ali et al. 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Pediatric lymphedema (n = 8) Median age 9.8 years.	Manual lymphatic drainage (60 to 120-minute sessions occurring 3-5 times per week for a total of 4-6 weeks).	Pre- Post - Comparison	Lymph-edema reduction	Patient #2 did not have a significant decrease in lymphedema, but she still had palpable softening in her soft tissues with decreased skin folds and improved truncal mobility. Three patients reported being pain free (score 0) at the completion of MLD.
Yun et al. 2012	Retrospective cohort study	Serious	Patients with congenital vascular malformations (n = 207), mean age at presentation was 8 years (0–53 years) and the mean interval between disease onset and the questionnaire survey was 16 years (2–73 years).	Conservative management (Patients who did not undergo invasive treatment, such as surgery, embolosclectomy, or endovenous thermal ablation therapy). Although 62 patients were given a compression garment to wear as part of their management, 65 % of them stopped wearing it.	Pre- Post - Comparison	Worsening of symptoms	In terms of symptom changes, 25 (12 %) of the patients answered that their symptoms had worsened since their initial presentation and all except one reported that they had become “moderately worse”. In total, “progression” of VM was reported by 66 (32 %) of the 207 patients, but none received or felt that they needed psychological aid for dealing with their VM. Univariate analysis of the risk factors of progression after conservative treatment showed that pain was the only factor significantly associated with aggravation. On multivariate analysis, a VM combined with CM or LM (OR 2.674, 95 % CI 1.292–5.525) was the only independent risk factor for progression after conservative treatment.
Wieck et al. 2017	Retrospective cohort study	Serious	Pediatric intramuscular venous malformations N = 6	Medical management (Medical management included physical therapy, compression garments, braces, daily low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and low molecular heparin or a combination thereof).	Pre- Post - Comparison	Resolution of symptoms	Clinical improvement in 6 of 6 patients (100%) was achieved. Six patients were treated with medical management alone, including the five patients who were asymptomatic. The sixth patient actually presented with muscle dysfunction but had a type IV lesion with involvement of the deep venous system that was not amenable to any procedural intervention. All of these patients remained asymptomatic and none required any procedural intervention.

Enjolras et al. 1997 (enthalt in Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018)	Case series	Serious ¹	Patients with widespread VM located in the upper or lower extremities (n = 27), mean age 7.4 (0 – 28)	Elastic garments	Pre-Post Comparison	Coagulopathy	15/17 patients decrease in coagulopathy. Additionally, the authors stated that compression garments resulted in more comfort, protected against minor trauma to the skin and confined swelling
Hein et al. 2003 (enthalt in Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018)	Case series	Serious ¹	Patients with intramuscular venous malformations (n = 25), mean age 13	Compression garments + Aspirin	Pre- Post Comparison	Clinical improvement	Improvement of the vascular malformation was observed in 24% (6/25) of the patients, while 4% (1/25) remained the same. Compression stockings generally did not worsen the vascular malformation or associated symptoms. However, treatment outcomes of the remaining eighteen patients were not reported.
Jung et al. 2010 (enthalt in Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018)	Case series	Serious ¹	Patients with KTS, lower extremities were primary affected (n = 26), mean age not specified	Compression garments	Pre- Post Comparison	Clinical improvement	Among the 26 patients, six patients were solely treated with compression garments. Improvement was seen in two out of six of these patients upon re-examination. Moreover, two out of six patients worsened upon receiving compression therapy while another two patients remained the same.
Mazoyer et al. 2002 (enthalt in Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018)	Case series	Serious ¹	Patients with VM located in skin and muscles (n = 24), age range not specified	Compression stocking	Pre-Post Comparison	Coagulopathy	Authors state that compression garments diminished blood stagnation (but no metrics were given) and thereby reduced intralesional coagulopathy.
Samuel and Spitz 1995 (enthalt in Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018)	Case series	Serious ¹	Patients with KTS (n = 47) involving the upper or lower extremity,	Compression therapy	Pre-Post Comparison	Comfort, swelling, skin protection	They stated that compression garments diminished oedema attributable to stagnation of lymphatic flow in 26 patients (i.e. 55% of the children) solely treated with compression therapy. Additionally, compression

Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018)			mean age 4.7 (0-6 Jahre)				stockings shielded against minor trauma and improved symptoms resulting from long-lasting venous disease. However, from the article it remains unclear what symptoms were improved and how the authors measured change in oedema and improvement in symptoms. Authors observed that compression stockings have the ability to protect the skin and limit swelling.
Akbayrak et al. 2016	Case report	Serious	Patients with Congenital lympho-vascular malformation on the left and right chest (11-year old male)	Sirolimus (1.6 mg, 2/day) + Complete decongestive physiotherapy (24 sessions, 3 sessions a week for 8 weeks). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises. Thoracic compression garment, special compression socks for the hand and arm regions separately were prescribed.	Pre- Post - Comparison	VAS Score, improvement in motion	Mild thump pressure created pitting on the involved hand (clinical phase 1 symptom), which is an indication of clinical improvement. Before and after treatment, and 1-year follow up data showed improvement in the VAS score (pretreatment-posttreatment-1 year follow up VAS scores: 8.1, 4.2, and 5.3 cm, respectively). Slight improvement was observed in elbow and wrist active and passive normal joint movements: Elbow flexion (pre – post – 1 year follow-up): 100° - 110° - 110° Elbow extension (pre – post – 1 year follow-up): 105° - 112° - 114° Wrist flexion (pre – post – 1 year follow-up): 75° - 82° - 85° Wrist extension (pre – post – 1 year follow-up): 50° - 60° - 65° Ulnar deviation (pre – post – 1 year follow-up): 30° - 32° - 35° Radial deviation (pre – post – 1 year follow-up): 20° - 20° - 20°
Santos et al. 2020	Case report	Serious	34-year-old man with Klippel-Trenaunay and severe knee arthropathy	Physiotherapy program, which consisted of attending a rehabilitation clinic, twice a week initially and then twice a month after the ninth month of treatment, where he performed strengthening and functional exercises to improve range of motion and joint	Pre- Post - Comparison	Leg diameter and improvement in motion	Once a satisfactory reduction in the diameter of the leg had been obtained, a 20-30 mmHg compression stocking was indicated. At 12 months of follow-up, significant improvement in his range of motion had been achieved, from 10 degrees in extension to 100 degrees in flexion, which allowed him to stand for several hours and walk without external assistance

				stability, in combination with passive manual mobilization. In association, weekly manual lymphatic drainage was indicated during the initial months to reduce phleboedema secondary to venous stasis and he was prescribed elastic bandages and venotonic medication.			(crutches) and improved his quality of life. Future follow-up will define whether a surgical approach is necessary or not.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical improvement	Serious ²	Not serious	Serious ³	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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. PMID: 27976563.
- Ali K, Dibbs RP, Dougherty C, Iacobas I, Maricevich RS. Treatment Outcomes of Manual Lymphatic Drainage in Pediatric Lymphedema. Ann Vasc Surg. 2022 Jan;78:263-271. doi: 10.1016/j.avsg.2021.06.021. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480978.
- 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 Feb;33(1):5-13. doi: 10.1177/0268355516684694. Epub 2016 Dec 19. PMID: 28429627.
 - Enjolras O, Ciabrin D, Mazoyer E, et al. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 219–225.
 - Hein KD, Mulliken JB, Kozakewich HPW, et al. Venous malformations of skeletal muscle. Plast Reconstr Surg 2002; 110: 1625–1635
 - Jung SM, Lee KB, Yun WS, et al. The clinical manifestations and outcomes in patients with Klippel–Trenaunay Syndrome: a single center study. Chirurgia 2010; 23: 103–106.
 - Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome. Clin Lab Haematol 2002; 24: 243–251.
 - Samuel M and Spitz L. Klippel–Trenaunay syndrome: clinical features, complications and management in children. Br J Surg 1995; 82: 757–761.
- Santos FR, Loson V, Coria A, Martínez H. Conservative management of knee arthropathy in a patient with Klippel Trenaunay syndrome. J Vasc Bras. 2020 May 20;19:e20200010. doi: 10.1590/1677-5449.200010. PMID: 34178075; PMCID: PMC8202177.
- Wieck MM, Nowicki D, Schall KA, Zeinati C, Howell LK, Anselmo DM. Management of pediatric intramuscular venous malformations. J Pediatr Surg. 2017 Apr;52(4):598-601. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.019. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27622586.
- Yun WS, Kim DI, Rho YN, Do YS, Park KB, Kim KH, Park HS, Kim YW, Park UJ, Kim N, Woo SY. Natural course of venous malformation after conservative treatment. Surg Today. 2012 Oct;42(10):950-5. doi: 10.1007/s00595-012-0185-x. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22535018.

Footnotes:

*** Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Assessment of the bias risk of the authors of the review was adopted.

² Downgrading due to risk of bias in all included studies. The overall quality of the included articles in the review was rated as low because of the retrospective study design of the included studies, the data collection methods, and the lack of blinding and control groups. **Ali et al. 2022 and Wieck et al. 2017 have a risk of bias due to lack of adjustment of confounders. Yun et al. 2012, in addition to lack of adjustment for confounders, also shows bias risk regarding outcome assessment (self-reported outcomes). The case reports by Akbayrak et al. 2016 and Santos et al. 2020 are methodologically weak due to the underlying study type.**

³ Downgrade due to indirectness, as no comparative studies, as defined in the PICO question, were available for the intervention/comparison group.

Zusammenfassende Studienbewertung je Endpunkt nach GRADE

Endpunkt: Volumenreduktion

- Zum Endpunkt **Volumenreduktion** liegt die Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 vor, welche die Fallserie von Mazoyer et al. (2002) für dieses Outcome auswertet. Neben der Übersichtsarbeit liegen die Einzelstudien von Li et al. 2023 (Randomisierte kontrollierte Studie), Ali et al. 2022 (Retrospektive Kohortenstudie), Yun et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie), Akbayrak et al. 2016 (Fallbericht) sowie Yahata et al. 2014 (Fallbericht) vor. Da die Observationsstudien die meisten Patienten im gesamten Evidenzkorpus einschließen, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG(LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 untersucht 18 Patienten mit Venösen Malformationen in den oberen und unteren Extremitäten (durchschnittliches Alter 25.7 Jahre (9 – 62 Jahre)). Die erste Gruppe erhält Compression stockings class I (18-21 mmHg) für 4 Wochen und die zweite Gruppe erhält Compression stockings class II (23-32 mmHg) für 4 Wochen. Nach vier Therapiewochen fand ein Austausch der Kompressionsklassen statt, so dass alle Teilnehmer Kompressionsstrümpfe der Klasse I und II jeweils für insgesamt 4 Wochen trugen. Die retrospektive Kohortenstudie von Ali et al. 2022 untersucht 8 Patienten mit pädiatrischen Lymphedema (Median Alter 9.8 Jahre). Die Patienten wurden mit manueller lymphatischer Drainage behandelt (60 bis 120-Minütige Sitzungen an 3 – 5 Tagen pro Woche für insgesamt 4 – 6 Wochen). Yun et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie) untersucht den natürlichen Verlauf von vaskulären Malformationen (71 % Venöse Malformationen, 29 % Venöse Malformationen in Kombination mit kapillaren oder lymphatischen Malformationen) und schließt hierfür 207 Patienten ein (Mittelwert bei Vorstellung 8 Jahre, Mittelwert Zeitpunkt Befragung nach Erstvorstellung 16 Jahre), die sich keiner invasiven Behandlung unterzogen haben. Die in der Übersichtsarbeit inkludierte Fallserie von Mazoyer et al. 2002 untersucht den Einsatz von Kompressionsstrümpfen bei 24 Kindern (Alter nicht näher definiert) mit Venösen Malformationen in der Haut und Muskeln. Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines Patienten mit lympho-vaskulärer Malformation in der linken und rechten Brust. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6mg, 2/day) in Kombination mit *Complete decongestive physiotherapy (CDT)* behandelt. Die CDT umfasste Hautpflege, manuelle lymphatische Drainage, Anlegen von Niedrigdruckverbänden, Kompressionskleidung für den Thorax sowie speziellen Kompressionsstrümpfen für die Extremitäten. Yahata et al. 2014 berichtet den Fall eines 23-jährigen Patienten mit Parkes-Weber Syndrome und linker trans-tibial Amputation, welcher mit Kompressionsstrümpfen behandelt wurde.
- **Insgesamt zeigt sich in den Studien und Fallbeschreibungen eine Volumenreduktion der Malformation bei der Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der konservativen Therapie.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* und für Systematische Reviews den Evidenztabelle entnommen werden.
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 fand im Vergleich zu den Baseline Messungen (ohne Kompressionsstrümpfe) in beiden Kompressionsklassen eine **signifikante Reduktion des Volumens der venösen Malformation im MRT**. Beim Vergleich der Kompressionsklassen I und II

zeigte die **Klasse II eine signifikant höhere Volumenreduktion (im Vergleich zur Baseline) als die Klasse I**. Die Messungen des Volumens der gesamten Extremität mittels Perometrie ergaben keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten.

- Die retrospektive Kohortenstudie von Ali et al. 2022 fand, dass sich der **durchschnittliche Umfang der Gliedmaßen nach der MLD Behandlung im Vergleich zu den Ausgangsmessungen verringerte** (8.2% in den unteren Extremitäten, 3.0% in den oberen Extremitäten und 7.4% in trunkalen Regionen). Insgesamt zeigten fünf von acht Patienten eine **Verringerung des Lymphödem-Volumens**.
- In der retrospektiven Kohortenstudie von Yun et al. 2012 nahm die Vaskuläre Malformation überproportional zum Wachstum zu, wobei sie **bei 15 Patienten zum Stillstand kam und bei 35 Patienten weiterwuchs**. Bei elf (22 %) der Patienten kam es zu einer Episode, die mit einer plötzlichen Vergrößerung der VM verbunden war, die bei zehn Patienten durch ein äußeres Trauma und bei einem Patienten durch die Menarche verursacht wurde. Bei den übrigen 38 (78 %) Patienten gab es keine spezifische Ursache für die Größenzunahme.
- Die in der systematischen Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 eingeschlossene Fallserie von Mazoyer et al. 2002 zeigte, dass sich die **Größe der venösen Malformationen** bei kontinuierlicher Verwendung von Kompressionsstrümpfen **verringerte**. Das genaue Ausmaß der Größenreduzierung und die Anzahl der Patienten, die eine Größenreduzierung erfuhren, wurden jedoch nicht berichtet.
- Der Fallbericht von Akbayrak et al. 2016 zeigte, dass sich nach der Behandlung und in der einjährigen Nachbeobachtung das **Volumen der betroffenen Extremität abnahm**.
- Yahata et al. 2014 (Fallbericht) berichtete, dass der maximale **Umfang des Stumpfes sich durch die Kompressionsbehandlung verringerte**.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet. Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 weist ein geringes Bias-Risiko auf. Die Gesamtqualität der eingeschlossenen Artikel in der Übersichtsarbeit von Langbroek et al. 2018 wurde aufgrund des retrospektiven Studiendesigns der eingeschlossenen Studien, der Datenerhebungsmethoden und das Fehlen von Verblindung und Kontrollgruppen als niedrig eingestuft. Ali et al. 2022 und Yun et al. 2012 weisen ein Bias Risiko aufgrund mangelnder Adjustierung von Confoundern auf. Yun et al. 2012 weist zudem zusätzlich ein Bias Risiko in Hinblick auf die Outcomeerfassung auf (Selbstberichtete Outcomes). Die Fallberichte von Akbayrak et al. 2016 und Yahata et al. 2014 sind aus methodischer Sicht aufgrund des zugrundeliegenden Studientyps als methodisch schwach einzustufen (*Siehe Tabelle 4*).
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für **den Endpunkt Volumenreduktion** ist für Heterogenität, Indirektheit und mangelnder Präzision keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Risk of bias bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊖.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 5 Outcome “Volumenreduktion”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Li et al.	Randomized clinical trial	Not serious	Patients with venous malformations in the upper and lower limb (n = 18), mean age 25.7 (9 – 62 years)	Compression stockings class I ((18–21 mmHg) (flat-knitted medical compression stockings, mediven® 550 arm/leg, medi, Bayreuth, Germany) for 4 weeks	Compression stockings class II (23–32 mmHg) (flat-knitted medical compression stockings, mediven® 550 arm/leg, medi, Bayreuth, Germany) for 4 weeks. Cross-over after 4 weeks of therapy	Size of mal-formation	In comparison with the baseline measurements (without compression stockings), both compression classes showed a significant reduction of the volume of the venous malformation in the MRI (both $p < 0.001$): MRI (median (minimal–maximal)) Baseline: 77.7 (2.8–394.6) Class I: 58.4 (2.5–343.1) Class II: 53.9 (2.4–371.5) By comparing compression classes I and II, class II showed a significantly higher volume reduction (related to baseline) than class I ($p = 0.04$): Reduction in volume in MRI, mean (SD) Class I: 16.4 (23.90) Class II: 23.7 (21.20) Measurements of the whole limb’s volume taken with perometry did not reveal a significant difference in comparison to baseline values ($p = 0.09$ and $p = 0.22$): Perometry, median (minimal–maximal) Baseline: 5804.5 (1467.0–10514.0) Class I: 5774.5 (1467.0–9348.0) Class II: 5733.5 (1521.0–10788.0)
Ali et al. 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Pediatric lymphedema (n = 8) Median age 9.8 years	Manual lymphatic drainage (60 to 120-minute sessions 120 occurring 3-5 times per week for a total of 4-6 weeks).	Pre- Post - Comparison	Lymphedema reduction	There was an average reduction in limb circumference measurements after MLD compared to baseline (pre-therapy) measurements. Average girth decreased by 8.2% in lower extremities, 3.0% in the upper extremities, and 7.4% in truncal regions after undergoing MLD. Overall, five out of eight patients demonstrated reduction in lymphedema volume, which was defined as a decrease in both weight and limb girth following decongestive therapy with MLD.

Yun et al. 2012	Retrospective cohort study	Serious	Patients with congenital vascular malformations (n = 207), mean age at presentation was 8 years (0–53 years) and the mean interval between disease onset and the questionnaire survey was 16 years (2–73 years).	Conservative management (Patients who did not undergo invasive treatment, such as surgery, embolosclectherapy, or endovenous thermal ablation therapy). Although 62 patients were given a compression garment to wear as part of their management, 65 % of them stopped wearing it.	Pre- Post - Comparison	Size of malformation	The VM increased in size greater than in proportion to growth in 50 (24 %) patients, stopping in 15 patients and progressing in 35 patients. Eleven (22 %) of the patients suffered an episode associated with sudden expansion of the VM, caused by external trauma in 10 and menarche in 1. However, there was no specific cause of the size increase in the other 38 (78 %) patients.
Mazoyer et al. 2002 (enthalt n in Übersich ts-arbeit von Langbroek et al. 2018)	Case series ¹	Serious	Patients with VM located in skin and muscles (n = 24), age range not specified	Compression stocking	Pre-Post Comparison	Size of malformation	The VMs decreased in size with continuous use of compression stockings. The precise amount of size reduction and the number of patients experiencing size reduction were not reported.
Akbayrak et al. 2016	Case report	Serious	Patients with Congenital lympho-vascular malformation on the left and right chest (11-year old male)	Sirolimus (1.6 mg, 2/day) + Complete decongestive physiotherapy (24 sessions, 3 sessions a week for 8 weeks). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises. Thoracic compression garment, special compression socks for the hand and arm regions separately were prescribed.	Pre- Post - Comparison	Volumetric measurement before and after treatment	Substantial reduction in the volume of the involved extremity following the treatment was observed. After the treatment and in one-year-follow up, the volume of the involved extremity decreased (pretreatment-posttreatment-1 year follow up volumes for left hand: 1,750-1,250-1,350 ml, respectively; for right hand 820-830-880 ml, respectively).

Yahata 2014	Case report	Serious	Patient with Parkes-Weber Syndrome with Left trans-tibial amputation (23-year old)	Elastic stocking treatment	Pre- Post - Comparison	Stump volume	At 4 months postoperatively, compression treatment using elastic bandages was started with soft dressing. The maximum girth of the stump was 29 cm at the start. After starting the daily compression treatment, the stump girth reduced rapidly, reaching 24 cm (ie, a total reduction of 5 cm was obtained within 1 month). Thereafter, the stump girth was maintained under daily compression treatment. At 6 months postoperatively patient neglected daily compression treatment of the stump. At 7 months postoperatively, the patient began to report dullness and numbness in the whole stump. Careful measurement indicated that the stump had increased in girth by 5 cm compared with that 1 month previously, and the patient was instructed to immediately resume compression treatment. A reduction of girth by 5 cm was obtained within 2 weeks after resumption of compression treatment. The symptoms of the stump (dullness, numbness, fullness and arterial pulsation) had also disappeared. The patient was able to wear the socket without any complaints and to walk well immediately.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion	Serious ²	Not serious	Not serious	Not serious	Nne
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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/turkjp.2016.02.013. PMID: 27976563.
- Ali K, Dibbs RP, Dougherty C, Iacobas I, Maricevich RS. Treatment Outcomes of Manual Lymphatic Drainage in Pediatric Lymphedema. Ann Vasc Surg. 2022 Jan;78:263-271. doi: 10.1016/j.avsg.2021.06.021. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480978.
- 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 Feb;33(1):5-13. doi: 10.1177/0268355516684694. Epub 2016 Dec 19. PMID: 28429627.
 - Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach–Merritt syndrome. Clin Lab Haematol 2002; 24: 243–251.

- Li Y, Mücke A, Rother U, Janka R, Uder M, Lang W, Heiss R. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. J Clin Med. 2023 Apr 6;12(7):2723. doi: 10.3390/jcm12072723. PMID: 37048806; PMCID: PMC10094853.
- Yun WS, Kim DI, Rho YN, Do YS, Park KB, Kim KH, Park HS, Kim YW, Park UJ, Kim N, Woo SY. Natural course of venous malformation after conservative treatment. Surg Today. 2012 Oct;42(10):950-5. doi: 10.1007/s00595-012-0185-x. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22535018.
- 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 Oct 21;2014:bcr2014206315. doi: 10.1136/bcr-2014-206315. PMID: 25336554; PMCID: PMC4208113.

Footnotes:

*** Since the observational studies included more patients in total, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Assessment of the risk of bias of the authors of the review was adopted.

² Downgrading due to risk of bias in the included observational studies. The overall quality of the included articles in the review was rated as low because of the retrospective study design of the included studies, the data collection methods, and the lack of blinding and control groups. **Ali et al. 2022 has risk of bias due to lack of adjustment of confounders. Yun et al. 2012, in addition to lack of adjustment for confounders, also shows bias risk regarding outcome assessment (self-reported outcomes). The case reports by Akbayrak et al. 2016 and Yahata et al. 2014 are methodologically weak due to the underlying study type.**

Zusammenfassende Studienbewertung je Endpunkt nach GRADE

Endpunkt: Nebenwirkungen

- Zum Endpunkt **Nebenwirkungen** liegt die Studie von Li et al. 2023 vor. Da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, wurde die Qualität der Evidenz initial als HOCH (HIGH) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die randomisierte kontrollierte Studie von Li et al. 2023 untersucht 18 Patienten mit Venösen Malformationen in den oberen und unteren Extremitäten (durchschnittliches Alter 25.7 Jahre (9 – 62 Jahre)). Die erste Gruppe erhält Compression stockings class I (18-21 mmHg) für 4 Wochen und die zweite Gruppe erhält Compression stockings class II (23-32 mmHg) für 4 Wochen. Nach vier Therapiewochen fand ein Austausch der Kompressionsklassen statt, so dass alle Teilnehmer*innen Kompressionsstrümpfe der Klasse I und II jeweils für insgesamt 4 Wochen trugen.
- **Während der gesamten Studie traten keine Nebenwirkungen auf** (weitere Details können *Tabelle 5* und bei Systematischen Reviews den Evidenztabelle entnommen werden).
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als niedrig bewertet (*siehe Tabelle 5*).
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da die Anzahl an eingeschlossenen Patienten in Summe niedrig ist (n = 18).
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für **den Endpunkt Nebenwirkungen** ist für Heterogenität und Indirektheit keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als MODERAT (MODERATE) ⊕⊕⊕⊖.

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 5 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Li et al.	Randomized clinical trial	Not serious	Patients with venous malformations in the upper and lower limb (n = 18), mean age 25.7 (9 – 62 years).	Compression stockings class I ((18–21 mmHg) (flat-knitted medical compression stockings, mediven® 550 arm/leg, medi, Bayreuth, Germany) for 4 weeks	Compression stockings class II (23–32 mmHg) (flat-knitted medical compression stockings, mediven® 550 arm/leg, medi, Bayreuth, Germany) for 4 weeks. Cross-over after 4 weeks of therapy	Adverse events	No study-related adverse events occurred during the entire study.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	None
GRADE Quality of Evidence*: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Li Y, Mücke A, Rother U, Janka R, Uder M, Lang W, Heiss R. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. J Clin Med. 2023 Apr 6;12(7):2723. doi: 10.3390/jcm12072723. PMID: 37048806; PMCID: PMC10094853.

Footnotes:

* Since the included study is a randomized controlled trial, the quality of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Downgrading one level due to the small number of patients included.

Zusammenfassende Studienbewertung je Endpunkt nach GRADE

Endpunkt: Ästhetische Verbesserung

- Zum Endpunkt **Ästhetische Verbesserung** liegen die Studien von Ali et al. 2022 (Retrospektive Kohortenstudie) und Akbayrak et al. 2016 (Fallbericht) vor. Da es sich bei den eingeschlossenen Studien um Observationsstudien handelt, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die retrospektive Kohortenstudie von Ali et al. 2022 untersucht 8 Patienten mit pädiatrischen Lymphedema (Median Alter 9.8 Jahre). Die Patienten wurden mit manueller lymphatischer Drainage behandelt (60 bis 120-Minütige Sitzungen an 3 – 5 Tagen pro Woche für insgesamt 4 – 6 Wochen). Akbayrak et al. 2016 berichtet den Fall eines Patienten mit lympho-vaskulärer Malformation in der linken und rechten Brust. Der Patient wurde mit Sirolimus (1.6mg, 2/day) + *Complete decongestive physiotherapy (CDT)* behandelt. Die CDT umfasste Hautpflege, manuelle lymphatische Drainage, Anlegen von Niedrigdruckverbänden, Kompressionskleidung für den Thorax sowie speziellen Kompressionsstrümpfen für die Extremitäten.
- **Insgesamt zeigt sich in der retrospektiven Kohortenstudie und Fallbeschreibung eine ästhetische Verbesserung bei der Mehrheit der untersuchten Population durch den Einsatz der konservativen Therapie.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 6* entnommen werden.
- **In der retrospektiven Kohortenstudie von Ali et al. 2022** zeigten sich bei den Patienten eine Verbesserung der Haut, wie z. B. ein geringeres Erythem und die Auflösung von Lymphbläschen.
- **Der Fallbericht von Akbayrak et al. 2016** zeigte eine Veränderung der Hautfarbe von einem blassen Rot in ein lebhaftes Rosa/Rot. Die großen Beulen mit krebsartigem Aussehen schrumpften, und die kleinen Beulen verschwanden. Die Sklerosen verschwanden, und die Haut wurde weich.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet Ali et al. weist ein Bias Risiko aufgrund mangelnder Adjustierung von Confoundern auf. Der Fallbericht von Akbayrak et al. 2016 ist aus methodischer Sicht aufgrund des zugrundeliegenden Studientyps als methodisch schwach einzustufen (*Siehe Tabelle 6*).
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da die Anzahl der eingeschlossenen Patienten insgesamt klein ist (n = 9).
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für **den Endpunkt Ästhetische Verbesserung** ist für Heterogenität keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Risk of bias, mangelnder Präzision und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Ästhetische Verbesserung als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Table 6: Narrative Summary of Findings PICO 5 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Ali et al. 2022	Retro-spective cohort study	Serious	Pediatric lymphedema (n = 8) Median age 9.8 years	Manual lymphatic drainage (60 to 120-minute sessions 120 occurring 3-5 times per week for a total of 4-6 weeks).	Pre- Post Comparison	Lymph-edema reduction	Additionally, patients had improved skin changes, such as reduced erythema and resolution of lymphatic vesicles, as described in CLT 2 documentation.
Akbayrak et al. 2016	Case report	Serious	Patients with Congenital lympho-vascular malformation on the left and right chest (11-year old male)	Sirolimus (1.6 mg, 2/day) + Complete decongestive physiotherapy (24 sessions, 3 sessions a week for 8 weeks). CDT included skin-care, manual lymphatic drainage, low-pressure bandage application, and exercises. Thoracic compression garment, special compression socks for the hand and arm regions separately were prescribed.	Pre- Post - Comparison	Volumetric measurement before and after treatment	The color of the skin was transformed from pale red to vivid pink/red. The large bumps with a cancerogenic-look shrunk, and the small bumps disappeared. The temperature of both extremities were normal. Scleroses disappeared, and the skin became soft.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische / kosmetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- 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. PMID: 27976563.
- Ali K, Dibbs RP, Dougherty C, Iacobas I, Maricevich RS. Treatment Outcomes of Manual Lymphatic Drainage in Pediatric Lymphedema. Ann Vasc Surg. 2022 Jan;78:263-271. doi: 10.1016/j.avsg.2021.06.021. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480978.

Footnotes:

* Since the included studies were observational, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Downgrading due to risk of bias in the included observational studies. Ali et al. 2022 has risk of bias due to lack of adjustment of confounders. The case report by Akbayrak et al. 2016 are methodologically weak due to the underlying study type.

² Downgrading due to indirectness, as no comparative studies, as defined in the PICO question, were available for the intervention/comparison group.

³ Downgrading due to the small number of patients included.

PICO 6 Wundbehandlung

PICO 6 VAL-Malformationen und Wundbehandlung

Population: Patienten mit VAL-Malformationen
Intervention: Wundbehandlung (Wundschließung, Skin care, Negative-pressure wound therapy, Larva, Debridement..)
Comparison: Keine spezifische Wundbehandlung (Pflaster, kein Wundzentrum) Wundmanagement vs kein Wundmanagement (Plasmatherapie/ Wundauflagen, Hautpflege)
Outcome: 1a) Zeit bis Wundverschluss, Volumen der Wunde 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Wundbehandlung** ergab fünf Studien. Hierbei handelt es sich um die Studien von Katz et al. 2012 (Retrospektive Kohortenstudie) sowie um die Fallberichte von Hayek et al. 2015, Hever et al. 2016, Shiokawa et al. 2021 und Ueda et al. 2016. Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe. Es wurden keine Übersichtsarbeiten oder randomisiert-kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

Tabelle 1 - Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes							
				1a	1	2	3	4	5	6	7
Katz 2012	Retrospective cohort study (n = 13)	Lymphangioma in children	Vacuum-assisted closure	x		x		x			
Hayek 2015	Case report	Stewart-Bluefarb syndrome	Heparan sulphate (Caciqliq20)	x		x					
Hever 2016	Case report	Arterio-venous malformation of right thigh	Wound debridement and wash out, negative pressure wound therapy, skin grafting			x			x		
Shiokawa 2021	Case report	Gorham-Stout disease	Negative-pressure Wound Therapy	x		x			x		
Ueda 2016	Case report	Arteriovenous malformations	bed rest, surgical debridement, continuous pressure support with elastic wrap and topical treatment	x							

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Endpunkt: Zeit bis Wundverschluss / Volumen der Wunde

- Zum Endpunkt **Zeit bis Wundverschluss / Volumen der Wunde** liegen insgesamt **vier Observationsstudien** vor. Da es sich bei den eingeschlossenen Studien um Beobachtungsstudien handelte, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- 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 Lymphangioma Resektion unterzogen. Hayek et al. 2015 (Case report) beschreibt die Anwendung von Heparan Sulphate (Caciqliq20) zur Behandlung von zwei Geschwüren eines 22-jährigen Mannes mit Stewart-Bluefarb syndrome. Shiokawa et al. 2021 (Case report) beschreibt die Anwendung von Negative pressure wound therapy zur Behandlung eines Geschwürs einer 18-

jährigen Patientin mit Gorham-Stout disease und Paraplegia. Ueda et al. 2014 (Case report) beschreibt die Behandlung einer 66-jährigen Patientin mit multiplen AVM und Bein Geschwür mittels Bettruhe, chirurgischem Débridement sowie kontinuierlicher Druckunterstützung mit elastischer Bandage.

- **Zusammengefasst resultieren alle untersuchten Verfahren in einem Wundverschluss bzw. tragen zu einer Verringerung des Volumens der Wunde bei.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Katz et al. 2012 berichtete von einer Wundschließung nach postoperativer Vacuum-assisted closure bei 6 von 13 Patienten (Mittelwert 15 Tage nach Eingriff).
- Hayek et al. 2012 berichtete eine vollständige Heilung beider Geschwüre in Woche 4.
- Shiokawa et al. beschrieb, dass am Tag 18 nach Behandlung das Geschwür granuliert und auf eine Größe von 2 x 2cm² geschrumpft war, sodass die Patientin entlassen werden konnte.
- Ueda et al. 2014 berichtete, dass das Geschwür 15 Monate nach Behandlung geheilt war. Somit zeigt sich zusammengefasst, dass die verschiedenen Methoden zur Wundbehandlung einen positiven Effekt auf die Wundheilung haben können.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet, da die Kohortenstudie von Katz et al. 2011 ein Bias Risiko in Hinblick auf die Domäne „Comparability“ aufweist. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab (*siehe Tabelle 2*).
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein ist (n = 16) und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für **den Endpunkt Zeit bis Wundverschluss / Volumen der Wunde** ist für Heterogenität keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, vorhandener Indirektheit und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Zeit bis Wundverschluss / Volumen der Wunde als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊕.

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 6 Outcome “Zeit bis Wundverschluss / Volumen der Wunde”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Katz et al., 2011	Retro-spective cohort study	Serious	13 children (August 2005 to April 2010), undergoing lymphangioma resection Anatomical locations: head and neck (n = 7), thorax and abdomen (n = 7), and lower extremity (n = 1) Mean age = 8 years (range, 34 days to 20 years)	Postoperative VAC therapy (mean duration = 19 days, mean operative VAC changes = 2.6) Some patients were kept in the hospital for VAC changes that were done in the operating room. Others were discharged home with their VAC in place and returned for changes as outpatients (based, in part, on the age of the patient and the location of the VAC device)	Pre-Post-Comparison	Wound closure	Operative closure of the wound (mean days after initial surgery = 15): n = 6, closure by secondary intention: n = 7
Hayek et al., 2015	Case report	Serious	22-year-old male recently diagnosed with Stewart-Bluefarb syndrome with non-traumatic ulcers over the left lower extremity at the level of the medial and lateral malleoli. The ulcers enlarged gradually to 3 × 2 cm over the medial malleolus and to 5 × 4 cm over the lateral malleolus	Heparan Sulphate (Caciqliq20) applied twice per week to both wounds for 5 minutes each and then covered with a clean moist gauze that was changed on a daily basis after cleaning the wound with soap and water	Pre-Post-Comparison	Wound healing	After two weeks, the ulcers started to epithelialize from the edges and both completely healed by week 4.
Shiokawa et al., 2021	Case report	Serious	18 year old female, Gorham-Stout disease and paraplegia (using a wheelchair) With sacral wound (pinhole-opened fistula surrounded by a 10-cm diameter subcutaneous pocket)	NPWT (following debridement) the initial negative pressure was set at a low level of pressure (–75mm Hg) to avoid the risk of hemorrhage or lymphorrhea. After confirming that there was no such leakage, the negative pressure was gradually increased to –125mm Hg. The dressing of a polyurethane form was changed every 2–3 days. Ambulatory conventional therapy	Pre-Post-Comparison	Wound closure	The ulcer was granulated and reduced to a size of 2 × 2 cm ² at day 18, at which point NPWT was terminated and the patient was discharged. The ulcer was eventually healed by ambulatory conventional therapy at 3 months after patient discharge.

Ueda et al. 2014	Case report	Serious	66-year-old woman with a leg ulcer due to multiple AVMs along the arteries supplying the left leg, involving the iliac artery and its branches that continue to the dorsal artery of the foot	The ulcer was managed conservatively with bed rest, surgical debridement, continuous pressure support with elastic wrap (L-Weave®, Nippon Sigmax, Tokyo Japan) and topical treatment.	Pre-Post-Comparison	Wound healing	After 15 months, the ulcer of her left leg healed, leaving pigmentation

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Zeit bis Wundverschluss / Vokumen der Wunde	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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 Apr;12(2):169-72.
- Katz MS, Finck CM, Schwartz MZ, Moront ML, Prasad R, Timmapuri SJ, Arthur LG. Vacuum-assisted closure in the treatment of extensive lymphangiomas in children. J Pediatr Surg. 2012 Feb;47(2):367-70.
- 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 Jan 11;9(1):e3303.
- 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 Apr;13(2):226-30.

Footnotes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Downgraded by one level due to lack of precision (few patients included)

Endpunkt: Clinical score / clinical improvement

- Zum Endpunkt **Clinical score / clinical improvement** liegen insgesamt **vier Observationsstudien vor**. Da es sich bei den eingeschlossenen Studien um Beobachtungsstudien handelte, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- 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 Lymphangioma Resektion unterzogen. Hayek et al. 2015 (Case report) beschreibt die Anwendung von Heparan Sulphate (Cacipliq20) zur Behandlung von zwei Geschwüren eines 22-jährigen Patienten mit Stewart-Bluefarb syndrome. Shiokawa et al. 2021 (Case report) beschreibt die Anwendung von Negative pressure wound therapy zur Behandlung eines Geschwürs einer 18-jährigen Patientin mit Gorham-Stout disease und Paraplegia. Hever et al. 2016 (Case report) untersucht die Behandlung einer Wunde nach Operation aufgrund einer Sepsis mittels Negative pressure wound therapy und Hauttransplantation bei einer 31-jährigen Patientin mit Arteriovenöser Malformation (AVM).
- **Zusammengefasst resultieren alle untersuchten Verfahren in einer klinischen Verbesserung.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Katz et al. 2012 berichtete, dass sich nach der Behandlung kein Rezidiv zeigte.
- Hayek et al. 2012 fand einen deutlichen Rückgang der Schmerzen und der Empfindlichkeit der beiden Geschwüre und berichtete ebenfalls, dass der Patient nach 3 Monaten wieder seinen täglichen Aktivitäten nachgehen konnte. Zudem zeigte sich kein Rezidiv.
- Hever et al. 2016 berichtete, dass die Wunden abheilten und die Patientin ihr ursprüngliches Aktivitätsniveau wiedererlangte.
- Shiokawa et al. 2021 berichtete, dass sich nach der Behandlung im Zeitraum der Nachbeobachtung kein Rezidiv zeigte.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet, da die Kohortenstudie von Katz et al. 2011 ein Bias Risiko in Hinblick auf die Domäne „Comparability“ aufweist. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab (*siehe Tabelle 3*).
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein ist (n = 16) und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt **Clinical score / clinical improvement** ist für Heterogenität keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, vorhandener Indirektheit und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score /clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 3 Narrative Summary of Findings PICO 6 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Katz et al., 2011	Retro-spective cohort study	Serious	13 children (August 2005 to April 2010), undergoing lymphangioma resection Anatomical locations: head and neck (n = 7), thorax and abdomen (n = 7), and lower extremity (n = 1) Mean age = 8 years (range, 34 days to 20 years).	Postoperative VAC therapy Some patients were kept in the hospital for VAC changes that were done in the operating room. Others were discharged home with their VAC in place and returned for changes as outpatients (based, in part, on the age of the patient and the location of the VAC device).	Pre-Post comparison	Recurrence of lymphangioma as at the site of surgical resection	To this point (mean follow up = 289 days, range = 21 to 1225 days), we have had no recurrences of lymphangiomas at the site of surgical resection, in comparison with the published recurrence rates of 10% to 33%.
Hayek et al., 2015	Case report	Serious	22-year-old male recently diagnosed with Stewart-Bluefarb syndrome.	Heparan Sulphate (Cacipliq20) applied twice per week to both wounds for 5 minutes each and then covered with a clean moist gauze that was changed on a daily basis after cleaning the wound with soap and water. After 4 weeks the patient was maintained on skin moisturiser and compression stockings.	Pre-Post-Comparison	Pain and tenderness Recurrence of ulcer	After the first application, there was a noticeable decrease in pain and tenderness of both ulcers. He showed no recurrence after 3 months of follow-up despite his return to his regular job and daily activities.
Hever et al., 2016	Case report	Serious	31-year-old woman with a history of a right thigh AVM with vascular and lymphatic components for which she had undergone multiple surgical procedures since childhood. Other significant medical history included Von Willebrand disease (VWD). Acute history of right thigh pain and swelling, rapidly progressed to sepsis, and she was	Aggressive wound debridement and wash out with fasciotomy of the thigh as a joint procedure. She underwent repeat wound debridement and wash out, with a new incision performed to explore the erythematous suprapubic inflammation. She continued to be treated with high-dose intravenous antibiotics, use of a negative pressure wound therapy system (NPWT) to minimise tissue oedema and prevent wound expansion and multiple returns to theatre for repeat debridement, wash out and dressing changes. Her condition gradually	Pre-Post-Comparison	Wound healing	With ongoing physiotherapy, she has returned to her baseline level of activity, as well as returning to work 7 months after initial presentation. Her wounds continue to heal well

			intubated, requiring inotropic support and renal replacement therapy for cardiovascular collapse.	improved, and she was stepped down to a surgical ward 3 weeks after admission with 48-hourly NPWT dressing changes. Nine weeks after initial presentation, she underwent skin grafting for wound closure as her wound cavities were too deep, and tissues too oedematous to close directly. She was discharged home after 10 weeks with ongoing NPWT in the community.			
Shiokawa et al., 2021	Case report	Serious	18 year old female, Gorham-Stout disease and paraplegia (using a wheelchair) With sacral wound (pinhole-opened fistula surrounded by a 10-cm diameter subcutaneous pocket)	NPWT (following debridement), the initial negative pressure was set at a low level of pressure (-75mm Hg) to avoid the risk of hemorrhage or lymphorrhea. After confirming that there was no such leakage, the negative pressure was gradually increased to -125mm Hg. The dressing of a polyurethane form was changed every 2-3 days. Ambulatory conventional therapy	Pre-Post-Comparison	Recurrence of ulcer	No recurrence over the 8-month follow-up period

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- 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 Apr;12(2):169-72.
- 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 Nov 1;2016:bcr2016216951.
- Katz MS, Finck CM, Schwartz MZ, Moront ML, Prasad R, Timmapuri SJ, Arthur LG. Vacuum-assisted closure in the treatment of extensive lymphangiomas in children. J Pediatr Surg. 2012 Feb;47(2):367-70.

- 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 Jan 11;9(1):e3303.

Footnotes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Downgraded by one level due to lack of precision (few patients included).

Endpunkt: Nebenwirkungen

- Zum Endpunkt **Nebenwirkungen** liegt insgesamt **eine retrospektive Kohortenstudie** vor. Da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine Beobachtungsstudie handelte, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- 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 Lymphangioma Resektion unterzogen.
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* und den Evidenztabelle (außer Einzelfallberichten) entnommen werden.
- Als Nebenwirkungen werden ein auslaufender Schwamm, eine Fehlfunktion der Maschine und eine Verstopfung des Schwamms beschrieben, welche jeweils einen Besuch in der Notaufnahme erforderlich machten. Bei zwei Patienten erfolgte eine Wundinfektion.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studie wird insgesamt als hoch bewertet, da die Kohortenstudie von Katz et al. 2011 ein Bias Risiko in Hinblick auf die Domäne „Comparability“ aufweist (*Siehe Tabelle 4*).
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein ist (n = 13) und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt **Nebenwirkungen** ist für Heterogenität keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, vorhandener Indirektheit und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Narrative Summary of Findings PICO 6 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Katz et al., 2011	Retro-spective cohort study	Serious	13 children (August 2005 to April 2010), undergoing lymphangioma resection Anatomical locations: head and neck (n = 7), thorax and abdomen (n = 7), and lower extremity (n = 1) Mean age = 8 years (range, 34 days to 20 years).	Postoperative VAC therapy Some patients were kept in the hospital for VAC changes that were done in the operating room. Others were discharged home with their VAC in place and returned for changes as outpatients (based, in part, on the age of the patient and the location of the VAC device).	Pre-Post-Comparison	Complications	Leaking sponge requiring emergency department (ED) visit (n = 1) Machine malfunction requiring ED visit: (n = 1) Sponge blockage requiring ED visit: (n = 1) Wound infection (n = 2).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Katz MS, Finck CM, Schwartz MZ, Moront ML, Prasad R, Timmapuri SJ, Arthur LG. Vacuum-assisted closure in the treatment of extensive lymphangiomas in children. J Pediatr Surg. 2012 Feb;47(2):367-70.

Footnotes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Downgraded by one level due to lack of precision (few patients included).

Endpunkt: Gesundheitsökonomische Aspekte

- Zum Endpunkt **Gesundheitsökonomische Aspekte** liegen insgesamt **drei Fallberichte vor**. Da es sich bei den eingeschlossenen Studien um Beobachtungsstudien handelte, wurde die Qualität der Evidenz initial als NIEDRIG (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Hever et al. 2016 untersucht die Behandlung einer Wunde nach Operation aufgrund einer Sepsis mittels Negative pressure wound therapy und Hauttransplantation bei einer 31-jährigen Frau mit AVM. Shiokawa et al. 2021 beschreibt die Anwendung von Negative pressure wound therapy zur Behandlung eines Geschwürs einer 18-jährigen Patientin mit Gorham-Stout disease und Paraplegia. Hayek et al. 2015 beschreibt die Anwendung von Heparan Sulphate (Cacipliq20) zur Behandlung von zwei Geschwüren eines 22-jährigen Patienten mit Stewart-Bluefarb syndrome.
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* entnommen werden.
- **Die Studien von Hever et al. 2016 und Shiokawa et al. 2021 berichten die Länge des stationären Aufenthalts.**
- Hever et al. 2016 berichtet, dass die Patientin nach 10 Wochen mit fortlaufender Negative pressure wound therapy entlassen werden konnte.
- Shiokawa et al. 2021 berichtet, dass die Negative pressure wound therapy am Tag 18 beendet und der Patient entlassen wurde.
- **Die Studien von Hever et al. 2016 und Hayek et al. 2015 berichten die Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit.**
- Hever et al. 2016 beschreibt eine Rückkehr der Patientin in die Erwerbstätigkeit 7 Monate nach Erstvorstellung.
- Hayek et al. 2015 berichtet, dass der Patient nach 3 Monaten wieder in die Erwerbstätigkeit zurückkehren konnte.
- Das Verzerrungspotential (interne Validität) für diese Studien wird insgesamt als hoch bewertet, da in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien und Fallberichte identifiziert wurden. Daher werten wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe ab (*siehe Tabelle 5*).
- Es erfolgte eine Abwertung um eine Stufe aufgrund von Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien, wie in der PICO-Frage definiert, vorliegen.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision, da das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein ist (n = 3) und somit die Aussagekraft eingeschränkt ist.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte für den Endpunkt **Gesundheitsökonomische Aspekte** ist für Heterogenität keine Abwertung erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, vorhandener Indirektheit und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Gesundheitsökonomische Aspekte als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Narrative Summary of Findings PICO 6 Outcome “Gesundheitsökonomische Aspekte”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Hayek et al., 2015	Case report	Serious	22-year-old male recently diagnosed with Stewart-Bluefarb syndrome	Heparan Sulphate (Caciqliq20) applied twice per week to both wounds for 5 minutes each and then covered with a clean moist gauze that was changed on a daily basis after cleaning the wound with soap and water. After 4 weeks the patient was maintained on skin moisturiser and compression stockings.	Pre-Post-Comparison	Returning to work	He showed no recurrence after 3 months of follow-up despite his return to his regular job and daily activities.
Hever et al., 2016	Case report	Serious	31-year-old woman with a history of a right thigh AVM with vascular and lymphatic components for which she had undergone multiple surgical procedures since childhood. Other significant medical history included Von Willebrand disease (VWD). Acute history of right thigh pain and swelling, rapidly progressed to sepsis, and she was intubated, requiring inotropic support and renal replacement therapy for cardiovascular collapse.	Aggressive wound debridement and wash out with fasciotomy of the thigh as a joint procedure. She underwent repeat wound debridement and wash out, with a new incision performed to explore the erythematous suprapubic inflammation. She continued to be treated with high-dose intravenous antibiotics, use of a negative pressure wound therapy system (NPWT) to minimise tissue oedema and prevent wound expansion and multiple returns to theatre for repeat debridement, wash out and dressing changes. Her condition gradually improved, and she was stepped down to a surgical ward 3 weeks after admission with 48-hourly NPWT dressing changes. Nine weeks after initial presentation, she underwent skin grafting for wound closure as her wound cavities were too deep, and tissues too oedematous to close directly. She was discharged home after 10 weeks with ongoing NPWT in the community.	Pre-Post-Comparison	Discharge from hospital, Returning to work	She was discharged home after 10 weeks with ongoing NPWT in the community. With ongoing physiotherapy, she has returned to her baseline level of activity, as well as returning to work 7 months after initial presentation.
Shiokawa et al., 2021	Case report	Serious	18-year-old female, Gorham-Stout disease and paraplegia (using a wheelchair). With sacral wound (pinhole-opened fistula surrounded by a 10-cm diameter subcutaneous pocket).	NPWT (following debridement) the initial negative pressure was set at a low level of pressure (–75mm Hg) to avoid the risk of hemorrhage or lymphorrhea. After confirming that there was no such leakage, the negative pressure was gradually increased to –125mm Hg. The dressing of a polyurethane form was changed every 2–3 days. Ambulatory conventional therapy.	Pre-Post-Comparison	Discharge from hospital	At day 18 NPWT was terminated and the patient was discharged.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Gesundheitsökonomische Aspekte	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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 Apr;12(2):169-72.
- 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 Nov 1;2016:bcr2016216951.
- 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 Jan 11;9(1):e3303.

Footnotes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was grades as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case reports, case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

³ Downgraded by one level due to lack of precision (few patients included)

PICO 7 Sklerotherapie / Elektrosklerotherapie / Embolisation

PICO 7 Sclerotherapie / Elektrosklerotherapie / Embolisation

Population: Patienten mit VAL-Malformationen
Intervention: Electrosclerotherapy (interventionell) oder Embolisation
Comparison: - Sclerotherapy - No therapy (einarmig)
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung

Sklerotherapie

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Sklerotherapie** ergab 7 Systematische Reviews (SRs). Es handelt sich um die SRs von Cao et al. 2023, De Maria et al. 2020, Fernandes et al. 2022, Finitis et al. 2021, Gao et al. 2018, Patel et al. 2019 und Sun et al. 2020. Zudem wurden im Rahmen der systematischen Recherche die drei randomisierten kontrollierten Studien (RCT) von Helal et al. 2020, Wang et al. 2016 und Yamaki et al. 2008 identifiziert und für die Bewertung herangezogen.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Der Cochrane Review von Patel et al. 2019 sollte medikamentöse und chirurgische Intervention zur Reduktion bzw. der Behandlung von orbitalen Lymphangiomen in Kindern und jungen Erwachsenen untersuchen. Entsprechend dem Protokoll sollten RCTs eingeschlossen werden, die mindestens zwei der folgenden Interventionen untersuchten: Sildenafil Therapie; Sirolimus Therapie; Sklerotherapie; Operation (partielle oder komplette Resektion). Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diese Kriterien erfüllt.

Die Endpunkte

1-Lebensqualität

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit

6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie

7 - Ästhetische Verbesserung

wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes						
				1	2	3	4	5	6	7
Cao, J. et al. (2023)	Systematisches Review (7 Kohortenstudien, 547 Patienten)	Venöse Malformationen (Kinder und Erwachsene)	Sklerotherapie Vergleich verschiedener Sklerosanten - Bleomycin vs. Polidocanol - Bleomycin vs. Pingyangmycin - Bleomycin vs. Sodium morrhuate - Bleomycin vs. Sodium tetradecyl sulfate - Bleomycin vs. ethanol - Ethanol vs. Pingyangmycin - Ethanol vs. Sodium morrhuate - Ethanol vs. polidocanol - Ethanol vs. sodium tetradecyl sulfate - Polidocanol vs. Pingyangmycin - Polidocanol vs. Sodium morrhuate - Polidocanol vs. sodium tetradecyl sulfate - Pingyangmycin vs. sodium morrhuate - Pingyangmycin vs. sodium tetradecyl sulfate - Sodium morrhuate vs. sodium tetradecyl sulfate		x		x			
De Maria, L. et al. 2020	Systematisches Review und Meta-Analyse (18 retrospektive)	Lymphatische Malformationen des Kopfes und Nackens (Kinder und Erwachsene)	Sklerotherapie Vorher- Nachher Vergleich verschiedener Sklerosanten - Ethanolamine - OK-432		x		x			

	Kohortenstudien, 7 Fallserien, n = 726)		- Pingyangmicin - Doxycycline - Bleomycin										
Fernandes, S. et al. (2022)	Systematisches Review (48 Kohortenstudien, Fallserien, n = 886 Patienten)	Lymphatische Malformationen (Kinder)	Sklerotherapie Vorher- Nachher Vergleich verschiedener Sklerosanten - OK-432 - Bleomycin - Doxycycline - Ethibloc - Pinyangmycin		x		x						
Finitsis, S. et al. (2021)	Systematischer Review (28 Retrospektive Kohortenstudien, 2 prospektive Kohortenstudien, 1 Fall-Kontroll Studie, 1 randomisiert kontrollierte Studie, n = 1121)	Venolymphatische Malformationen von Kopf und Nacken Head and neck (Kinder und Erwachsene)	Sklerotherapie Vorher- Nachher Vergleich verschiedener Sklerosanten Bleomycin Pingyangmycin			x	x						
Gao, Z. et al. 2018	Systematisches Review und Meta-Analyse (19 RCTs, n = 1514)	Hemangiomas und vaskuläre Malformationen (Kinder und Erwachsene)	- Sklerotherapie mittels Polidocanol vs. andere konventielle Therapien - Sklerotherapie mittels Polidocanol vs. Pingyangmycin - Kombinationstherapie von Polidocanol + andere konventionelle Therapien vs. andere konventionelle Therapien - Kombinationstherapie von Polidocanol + pingyangmycin vs. Pingyangmycin allein - Kombinationstherapie von Polidocanol + Hemoclip vs. Hemoclip alone			x	x						
Sun, L.M. et al. (2020)	Systematisches Review und Meta-Analyse (10 Fallserien und Fallbericht), n = 448	Venöse Malformationen (Kinder und Erwachsene)	Sklerotherapie Vorher- Nachher Vergleich verschiedener Sklerosanten - Ethanol - Polidocanol		x								

Helal, H.A. et al. 2020	RCT (n = 30)	Venöse Malformationen (Kopf und Nacken)	Flüssigsklerotherapie mit Bleomycin vs. Schaumsklerotherapie mit Bleomycin			x	x			
Wang, X. et al. 2016	RCT (n = 41)	Venöse Malformationen (Kopf und Nacken)	Radiofrequency Ablation + wasserfreie Ethanol Sklerotherapie vs. wasserfreie Sklerotherapie allein			x	x			
Yamaki et al. 2008	RCT (n = 89)	Venöse extratrunkuläre Malformationen	Ultraschallgesteuerte Schaumsklerotherapie mit Polidocanol oder Ethanol vs. Ultraschallgesteuerte Flüssigsklerotherapie mit Polidocanol oder Ethanol				x			

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Clinical score / clinical improvement

Zu dem Outcome **Clinical score / clinical improvement** liegen die systematischen Reviews (SR) von Cao et al. 2023, Fernandes et al. 2022, De Maria et al. 2020 sowie Sun et al. 2020 vor. Cao et al. 2023 schließt sieben Kohortenstudien mit insgesamt 547 Patienten ein, Fernandes et al. 2022 48 Kohortenstudien und Fallserien mit insgesamt 886 Patienten, De Maria et al. 2020 18 retrospektive Kohortenstudien und 7 Fallserien mit insgesamt 726 Patienten und Sun et al. 10 Fallserien und Fallberichte mit insgesamt 448 Patienten ein. Es liegen keine bzw. nur minimale Überschneidungen in den Patientenkollektiven der Übersichtsarbeiten vor. Da alle Übersichtsarbeiten Observationsstudien auswerten wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in allen Übersichtsarbeiten von einer klinischen Verbesserung durch den Einsatz von Sklerotherapie berichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.

Venöse Malformationen:

- Cao et al. 2023 (SR) untersuchen Kinder und Erwachsene mit venösen Malformationen (n = 547), welche mit Sklerotherapie behandelt wurden und analysiert im Rahmen einer Netzwerk Meta-Analyse die Wirksamkeit von verschiedenen Sklerosanten (Bleomycin, Polidocanol, Pingyangmycin, Sodium morrhuate, Sodium tetradecyl sulfate und Ethanol). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das Outcome Response in vier Vergleichen: Bleomycin vs. ethanol: OR 0.11 (95% CI 0.04 – 0.32), Ethanol vs. polidocanol: OR 2.47 (95% CI 1.11 – 5.5), Ethanol vs. sodium tetradecyl sulfate: OR 96.92 (95% CI 3.48 – 2697.54), Polidocanol vs. sodium tetradecyl sulfate: OR 39.29 (95% CI 1.28 – 1202.54). Die SUCRA-Plots zeigten, dass Ethanol 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%). In Hinblick auf das Outcome „Complete response“ zeigte sich in keinem Vergleich ein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Sklerosanten. Die SUCRA-Plots zeigten, dass Pingyangmycin die besten Ergebnisse erzielte (72,4 %), gefolgt von Sodium morrhuate (63 %), Polidocanol (60,1 %), Ethanol (55,1 %), Bleomycin (43,6 %) und sodium tetradecyl sulfate (5,8 %).
- Sun et al. 2020 (SR) untersuchen Kinder und Erwachsene mit venösen Malformationen (n = 448), welche sich einer Behandlung mit Sklerotherapie (Ethanol oder Polidocanol) unterzogen und untersuchen das Outcome „Response“ nach der Behandlung. Die Response Rate bei Patienten mit Ethanol Sklerosierung betrug 85 % (95 % CI 79 % bis 92 %) und die vollständige Response Rate betrug 27% (95% CI 9 to 46%). Die Response Rate bei Patienten mit Polidocanol Sklerosierung betrug 77 % (95 % CI 63 % bis 94 %) und die vollständige Response Rate betrug 52% (95% CI 31% bis 88%).

Lymphatische Malformationen:

- Fernandes et al. 2022 untersucht Kinder mit lymphatischen Malformationen (n = 886), welche mit Sklerotherapie behandelt wurden und vergleicht verschiedene Sklerosanten (OK-432, Bleomycin, Doxycycline, Ethibloc, Pinyangmycin). Am wirksamsten (>50 % Symptommrückgang) 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 Raten aufwiesen. Bei lymphatischen Fehlbildungen im Kopf- und Halsbereich wurde Doxycyclin als Sklerosierungsmittel am häufigsten (5 Studien) und bei den meisten Patienten (n = 52) untersucht, gefolgt von Bleomycin und OK-432. Bleomycin erzielte mit 91 % der Patienten die meisten positiven klinischen Ergebnisse (>50 % Symptommrückgang), 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.

- De Maria et al. untersucht Kinder und Erwachsene mit lymphatischen Malformationen des Kopfes und Nackens (n=726), welche mittels Sklerotherapie behandelt wurden (Ethanolamine, OK-432, Pingyangmicin, Doxycycline, Bleomycin) und vergleicht die verschiedenen Sklerosanten in Hinblick auf die Outcomes „vollständige Heilung“ sowie „partielle Heilung“. Die Gesamtrate der vollständigen Heilung nach Sklerotherapie mit einem beliebigen Sklerosanten betrug 50,5 % (95 % CI 36,6 - 64,3). Bei makrozystischen Läsionen lag die Heilungsrate bei 53,1 %, während die Heilungsrate bei mikrozystischen Läsionen 35,1 % und bei gemischten Läsionen 31,1 % betrug. In Hinblick auf die Sklerosanten hatte Doxycyclin im Vergleich zu allen anderen Wirkstoffen die höchste Heilungsrate (62,4 %), während Pingyangmycin die niedrigste Heilungsrate (27,8 %) aufwies. Die Gesamtrate der partiellen Heilung betrug 30,7 % (95 % CI, 22,2 %-39,3 %). Die Rate der partiellen Heilung 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.
- Die Autoren der Übersichtsarbeiten geben ein hohes Bias-Risiko der inkludierten Einzelstudien an. Daher werten wir aufgrund von Risk of Bias um eine Stufe herab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnder Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score / clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊕.

Tabelle 2: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Clinical score / Clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Cao, J. et al. (2023)	Systematic review and network meta-analysis (7 Cohort studies)	Not serious	Patients with venous malformations (Children and adults), n = 547, age range 3 months to 75 years	Sclerotherapy - Bleomycin vs. Polidocanol - Bleomycin vs. Pingyangmycin - Bleomycin vs. Sodium morrhuate - Bleomycin vs. Sodium tetradecyl sulfate - Bleomycin vs. ethanol - Ethanol vs. Pingyangmycin - Ethanol vs. Sodium morrhuate - Ethanol vs. polidocanol - Ethanol vs. sodium tetradecyl sulfate - Polidocanol vs. Pingyangmycin - Polidocanol vs. Sodium morrhuate - Polidocanol vs. sodium tetradecyl sulfate - Pingyangmycin vs. sodium morrhuate - Pingyangmycin vs. sodium tetradecyl sulfate - Sodium morrhuate vs. sodium tetradecyl sulfate	Comparison of different sclerosants	Response, Complete response (follow- up range 3 to 127 months)	Response Significant differences were observed in four comparisons: Bleomycin vs. ethanol: OR 0.11 (95% CI 0.04 – 0.32) (direct comparison) Ethanol vs. polidocanol: OR 2.47 (95% CI 1.11 – 5.5) (direct comparison) Ethanol vs. sodium tetradecyl sulfate: OR 96.92 (95% CI 3.48 – 2697.54) Polidocanol vs. sodium tetradecyl sulfate: OR 39.29 (95% CI 1.28 – 1202.54) No statistically significant differences were found in the other comparisons: Bleomycin vs. Polidocanol: OR 0.28 (95% CI 0.07 – 1.04) Bleomycin vs. Pingyangmycin: OR 0.15 (95% CI 0.01 – 3.84) Bleomycin vs. Sodium morrhuate: OR 0.55 (0.01 – 20.07) Bleomycin vs. Sodium tetradecyl sulfate: OR 10.82 (0.46 – 252.79) (direct comparison) Ethanol vs. Pingyangmycin: OR 1.37 (95% CI 0.07 – 28.76) (direct comparison) Ethanol vs. Sodium morrhuate: OR 4.90 (95% CI 0.16 – 153.06) Polidocanol vs. Pingyangmycin: OR 0.55 (95% CI 0.02 – 12.52) (direct comparison) Polidocanol vs. Sodium morrhuate: OR 1.99 (95% CI 0.06 – 66.12) Pingyangmycin vs. sodium morrhuate: OR 3.59 (95% CI 0.72 – 17.78) (direct comparison) Pingyangmycin vs. sodium tetradecyl sulfate: OR 70.88 (95% CI 0.78 – 6443.43) Sodium morrhuate vs. sodium tetradecyl sulfate: OR 19.76 (95% CI 0.16 – 2367.07) The SUCRA plots showed that ethanol had the best results (87.7%), followed by pingyangmycin (76.7%) polidocanol (59.6%), Sodium morrhuate (41.9%), bleomycin (29.3%) and sodium tetradecyl sulfate (4.8%) Complete response All comparisons were nonsignificant statistically owing to the small sample

							size and wide 95% CIs: Bleomycin vs. Ethanol: OR 2.37 (95% CI 0.05 – 114.93) (direct comparison) Bleomycin vs. Polidocanol: OR 3.03 (95% CI 0.03 – 308.67) Bleomycin vs. Pingyangmycin: OR 6.93 (95% CI 0.02 – 2256.79) Bleomycin vs. Sodium morrhuate: OR 4.59 (95% CI 0.00 – 4647.81) (direct comparison) Bleomycin vs. Sodium tetradecyl sulfate: OR 0.01 (95% CI 0.00 – 1.79) Ethanol vs. Polidocanol: OR 1.28 (95% CI 0.10 – 15.80) (direct comparison) Ethanol vs. Pingyangmycin: OR 2.92 (95% CI 0.04 – 213.48) (direct comparison) Ethanol vs. Sodium morrhuate: OR 1.93 (95% CI 0.01 – 595.82) Ethanol vs. Sodium tetradecyl sulfate: OR 0.00 (95% CI 0.00 – 2.83) Polidocanol vs. Pingyangmycin: OR 2.29 (95% CI 0.03 – 174.04) (direct comparison) Polidocanol vs. Sodium morrhuate: OR 1.52 (95% CI 0.00 – 481.07) Polidocanol vs. Sodium tetradecyl sulfate: OR 0.00 (95% CI 0.00 – 3.59) Pingyangmycin vs. Sodium morrhuate: OR 0.66 (95% CI 0.01 – 29.53) (direct comparison) Pingyangmycin vs. Sodium tetradecyl sulfate: OR 0.00 (95% CI 0.00 – 3.61) Sodium morrhuate vs. Sodium tetradecyl sulfate: OR 0.00 (95% CI 0.00 – 13.27) The SUCRA plots showed that pingyangmycin had the best results (72.4%), followed by Sodium morrhuate (63%), polidocanol (60.1%), ethanol (55.1%), bleomycin (43.6%) and sodium tetradecyl sulfate (5.8%).
Fernandes, S. et al. (2022)	Systematic review (48 Cohort studies and case series)	Serious (endpoint assessment)	Patients with lymphatic malformations (Children), n = 886	Sclerotherapy • OK-432 • Bleomycin • Doxycycline • Ethibloc • Pingyangmycin	Pre-Post comparison	Response	The most efficacious (>50% symptom resolution) was bleomycin (92%) compared with OK-432 (75%) and doxycycline (86%) while doxycycline observed the highest rates of complete resolution (63%). Ethibloc and pingyangmycin were studied in greater than 50 patients as well. The rates of clinical success (>50% improvement) for ethibloc and pingyangmycin were 91% and 98% with rates of complete resolution of 52% and 22%. All other sclerosants were studied in fewer than 25 patients. Macrocytic lesions were observed to consistently respond to common sclerotherapy agents (overall complete or good response = 88.6%) whereas mixed lesions (70.8%) and microcystic lesions (33.9%) had poorer response

							rates. Within head and neck lymphatic malformations, doxycycline as a sclerosant agent was studied the most (5 studies) and in the most patients (n = 52) followed by bleomycin and OK-432. Bleomycin again had the greatest number of patients with favorable clinical outcomes (>50% symptom resolution) with 91% of patients while doxycycline and OK-432 saw improvement at rates of 85% and 67% respectively. The sclerosant with the highest rate of complete resolution was doxycycline at 61% followed by bleomycin and OK-432.
De Maria, L. et al. 2020	Systematic review and meta-analysis (18 retrospective cohort studies, 7 case series)	Serious	Patients with lymphatic malformations of the head and neck (Children and adults), n = 726, mean age 10.2 years	Sclerotherapy - Ethanolamine - OK-432 - Pingyangmicin - Doxycycline - Bleomycin Mean number of treatment sessions was 2.7	Comparison of different sclerosants	Complete cure, partial cure (mean follow up 22.6 months)	The overall rate of complete cure of any pathologic type of LM after sclerotherapy with any agent was 50.5% (95% CI 36.6 - 64.3). Macrocystic lesions had a cure rate of 53.1% compared with cure rates of 35.1% for microcystic lesions and 31.1% for mixed lesions. Regarding the agents, doxycycline had the highest cure rate (62.4%) compared with all other agents, whereas pingyangmycin had the lowest cure rate (27.8%): Complete cure rate Ethanolamine: 0.614 (95% CI 0.238, 0.989), 2 studies, p vs. doxycycline: .08747 OK-432: 0.486 (95% CI 0.238, 0.724), 10 studies, p vs. doxycycline: 0.1615 Pingyamicin: 0.278 (95% CI 0.018, 0.538), 4 studies, p vs. doxycycline: 0.0154 Doxycycline: 0.624 (95% CI 0.496, 0.751), 4 studies (Reference) Bleomycin: 0.314 (95% CI 0.049, 0.579), 5 studies, p vs. doxycycline: 0.0001 Partial cure was reported in 232 of 692 patients; hence, the overall rate of partial cure was 30.7% (95% CI, 22.2%-39.3%). Partial cure rates ranged from 15.5% for macrocystic malformations to 39.9% for microcystic malformations and 59.6% for mixed lesions. With respect to the agents, rates ranged from 19.6% with ethanolamine to 49.2% with bleomycin. Partial cure rate Ethanolamine: 19.6 (0.0-42.1), 2 studies, p vs. doxycycline: 0.4033 OK-432: 31.4 (17.2-45.6), 10 studies, p vs. doxycycline: 0.4972

							Pingyamicin: 39.5 (24.6- 54.4), 4 studies, p vs. doxycycline 0.3660 Doxycycline: 34.6 (13.9-55.3), 4 studies (reference) Bleomycin: 49.2 (24.8-73.6), 5 studies, p vs. doxycycline 0.8129
Sun, L.M. et al. (2020)	Systematic review and meta-analysis (10 case series and case reports)	Serious	Patients with venous malformations (Children and adults), 448 patients	Sclerotherapy - Ethanol - Polidocanol	Pre-Post-Comparison	Response	<u>Ethanol treatment</u> <u>Response</u> Response after absolute ethanol treatment was reported in 7 studies (331 patients) and was achieved in 278 patients (83.99%). The response rate reported in the absolute ethanol ranged from 70% to 95% and the pooled rate was 85% (95% CI 79% to 92%) I² = 69%. <u>Complete response</u> Complete response was reported in 6 studies (300 patients) and was achieved in 93 patients (31%). The reported complete response rate ranged from 5% to 68% and the pooled rate was 27% (95% CI 9 to 46%) I² = 95%. The heterogeneity was considered as high. <u>Polidocanol treatment</u> <u>Response</u> Response after polidocanol treatment was reported in 4 studies (117 patients) and was achieved in 83 patients (70.94%). The response rate ranged from 44% to 90% and the pooled rate was 77% (95% CI 63% to 94%), I² = 79%. <u>Complete response</u> Complete response was reported in 3 studies (76 patients) and was achieved in 43 patients (56.58%). The complete response rate ranged from 21% to 76% and the pooled rate was 52% (95% CI 31% to 88%) I² = 79%. The heterogeneity was considered as high.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- 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 Jan;11(1):210-218.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.08.004. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36179784.
- 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 May;57(5):888-896. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.056. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35151497.
- 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 Mar;15(1):4-17. doi: 10.5469/neuroint.2019.00213. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31940716; PMCID: PMC7105094.
- Sun LM, Ni XD, Yuan SM. The Efficacy of Absolute Ethanol and Polidocanol in the Treatment of Venous Malformations. J Craniofac Surg. 2020 May/Jun;31(3):e272-e275. doi: 10.1097/SCS.00000000000006268. PMID: 32068725.

Included primary studies can be found in the Appendix.

Foot notes:

Risk of bias assessment of the authors of the systematic review as adopted and is presented here.

* **Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ **The authors of the systematic reviews rated the included studies as having a high risk of bias. Therefore, we decided to downgrade the quality of evidence because of risk of bias.**

² **No direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.**

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Volumenreduktion der Malformation

- Zu dem Outcome **Volumenreduktion der Malformation** liegen die systematischen Reviews von Finitzis et al. 2021 und Gao et al. 2018 vor. Das systematische Review von Finitzis et al. 2021 schließt 28 retrospektive Kohortenstudien, 2 prospektive Kohortenstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie und ein RCT ein (n = 1121 Patienten). Das systematische Review und Meta-Analyse von Gao et al. 2018 schließt 19 RCTs mit insgesamt 1514 Patienten ein. Es liegen keine bzw. nur minimale Überschneidungen in den Patientenkollektiven der Übersichtsarbeiten vor. Zudem liegen die drei Einzelstudien (RCTs) von Helal et al. 2020 (n = 30 Patienten), Wang et al. 2016 (n = 41 Patienten) und Yamaki et al. 2008 (n = 89 Patienten) vor. Da die RCTs in Summe die meisten Patienten für den Evidenzkorpus einschließen, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in den Übersichtsarbeiten und Einzelstudien von einer Volumenreduktion der Malformation durch den Einsatz von Sklerotherapie berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.
- Finitzis et al. 2021 (SR) untersuchen 1121 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit venolymphatischen Malformationen des Kopfs und Nackens, welche mit Sklerotherapie (Bleomycin oder Pingyangmycin) behandelt wurden und berichten den Effekt der beiden Sklerosanten auf das Outcome „Lesion size“ nach Therapie. Die Bleomycin/Pingyangmycin-Sklerotherapie führte bei 96,3 % (95 % CI 94,1 %- 98,5 %) der Patienten zu einer subjektiven oder objektiven Verkleinerung der Läsion.
- Gao et al. 2018 (SR) untersuchen 1514 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit Hemangiomen oder vaskulären Malformationen. Die Autoren analysieren den Effekt von Sklerotherapie mittels Polidocanol im Vergleich zu anderen konventiellen Therapien (Pingyangmycin, Ethanol, Prednisone, Kombinationstherapie von Polidocanol und andere konventionellen Therapien im Vergleich zu alleiniger Anwendung anderer konventionelle Therapien) auf das Outcome „Reduced scale of lesions“. Es zeigte sich eine statistisch signifikant größere Reduktion der Läsionen durch den Einsatz von Polidocanol im Vergleich zu anderen konventionellen Therapien. Jedoch zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Polidocanol und Pingyangmycin. Zudem zeigte die Kombinationstherapie von Polidocanol mit anderer konventioneller Behandlung ein besseres Ansprechen als die Behandlung mit diesen Medikamenten allein.
- Helal et al. 2020 (Einzelstudie) untersuchen 30 Patienten mit venösen Malformationen (Kopf und Nacken) und vergleichen Schaumsklerotherapie mit Bleomycin vs. Flüssigsklerotherapie mit Bleomycin. Es zeigte sich eine Verkleinerung der Malformation um mehr als 90 % der ursprünglichen Größe bei 13 Patienten in Gruppe A (Schaum) und bei 10 Patienten in Gruppe B (Flüssigkeit) (86,7 % bzw. 66,7 %), was einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellt (P = 0,001). Bei keinem der Patienten aus beiden Gruppen zeigte sich eine minimale oder gar keine Verkleinerung der Läsion im Vergleich zur Ausgangsgröße.

- Yamaki et al. 2008 (Einzelstudie) untersuchen Patienten mit venösen Malformationen des Kopfes und Nackens (n = 89) und vergleichen ultraschallgesteuerte Schaumsklerotherapie mit Polidocanol oder Ethanolamite Oleate im Vergleich zur ultraschallgesteuerten Flüssigsklerotherapie mit Polidocanol oder Ethanolamite Oleate. Es zeigte sich, dass der Anteil der venösen Malformationen mit vollständigem Verschwinden oder nur teilweiser Rekanalisation bei den mit ultraschallgesteuerten Schaumsklerotherapie behandelten Patienten signifikant höher (P .002) lag im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Flüssigsklerosierung.
- Wang et al. 2016 untersuchen Patienten mit venösen Malformationen des Kopfes und Nackens und vergleichen die Kombination von Sklerotherapie mit wassergelöstem Ethanol und Radiofrequenztherapie im Vergleich zur alleinigen Sklerotherapie mit wassergelöstem Ethanol. Es zeigte sich, dass die Rate der Effektivität (Schrumpfen des Tumors um 51 – 100%) in der Kombinationstherapie signifikant höher lag im Vergleich zur Kontrollgruppe (p < 0.05).
- Die Autoren der Übersichtsarbeiten geben ein hohes Bias-Risiko der inkludierten Einzelstudien an. Zudem wurde in den Einzelstudien ein unklares Bias Risiko in Hinblick auf die Randomisierungsmethode, die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung sowie die Methoden der Verblindung festgestellt. Daher werten wir aufgrund von Risk of Bias um eine Stufe herab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die in der PICO-Frage definierte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnder Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als NIEDRIG (LOW) ⊕⊕⊖⊖.

Tabelle 3: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Finitsis, S. et al. (2021)	Systematic review (28 retrospective cohort studies, 2 prospective, 1 Case-control study, 1 RCT)	Serious #	Patients with venolymphatic malformations of the head and neck (children and adults), n = 1121, mean patient age was 14.4 years (range – 9 days– 72 years)	Sclerotherapy with Bleomycin (n = 562) or Pingyangmycin (n = 559) The mean number of sclerotherapy sessions per patient was 3.36 (range – 1–9). The mean concentration of bleomycin/pingyangmycin used was 1.6 mg/ml (range – 0.5–4 mg/ml). The maximum dose administered per session ranged from 0.2 to 1 mg/kg. The total maximum dose administered ranged from 0.033 to 6 mg/kg with a mean of 20.5 mg (min. = 1 mg, max. = 96.5 mg).	Pre-Post Comparison	Lesion size (mean duration of follow-up from the last treatment was 17 months (range – 1 month to 7 years))	Bleomycin/pingyangmycin sclerotherapy achieved subjective or objective lesion size reduction in 96.3% (95% CI 94.1%– 98.5%) of patients.
Gao, Z. et al. 2018	Systematic review and meta-analysis (19 RCTs)	Serious #	Patients with Hemangioma or vascular malformations (children and adults), n = 1514	• Polidocanol vs. other treatments • Polidocanol vs. intralesional pingyangmycin • Polidocanol + any other conventional treatment vs. other conventional treatments	Other conventional treatments (Pingyangmycin, Ethanol, Prednisone), combination therapy	Reduced scale of lesions (follow-up range 3 – 24 months)	Statistically significant differences were observed between polidocanol and all of the drugs when used independently: Polidocanol vs. other treatments (n = 13). Polidocanol 445 / 482, Other treatments 411/474, OR 1.83 (95% CI 1.19 to 2.81), p = 0.006, I² = 47%. No statistically significant differences were observed between polidocanol and pingyangmycin: Polidocanol vs. intralesional pingyangmycin (n = 10 studies).

				• Polidocanol + pingyangmycin vs. pingyangmycin • Polidocanol + Hemoclip vs. Hemoclip			Polidocanol 329/364, Pingyangmycin 309/356, OR 1.41 (95% CI 0.88 – 2.25), $p = 0.16$, $I^2 = 33\%$. Combination therapy of polidocanol with any other conventional treatments ($p = .0001$), pingyangmycin ($p = .005$), or hemoclip ($p = .008$) elicited a better response compared to treatment with these drugs independently. Polidocanol + any other conventional treatment vs. other conventional treatments ($n = 6$). Polidocanol + any other conventional treatment 269/278, other conventional treatment 239 / 274, OR 4.36 (2.06 to 9.24) $p = 0.0001$, $I^2 = 0\%$. Polidocanol + pingyangmycin vs. pingyangmycin ($n = 4$ studies) Polidocanol + pingyangmycin 215/222, pingyangmycin 195/217, OR 3.45 (95% CI 1.44 – 8.26) $p = 0.005$, $I^2 = 0\%$ Polidocanol + Hemoclip vs. Hemoclip ($n = 2$ studies) Polidocanol + Hemoclip 54/56, Hemoclip 44/57, OR 7.98 (95% CI 1.71 – 37.30), $p = 0.008$, $I^2 = 0\%$.
Helal et al. 2020	RCT	Serious	Patients with venous malformations of the head and neck ($n = 30$, mean age 12.7 +/- 17.4 years, age range 2 -24) Group A (foam) $n = 15$, Group B (liquid) $n = 15$	Foam sclerotherapy (by re-suspending bleomycin solution in 25% human serum albumin (HSA) to reduce surface tension enough to create relatively stable foam), number of injection sessions ranged from 1 to 4, mean 1.7 sessions, , the average dose was 2–7 mg per session according to the size of the lesion .	Liquid sclerotherapy (Bleomycin powder (15 mg) was reconstituted by the second author with 7.5 mL of normal saline (dilution 2 mg/mL) or in 15 ml saline (dilution 1 mg/mL)), number of	Reduction of the lesion (follow-up period mean 7.3 months, range 6 – 10 months).	MRI demonstrated reduction of the venous space by more than 90% of the initial size in 13 patients in Group A (foam) and 10 patients in Group B (liquid) (86.7% and 66.7%, respectively), which indicates a significant difference between both groups ($P = 0.001$). Venous space showed considerable reduction in 2 patients in Group A and 5 patients in Group B (13.3% and 33.3%, respectively), and this also indicates a significant difference between both groups ($P = 0.002$). None of the patients treated in both groups showed minimal or no reduction of the lesion compared to the initial size.

					injection sessions ranged from 1 to 6, mean 3.3 sessions, average dose 4–13 mg per session.		
Wang et al. 2016	RCT	Serious	Patients with venous malformations of the head and neck (n = 41, age range of 5-61 years)	Anhydrous ethanol injection + RF group (treatment group) (n = 19)	Pure anhydrous ethanol injection group (n = 22), maximum dose for one injection was not over 1 ml/kg	Tumor shrank (8 weeks after last treatment)	The results of MRI examinations were compared before treatment and 8 weeks after the last treatment to obtain the final efficacy. It was found that the effective rate of the treatment group was significantly better than the control group (P<0.05). Superior (tumor shrank by 76 – 100%) Treatment: 13 Control: 8 Good (tumor shrank by 51-75%) Treatment: 5 Control: 10 Moderate (tumor shrank by 26-50%) Treatment: 1 Control: 4 Poor (tumor shrank by 0-25%) Treatment: 0 Control: 0 Effective rate % (Superior or good tumor shrank) Treatment: 94,7% Control: 81.8% p <0.05
Yamaki et al. 2008	RCT	Serious	Patients with venous malformations	Ultrasoundguided foam sclerotherapy (UGFS) (1% Polidocanol or 10%	Ultrasound-guided liquid sclerotherapy	Malformation shrank	No residual venous space in 45% of patients with UGFS group and 25% with UGLS group.

			(n = 89, head and neck region, upper extremity, and lower extremity region (51%, 19%, and 14%, respectively, age range, mean age of 14.5 years).	ethanolamine oleate) (n = 49), mean use of POL 1.4 ml (range 0.5 – 7.0 ml), mean use of EO 1.7 ml (range 0.5 – 6.0 ml), 63% of patients had only one session, 37% required sequential staged treatments, 2% required more than five sessions In general, POL was injected predominantly into smaller, superficial lesions, whereas EO was used for large, deeper lesions (n = 40).	(UGLS) (1% Polidocanol or 10% ethanolamine oleate), mean use of POL 3.4 ml (range 0.5 – 7.0 ml), mean use of EO 3.8 ml (range 0.5 – 10.0ml), 58% of patients had only one session, 42% required multiple sessions, 2.5% required greater than five sessions	(6 months follow-up)	45% of the patients with UGFS group and 15% of the patients with UGLS group showed partial recanalization. The proportion of VMs with total disappearance and partial recanalization was significantly higher in patients treated with UGFS group (P .002). On the contrary, 10% of the patients treated with UGFS showed total recanalization 6 months after last session. Similarly, in UGLS group, 30% of the patients demonstrated complete recanalization and returned at the same size. Eight percent of patients treated with UGLS showed total recanalization and became worse after treatment.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

Systematic review:

- Finitis S, Faiz K, Linton J, Shankar JJS. Bleomycin for Head and Neck Venolymphatic Malformations: A Systematic Review. Can J Neurol Sci. 2021 May;48(3):365-371. doi: 10.1017/cjn.2020.178. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32799947.
- 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 Jan;31(1). doi: 10.1111/dth.12568. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29082587.

Included primary studies of the systematic reviews can be found in the Appendix.

Individual studies:

- 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 Aesthet Surg. 2020 Jan;73(1):90-97. doi: 10.1016/j.bjps.2019.05.034. Epub 2019 May 22. PMID: 31201109.
- Wang X, Meng J, Zhang J, Wu R, Gu J, Shao C, Han K. Curative effects of RF combined with DSA-guided ethanol sclerotherapy in venous malformations. Exp Ther Med. 2016 Dec;12(6):3670-3674. doi: 10.3892/etm.2016.3804. Epub 2016 Oct 13. PMID: 28105097; PMCID: PMC5228420.
- 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 Mar;47(3):578-84. doi: 10.1016/j.jvs.2007.11.026. PMID: 18295109.

Foot notes:

Risk of bias assessment of the authors of the systematic review as adopted and is presented here.

*** Since the randomized controlled trials included most of the patients for the outcome of interest, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Finitis et al. 2021 stated that the included studies have as high risk of bias. Gao et al. 2018 also stated that quality of the included trials was relatively low. In addition, we found an unclear risk of bias in the individual RCT regarding randomization method, allocation concealment as well as blinding methods. Therefore, we decided to downgrade the quality of evidence because of risk of bias.

² No direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die systematischen Reviews von Cao et al. 2023, Fernandes et al. 2022, De Maria et al. 2020, Finitis et al. 2021 und Gao et al. 2018 vor. Cao et al. 2023 schließt sieben Kohortenstudien mit insgesamt 547 Patienten ein. Fernandes et al. 2022 untersucht 48 Kohortenstudien und Fallserien mit insgesamt 886 Patienten. De Maria et al. 2020 inkludiert 18 retrospektive Kohortenstudien und 7 Fallserien mit insgesamt 726 Patienten. Das systematische Review von Finitis et al. 2021 schließt 28 retrospektive Kohortenstudien, 2 prospektive Kohortenstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie und ein RCT ein (n = 1121 Patienten). Das systematische Review und Meta-Analyse von Gao et al. 2018 schließt 19 RCTs mit insgesamt 1514 Patienten ein. Zudem liegen die drei Einzelstudien (RCTs) von Helal et al. 2020 (n = 30 Patienten), Wang et al. 2016 (n = 41 Patienten) und Yamaki et al. 2008 (n = 89 Patienten) vor. Da die meisten Übersichtsarbeiten Observationsstudien auswerten und die Mehrheit des analysierten Patientenkollektivs für dieses Outcome daher aus Observationsstudien stammt, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.

Venöse Malformationen

- Cao et al. 2023 untersucht Kinder und Erwachsene mit venösen Malformationen (n = 547), welche mit Sklerotherapie behandelt wurden und analysiert im Rahmen einer Netzwerk Meta-Analyse die Wirksamkeit von verschiedenen Sklerosanten (Bleomycin, Polidocanol, Pingyangmycin, Sodium morrhuate, Sodium tetradecyl sulfate und Ethanol). Die meisten schwerwiegenden Komplikationen traten in der Ethanolgruppe und nur selten in den anderen Gruppen 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.
- Helal et al. 2020 (Einzelstudie) untersuchen 30 Patienten mit venösen Malformationen (Kopf und Nacken) und vergleichen Schaumsklerotherapie mit Bleomycin (Gruppe A) vs. Flüssigsklerotherapie mit Bleomycin (Gruppe B). In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Nur in einem Fall in Gruppe B kam es nach der Injektion zu einer Schleimhautulzeration an der Unterlippe, die konservativ behandelt wurde.
- Yamaki et al. 2008 (Einzelstudie) untersuchen Patienten mit venösen Malformationen des Kopfes und Nackens (n = 89) und vergleichen ultraschallgesteuerte Schaumsklerotherapie mit Polidocanol oder Ethanolamite Oleate im Vergleich zur ultraschallgesteuerten Flüssigsklerotherapie mit Polidocanol oder Ethanolamite Oleate. In beiden Gruppen traten keine schwerwiegenden Komplikationen im Zusammenhang mit der Sklerotherapie auf.

- Wang et al. 2016 (Einzelstudie) untersuchen Patienten mit venösen Malformationen des Kopfes und Nackens und vergleichen die Kombination von Sklerotherapie mit wassergelöstem Ethanol und Radiofrequenztherapie im Vergleich zur alleinigen Sklerotherapie mit wassergelöstem Ethanol. Nach der Behandlung traten nur leichtere Komplikationen auf. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Komplikationen waren statistisch nicht signifikant ($P > 0,05$).

Lymphatische Malformationen

- Fernandes et al. 2022 untersucht Kinder mit lymphatischen Malformationen ($n = 886$), welche mit Sklerotherapie behandelt wurden und vergleicht verschiedene Sklerosanten (OK-432, Bleomycin, Doxycycline, Ethibloc, Pinyangmycin). 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.
- De Maria et al. untersucht Kinder und Erwachsene mit lymphatischen Malformationen des Kopfes und Nackens ($n = 726$), welche mittels Sklerotherapie behandelt wurden (Ethanolamine, OK-432, Pinyangmycin, Doxycycline, Bleomycin) und vergleicht die verschiedenen Sklerosanten in Hinblick auf die Outcomes. Eine dauerhafte Morbidität oder Mortalität wurde bei 6 von 627 Patienten festgestellt; somit lag die Gesamtrate bei 1,2 % (95 % CI, 0,4 %-2,0 %). In Bezug auf die Sklerosanten betrug die Rate der dauerhaften Morbidität 5,9 % für Doxycyclin und 0,0 % für Ethanolamin, OK-432, Pinyangmycin und Bleomycin. Die Rate lokaler temporalen Komplikationen betrug gesamt 14% (95% CI, 8.7%- 19.3%). Für die einzelnen Sklerosanten reichten die Raten lokaler temporaler Komplikationen von 0,0 % bei Pinyangmycin bis 43,9 % bei Bleomycin. Die Rate an pulmonalen Komplikationen betrug insgesamt 1.1% (95% CI, 0.3%-1.9%). Pinyangmycin hatte die niedrigste Rate an pulmonalen Komplikationen (0,0%), während OK-432 die höchste Rate (2,3%) aufwies. Die Gesamtrate für Hautnekrose oder Narbenbildung betrug 0.0%. Die Rate an systemischen Nebenwirkungen betrug 8.8% (95% CI, 4.6%-13.0%). Pinyangmycin wies die niedrigste Rate an systemischen Nebenwirkungen (0,9 %) und OK-432 die höchste Rate (25,9 %) auf.

Veno-lymphatische Malformationen

- Finitis et al. 2021 untersuchen 1121 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit venolymphatischen Malformationen des Kopfs und Nackens, welche mit Sklerotherapie (Bleomycin oder Pinyangmycin) behandelt wurden und berichten den Effekt der beiden Sklerosanten. Leichte Komplikationen wurden in 16,2 % (95 % CI 10,5 %-21,7 %) der Fälle beobachtet. Schwere Komplikationen traten bei vier Patienten auf (1,1 %, 95 % CI 0 %-2,5 %), von denen eine zum Tod führte (0,3 %, 95 % CI 0 %-0,8 %). Die Umstände dieser letzten Komplikation konnten nicht geklärt werden.

Hemangiome oder vaskuläre Malformationen

- Gao et al. 2018 untersuchen 1514 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit Hemangiomen oder vaskulären Malformationen. Die Autoren analysieren den Effekt von Sklerotherapie mittels Polidocanol im Vergleich zu anderen konventionellen Therapien (Pinyangmycin, Ethanol, Prednisone, Kombinationstherapie

von Polidocanol und andere konventionellen Therapien im Vergleich zu alleiniger Anwendung anderer konventionelle Therapien. Es wurde ein signifikant geringeres Risiko für Nebenwirkungen bei Polidocanol im Vergleich zu anderen Behandlungen festgestellt. Die Kombinationstherapie von Polidocanol mit Pingyangmycin führte ebenfalls zu einem signifikant geringeren Risiko für Nebenwirkungen.

- Die Autoren der Übersichtsarbeiten geben ein hohes Bias-Risiko der inkludierten Einzelstudien an. Zudem wurde in den Einzelstudien ein unklares Bias Risiko in Hinblick auf die Randomisierungsmethode, die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung sowie die Methoden der Verblindung. Daher werten wir aufgrund von Risk of Bias um eine Stufe herab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die in der PICO-Frage definierte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnder Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Cao, J. et al. (2023)	Systematic review and network meta-analysis (7 Cohort studies)	Not serious	Patients with venous malformations (Children and adults), n = 547, age range 3 months to 75 years	Sclerotherapy - Bleomycin vs. Polidocanol - Bleomycin vs. Pingyangmycin - Bleomycin vs. Sodium morrhuate - Bleomycin vs. Sodium tetradecyl sulfate - Bleomycin vs. ethanol - Ethanol vs. Pingyangmycin - Ethanol vs. Sodium morrhuate - Ethanol vs. polidocanol - Ethanol vs. sodium tetradecyl sulfate - Polidocanol vs. Pingyangmycin - Polidocanol vs. Sodium morrhuate - Polidocanol vs. sodium tetradecyl sulfate - Pingyangmycin vs. sodium morrhuate - Pingyangmycin vs. sodium tetradecyl sulfate - Sodium morrhuate vs. sodium tetradecyl sulfate	Comparison of different sclerosants	Major complications (follow- up range 3 to 127 months)	Most of the major complications occurred in the ethanol group and rarely in the other groups. The rate of major complications were 34.06%, 8.75% and 5.68% in the ethanol, bleomycin and Sodium morrhuate groups. No major events occurred with the use of the other agents.

Fernandes, S. et al. (2022)	Systematic review (48 Cohort studies and case series)	Serious (endpoint assessment)	Patients with lymphatic malformations (Children), n = 886	Sclerotherapy - OK-432 - Bleomycin - Doxycycline - Ethibloc - Pinyangmycin	Pre-Post comparison	Minor complications (m), Major complications (M)	The safest of the most widely studied sclerosants was doxycycline with an overall complication rate of 11% (6% m, 5% M) compared to 16% (4% m, 12% M) and 16% (6% m, 10% M) for OK-432 and bleomycin. Within the head and neck subcategory, the sclerosant associated with the lowest rate of complications was OK-432 (4% m, 4% M), bleomycin and doxycycline were associated with a major complication rate of 22% and 8% respectively.
De Maria, L. et al. 2020	Systematic review and meta-analysis (18 retrospective cohort studies, 7 case series)	Serious	Patients with lymphatic malformations of the head and neck (Children and adults), n = 726, mean age 10.2 years	Sclerotherapy - Ethanolamine - OK-432 - Pingyangmicin - Doxycycline - Bleomycin Mean number of treatment sessions was 2.7	Comparison of different sclerosants	Adverse events (mean follow-up 22.6 months)	Adverse events: Permanent morbidity or mortality: 1.2% (0.4 – 2.0%), 6/627 patients (2 facial nerve palsy, four patients developed Horner syndrome), Pulmonary complication: 1.1% (0.3 – 1.9%) Systemic side effects: 8.8% (4.6 – 13.0%) (pyrexia (34) but also metabolic acidosis (3), hemolytic anemia (2), and hypotension (1)), Skin necrosis or scar: 0.0% (0.0 – 1.9%) Any permanent morbidity or mortality: 1.2% (0.4 – 2.0%) Local temporary complication: 14% (8.7 – 19.3%) (swelling (32), inflammation (16), transient superficial necrosis (6), hematoma (4), transient neural complication (3), and pain (2)) Pulmonary complication Ethanolamine: 4.1% (3.8-12.1), 2 studies, p vs. doxycycline: 1.0000 OK-432: 2.3% (0.1-4.6), 10 studies, p vs. doxycycline: .6098 Pingyamicin: 0.7% (0.4-1.7), 4 studies, p vs. doxycycline 1.0000 Doxycycline: 3.2% (0.0-8.3), 4 studies (reference) Bleomycin: 1.2% (0.0-3.1), 5 studies, p vs. doxycycline: .5371 Systemic side effects Ethanolamine: 4.1% (3.8-12.1), 2 studies, p vs. doxycycline: .2129 OK-432: 25.9% (9.9-41.8), 10 studies, p vs. doxycycline: .9539 Pingyamicin: 0.9% (0.7-2.6), 4 studies, p vs. doxycycline: .0068 Doxycycline: 8.3% (2.0-18.5), 4 studies (reference)

							Bleomycin: 2.0% (0.0-4.6), 5 studies, p vs. doxycycline: .0076 Skin necrosis or scar Ethanolamine: 4.1% (3.8-12.1), 2 studies, p vs. doxycycline: 1.0000 OK-432: 2.7% (0.0-5.5), 10 studies, p vs. doxycycline: 1.0000 Pingyamicin: 0.7% (0.4-1.7), 4 studies, p vs. doxycycline Doxycycline: 3.0% (1.2-7.3), 4 studies (reference) Bleomycin: 1.1% (0.9-3.0), 5 studies, p vs. doxycycline: 1.0000 Any permanent morbidity or mortality Ethanolamine: 4.1% (3.8-12.1), 2 studies, p vs. doxycycline: 1.0000 OK-432: 2.3% (0.0-4.5), 10 studies, p vs. doxycycline: .4106 Pingyamicin: 0.8% (0.0-2.0), 4 studies, p vs. doxycycline: .0015 Doxycycline: 5.9% (1.5-13.3), 4 studies (reference) Bleomycin: 1.2% (0.8-3.1), 5 studies, p vs. doxycycline: .0084 Local temporary complications Ethanolamine: 4.1% (3.8-12.1), 2 studies, p vs. doxycycline: .2813 OK-432: 15.6 % (7.1-24.0), 10 studies, p vs. doxycycline: .2160 Pingyamicin: 0.9% (0.0-2.4), 4 studies, p vs. doxycycline: .0012 Doxycycline: 7.5% (1.0-14.0), 4 studies (reference) Bleomycin: 43.9% (1.7-86.1), 5 studies, p vs. doxycycline: .0554
Gao, Z. et al. 2018	Systematic review and meta-analysis (19 RCTs)	Serious #	Patients with Hemangioma or vascular malformations (children and adults), n = 1514	• Polidocanol vs. other treatments • Polidocanol vs. intralesional pingyangmycin • Polidocanol + any other conventional treatment vs. other conventional treatments	Other conventional treatments (Pingyangmycin, Ethanol, Prednisone), combination therapy	Adverse events (follow-up range 3 – 24 months)	Significantly lower risk for polidocanol versus other treatments, for example, all treatments used independently ($p < .00001$) and pingyangmycin ($p < .00001$). Combination therapy of polidocanol with pingyangmycin also yielded a significantly lower risk of AEs ($p < .00001$). Polidocanol vs. other conventional treatments Polidocanol: 109/426, other conventional treatments 236/418, OR 0.23 (95% CI 0.17 to 0.32), $p < 0.00001$, $I^2 = 18\%$

				- Polidocanol + pingyangmycin vs. pingyangmycin - Polidocanol + Hemoclip vs. Hemoclip			Polidocanol vs. Pingyangmycin Polidocanol: 82/364, Pingyangmycin 181/356, OR 0.24 (95% CI 0.17 – 0.34), $p < 0.00001$, $I^2 = 24\%$. Polidocanol + Pingyangmycin vs. Pingyangmycin Polidocanol + Pingyangmycin 121/222, Pingyangmycin 113/217, OR 0.15 (95% CI 0.07 to 0.29), $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$.
Finitsis, S. et al. (2021)	Systematic review (28 retrospective cohort studies, 2 prospective, 1 Case-control study, 1 RCT)	Serious #	Patients with venolymphatic malformations of the head and neck (children and adults), $n = 1121$, mean patient age was 14.4 years (range – 9 days–72 years)	Sclerotherapy with Bleomycin ($n = 562$) or Pingyangmycin ($n = 559$) The mean number of sclerotherapy sessions per patient was 3.36 (range – 1–9). The mean concentration of bleomycin/ pingyangmycin used was 1.6 mg/ml (range – 0.5–4 mg/ml). The maximum dose administered per session ranged from 0.2 to 1 mg/kg. The total maximum dose administered ranged from 0.033 to 6 mg/kg with a mean of 20.5 mg (min. = 1 mg, max. = 96.5 mg).	Pre-Post Comparison	Minor and major complications (mean duration of follow-up from the last treatment was 17 months (range – 1 month to 7 years).	Minor complications were observed in 16.2% (95% CI 10.5%–21.7%) of cases. Major complications were seen in four patients (1.1%, 95% CI 0%–2.5%) of whom one was death (0.3%, 95% CI 0%–0.8%). The circumstances of this last complication could not be deduced. The other major complications included abscess in one patient and two patients needing surgical decompression after bleomycin injection for orbital lymphangiomas to improve eyelid position.
Helal et al. 2020	Randomized blinded study	Serious	Patients with venous malformations of the head and neck ($n = 30$, mean age 12.7 +/- 17.4 years, age range 2 -24) Group A (foam) $n = 15$,	Foam sclerotherapy (by re-suspending bleomycin solution in 25% human serum albumin (HSA) to reduce surface tension enough to create relatively stable foam), number of injection sessions ranged from 1 to 4, mean 1.7 sessions, the average dose was 2–7 mg per session according to the size of the lesion	Liquid sclerotherapy (Bleomycin powder (15 mg) was reconstituted by the second author with 7.5 mL of normal saline (dilution 2 mg/mL) or in 15 mL saline (dilution	Complications (follow-up period mean 7.3 months, range 6 – 10 months)	No major complications (such as allergic reactions, deep vein thrombosis, or pulmonary embolism) were recorded in both groups. Only one case in Group B had mucosal ulceration of the lower lip after injection, which was managed conservatively.

			Group B (liquid) n = 15		1 mg/mL)), number of injection sessions ranged from 1 to 6, mean 3.3 sessions, average dose 4–13 mg per session		
Wang et al. 2016	RCT	Serious	Patients with venous malformations of the head and neck (n = 41, age range of 5-61 years)	Anhydrous ethanol injection + RF group (treatment group)	Pure anhydrous ethanol injection group	Complications	A total of 8 patients had local mucosa or skin necrosis, which healed after local dressing. In the treatment group, 2 patients had bleeding in puncture point, but were well controlled after pressing; 1 patient with pharyngeal VM had fever, accompanied with nausea and vomiting, and was relieved after expectant treatment. In the control group, one patient had hemoglobinuria, which disappeared 3 days later, and no renal function damage was found during the follow-up period; 3 patients with deep VM in parotid region, after the second sclerotherapy, had the symptoms of disappearing forehead lines and shallowing nasolabial groove. Under χ^2 examination, differences between the two groups on the above complications were not statistically significant ($P>0.05$).
Yamaki et al. 2008	RCT	Serious	Patients with venous malformations (n = 89, head and neck region, upper extremity, and lower extremity region (51%, 19%, and 14%, respectively, age range,	Ultrasoundguided foam sclerotherapy (UGFS) (1% Polidocanol or 10% ethanolamite oleate)	Ultrasound- guided liquid sclerotherapy (UGLS) (1% Polidocanol or 10% ethanolamite oleate). In general, POL was injected predominantly into smaller, superficial lesions, whereas EO was used for	Complications (at 6 months after lass session)	Pain was the most common complication, but this was resolved within a week. After treatment sessions, each patient demonstrated an immediate swelling and inflammatory reaction, which required 1-2 weeks to subside. But no patients required corticosteroid to decrease inflammatory reaction. Hemoglobinuria was less common in this study. However, one patient treated with UGLS with the use of EO, required administration of haptoglobin for severe macroscopic hemoglobinuria. One patient developed acute renal failure with the use of EO, and recovered within 1 week by infusion of K-free fluid and diuretics. Epidermal necrosis was seen in one patient receiving UGFS and one patient receiving UGLS. Cutaneous necrosis was found in one patient, but no further surgical procedure was necessary. No major

			mean age of 14.5 years).		large, deeper lesions.		complications related to sclerotherapy were encountered in both groups.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

Systematic review:

- 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 Jan;11(1):210-218.e3. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.08.004. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36179784.
- 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 May;57(5):888-896. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.056. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35151497.
- 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 Mar;15(1):4-17. doi: 10.5469/neuroint.2019.00213. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31940716; PMCID: PMC7105094.
- Finitis S, Faiz K, Linton J, Shankar JJS. Bleomycin for Head and Neck Venolymphatic Malformations: A Systematic Review. Can J Neurol Sci. 2021 May;48(3):365-371. doi: 10.1017/cjn.2020.178. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32799947.
- 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 Jan;31(1). doi: 10.1111/dth.12568. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29082587.

Included primary studies of the systematic review can be found in the Appendix.

Individual studies:

- 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 Aesthet Surg. 2020 Jan;73(1):90-97. doi: 10.1016/j.bjps.2019.05.034. Epub 2019 May 22. PMID: 31201109.
- Wang X, Meng J, Zhang J, Wu R, Gu J, Shao C, Han K. Curative effects of RF combined with DSA-guided ethanol sclerotherapy in venous malformations. Exp Ther Med. 2016 Dec;12(6):3670-3674. doi: 10.3892/etm.2016.3804. Epub 2016 Oct 13. PMID: 28105097; PMCID: PMC5228420.
- 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 Mar;47(3):578-84. doi: 10.1016/j.jvs.2007.11.026. PMID: 18295109.

Foot notes:

Risk of bias assessment of the authors of the systematic review as adopted and is presented here.

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ The authors of the systematic reviews rated the included studies as having a high risk of bias. In addition, we found a unclear risk of bias in the individual RCT regarding randomization method, allocation concealment as well as blinding methods. Therefore, we decided to downgrade the quality of evidence because of risk of bias.

² Not direct comparisons for the intervention of interest available – therefore, we downgraded one level.

PICO 7 Sclerotherapie / Elektrosklerotherapie / Embolisation

Population: Patienten mit VAL-Malformationen
Intervention: Electrosclerotherapy (interventionell) oder Embolisation
Comparison: - Sclerotherapy - No therapy (einarmig)
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung

Elektrosklerotherapie

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Elektrosklerotherapie** wurde ein RCT identifiziert. Darüber hinaus wurden drei Observationsstudien gefunden, welche aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten des RCTs ebenfalls zur Auswertung hinzugezogen werden.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Die Endpunkte

1-Lebensqualität

5 - Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit
6 - Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie
wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes						
				1	2	3	4	5	6	7
Horbach et al. 2019	Randomized within-patient controlled pilot trial	Patienten mit kapillären Malformationen (Erwachsene) n = 5, 15 regions of interest	Elektrosklerotherapie vs. Bleomycin Sklerotherapie oder keine Behandlung		x		x			x
Guntau et al. 2018	Retrospektive Kohortenstudie	Patienten mit vaskulären Malformationen der Zunge	Bleomycin Elektrosklerotherapie		x		x			
Wohlgemuth, W. et al. 2021	Retrospektive Kohortenstudie	Patienten mit venösen Malformationen (n = 17), 20 Läsionen	Electroporation in Kombination mit Bleomycin		x	x	x			
Kostusiak, M. et al. 2021	Fallserie	Patienten mit vaskulären Malformationen (n = 30)	Bleomycin Elektrosklerotherapie		x					

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Volumenreduktion der Malformation

- Zu dem Outcome **Volumenreduktion der Malformation** liegen die retrospektive Kohortenstudien von Guntau et al. 2023 sowie von Wohlgemuth et al. 2021 vor. Da es sich bei den vorliegenden Studien um Observationsstudien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in den Studien von einer Volumenreduktion der Malformation durch den Einsatz von Elektrosklerotherapie berichtet.** Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.
- Guntau et al. 2023 untersuchen sieben Patienten mit vaskulären Malformationen der Zunge, welche mittels Bleomycin Elektrosklerotherapie behandelt wurden. Nach der Behandlung zeigte sich eine signifikante Volumenreduktion der vaskulären Malformation der Zunge (86 cm^3 to 59.1 cm^3 $p = 0.001$).
- Wohlgemuth et al. 2021 untersuchen 17 Patienten mit therapieresistenten venösen Malformationen, welche mittels Bleomycin Elektrosklerotherapie behandelt wurden. Die Medianwerte des Volumens der Malformation vor und nach der Behandlung betrugen $24,89 \text{ cm}^3$ (Spanne $3,99$ bis $690,65 \text{ cm}^3$) bzw. $3,48 \text{ cm}^3$ (Spanne 0 bis $454,64 \text{ cm}^3$), was eine mediane therapiebedingte Volumenreduktion von 86% ergab. Bei drei Patienten zeigten die MRT-Untersuchungen, dass die Läsionen vollständig verschwunden waren (Volumenverringerung um 100%). Nach der Behandlung zeigte sich nur bei einer Läsion keine Volumenveränderung im MRT. Bei diesem Patienten kam es jedoch zu einer klinischen Verbesserung.
- Die retrospektiven Kohortenstudien weisen ein Bias Risiko in Hinblick auf die Vergleichbarkeit bedingt durch eine fehlende Adjustierung von Confoundern auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Darüber hinaus ist eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision erfolgt, da in Summe nur 24 Patienten für dieses Outcome ausgewertet werden.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) $\oplus\ominus\ominus\ominus$.

Tabelle 2: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Guntau et al. 2023	Retrospective cohort study	Serious	Patients with vascular malformations of the tongue, 12 slow-flow malformations and 4 fast-flow malformations, n = 7 with Electrosclerotherapy	Bleomycin electrosclerotherapy	Pre-Post comparison	Size regression of malformation (volume of malformation) , median follow-up 16 months (IQR 7 – 35.5)	BEST leads to the most significant volume reduction of the vascular malformation. Volume reduction of the malformation of the tongue: 86cm ³ to 59.1cm ³ p = 0.001
Wohlgenuth et al. 2021	Retrospective cohort study	Serious	Patients with therapy resistant venous malformations, n = 17, 20 lesions, mean age 20.8 year, 9 female)	Bleomycin (a maximum of 0.25 mg/ml) electrosclerotherapy Electroporation: electrodes were connected to the generator outputs of the electroporation system (Cliniporator™ VITAE, IGEA S.p.A., Carpi, Italy). This device has multiple independently controlled and isolated outputs, each providing up to 3000 V (maximum current: 50 A) and delivering square-shaped electrical pulses of 100 µs in duration between each pair of electrodes. The actual voltage applied between each needle electrode was automatically adjusted to reach a nominal voltage over a distance ratio of 1000 V/cm depending upon electrical properties of the treated tissues. Pulses were applied over a 10 minute duration	Pre-Post comparison	Volume reduction Median follow-up was 3.7 months (range 3 to 8.2 months)	Median values of lesion volumes before and after treatment were 24.89 cm ³ (range 3.99 to 690.65 cm ³) and 3.48 cm ³ (range 0 to 454.64 cm ³), respectively, resulting in a median therapy induced volume reduction of 86%. In three patients, MRIs showed that the lesions were completely gone (100% reduction in volume). Following treatment, only one lesion revealed no volume change on MRI. However, this patient did show clinical improvement.

				beginning immediately after intralesional Bleomycin injection.			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Guntau M, Cucuruz B, Brill R, Bidakov O, Von der Heydt S, Deistung A, Wohlgemuth WA. Individualized treatment of congenital vascular malformations of the tongue. Clin Hemorheol Microcirc. 2023;83(4):421-429. doi: 10.3233/CH-221683. PMID: 36846994.
- Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Meyer L, Wildgruber M, Guntau M, Heydt SV, Pech M, Zanasi A, Flöther L, Brill R. Bleomycin electrosclerotherapy in therapy-resistant venous malformations of the body. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 May;9(3):731-739. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.009. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045393.

Foot notes:

* Since the included studies are observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients were included for the outcome of interest, therefore we decided to downgrade one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Clinical score / clinical improvement

Zu dem Outcome **Clinical score / clinical improvement** liegt das RCT von Horbach et al. 2019, die retrospektive Kohortenstudie von Wohlgemuth et al. 2021 sowie die Fallserie von Kostusiak et al. 2022 vor. Da die Observationsstudien in Summe die meisten Patienten für das Outcome einschließen, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in allen Studien von einer klinischen Verbesserung durch den Einsatz von Sklerotherapie berichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.

- Horbach et al. 2019 untersucht 5 Patienten mit kapillären Malformationen und randomisiert 15 Regions of interest (ROI) innerhalb des Patientenkollektivs zu Elektrosklerotherapie, Sklerotherapie mittels Bleomycin oder keiner Behandlung. Die Global assessment of change (GAC) Scores wiesen auf eine erhebliche Verbesserung aller mit Elektrosklerotherapie behandelten ROIs hin. In der Bleomycin Gruppe verbesserte sich nach Angaben des Patienten nur eine ROI mäßig und nach Angaben des Arztes zwei ROI leicht. Zudem wurde in der Elektrosklerotherapie Gruppe insgesamt ein Rückgang der POSAS (Patient and Observer Scar assessment scale: Pain, itching, color, thickness, stiffness and irregularity) festgestellt. Die Items Farbe, Steifheit, Dicke und Unregelmäßigkeit verbesserten sich in der Elektrosklerotherapie Gruppe, wohingegen sich in der Bleomycin- und Kontrollgruppe keiner der Punkte verbesserte. Es wurde darüber hinaus eine Zunahme der Hautdurchblutung in der Elektrosklerotherapie Gruppe festgestellt.
- Wohlgemuth et al. 2021 untersuchen 17 Patienten mit therapieresistenten venösen Malformationen, welche mittels Bleomycin Elektrosklerotherapie behandelt wurden. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich bei 17 Patienten ein erfolgreiches Ergebnis, wobei 8 Patienten asymptomatisch waren und keine Restsymptome aufwiesen und 9 Patienten eine Verbesserung der klinischen Symptome zeigten. Bei keinem Patienten blieb die Krankheit stabil oder verschlechterten sich die Symptome.
- Kostusiak et al. 2022 untersuchen 27 Patienten mit vaskulären Malformationen, die mit Bleomycin Elektrosklerotherapie behandelt wurden. 17 Patienten sprachen vollständig auf die Behandlung an und bei 7 Patienten wurde eine signifikante Verbesserung festgestellt.
- Das RCT von Horbach et al. 2019 weist ein unklares Bias-Risiko in Hinblick auf die Methode der Randomisierung sowie die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung auf. Die retrospektive Kohortenstudie weist ein Bias Risiko in Hinblick auf die Vergleichbarkeit bedingt durch eine fehlende Adjustierung von Confoundern auf. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Zudem werten wir aufgrund von mangelnder Präzision um eine Stufe herab, da für das Outcome in Summe nur 49 Patienten eingeschlossen sind.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und vorhandener Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score / clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊖

Tabelle 3: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Clinical score / clinical improvement ”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Horbach et al. 2019	Randomized within-patient controlled pilot trial	Serious	Adults patients with capillary malformations, age range 36 to 73, n = 5, 15 regions of interest (ROI)	Electrosclerotherapy (EST) Cliniporator model EPS02 (IGEA S.p.A., Carpi, Italy) Either plate electrodes (960 V) (Figure 1B) or needle electrodes (400 V) were used. With every application, 8 pulses are delivered in a standardized frequency of 100 Hz.	Sclerotherapy with Bleomycin (0.56 ml) or No treatment (control group)	Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS): (pain, itching, color, thickness, stiffness, and irregularity) and 6 for the observer (vascularity, pigmentation, thickness, relief, pliability, and surface area) each rated on a scale from 1 (resembling normal skin) to 10 (worst imaginable skin), leading to a total score of 6 to 60. Global assessment of the change (GAC) score was completed by both the patient and the physician, with the categories “no improvement” (0%), “slight improvement” (>0%–25%), “moderate improvement” (>25%–50%), “much improvement” (>50%–75%) or “near complete or complete remission” (>75%–100%) Laser speckle contrast imaging (LSCI) was used to visualize skin perfusion of the ROIs in the CMs up to approximately 1 mm in depth	The GAC scores indicated a substantial improvement of all ROIs treated with EST, reported by both the patient and the physician. In the bleomycin group, only 1 ROI moderately improved according to the patient and 2 ROIs mildly improved according to the physician. A decrease in POSAS total scores (indicating an overall improvement of POSAS items) was seen in the EST group ranging from 0 to 222 (median 211) for the patient and 21 to 219 (median 213) for the physician assessments, a much greater difference than in the bleomycin (patients’ and physicians’ median 0) and the control group (patients’ and physicians’ median 0) The POSAS patient items color, stiffness, thickness, irregularity and overall opinion improved in the EST group, whereas pain and itching deteriorated in the first weeks after treatment (side-effects) (Figure 3). None of the items improved in the bleomycin and the control group.

						6 + 1 weeks follow-up	Overall, there was an increase in skin perfusion at follow-up in the EST group and to a lesser extent in the bleomycin group
Wohlge muth et al. 2021	Retrospe ctive cohort study	Serious	Patients with venous malformations, n = 17, 20 lesions, mean age 20.8 years, 9 female)	Bleomycin (a maximum of 0.25 mg/ml) electrosclerotherapy Electroporation: electrodes were connected to the generator outputs of the electroporation system (Cliniporator™ VITAE, IGEA S.p.A., Carpi, Italy). This device has multiple independently controlled and isolated outputs, each providing up to 3000 V (maximum current: 50 A) and delivering square-shaped electrical pulses of 100 µs in duration between each pair of electrodes. The actual voltage applied between each needle electrode was automatically adjusted to reach a nominal voltage over a distance ratio of 1000 V/cm depending upon electrical properties of the treated tissues. Pulses were applied over a 10 minute duration beginning immediately after intralesional Bleomycin injection.	Pre-Post comparis on	Improvement of symptoms Median follow-up was 3.7 months (range 3 to 8.2 months)	At follow-up, 17 patients showed successful outcomes with 8 patients being asymptomatic without residual symptoms and 9 patients showing an improvement of clinical symptoms. No patients experienced stable disease or symptom worsening.

Kostusiak et al. 2022	Case series	Serious	Patients with vascular malformations, n = 27, venous malformations n = 17, arteriovenous malformations n = 3, congenital vascular malformation n = 6, lymphatic malformation n = 2, mixed n = 2, average age 42 years (SD 21, range 6 -75), 4 children younger than 18	Bleomycin under US guidance followed by electroscrotherapy (Cliniporator)	Pre-Post Comparison	Response (No response (0% regression, minor response (0-30% regression), moderate improvement (30-60% regression), Significant improvement (60-90% regression) and near complete or complete response (90-100% regression). Regression of 30% or more has been described as successful.	Seventeen patients had a complete response to EST treatment and 7 patients had a significant improvement. Moderate improvement, minor response, and no response were reported by three patients.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Horbach SER, Wolkerstorfer A, Jolink F, Bloemen PR, van der Horst CMAM. Electroscrotherapy as a Novel Treatment Option for Hypertrophic Capillary Malformations: A Randomized Controlled Pilot Trial. Dermatol Surg. 2020 Apr;46(4):491-498. doi: 10.1097/DSS.0000000000002191. PMID: 31574025.
- Kostusiak M, Murugan S, Muir T. Bleomycin Electroscrotherapy Treatment in the Management of Vascular Malformations. Dermatol Surg. 2022 Jan 1;48(1):67-71. doi: 10.1097/DSS.0000000000003220. PMID: 34608081.
- Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Meyer L, Wildgruber M, Guntau M, Heydt SV, Pech M, Zanasi A, Flöther L, Brill R. Bleomycin electroscrotherapy in therapy-resistant venous malformations of the body. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 May;9(3):731-739. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.009. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045393

Foot notes:

* Since the observational studies included most of the patients, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients were included for the outcome of interest, therefore we decided to downgrade one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegt das RCT von Horbach et al. 2019 sowie die retrospektiven Kohortenstudien von Guntau et al. 2023 und Wohlgemuth et al. 2021 vor. Da die Observationsstudien in Summe die meisten Patienten für das Outcome einschließen, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in den Studien von keinen schwerwiegenden Komplikationen berichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.

- Horbach et al. 2019 untersucht 5 Patienten mit kapillären Malformationen und randomisiert 15 Region of interest (ROI) innerhalb des Patientenkollektivs zu Elektrosklerotherapie, Sklerotherapie mittels Bleomycin oder keiner Behandlung. Bei der 1-wöchigen Nachuntersuchung zeigten die mit EST behandelten ROIs Anzeichen von Schorfbildung, Krustenbildung und/oder Erythem. Krusten wurden insbesondere dort beobachtet, wo die Plattenelektroden die Haut berührten. Patient 2 entwickelte eine oberflächliche Hautnekrose, die 8 Wochen lang anhielt. Bei 2 Patienten wurde eine leichte Hyperpigmentierung in der mit EST behandelten ROI beobachtet; einer dieser Patienten entwickelte auch eine stärkere Hyperpigmentierung in der mit Bleomycin behandelten ROI. Leichte Erytheme (n = 1) und Hämatome (n = 1) wurden auch in den mit Bleomycin allein behandelten ROIs beobachtet. In der Kontrollgruppe wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.
- Wohlgemuth et al. 2021 untersuchen 17 Patienten mit therapieresistenten venösen Malformationen, welche mittels Bleomycin Elektrosklerotherapie behandelt wurden. Es zeigte sich nach Behandlung eine vorübergehende Hautverfärbung an der Einstichstelle (7 Behandlungen; CIRSE-Grad 1) und postinterventionelle lokale Entzündungsreaktionen mit Schmerzen (6 Behandlungen; nur Medikamente; CIRSE-Grad 1). Bei einem Patienten entwickelte sich eine Hautläsion (6 mm) an der Nadeleinstichstelle ohne postoperative Folgen oder längeren Krankenhausaufenthalt (Heilung 2 Wochen nach dem Eingriff, nur konservative Behandlung; CIRSE-Grad 3). Ein weiterer Patient (Patient 13), der eine multifokale VM hatte, wurde in einer Sitzung an zwei verschiedenen Stellen behandelt. Seine tief liegende Läsion am Oberschenkel wurde erfolgreich und ereignislos behandelt, während seine plantare Läsion am Fuß (sechseckige Elektrode, 2 mg Bleomycin) eine oberflächliche Hautläsion von 3 cm x 3 cm entwickelte, die innerhalb von 7 Wochen mit konventionellen Wundverbänden und ohne postoperative Folgen abheilte (CIRSE-Grad 3). Bei allen Behandlungen wurden keine weiteren Komplikationen festgestellt, insbesondere keine Nekrosen, keine Neuropathie oder eine Form von pulmonalen Komplikationen.
- Guntau et al. 2023 untersuchen sieben Patienten mit vaskulären Malformationen der Zunge, welche mittels Bleomycin Elektrosklerotherapie behandelt wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf.
- Das RCT von Horbach et al. 2019 weist ein unklares Bias-Risiko in Hinblick auf die Methode der Randomisierung sowie die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung auf. Die retrospektiven Kohortenstudien weisen ein Bias Risiko in Hinblick auf die Vergleichbarkeit bedingt durch eine fehlende Adjustierung von Confoundern auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Darüber hinaus werten wir aufgrund von mangelnder Präzision um eine Stufe herab, da für das Outcome in Summe nur 29 Patienten eingeschlossen sind.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	

Horbach et al. 2019	Randomized within-patient controlled pilot trial	Serious	Adult patients with capillary malformations, age range 36 to 73, n = 5, 15 regions of interest (ROI)	Electrosclerotherapy (EST) Cliniporator model EPS02 (IGEA S.p.A., Carpi, Italy) Either plate electrodes (960 V) or needle electrodes (400 V) were used. With every application, 8 pulses are delivered in a standardized frequency of 100 Hz.	Sclerotherapy with Bleomycin (0.56 ml= or No treatment (control group)	Adverse events (after 7 + 1 weeks)	At 1-week follow-up, ROIs treated with EST showed signs of scabbing, crusting, and/or erythema. Crusts were especially observed where the plate electrodes touched the skin. Patient 2 developed superficial skin necrosis, which persisted for 8 weeks. After removing the crust, the wound healed leaving a hypertrophic scar. Mild hyperpigmentation was observed in the ROI treated with EST in 2 patients; one of these patients also developed more severe hyperpigmentation in the ROI treated with bleomycin. Mild erythema (n = 1) and hematoma (n = 1) were also seen in the ROIs treated with bleomycin alone. No adverse events were reported in the control group.
Guntau et al. 2023	Case series	Serious	Patients with vascular malformations of the tongue, 12 slow-flow malformations and 4 fast-flow malformations, n = 7 with Electrosclerotherapy	Bleomycin electrosclerotherapy	Pre-Post comparison	Adverse events, median follow-up 16 months (IQR 7 – 35.5)	No serious complications were observed.
Wohlge muth et al. 2021	Retrospective cohort study	Serious	Patients with venous malformations, n = 17, 20 lesions, mean age 20.8 years, 9 female)	Bleomycin (a maximum of 0.25 mg/ml) electrosclerotherapy Electroporation: electrodes were connected to the generator outputs of the electroporation system (Cliniporator™ VITAE, IGEA S.p.A., Carpi, Italy). This device has multiple independently controlled and isolated outputs, each providing up to 3000 V (maximum current: 50 A) and delivering square-shaped electrical pulses of 100 µs in duration between each pair of electrodes. The actual voltage	Pre-Post comparison	Volume reduction Median follow-up was 3.7 months (range 3 to 8.2 months)	Temporary skin discoloration at needle puncture site (7 treatments; CIRSE grade 1) and postinterventional local inflammatory response with pain (6 treatments; medication only; CIRSE grade 1). In one patient, a skin lesion (6 mm) developed at the needle puncture site without post-procedure sequelae or prolonged hospital stay (healing 2 weeks post intervention, conservative treatment only; CIRSE grade 3). Another patient (patient 13) who had a multifocal VM was treated in one session at two different locations. His deeply situated thigh lesion was treated successfully and uneventful, whereas his plantar lesion in the foot (hexagonal electrode, 2 mg Bleomycin) developed a superficial skin lesion of 3 cm x 3 cm which healed over a period of 7 weeks with conventional wound dressings and without post-procedure sequelae (CIRSE grade 3). Across all treatments, no further complications were noted, particularly no necrosis, no neuropathy or any form of pulmonary complications.

				applied between each needle electrode was automatically adjusted to reach a nominal voltage over a distance ratio of 1000 V/cm depending upon electrical properties of the treated tissues. Pulses were applied over a 10 minute duration beginning immediately after intralesional Bleomycin injection.			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Guntau M, Cucuruz B, Brill R, Bidakov O, Von der Heydt S, Deistung A, Wohlgemuth WA. Individualized treatment of congenital vascular malformations of the tongue. Clin Hemorheol Microcirc. 2023;83(4):421-429. doi: 10.3233/CH-221683. PMID: 36846994.
- Horbach SER, Wolkerstorfer A, Jolink F, Bloemen PR, van der Horst CMAM. Electrosclerotherapy as a Novel Treatment Option for Hypertrophic Capillary Malformations: A Randomized Controlled Pilot Trial. Dermatol Surg. 2020 Apr;46(4):491-498. doi: 10.1097/DSS.0000000000002191. PMID: 31574025.
- Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Meyer L, Wildgruber M, Guntau M, Heydt SV, Pech M, Zanasi A, Flöther L, Brill R. Bleomycin electrosclerotherapy in therapy-resistant venous malformations of the body. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 May;9(3):731-739. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.09.009. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045393

Foot notes:

* Since the observational studies included most of the patients, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since all included studies were – from methodological point of view - studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² Few patients were included for the outcome of interest, therefore we decided to downgrade one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Ästhetische Verbesserung

Zu dem Outcome **Ästhetische Verbesserung** liegt das RCT von Horbach et al. 2019 vor. Da es sich bei der vorliegenden Studie um ein RCT handelt, wird die Qualität der Evidenz initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe). Das Ergebnis der Studie wird im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studie können *Tabelle 5* entnommen werden.

- Horbach et al. 2019 untersucht 5 Patienten mit kapillären Malformationen und randomisiert 15 Region of interest (ROI) innerhalb des Patientenkollektivs zu Elektrosklerotherapie, Sklerotherapie mittels Bleomycin oder keiner Behandlung. Die Farbveränderung der ROIs in der EST-Gruppe (Mittelwert 11,72) war im Vergleich zur Bleomycin- (Mittelwert 4,92) bzw. Kontrollgruppe (Mittelwert 2,95) etwa 2,5- bis 4-mal so groß. Die Abweichung von der nicht betroffenen Hautfarbe nahm in der EST-Gruppe (Mittelwert 27,06) im Vergleich zur Bleomycin- und Kontrollgruppe (Mittelwert 1,71 bzw. 21,25) erheblich ab.
- Das RCT von Horbach et al. 2019 weist ein unklares Bias-Risiko in Hinblick auf die Methode der Randomisierung sowie die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Zudem erfolgt eine Abwertung um zwei Stufen aufgrund von mangelnder Präzision, da insgesamt nur 5 Patienten für dieses Outcome analysiert wurden.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Ästhetische Verbesserung als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Horbach et al. 2019	Randomized within-patient controlled pilot trial	Serious	Adults patients with capillary malformations, age range 36 to 73, n = 5, 15 regions of interest (ROI)	Electrosclerotherapy (EST) Cliniporator model EPS02 (IGEA S.p.A., Carpi, Italy) Either plate electrodes (960 V) or needle electrodes (400 V) were used. With every application, 8 pulses are delivered in a standardized frequency of 100 Hz.	Sclerotherapy with Bleomycin (0.56 ml= or No treatment (control group)	Color change	The color change of the ROIs in the EST group (mean 11.72) was roughly 2.5 to 4 times as large when compared with the bleomycin (mean 4.92) and the control group (mean 2.95), respectively. The deviation from the nonaffected skin color substantially decreased in the EST group (mean 27.06), compared with the bleomycin and control group (mean 1.71 and 21.25, respectively).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Very serious ²	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Horbach SER, Wolkerstorfer A, Jolink F, Bloemen PR, van der Horst CMAM. Electrosclerotherapy as a Novel Treatment Option for Hypertrophic Capillary Malformations: A Randomized Controlled Pilot Trial. Dermatol Surg. 2020 Apr;46(4):491-498. doi: 10.1097/DSS.0000000000002191. PMID: 31574025.

Foot notes:

* Since the included study is a randomized controlled trial, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since the RCT has a unclear risk of bias regarding the randomization method and method of allocation concealment we decided to downgrade one level.

² Very few patients were included for the outcome of interest, therefore we decided to downgrade two levels.

PICO 7 Sclerotherapie / Elektrosklerotherapie / Embolisation – pulmonary malformations

Population: Patienten mit VAL-Malformationen
Intervention: Electrosclerotherapy (interventionell) oder Embolisation
Comparison: - Sclerotherapy - No therapy (einarmig)
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung

Embolisation – pulmonary malformations

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Embolisation** wurde eine systematische Übersichtsarbeit, ein RCT und 13 retrospektive Kohortenstudien bzw. Fallserien identifiziert.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO ist Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Der Cochrane Review von Hsu et al. 2018 sollte die Effizienz und Sicherheit der Embolisation bei Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen inklusive des Vergleiches mit chirurgischer Resektion sowie verschiedener Embolisations-Geräte untersuchen. Entsprechend dem Protokoll sollten randomisiert, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen werden. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, welche diese Kriterien erfüllen. Es wurde ein laufendes RCT identifiziert, was in künftigen Updates eingeschlossen werden könnte.

Die Endpunkte

1 – Lebensqualität

7 – Ästhetische Verbesserung

wurden in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes						
				1	2	3	4	5	6	7
Kennedy et al. 2020	RCT	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	0.03500 InterlockTM Fibered IDCTM Occlusion System coils (IDC) (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) vs. versus 0.03500 Nester coils (Cook Medical Inc., Bloomington, Indiana).		x		x			
Iguchi et al. 2020	Prospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	Venous sac embolization (VSE) with additional feeding artery embolization using one or more 0.018-inch hydrogel-coated coils		x		x			
Kim et al. 2015	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	Transcatheter embolization		x		x			
Kucukay et al. 2014	Retrospective single-center study	Patienten mit großen pulmonalen arteriovenösen Malformationen (feeding artery with a diameter of ≥ 8 mm)	AMPLATZER vascular plug type I and II (AVP; AGA Medical Corp, Golden Valley, Minnesota)		x	x	x			
Lacombe et al. 2009	Retrospective single-center study	HHT Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	Embolization using fibered coils (MR eye or Nester coils; Cook Medical, Bjaeverskov, Denmark)		x	x	x			
Latif et al. 2022	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	Embolization using coil vs. MVP vs. AVP		x		x			
Lee et al. 2019	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	AMPLATZER Vascular Plug type IV		x	x	x		x	
Rabellino et al. 2014	Case series	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	AMPLATZER Vascular Plug type IV		x		x	x		
Ratnani et al. 2019	Retrospective single-center study	HHT Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	Polytetrafluoroethylene-covered nitinol mesh microvascular plug (MVP) vs. AVP vs. AVP + coils vs. coils		x		x			

Roberts et al. 2021	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	Coil embolotherapy feeding artery only vs. nidus-plus-feeding-artery			x	x			
Shimohira et al. 2018	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen	0.018-in. hydrogel-coated coils with or without other coils (0.0135–0.018-in. bare platinum coils and fibered platinum coils)		x		x			
Shovlin et al. 2008	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen, 93 % mit HHT	Pulmonary angiography with embolization		x		x			
Stein et al. 2017	Retrospective single-center study	Patienten mit kleinen „simple-type“ pulmonalen arteriovenösen Malformationen (feeding artery diameter ≤ 3 mm), bis auf einen alle mit HHT diagnostiziert	Coil-embolization (Nester, MicroNester, Tornado, MicroTornado, VortX, Azur, Gianturco, Complex Helical Microcoil, Hilal)			x	x			
Trerotola et al. 2009	Retrospective single-center study	Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen, 76 % mit gesicherter HHT Diagnose	Outpatient embolization with a variety of devices, including shaped platinum coils (Tornado; Cook), long platinum coils (Nester; Cook), detachable platinum coils (Cook), and nitinol plugs (Amplatzer vascular occluder; AGA Medical, Golden Valley, Minnesota), as well as platinum microcoils (Micronester or Microtornado; Cook; or Vortex or Complex Helical; Boston Scientific, Natick, Massachusetts) when necessary. Stainless-steel coils (Cook) were used only rarely.		x	x	x		x	

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Clinical score / clinical improvement

Zu dem Outcome **Clinical score / clinical improvement** liegt das RCT von Kennedy et al. 2020 sowie die Kohortenstudien und Fallserien von Iguchi et al. 2020, Kim et al. 2015, Kucukay et al. 2014, Lacombe et al. 2009, Latif et al. 2023, Lee et al. 2019, Rabellino et al. 2014, Ratani et al. 2019, Shimohira et al. 2018, Shovlin et al. 2008 und Trerotola et al. 2009 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome in der Mehrheit Observationsstudien und Fallserien umfasst, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in allen Studien von einer klinischen Verbesserung (technischer Erfolg) durch den Einsatz der Embolisation berichtet. Drei Studien vergleichen zudem unterschiedliche Embolisationsmethoden (Kennedy et al. 2020, Latif et al., 2023 und Ratnani et al. 2020), wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des technischen Erfolges zwischen den drei Verfahren gezeigt werden konnte. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.

- **Kennedy et al. 2020** untersucht 25 Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM). Von diesen Patienten wurden 46 PAVM entweder zu Embolisation mittels InterlockTM Fibered IDCTM Occlusion System (IDC) oder Standard nester coils randomisiert. Insgesamt trat ein Jahr nach Behandlung nur ein Reperfusionseignis auf, was einer Gesamt-Reperfusionsrate von 2,4 % entspricht. Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Reperfusionsraten zwischen den Studienarmen festgestellt (Nester 0% vs. IDC 5,6%, $p = 0,4286$).
- **Iguchi et al. 2020** untersucht 19 Patienten (Alter von 14-78 Jahren) mit 21 PAVMs, die mittels „venous sac embolization (VSE)“ und zusätzlicher Embolisation der „feeding artery“ behandelt wurden. Die Embolization war in 20 der 21 Fälle für PAVMs (95% technische Erfolgsrate) und 17/20 (85%) der „feeding artery“ erfolgreich.
- **Kim et al. 2015** untersucht koreanische Patienten (Alter 2-88 Jahre) mit PAVMs. 61 (von 90 (67.8%)) werden mittels „transcatheter embolization“ behandelt. Bei Dreien waren wiederholte Behandlungen notwendig. Bei den anderen Fällen verlief die Behandlung erfolgreich (mittlere Follow-up Zeit 3.3 Jahre).
- **Kucukay et al. 2014** untersucht den Langzeiteffekt von „AMPLATZER Vascular Plugs (AVM)“ auf Patienten mit großen PAVMs und schließt dazu 18 Patienten mit 24 großen PAVMs im Alter von 17 bis 48 Jahren ein. Die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) vor bzw. nach der Intervention beträgt $63.71 \% \pm 8.10 \%$ (Bereich 51%–76%) bzw. $96.28 \% \pm 0.49 \%$ (Bereich 96%–97%), ($P=0.045$). Die mittlere Follow-up Dauer liegt bei 36.33 ± 10.63 Monaten (Bereich 28–56 Monate). In dieser Zeit wurden keine „bestehenden Sack-perfusionen“, Migration der AVPs, größere Komplikationen, oder „Rekanalisierungen“ beobachtet.

- Bei **Lacombe et al. 2009** wurden 37 (davon zwei Kinder) „hereditary hemorrhagic telangiectasia (HTT)“ Patienten mit diffusen PAVMs mittels Embolisation behandelt. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, je nachdem welche Arterien betroffen waren. 80 % der Patienten berichteten von Verbesserungen ihrer Dyspnoe nach der Embolisation; PaO₂-Level verbesserten sich in allen Gruppen – in Patienten der „segmental artery group“ mehr als in den anderen beiden Gruppen.
- In der retrospektiven Analyse von **Latif et al. 2023** wird das Outcome von Patienten mit PAVM nach Embolisation mit „coils, AVM (AMPLATZER Vascular Plugs) bzw. MVP (Microvascular plugs)“ miteinander verglichen. Die mittlere ‚follow-up‘ Zeit beträgt 1.5 Jahre und ein Fortbestehen (‚persistence‘) der PAVMs wird in 10% der Fälle beobachtet. Davon resultieren 16% (34/207) der Fälle auf Behandlung mit „Coils“, 8% (7/88) auf AVPs und 0% (0/98) auf MVPs. Dies entspricht für MVP einer HR <0.01 und AVP HR 0.37 (jeweils Coil als Referenz).
- **Lee et al., 2019** untersucht den „AMPLATZER Vascular Plugs“ in neun PAVM-Patientinnen – wobei vier der Patientinnen während des follow-up verloren gehen. Die technische Erfolgsrate beträgt 100% und von den 19 behandelten PAVMs werden 16 (84%) erfolgreich embolisiert.
- In der Studie von **Rabellino et al. 2014** zeigt sich der Einsatz von „AMPLATZER Vascular Plugs“ in fünf (von fünf) PAVM-Patienten (mittleres Alter 49.5 Jahre, 4 weiblich, 1 männlich) erfolgreich (technischer Erfolg 100%). Alle Patienten konnten 24h nach der Prozedur entlassen werden und es traten keine größeren Nebenwirkungen auf.
- **Ratnani et al. 2019** vergleicht in seiner retrospektiven Analyse Embolisation mittels „AVM (AMPLATZER Vascular Plug), MVP (Microvascular plug), Coils, sowie AVPs+Coils“ bei Patienten (Alter im Schnitt 35 Jahre (15-56), 9 männlich, 19 weiblich) mit HHT und *de novo* PAVM miteinander. Die technische Erfolgsrate liegt bei allen Prozeduren bei 100 % (einzig AVP = 97%), die PAVM ‚persistence rate‘ liegt bei 2% (1/92) für MVP; AVP: 15% (3/20); AVP plus coil: 20 % (1/5); coils: 46.7% (7/15).
- In der retrospektiven Analyse von **Shimohira et al. 2018** werden 57 Patienten (mittleres Alter 49 Jahre (Bereich 9-63 Jahre), sieben männlich, 30 weiblich) mit unbehandelten PAVMs analysiert, die sich einer „Coil“-Embolisation mit ‚Hydrogel-beschichteten Coils‘ unterziehen. Bei 56 der 57 PAVMs war die Embolisation erfolgreich (technische Erfolgsrate 98%). Innerhalb der mittleren Follow-up Zeit von 19 Monaten (Bereich 2-47 Monate) trat keine Rekanalisierung auf. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf.
- **Shovlin et al. 2008** untersucht den Effekt von Embolisation auf die Arterielle Sauerstoffsättigung (Sa,O₂) und den Druck in der Lungenarterie (P_{pa}) retrospektiv anhand von Daten von 43 Patienten mit PAVM (und HHT) im Alter von 8-78 Jahren. Es werden keine näheren Informationen zu der Durchführung der Embolisation zur Verfügung gestellt. Die arterielle Sauerstoffsättigung erhöhte sich nach Embolisation in allen bis auf einem Patienten. Der Druck in der Lungenarterie erhöhte sich nicht signifikant.
- **Treterotola et al. 2009** untersucht wie viele PAVMs eines Patienten im Rahmen einer ambulanten Behandlung erfolgreich behandelt werden können. Eingeschlossen werden 51 Patienten mit PAVM im Alter von 15 bis 78 Jahren (im Mittel 44 Jahre), bei denen zwischen 1 und 9 PAVMs festgestellt wurden. In 44 von 61 Patienten war die ambulante Embolisation in einer Sitzung erfolgreich. Traten bei den Patienten vier oder weniger PAVMs auf, war die Behandlung zu 100 % erfolgreich.

- Das RCT von Kennedy et al. 2020 weist ein unklares Bias Risiko in Hinblick auf die Methode der Randomisierung, Geheimhaltung der Gruppenzuteilung und Verblindung von Outcome Assessoren auf. Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score / clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 2: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Kennedy et al. 2020	Randomized controlled trial	Serious	Patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVM), n = 25 patients , 46 PAVM were randomized	The Interlock™ Fibered IDCTM Occlusion System (IDC) (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts)	Standard nester coils	1-year post-embolization AVM reperfusion rates	Overall, only one reperfusion event occurred at 1 year across all patients for an overall reperfusion rate of 2.4%. No significant difference in reperfusion rates between arms were identified (Nester 0% vs. IDC 5.6%, p = 0.4286).

Iguchi et al. 2020	Prospective single-center study (Jun 2014 to May 2017)	Serious	Patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVM), n = 19 patients (3 men, 16 women), mean age 58.8 ± 15.2 (SD) years (range: 14–78 years), 21 PAVMs.	Venous sac embolization (VSE) with additional feeding artery embolization using a combination of one or more 0.018-inch hydrogel-coated coils (AZUR®; Terumo, Tokyo, Japan) and 0.010–0.020-inch bare platinum detachable coils (Target®, Stryker Fremont; DELTAFILL®, MICRUSFRAME® S or MICRUSFRAME® C, Johnson & Johnson KK; or Penumbra Coil 400TM, Medico's Hirata Inc.)	Pre-Post	Efficacy: absence of recanalization (= venous sac blood flow from the recanalized artery that had undergone coil embolization) and reperfusion (=venous sac or draining vein blood flow, regardless of the inflow route) on pulmonary arteriography performed 1 year after embolization.	Embolization was successfully completed in 20/21 PAVMs, yielding a technical success rate of 95%. The feeding artery was also embolized in 17/20 successful PAVMs (85%). A technical failure occurred in one PAVM, where embolization was abandoned because of migration of one bare coil to the left ventricle. Neither recanalization nor reperfusion was noted in the remaining 19 PAVMs (success rate, 19/19 [100%]).
Kim et al. 2015	Retrospective single-center study (2000 to 2013)	Serious	Patients with PAVM, n = 61 patients (total 90 patients: median age 47.5 years, 81.8% female).	Transcatheter embolization (n= 61).	Pre-Post	Need for repeated embolotherapy	Three patients underwent repeated embolotherapy due to recannulation of the feeding artery, a remnant feeding artery and an increase in the size of the contralateral PAVM, respectively.
Kucukay et al. 2014	Retrospective single-center study (May 2007 to April 2011)	Serious	Patients with large PAVM (feeding artery with a diameter of ≥ 8 mm), n = 18 patients (10 men, 8 women), mean age 24 ± 4.5 years (range, 17–48 y), with 24 large PAVMs.	AMPLATZER vascular plug (AVP; AGA Medical Corp, Golden Valley, Minnesota); There were 14 AVP I (58%) and 10 AVP II (42%) devices used to treat the PAVMs. The device diameter ranged from 12–16 mm for AVP I and 12–20 mm for AVP II.	Pre-Post	SaO ₂ , Persistent sac perfusions, recanalization	The patients who were treated with AVP II had larger feeding artery diameters (mean diameter, 12.67 ± 0.45 mm) than the patients treated with AVP I (mean diameter, 10.61 ± 1.52 mm). Mean SaO ₂ before the intervention was $63.71 \% \pm 8.10\%$ (range, 51%–76%), and mean SaO ₂ after the intervention was 96.28 %. The mean follow-up duration was 36.33 ± 10.63 months (range, 28–56 mo). There were no persistent sac perfusions, AVP migration, major complications, or recanalizations during the follow-up period.

Lacombe et al., 2009	Retrospective single-center study (1992 to 2007)	Low	Patients with diffuse PAVM and confirmed diagnosis of HHT, n = 39 patients (31 women, 8 men), mean age of 35 ± 16 years (age range, 9 to 83 years; median age, 30 years) with 681 PAVMs, divided in 3 groups due to involvement of: <u>group 1</u> (n = 8), subsegmental artery, <u>group 2</u> (n = 17), segmental artery, <u>group 3</u> (n = 14), both of at least one lobe.	All patients were embolized using fibered coils (MR eye or Nester coils; Cook Medical, Bjaeverskov, Denmark). The technique of embolization consisted of occluding the feeding pulmonary artery as close to the aneurismal sac as possible to prevent reperfusion.	Pre-Post, involvement of (sub)segmental arteries (group 1-3)	NYHA grade, PaO ₂	The mean follow-up duration was 43.3 months (range, 4 to 184 months). Respiratory symptoms were precisely evaluated in 35 patients. Improvement was noted in 28 of 35 patients (80 %). A gain of one <u>NYHA grade</u> was observed in 19 of 35 patients (54 %), of two grades in 7 of 35 patients (20 %), and of three grades in 2 of 35 patients (6 %). There was no improvement in 7 of 35 patients (20 %). <u>PaO₂</u> : A significant difference was noted between the three groups (p < 0.0001), between groups 1 and 2 (p = 0.002), and between groups 1 and 3 (p = 0.002). PaO ₂ levels improved more in group 2 than in groups 1 and 3.
Latif et al. 2022	Retrospective single-center study (2003 to 2020)	Low	Patients with PAVM, n = 112 (78 women and girls, 34 men and boys; mean age, 45 years), 393 PAVMs	A sample of 112 patients with a total of 393 PAVMs successfully embolized with a single device type (coil, AVP, or MVP) and with available follow-up CTPA examinations. Coils = embolic coils, n=53; AVP= non- PTFE-covered Amplatzer Vascular Plug device, n=30; MVP= PTFE-covered Micro Vascular Plug device, n= 29.	Coil vs. MVP vs. AVP	Persistence (defined as less than 70% reduction in PAVM sac size or contrast enhancement of the sac on follow-up pulmonary CTA)	The median postembolization follow-up period was 1.5 years (IQR, 0.3–5.6 years). <u>Persistence was found in</u> - 10% (41/393) of PAVMs, including - 16% (34/207) of those treated with coils, - 8% (7/88) of those treated with AVPs, and - 0% (0/98) of those treated with MVPs. For predicting postembolization persistence of PAVMs incorporating inverse propensity score weights for device selection with <u>coils as the referent</u>, - MVPs HR < 0.01 (95% CI, < 0.01 to < 0.01; p < .001), and - AVPs: HR 0.37 (95% CI, 0.16–0.90; p = .03).

Lee et al. 2019	Retrospective single-center study (June 2013 to Jan 2018)	Unclear	Patients with PAVMs: n = 9 female patients (mean age, 49 y; range, 40–71 y) with 19 PAVMs.	AVP IV (oversized by 20%–50% in relation to the feeding artery diameter)	Pre-Post	Treatment success (defined as > 70% sac size reduction compared with pre- and postcontrast enhanced CT)	<u>Feeding artery size decreased</u> in all patients. Eleven of 19 lesions (58%) were not measurable on CT. In the remaining 8 PAVMs, the mean feeding artery size was 1.6 ± 0.9 mm (range, 0–2.2 mm). The technical success rate was 100%.
Rabellino et al. 2014	Case series	Unclear	Patients with PAVM, n = 5 (4 women, 1 man), mean age 49.5 years (range, 33–73 y), simple PAVMs with a feeding artery smaller than 6 mm in size.	AVP IV (oversized by at least 20 % in relation to the feeding artery diameter), one AVP IV was used for each PAVM.	Pre-Post	Therapeutic success	Technical success was achieved in all cases (100%). The mean follow-up was 20.1 months (range, 3–38 mo). No paradoxical embolic events were recorded. Radiologic follow-up with multidetector CT angiography showed therapeutic success in all cases. No recanalization of PAVMs was observed during the follow-up period.
Ratnani et al. 2019	Retrospective single-center study (Nov 2015 to May 2017)	Low	HHT Patients with PAVM, n = 25 , mean age 35 (range, 15–56 y), 157 PAVMs, treated at least once with MVP.	157 PAVMs were treated: - 92 with polytetrafluoroethylene-covered nitinol mesh microvascular plug (MVP), - 35 with AMPLATZER vascular plug (AVP II or IV), - 6 with AVP plus coils, and - 24 with coils.	MVP vs. AVP vs. AVP + coils vs. coils	Persistence (recanalization)	The per-PAVM <u>technical success</u> rates were - 100% with MVP; - 97%, AVP; - 100%, AVP plus coils; and - 100%, coils. <u>PAVM persistence rates</u> and median follow-up were as follows: - MVP, 2% (1/92) (510 d); - AVP, 15% (3/20) (1,447 d); - AVP plus coils, 20% (1/5) (1,141 d); - coils, 46.7% (7/15) (1,141 d). Persistence owing to recanalization for MVP, AVP, AVP plus coils, and coils was 2%, 15%, 0%, and 33%. No difference was found between persistence rates of MVP vs AVP ($p = .098$). Embolization with a vascular plug (MVP or AVP) with or without coils had a statistically significant lower persistence rate (5.4%) than embolization with coils alone (46.7%) ($p = .022$).

Shimohira et al. 2018	Retrospective single-center study (Jan 2013 to Jun 2017)	Low	n = 37 consecutive patients (7 men, 30 women), mean age 49 years (range, 9-83 years) with 57 untreated PAVMs	Coil embolization was attempted using hydrogel-coated coils (AZUR; Terumo), bare coils (IDC) and/or fibered coils (Interlock). The used coils are as follows: hydrogel coated coils, bare coils, and fibered coils in 47; hydrogel coated coils and bare coils in 5; hydrogel-coated coils and fibered coils in 3; and hydrogel-coated coils only in 1.	Pre-Post	Number of PAVM at risk, recanalization	In 56 of 57 PAVMs, embolization was successfully performed with hydrogel-coated coils. Therefore, the <u>technical success rate</u> was 98% (56/57). PAVMs at risk was 56, 42, 18, and 12 at 0, 12, 24, and 36 months, respectively. There was no recanalization with a mean follow-up period of 19 months (range 2–47 months) in 56 PAVMs embolized with hydrogel coated coils.
Shovlin et al. 2008	Retrospective cohort study	Serious	n = 43 PAVM patients (mostly with HHT) without baseline severe pulmonary hypertension (8-78 years)	Pulmonary angiography with embolization (no details)	Pre-Post	Arterial oxygen saturation (Sa,O ₂), Pulmonary artery pressure (P _{pa})	For the 35 patients in whom measurements were made prior to consecutive embolization sessions, Sa,O ₂ increased in all except one of the patients following embolization ($p < 0.0001$). In contrast, there was no significant change in P _{pa} as a result of embolization. There was a trend towards higher P _{pa} post-embolization, but this was in part accounted for by increased patient age, as measurements were recorded at a mean interval of 19.9 (range 2–121) months. Individual P _{pa} responses were examined in a <u>subgroup of 15 patients</u> with mean P _{pa} in the upper quartile. In this small group, embolization resulted <u>in a highly significant improvement in Sa,O₂ ($p < 0.0001$)</u> . In contrast, P _{pa} measurements recorded at a mean interval of 26 (range 13- 80) months demonstrated <u>no consistent trend, and no significant difference between pre- and post-embolization measurements ($p = 0.76$)</u> . Comparable findings were observed with systolic and diastolic P _{pa} .

Trerotola et al. 2009	Retrospective single-center study (Mar 2003 to Apr 2007)	Low	n = 51 patients with 154 PAVM (14 male, 37 female), 76 % had definite HHT, 16 % were strongly suspected of having HHT, mean age 44 years (range, 15 – 78 years), 20 patients had a solitary PAVM and the remainder had multiple PAVMs	Outpatient embolization with a variety of devices, including shaped platinum coils (Tornado; Cook), long platinum coils (Nester; Cook), detachable platinum coils (Cook), and nitinol plugs (Amplatzer vascular occluder; AGA Medical, Golden Valley, Minnesota), as well as platinum microcoils (Micronester or Microtornado; Cook; or Vortex or Complex Helical; Boston Scientific, Natick, Massachusetts) when necessary. Stainless-steel coils (Cook) were used only rarely.	Pre-Post	Technical success	Single-session embolization was successful in 46 of 51 patients on an intention-to-treat basis. Imaging at 6-month follow-up revealed PAVM growth or recanalization (n =4; three treated at our institution and one treated elsewhere) in four patients. In one patient, a centrally located PAVM had been missed by initial CT and arteriography. Mean time to follow-up was 24 months (range, 2–67 months).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖⊖)					

References:

- Kennedy SA, Faughnan ME, Vozoris NT, Prabhudesai V. Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations Following Embolotherapy: A Randomized Controlled Trial of Detachable Versus Pushable Coils. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 Jun;43(6):904-909. doi: 10.1007/s00270-020-02422-8. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020296.
- Iguchi, T. et al. Embolization using hydrogel-coated coils for pulmonary arteriovenous malformations. *Diagn Interv Imaging*. 101. 129-135. 2020.
- Kim, H. J. et al. Clinical characteristics of pulmonary arteriovenous malformations in Koreans. *Respirology*. 20. 155-9. 2015.
- Kucukay, F. et al. Large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results of embolization with AMPLATZER vascular plugs. *J Vasc Interv Radiol*. 25. 1327-32. 2014
- Lacombe, P. et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. *Chest*. 135. 1031-1037. 2009.

- Latif, M. A. et al. Postembolization Persistence of Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Retrospective Comparison of Coils and Amplatzer and Micro Vascular Plugs Using Propensity Score Weighting. *AJR Am J Roentgenol.* 220. 95-103. 2023.
- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of AMPLATZER Vascular Plug Type IV for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 1082-1088. 2019.
- Rabellino, M. et al. Early experience with the AMPLATZER vascular plug IV for the occlusion of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 25. 1333-7. 2014
- Ratnani, R. et al. Retrospective Comparison of Pulmonary Arteriovenous Malformation Embolization with the Polytetrafluoroethylene-Covered Nitinol Microvascular Plug, AMPLATZER Plug, and Coils in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 1089-1097. 2019.
- Shimohira, M. et al. Usefulness of Hydrogel-Coated Coils in Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 41. 848-855. 2018.
- Shovlin, C. L. et al. Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: no consistent effect on pulmonary artery pressure. *Eur Respir J.* 32. 162-9. 2008
- Trerotola, S. O. et al. Outpatient single-session pulmonary arteriovenous malformation embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 20. 1287-91. 2009

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies and case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ RCT by Kennedy et al. 2020 has an unclear bias risk regarding to method of randomization, concealment of group allocation, and blinding of outcome assessors. All other included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Volumenreduktion der Malformation

Zu dem Outcome **Volumenreduktion der Malformation** liegen die Kohortenstudien und Fallserien von Kucukay et al. 2014, Lacombe et al. 2009, Lee et al. 2019, Roberts et al. 2021, Stein et al. 2017 und Trerotola et al. 2009 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus Observationsstudien und Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst wird in allen Studien von einem kompletten Rückgang der PAVMs durch die Embolisation in der Mehrheit der Fälle (59-88%) berichtet (Kompletter Rückgang („complete regression“) meist definiert als mind. 70% Volumenreduktion in CT-Analyse). Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.

- **Kucukay et al. 2014** untersucht den Langzeiteffekt von „AMPLATZER Vascular Plugs“ auf Patienten mit großen PAVMs und schließt dazu 18 Patienten mit 24 großen PAVMs im Alter von 17 bis 48 Jahren ein. In 88% der Fälle verschwand die Masse vollständig. Bei den übrigen 12% der Fälle konnten nach Behandlung nur noch kleine Reste im CT beobachtet werden.
- Bei **Lacombe et al. 2009** wurden 37 (davon zwei Kinder) „hereditary hemorrhagic telangiectasia (HTT)“ Patienten mit diffusen PAVMs mittels Embolisation behandelt. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, je nachdem welche Arterien betroffen waren. Mittels CT-basierter Auswertung konnte in 59% der Fälle ein kompletter und in 38% der Fälle ein partieller Behandlungserfolg dokumentiert werden.
- **Lee et al., 2019** untersucht den „AMPLATZER Vascular Plugs“ in neun PAVM-Patientinnen – wobei vier der Patientinnen während des follow-up verloren gingen. Die technische Erfolgsrate beträgt 100% und von den 19 behandelten PAVMs werden 16 (84%) erfolgreich embolisiert. Die übrigen drei Patienten zeigen Reduktionen in der Größenordnung von 43 bis 63 %.
- **Roberts et al. 2021** untersucht PAVM Embolisation („de novo coil-embolization“) in 90 Patienten mit insgesamt 219 PAVMs (mittleres Alter von 42.8 Jahre (Bereich 10-87 Jahre)). 53 Patienten werden mit der DFA-Technik (distal feeding artery technique, n= 114) und 63 mit der NIFA-Technik (nidus plus feeding artery technique, n= 105) behandelt. In 87.7 % (192/219 PAVMs) der Fälle ist die Behandlung erfolgreich.
- **Stein et al. 2017** untersucht den Effekt der Embolisation mit verschiedenen „Coil-Modellen“ auf „kleine“ PAVMs in 58 Patienten (mittleres Alter 43 Jahre, Bereich 13-71 Jahre). Die Behandlung resultiert in einer deutlichen (70% und mehr) Reduktion der Sack-Größe bei 111 der 141 behandelten PAVMs (79%) und diese wurden nicht als dauerhaft eingestuft. Bei 21% (30 von 141 PAVMs) zeigte die Behandlungen keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Sack-Größe im CT.
- **Treterotola et al. 2009** untersucht wie viele PAVMs eines Patienten im Rahmen einer ambulanten Behandlung erfolgreich behandelt werden können. Eingeschlossen werden 51 Patienten mit PAVM im Alter von 15 bis 78 Jahren (im Mittel 44 Jahre), bei denen zwischen 1 und 9 PAVMs festgestellt

wurden. In 44 von 61 Patienten war die ambulante Embolisation in einer Sitzung erfolgreich. Traten bei den Patienten vier oder weniger PAVMs auf, war die Behandlung zu 100 % erfolgreich.

- Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 3: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Kucukay et al. 2014	Retrospective single-center study (May 2007 to April 2011)	Serious	Patients with large PAVM (feeding artery with a diameter of ≥ 8 mm), n = 18 patients (10 men, 8 women), mean age 24 ± 4.5 years (range, 17–48 y), with 24 large PAVMs	AMPLATZER vascular plug (AVP; AGA Medical Corp, Golden Valley, Minnesota); There were 14 AVP I (58%) and 10 AVP II (42%) devices used to treat the PAVMs. The device diameter ranged from 12–16 mm for AVP I and 12–20 mm for AVP II.	Pre-Post	Volume of tissue	Disappearance of the mass (residual visualized tissue) on CT occurred in 88% of PAVMs, with the remaining 12% having only a small residual without flow.
Lacombe et al., 2009	Retrospective single-center study (1992 to 2007)	Low	Patients with diffuse PAVM and confirmed diagnosis of HHT, n = 39 patients (31 women, 8 men), mean age of 35 ±	All patients were embolized using fibered coils (MRye or Nester coils; Cook Medical, Bjaeverskov, Denmark). The technique of	Pre-Post, involvement of (sub)segmental arteries (group 1-3)	CT imaging evaluation	A successful treatment of all embolized PAVMs was observed in 20 patients (59%). A partially successful treatment of embolized PAVMs was noted in 13 patients (38%), and

			16 years (age range, 9 to 83 years; median age, 30 years) with 681 PAVMs, divided in 3 groups due to involvement of: <u>group 1</u> (n = 8), subsegmental artery, <u>group 2</u> (n = 17), segmental artery, <u>group 3</u> (n = 14), both of at least one lobe. subsegmental artery of at least one lobe and every segmental artery of at least one other lobe.	embolization consisted of occluding the feeding pulmonary artery as close to the aneurismal sac as possible to prevent reperfusion.			1 patient (3%) did not respond to treatment due to catheterization failure. The partially successful failures (non-retracted PAVMs) consisted of nine cases of central recanalization, two cases of collateral side-branch recruitment, and two cases of systemic artery supply. A stability of non-embolized PAVMs was noted in 24 patients (70%), and enlargement was seen in 10 patients (30%). In four cases, enlargement was detected after a pregnancy. No new PAVM was seen on a CT scan.
Lee et al. 2019	Retrospective single-center study (June 2013 to Jan 2018)	Unclear	Patients with PAVMs: n = 9 female patients (mean age, 49 y; range, 40–71 y) with 19 PAVMs.	AVP IV (oversized by 20%–50% in relation to the feeding artery diameter)	Pre-Post	Treatment success (defined as > 70% sac size reduction compared with pre- and postcontrast enhanced CT)	During a mean CT follow-up interval of 14 ± 7 months (range, 6–30 mo), according to <u>70% sac size regression criteria</u> , - 16 of 19 PAVMs (84%) were treated successfully, and the remaining - 3 showed less than 70% sac size regression. In those cases, the sac size reduction rates were 63%, 52%, and 43%. Fourteen of 19 lesions (74%) showed <u>complete regression</u> of the venous sac on follow-up CT. Feeding artery size decreased in all patients. Eleven of 19 lesions (58%) were not measurable on CT. In the remaining 8 PAVMs, the mean feeding artery size was 1.6 ± 0.9 mm (range, 0–2.2 mm).
Roberts et al. 2021	Retrospective single-center study	Low	Treatment-naïve patients with non-diffuse PAVM, n = 90 (59 women), mean age 42.8	(i) DFA (distal feeding artery) embolization, defined as coil deployment within 1 cm of	DFA embolization vs. NiFA embolization	Treatment success (defined as shrinkage of	Overall, 192 of 219 PAVMs (87.7%) were successfully embolized with a mean follow-up of 18.5 months (median, 8 months; range, 1–102 months).

	(Feb 2008 to Nov 2018)		years (range, 10–87 years), 219 primary, de novo coil-embolized PAVMs (181 simple and 91 complex), HHT was confirmed in 78 (87%) patients.	the mouth of a nidus (ie, coil-to-nidus distance $\leq$ 1 cm) and (ii) nidus plus FA (NiFA) embolization, defined as coil deployment both within the nidus and the DFA. Embolization technique was classified as DFA in 114 of 219 PAVMs (52.1%) and NiFA in 105 of 219 PAVMs (47.9%).		the PAVM sac or draining vein by at least 70%)	<u>The treatment success</u> using the - NiFA technique (99/105, 94.3%) was significantly higher than that for using the - DFA technique (93/114, 81.6%) ($p = .004$), despite a higher propensity toward NiFA embolization using the complex PAVMs (percent complex, 47.6% NiFA vs 21.9% DFA; $p < .001$). Stratified by PAVM feature, a statistically significant difference between the 2 techniques was maintained for simple PAVMs ($p = .004$), complex PAVMs ($p = .029$), “saccular” PAVMs ($p = .022$), and small FA PAVMs ($p = .002$).
Stein et al. 2017	Retrospective cohort study (2002 to 2015)	Low	n = 58 patients (21 male, 37 female) with 141 simple-type small (FAD $\leq$ 3 mm) PAVMs, all but one diagnosed with HHT; mean age 43 years (range, 13-71 y)	Coil-embolization (Nester, MicroNester, Tornado, MicroTornado, VortX, Azur, Gianturco, Complex Helical Microcoil, Hilal), coils were deployed as close as possible to the PAVM sac, but not inside the sac.	Pre-Post	Treatment success (defined as shrinkage of the PAVM sac by at least 70%)	The mean follow-up period was 19 months $\pm$ 17.6 (range, 2.25-85.6 mo). Treatment was successful in - 111 of 141 (79 %) treated PAVMs with at least 70 % reduction in the size of the sac (were deemed not persistent), whereas - 30 PAVMs (21 %) with unchanged or minimally reduced sac sizes (classified as persistent). There was no statistically significant association between feeding artery diameter, coil size, coil type, quantity of coils deployed, or mismatch rating and the rate of persistence. However, coil nest-to-sac distance was strongly and directly correlated with persistence; <u>For every 1-mm increase in distance of the coil nest to the PAVM sac, the odds of a persistent PAVM increased by 28 % (odds ratio, 1.28; 95 % CI, 1.07-1.53, $p < .006$)</u>
Trerotola et al. 2009	Retrospective single-center study	Low	n = 51 patients with 154 PAVM (14 male, 37 female), 76 % had definite HHT, 16 % were	Outpatient embolization with a variety of devices, including shaped platinum coils (Tornado; Cook), long	Pre-Post	PAVM growth or recanalization	Imaging at 6-month follow-up revealed PAVM growth (12 feeder vessels to 10 PAVMs; eight of these were in two patients with very large

	(Mar 2003 to Apr 2007)		strongly suspected of having HHT, mean age 44 years (range, 15 – 78 years), 20 patients had a solitary PAVM and the remainder had multiple PAVMs	platinum coils (Nester; Cook), detachable platinum coils (Cook), and nitinol plugs (Amplatzer vascular occluder), as well as platinum microcoils (Micronester or Microtornado; Cook; or Vortex or Complex Helical) when necessary. Stainless-steel coils (Cook) were used only rarely.			numbers of PAVMs in both lungs) or recanalization (n =4; three treated at our institution and one treated elsewhere) in four patients. In one patient, a centrally located PAVM had been missed by initial CT and arteriography. Mean time to follow-up was 24 months (range, 2–67 months). Of 129 treated PAVMs with imaging follow-up, recanalization occurred in seven (5%).	
Overall GRADE appraisal								
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency				Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion (CT-Analyse)	Serious ¹	Not serious				Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)								

References:

- Kucukay, F. et al. Large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results of embolization with AMPLATZER vascular plugs. J Vasc Interv Radiol. 25. 1327-32. 2014
- Lacombe, P. et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. Chest. 135. 1031-1037. 2009.
- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of AMPLATZER Vascular Plug Type IV for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. J Vasc Interv Radiol. 30. 1082-1088. 2019.
- Roberts, D. G. et al. Comparison of Feeding-Artery-Only versus Nidus-Plus-Feeding-Artery Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. J Vasc Interv Radiol. 32. 993-1001. 2021
- Stein, E. J. et al. Persistence in Coil-Embolized Pulmonary Arteriovenous Malformations with Feeding Artery Diameters of 3 mm or Less: A Retrospective Single-Center Observational Study. J Vasc Interv Radiol. 28. 442-449. 2017
- Trerotola, S. O. et al. Outpatient single-session pulmonary arteriovenous malformation embolization. J Vasc Interv Radiol. 20. 1287-91. 2009

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies or case series, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ The included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegt das RCT von Kennedy et al. 2020 sowie die Kohortenstudien und Fallserien von Iguchi et al. 2020, Kim et al. 2015, Kucukay et al. 2014, Lacombe et al. 2009, Latif 2023, Lee et al. 2019, Rabellino et al. 2014, Ratani et al., 2019, Roberts et al. 2021, Shimohira et al. 2018, Shovlin et al. 2008, Stein et al. 2017 und Trerotola et al. 2009 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus Observationsstudien und Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die Studien von keinen schwerwiegenden Komplikationen berichten – außer Iguchi et al. 2020, dieser berichtet von einer Grad 4 Nebenwirkung. In den übrigen Studien wird von leichten Nebenwirkungen Zusammenhang mit der Embolisation berichtet, die meist aber selbst limitierend oder unkompliziert behandelt werden konnten.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.

- **Kennedy et al. 2020** untersucht 25 Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM). Von diesen Patienten wurden 46 PAVM entweder zu der Embolisation mittels InterlockTM Fibered IDCTM Occlusion System (IDC) oder Standard nester coils randomisiert. In beiden Gruppen wurden keine größeren periprozeduralen Komplikationen festgestellt. Kleinere Komplikationen traten bei vier Patienten (25 %) mit Nester-Coils und drei Patienten (25 %) mit IDC auf. Alle wurden gemäß dem CIRSE-Komplikationsklassifikationssystem als Grad 1 eingestuft.
- **Iguchi et al. 2020** untersucht 19 Patienten (Alter von 14-78 Jahren) mit 21 PAVMs, die mittels „venous sac embolization (VSE)“ und zusätzlicher Embolisation der „feeding artery“ behandelt wurden. Eine Nebenwirkung ‚Grad 4‘ trat auf, konnte aber vollständig behandelt werden und es traten keine langfristigen Folgen auf.
- **Kim et al. 2015** untersucht koreanische Patienten mit PAVMs. 61 (von 90 (67.8%)) Patienten werden mittels „transcatheter embolization“ behandelt. Bei drei Patienten traten allergische Reaktionen gegenüber dem Kontrast-Farbstoff auf, ein Patient hatte zwei Tage Fieber und ein Patient erlitt eine vorübergehende ‚supraventrikuläre Tachykardie‘ die medikamentös behandelt wurde.
- **Kucukay et al. 2014** untersucht den Langzeiteffekt von „AMPLATZER Vascular Plugs“ auf Patienten mit großen PAVMs und schließt dazu 18 Patienten mit 24 großen PAVMs im Alter von 17 bis 48 Jahren ein. Die mittlere Follow-up Dauer lag bei 36.33 ± 10.63 Monaten (Bereich 28–56 Monate). In dieser Zeit wurden keine schweren Komplikationen beobachtet.
- Bei **Lacombe et al. 2009** wurden 37 (davon zwei Kinder) „hereditary hemorrhagic telangiectasia (HTT)“ Patienten mit diffusen PAVMs mittels Embolisation behandelt. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, je nachdem welche Arterien betroffen waren. In vier Patienten (10%) traten

acht ischämische oder infektiöse Komplikationen auf Grund von Reperfusion der embolisierten PAVMs bzw. Vergrößerungen von nicht-embolisierten PAVMs auf.

- In der retrospektiven Analyse von **Latif et al. 2023** wird das Outcome von Patienten mit PAVM nach Embolisation mit „coils, AVM (AMPLATZER Vascular Plugs) bzw. MVP (Microvascular plugs)“ miteinander verglichen. Die mittlere ‚follow-up‘ Zeit beträgt 1.5 Jahre und ein Fortbestehen („persistence“) der PAVMs wurde in 10% der Fälle beobachtet. Insgesamt erlitten 6% (7/112) der behandelten Patienten intraprozedurale Nebenwirkungen, wobei die Mehrheit davon (6/53) im Rahmen von „coil“-Behandlungen auftraten (Hämoptyse, Atelektase, vorübergehende vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, vorübergehend ST-Depression für 2 Minuten, leichte Brustschmerzen mit ST-Erhöhung, Dessektion der versorgenden Arterie sowie Hypotonie und Bradykardie).
- **Lee et al., 2019** untersucht den „AMPLATZER Vascular Plugs“ in neun PAVM-Patientinnen – wobei vier der Patientinnen während des follow-up verloren gehen. Die technische Erfolgsrate beträgt 100% und von den 19 behandelten PAVMs werden 16 (84%) erfolgreich embolisiert. In zwei von 11 Behandlungen traten kleinere Komplikationen (Tachykardie und Brustschmerzen) auf. Keine größeren Komplikationen traten auf.
- In der Studie von **Rabellino et al. 2014** zeigt sich der Einsatz von „AMPLATZER Vascular Plugs“ in fünf (von fünf) PAVM-Patienten (mittleres Alter 49.5 Jahre, 4 weiblich, 1 männlich) erfolgreich (technischer Erfolg 100%). Alle Patienten konnten 24h nach der Prozedur entlassen werden und es traten keine größeren Nebenwirkungen auf.
- **Ratnani et al. 2019** vergleicht in seiner retrospektiven Analyse Embolisation mittels „AVM (AMPLATZER Vascular Plug), MVP (Microvascular plug), Coils, sowie AVPs+Coils“ bei Patienten (Alter im Schnitt 35 Jahre (15-56), 9 männlich, 19 weiblich) mit HHT und de novo PAVM miteinander. Es traten keine sofortigen klinischen Komplikationen im Rahmen der Embolisation auf. Jedoch wurde bei zwei Patienten (2.2%) je ein kleiner asymptomatischer pulmonaler Infarkt im Rahmen der Bild-gebenden Analyse festgestellt.
- **Roberts et al. 2021** untersucht PAVM Embolisation („de novo coil-embolization“) in 90 Patienten mit insgesamt 219 PAVMs (mittleres Alter von 42.8 Jahre (Bereich 10-87 Jahre)). 53 Patienten werden mit der DFA-Technik (distal feeding artery technique, n= 114) und 63 mit der NIFA-Technik (nidus plus feeding artery technique, n= 105) behandelt. Insgesamt traten 18 (18%) nicht-schwerwiegende und 1 (1%) schwerwiegende Komplikation auf. Am häufigsten (n= 11, 11%) traten selbst-endende pleuritische Brustschmerzen auf die sich in gleichem Maße auf NiFA und DFA Prozeduren aufteilten.
- In der retrospektiven Analyse von **Shimohira et al. 2018** werden 57 Patienten (mittleres Alter 49 Jahre (Bereich 9-63 Jahre), sieben männlich, 30 weiblich) mit unbehandelten PAVMs analysiert, die sich einer „Coil“-Embolisation mit ‚Hydrogel-beschichteten Coils‘ unterziehen. Innerhalb der mittleren Follow-up Zeit von 19 Monaten (Bereich 2-47 Monate) traten keine schwerwiegenderen Komplikationen auf. In 8 von 43 (19%) Behandlungen kam es zu lokalen Schmerzen („minor complications“).

- **Shovlin et al. 2008** untersucht den Effekt von Embolisation auf die Arterielle Sauerstoffsättigung (Sa,O_2) und den Druck in der Lungenarterie (P_{pa}) retrospektiv anhand von Daten von 43 Patienten mit PAVM (und HHT) im Alter von 8-78 Jahren. Die arterielle Sauerstoffsättigung erhöhte sich nach Embolisation in allen bis auf einem Patienten. Der Druck in der Lungenarterie erhöhte sich nicht signifikant.
- **Stein et al. 2017** untersucht den Effekt der Embolisation mit verschiedenen „Coil-Modellen“ auf „kleine“ PAVMs in 58 Patienten (mittleres Alter 43 Jahre, Bereich 13-71 Jahre). Die Behandlung war in 79% der Fälle erfolgreich. 23 Patienten (39 %) berichteten von kleineren Komplikationen (mild bis moderate postoperative Brustschmerzen, Hämatome, Ergüsse, Leistenentzündung und Hitzestau. Alle Komplikationen waren selbst-limitierend.
- **Treterotola et al. 2009** untersucht wie viele PAVMs eines Patienten im Rahmen einer ambulanten Behandlung erfolgreich behandelt werden können. Eingeschlossen werden 51 Patienten mit PAVM im Alter von 15 bis 78 Jahren (im Mittel 44 Jahre), bei denen zwischen 1 und 9 PAVMs festgestellt wurden. In 44 von 61 Patienten war die ambulante Embolisation in einer Sitzung erfolgreich. Die häufigste berichtete Nebenwirkung betraf transiente Brustschmerzen. Es waren keine Krankenhauseinweisungen auf Grund von Nebenwirkungen notwendig.
- Das RCT von Kennedy et al. 2020 weist ein unklares Bias Risiko in Hinblick auf die Methode der Randomisierung, Geheimhaltung der Gruppenzuteilung und Verblindung von Outcome Assessoren auf. Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) $\oplus\ominus\ominus\ominus$.

Tabelle 4: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Kennedy et al. 2020	Randomized controlled trial	Serious	Patients with pulmonary arteriovenous malformations, (PAVM), >18 years, n = 25 patients , 46 PAVM were randomized.	The Interlock™ Fibered IDCTM Occlusion System (IDC) (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts)	Standard nester coils	Adverse events	No major periprocedural complications were noted in either group. Minor complications occurred in four patients (25%) with Nester coils and three patients (25%) with IDC. All were categorized as grade 1 as per the CIRSE complication classification system.
Iguchi et al. 2020	Prospective single-center study (Jun 2014 to May 2017)	Serious	Patients with PAVM, n = 19 patients (3 men, 16 women), mean age 58.8 ± 15.2 (SD) years (range: 14–78 years), 21 PAVM.	Venous sac embolization (VSE) with additional feeding artery embolization using a combination of one or more 0.018-inch hydrogel-coated coils and 0.010–0.020-inch bare platinum detachable coils.	Pre-Post	Adverse events	Among the 21 procedures, two grade 1 (fever and noncardiac chest pain), three grade 2 (headache, atrial fibrillation and cerebral infarction), and one grade 4 (previously mentioned coil migration) AEs were recorded. No venous sac injury occurred. The one major AE (grade 4) was completely treated without any sequelae. One patient unexpectedly complained of dysarthria caused by cerebral infarction 11 h after the procedure. This AE was immediately and spontaneously improved.
Kim et al. 2015	Retrospective single-center study (2000 to 2013)	Serious	Patients with PAVM, n = 61 patients (total 90 patients: median age 47.5 years, 81.8% female).	Transcatheter embolization	Pre-Post	Adverse events	Transcatheter embolization was not associated with severe adverse events in the majority of patients, although three had allergic reactions to the contrast dye. One patient had fever for 2 days after embolization, and one experienced transient supraventricular tachycardia, which was controlled medically. The mean follow-up duration after embolization was 3.3 years.
Kucukay et al. 2014	Retrospective single-center study (May 2007 to April 2011)	Serious	Patients with large PAVM (feeding artery with a diameter of ≥ 8 mm), n = 18 patients (10 men, 8 women), mean age 24 ± 4.5 years (range, 17–48 y), with 24 large PAVMs	AMPLATZER vascular plug (AVP; AGA Medical Corp, Golden Valley, Minnesota); There were 14 AVP I (58%) and 10 AVP II (42%) devices used to treat the PAVMs. The device diameter ranged from 12–16 mm for AVP I and 12–20 mm for AVP II.	Pre-Post	Complications	There were no major complications. Minor complications occurred in five patients (28%) and consisted of self-limited pleurisy requiring overnight admission for observation. The pleurisy resolved within 1 week in all patients using nonsteroidal antiinflammatory agents on an outpatient basis.

Lacombe et al., 2009	Retrospective single-center study (1992 to 2007)	Low	Patients with diffuse PAVM and confirmed diagnosis of HHT, n = 39 patients (31 women, 8 men), mean age of 35 ± 16 years (age range, 9 to 83 years; median age, 30 years) with 681 PAVMs, divided in 3 groups due to involvement of: <u>group 1</u> (n = 8), subsegmental artery, <u>group 2</u> (n = 17), segmental artery, <u>group 3</u> (n = 14), both of at least one lobe.	All patients were embolized using fiberoptic coils (MReye or Nester coils; Cook Medical, Bjæverskov, Denmark). The technique of embolization consisted of occluding the feeding pulmonary artery as close to the aneurismal sac as possible to prevent reperfusion.	Pre-Post, involvement of (sub)segmental arteries (group 1-3)	Complications, adverse events	A total of 21 procedural or early complications were reported in 20 patients (2 coil reflux, 1 failed catheterization, 2 arterial wall damage, 1 TIA, 1 sudden deafness, 3 fever, 6 pulmonary infarction, 4 pleural effusion, 1 lung abscess). Seven complications occurred during embolization in 6 patients, and 14 occurred during the first 2 months postembolization in 14 patients. No paradoxical migration of coil through the PAVM occurred during embolization. Of note, catheter-induced arterial wall damage occurred during catheterization of the feeding artery in two patients, both of them with pulmonary hypertension. One of these two patients presented a mild hemoptysis successfully treated with prompt embolization. A total of eight ischemic or infectious complications occurred in four patients (10%) during the follow-up. All of them had either a reperfusion of an embolized PAVM or an enlargement of nonembolized PAVMs.
Latif et al. 2022	Retrospective single-center study (2003 to 2020)	Low	Patients with PAVM, n = 112 (78 women and girls, 34 men and boys; mean age, 45 years), 393 PAVMs	A sample of 112 patients with a total of 393 PAVMs successfully embolized with a single device type (coil, AVP, or MVP) and with available follow-up CTPA examinations. Coils = embolic coils, n=53; AVP= non- PTFE-covered Amplatzer Vascular Plug device, n=30; MVP= PTFE-covered Micro Vascular Plug device, n= 29.	Coil vs. MVP vs. AVP	Complications	A total of 6% (7/112) of patients experienced intraprocedural complications, including 6 of 53 treated with coils (hemoptysis, atelectasis, transient premature ventricular contractions, transient ST depression for 2 minutes, mild chest pain with ST elevation, dissection of feeding artery, and hypotension and bradycardia [in one patient each]), none of 30 treated with AVPs, and 1 of 29 treated with MVPs (dissection of a small pulmonary artery).
Lee et al. 2019	Retrospective single-center study	Unclear	n = 9 female patients (mean age, 49 y; range, 40–71 y) with 19 PAVMs	AVP IV (oversized by 20%–50% in relation to the feeding artery diameter)	Pre-Post	Complications	Two patients had a minor complication during the 11 treatment sessions: 1 case of chest discomfort and 1 case of tachycardia, both of which spontaneously resolved after the procedure. No major or delayed complications occurred.

	(June 2013 to Jan 2018)						
Rabellino et al. 2014	Case series	Unclear	Patients with PAVM, n = 5 (4 women, 1 man), mean age 49.5 years (range, 33–73 y), simple PAVMs with a feeding artery smaller than 6 mm in size.	AVP IV (oversized by at least 20 % in relation to the feeding artery diameter), one AVP IV was used for each PAVM.	Pre-Post	Complications	There were no complications that required patient readmission or any additional procedures. Only one patient presented with persistent pleuritic pain that eventually improved with oral analgesic therapy.
Ratnani et al. 2019	Retrospective single-center study (Nov 2015 to May 2017)	Low	HHT Patients with PAVM, n = 25 , mean age 35 (range, 15–56 y), 157 PAVMs, treated at least once with MVP.	157 PAVMs were treated: - 92 with polytetrafluoroethylene-covered nitinol mesh microvascular plug (MVP), - 35 with AMPLATZER vascular plug (AVP II or IV), - 6 with AVP plus coils, and - 24 with coils.	MVP vs. AVP vs. AVP + coils vs. coils	Complications	No immediate clinical complications arose after the embolization procedures. However, 2 patients had small asymptomatic pulmonary infarcts on imaging.
Roberts et al. 2021	Retrospective single-center study (Feb 2008 to Nov 2018)	Low	Treatment-naïve patients with non-diffuse PAVM, n = 90 (59 women), mean age 42.8 years (range, 10–87 years), 219 primary, de novo coil-embolized PAVMs (181 simple and 91 complex), HHT was confirmed in 78 (87%) patients	(i) DFA (distal feeding artery) embolization, defined as coil deployment within 1 cm of the mouth of a nidus (ie, coil-to-nidus distance ≤ 1 cm) and (ii) nidus plus FA (NiFA) embolization, defined as coil deployment both within the nidus and the DFA. Embolization technique was classified as DFA in 114 of 219 PAVMs (52.1%) and NiFA in 105 of 219 PAVMs (47.9%).	DFA embolization vs. NiFA embolization	Complications, adverse events	Eighteen (18.0%) minor complications and 1 (1.0%) major complication were observed in 100 procedures according to the Society of Interventional Radiology criteria. There were no instances of coil migration or PAVM rupture. The most common complication was self-limited, pleuritic chest pain, occurring in 11 (11.0%) patients comprising 32 treated PAVMs, half of which were embolized by the DFA (n = 16) and the other half by the NiFA (n = 16) technique. No association was observed between complications and embolization technique.

Shimohira et al. 2018	Retrospective single-center study (Jan 2013 to Jun 2017)	Low	n = 37 consecutive patients (7 men, 30 women), mean age 49 years (range, 9-83 years) with 57 untreated PAVMs	Coil embolization was attempted using hydrogel-coated coils (AZUR; Terumo), bare coils (IDC) and/or fibered coils Interlock). The used coils are as follows: hydrogel coated coils, bare coils, and fibered coils in 47; hydrogel coated coils and bare coils in 5; hydrogel-coated coils and fibered coils in 3; and hydrogel-coated coils only in 1.	Pre-Post	Complications	There were no major complications. Local pain, as a minor complication, was observed in 8 of 43 session (19%) after embolization and was controllable with an analgesic.
Shovlin et al. 2008	Retrospective cohort study	Serious	n = 43 PAVM patients (mostly with HHT) without baseline severe pulmonary hypertension (8-78 years)	Pulmonary angiography with embolization (no details)	Pre-Post	Pulmonary artery pressure (P_{pa})	For the 35 patients in whom measurements were made prior to consecutive embolization sessions, Sa,O_2 increased in all except one of the patients following embolization ($p < 0.0001$). In contrast, there was no significant change in P_{pa} as a result of embolization. There was a trend towards higher P_{pa} post-embolization, but this was in part accounted for by increased patient age, as measurements were recorded at a mean interval of 19.9 (range 2–121) months. Individual P_{pa} responses were examined in a subgroup of 15 patients with mean P_{pa} in the upper quartile. In this small group, embolization resulted in a highly significant improvement in Sa,O_2 ($p < 0.0001$). In contrast, P_{pa} measurements recorded at a mean interval of 26 (range 13- 80) months demonstrated no consistent trend, and no significant difference between pre- and post-embolization measurements ($p = 0.76$). Comparable findings were observed with systolic and diastolic P_{pa} . While overall there were no significant increase in P_{pa} as a result of embolization, within both groups there were occasional individuals in whom P_{pa} did increase, by up to 8 mmHg between consecutive sessions, and up to 4 mmHg during the same session. It may be helpful to be able to identify these rare individuals prior to embolization.

Stein et al. 2017	Retrospective cohort study (2002 to 2015)	Low	n = 58 patients (21 male, 37 female) with 141 simple-type small (FAD ≤ 3 mm) PAVMs, all but one diagnosed with HHT; mean age 43 years (range, 13-71 y)	Coil-embolization (Nester, MicroNester, Tornado, MicroTornado, VortX, Azur, Gianturco, Complex Helical Microcoil, Hilal), coils were deployed as close as possible to the PAVM sac, but not inside the sac.	Pre-Post	Complications	23 patients (39 %) experienced minor complications: 91: of these complications (n = 21) were mild to moderate postoperative chest pain. The remaining 9 % of complications were caused by hematoma, effusion, groin infection, and flushing. All complications were self-limited. Of note, the patient who experienced infection was also observed to have removed the scab on his groin.
Trerotola et al. 2009	Retrospective single-center study (Mar 2003 to Apr 2007)	Low	n = 51 patients with 154 PAVM (14 male, 37 female), 76 % had definite HHT, 16 % were strongly suspected of having HHT, mean age 44 years (range, 15 – 78 years), 20 patients had a solitary PAVM and the remainder had multiple PAVMs	Outpatient embolization with a variety of devices, including shaped platinum coils (Tornado; Cook), long platinum coils (Nester; Cook), detachable platinum coils (Cook), and nitinol plugs (Amplatzer vascular occluder; AGA Medical, Golden Valley, Minnesota), as well as platinum microcoils (Micronester or Microtornado; Cook; or Vortex or Complex Helical; Boston Scientific, Natick, Massachusetts) when necessary. Stainless-steel coils (Cook) were used only rarely.	Number of PAVMs -	Postprocedure events	Transient chest pain occurred after 15 of 63 procedures (24%), as determined at 30-day follow-up. One patient with a long history of migraine developed a headache on postoperative day 1 and brain magnetic resonance imaging showed a tiny new lesion thought likely to have resulted from a paradoxical embolus during the procedure. Therefore, the neurologic event rate was considered to be 1% (ie, one of 63). One patient had a small hematoma requiring no treatment and one had pain at the puncture site on postoperative day 1 prompting a phone call to our clinic; this resolved the following day. No patient required hospital admission, and only the aforementioned patient with the headache returned to the clinic (on day 1) before the scheduled 30-day follow-up. Therefore, the unanticipated return rate was 1.6% (ie, one of 63) and the unanticipated telephone call rate was 3.2% (ie, two of 63).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Kennedy SA, Faughnan ME, Vozoris NT, Prabhudesai V. Reperfusion of Pulmonary Arteriovenous Malformations Following Embolotherapy: A Randomized Controlled Trial of Detachable Versus Pushable Coils. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 Jun;43(6):904-909. doi: 10.1007/s00270-020-02422-8. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020296.
- Iguchi, T. et al. Embolization using hydrogel-coated coils for pulmonary arteriovenous malformations. *Diagn Interv Imaging*. 101. 129-135. 2020

- Kim, H. J. et al. Clinical characteristics of pulmonary arteriovenous malformations in Koreans. *Respirology*. 20. 155-9. 2015.
- Kucukay, F. et al. Large pulmonary arteriovenous malformations: long-term results of embolization with AMPLATZER vascular plugs. *J Vasc Interv Radiol*. 25. 1327-32. 2014
- Lacombe, P. et al. Diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: long-term results of embolization according to the extent of lung involvement. *Chest*. 135. 1031-1037. 2009.
- Latif, M. A. et al. Postembolization Persistence of Pulmonary Arteriovenous Malformations: A Retrospective Comparison of Coils and Amplatzer and Micro Vascular Plugs Using Propensity Score Weighting. *AJR Am J Roentgenol*. 220. 95-103. 2023.
- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of AMPLATZER Vascular Plug Type IV for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 30. 1082-1088. 2019.
- Rabellino, M. et al. Early experience with the AMPLATZER vascular plug IV for the occlusion of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 25. 1333-7. 2014
- Ratnani, R. et al. Retrospective Comparison of Pulmonary Arteriovenous Malformation Embolization with the Polytetrafluoroethylene-Covered Nitinol Microvascular Plug, AMPLATZER Plug, and Coils in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Vasc Interv Radiol*. 30. 1089-1097. 2019.
- Roberts, D. G. et al. Comparison of Feeding-Artery-Only versus Nidus-Plus-Feeding-Artery Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol*. 32. 993-1001. 2021
- Shimohira, M. et al. Usefulness of Hydrogel-Coated Coils in Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 41. 848-855. 2018.
- Shovlin, C. L. et al. Embolisation of pulmonary arteriovenous malformations: no consistent effect on pulmonary artery pressure. *Eur Respir J*. 32. 162-9. 2008
- Stein, E. J. et al. Persistence in Coil-Embolized Pulmonary Arteriovenous Malformations with Feeding Artery Diameters of 3 mm or Less: A Retrospective Single-Center Observational Study. *J Vasc Interv Radiol*. 28. 442-449. 2017
- Trerotola, S. O. et al. Outpatient single-session pulmonary arteriovenous malformation embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 20. 1287-91. 2009

Foot notes:

* Since the included studies were observational or case series, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ RCT by Kennedy et al. 2020 has an unclear bias risk regarding to method of randomization, concealment of group allocation, and blinding of outcome assessors. The remaining studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Gesundheitsökonomische Aspekte

Zu dem Outcome **Gesundheitsökonomische Aspekte** liegt die Fallserie von Rabellino et al. 2014 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus einer Fallserie besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

- In der Studie von **Rabellino et al. 2014** zeigt sich der Einsatz von „AMPLATZER Vascular Plugs“ in fünf (von fünf) PAVM-Patienten (mittleres Alter 49.5 Jahre, 4 weiblich, 1 männlich) erfolgreich (technischer Erfolg 100%). Alle Patienten konnten 24h nach der Prozedur entlassen werden und es traten keine größeren Nebenwirkungen auf.
- Fallserien stellen aus methodischer Sicht qualitativ schwache Studien dar, die potentiell ein hohes Biasrisiko beinhalten . Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- Und es erfolgt eine Abwertung auf Grund mangelnder Präzision, da für dieses Outcome die Daten von nur 5 Patienten verfügbar sind.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, Indirektheit und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Gesundheitsökonomische Aspekte als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit“

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Rabellino et al. 2014	Case series	Unclear	Patients with PAVM, n = 5 (4 women, 1 man), mean age 49.5 years (range, 33–73 y), simple PAVMs with a feeding artery smaller than 6 mm in size.	AVP IV (oversized by at least 20 % in relation to the feeding artery diameter), one AVP IV was used for each PAVM.	-	Duration of hospital stay	All patients were discharged from the hospital 24 hours after the procedure.
Overall GRADE appraisal							
Outcome		Overall risk of bias	Inconsistency		Indirectness	Imprecision	Other considerations
Gesundheitsökonomische Aspekte		Serious ₁	Not serious		Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)							

References:

- Rabellino, M. et al. Early experience with the AMPLATZER vascular plug IV for the occlusion of pulmonary arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol. 25. 1333-7. 2014

Foot notes:

* Since the included studies were observational or case series, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Case series are – from methodological point of view - low quality studies with potential high risk of bias, therefore, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

³ Very few patients included. Therefore, we downgraded two level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Aufwand für Arzt und Patienten

- Zu dem Outcome **Aufwand für Arzt und Patienten** liegen die Fallserien von Lee et al. 2019 und Trerotola et al. 2009 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 6* entnommen werden.
- **Lee et al., 2019** untersucht den „AMPLATZER Vascular Plugs“ in neun PAVM-Patientinnen – wobei vier der Patientinnen während des follow-up verloren gehen. Die mittlere Behandlungsdauer liegt bei 29 min.
- **Trerotola et al. 2009** untersucht wie viele PAVMs eines Patienten im Rahmen einer ambulanten Behandlung erfolgreich behandelt werden können. Eingeschlossen werden 51 Patienten mit PAVM im Alter von 15 bis 78 Jahren (im Mittel 44 Jahre), bei denen zwischen 1 und 9 PAVMs festgestellt wurden. In 44 von 61 Patienten war die ambulante Embolisation in einer Sitzung erfolgreich. Treten vier oder weniger PAVMs bei einem Patienten auf, konnten die mit einer Erfolgsrate von 100% in einer einmaligen, ambulanten Behandlung erfolgreich behandelt werden. Im Mittel dauerte eine Behandlung 134 Minuten.

Die vorliegenden Daten berichten von einer Behandlungsdauer für PAVM von im Mittel 29 min (Lee et al. 2019) bis im Mittel 134 min (Trerotola et al. 2009), können und ambulant durchgeführt werden und laut Trerotola et al. 2009 können bis zu vier PAVM erfolgreich in einer ambulanten Sitzung behandelt werden.

- Aus methodischer Sicht ist jedoch zu beachten, dass Fallserien qualitativ schwache Studien darstellen, die potentiell ein hohes Biasrisiko beinhalten. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- Und es erfolgt eine Abwertung auf Grund mangelnder Präzision, da für dieses Outcome die Daten von nur 60 Patienten verfügbar sind.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, Indirektheit und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Aufwand für Arzt und Patient als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 6: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung)”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects	
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome		
Lee et al. 2019	Retrospect ive single- center study (June 2013 to Jan 2018)	Unclear	n = 9 female patients (mean age, 49 y; range, 40–71 y) with 19 PAVMs	AVP IV (oversized by 20%–50% in relation to the feeding artery diameter)	-	Procedure time	The mean procedure time was 29 ± 21 minutes (range, 6–41 min).	
Trerotola et al. 2009	Retrospect ive single- center study (Mar 2003 to Apr 2007)	Low	n = 51 patients with 154 PAVM (14 male, 37 female), 76 % had definite HHT, 16 % were strongly suspected of having HHT, mean age 44 years (range, 15 – 78 years), 20 patients had a solitary PAVM and the remainder had multiple PAVMs	Outpatient embolization with a variety of devices, including shaped platinum coils (Tornado; Cook), long platinum coils (Nester; Cook), detachable platinum coils (Cook), and nitinol plugs (Amplatzer vascular occluder; AGA Medical, Golden Valley, Minnesota), as well as platinum microcoils (Micronester or Microtornado; Cook; or Vortex or Complex Helical; Boston Scientific, Natick, Massachusetts) when necessary. Stainless-steel coils (Cook) were used only rarely.	Number of PAVMs -	Needed number of sessions for treatment success Procedure time	For patients with four or fewer PAVMs, single-session embolotherapy was successful 100% of the time. More than four PAVMs could be embolized in a single session (range, 1–9), but if a patient had more than four PAVMs, more than one session was always required. Overall, single-session embolotherapy of all PAVMs was successful in 44 of 51 patients (84%). Fifty of 51 patients (98%) were treated on an outpatient basis; one patient with 10 PAVMs was admitted overnight at her request to complete embolotherapy the next day. Mean procedure time from patient entry into the room until leaving the room (with the sheath removed and hemostasis achieved in the room) was 134 minutes (range, 33–281 min). Six procedures lasted more than 3 hours and three lasted more than 4 hours.	
Overall GRADE appraisal								
Outcome		Overall risk of bias	Inconsistency			Indirectness	Imprecision	Other considerations
Aufwand für Arzt und Patient		Serious ¹	Not serious			Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)								

References:

- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of AMPLATZER Vascular Plug Type IV for Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. J Vasc Interv Radiol. 30. 1082-1088. 2019.
- Trerotola, S. O. et al. Outpatient single-session pulmonary arteriovenous malformation embolization. J Vasc Interv Radiol. 20. 1287-91. 2009

Foot notes:

* Since the included studies were observational or case series, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Case series are – from methodological point of view - low quality studies with potential high risk of bias, therefore, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

³ ³ Very few patients included. Therefore, we downgraded two level.

PICO 7 Sclerotherapie / Elektrosclerotherapie / **Embolisation – andere Malformationen**

Population: Patienten mit VAL-Malformationen
Intervention: Electrosclerotherapy (interventionell) oder Embolisation
Comparison: - Sclerotherapy - No therapy (einarmig)
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) 7) Ästhetische Verbesserung

Embolisation – andere Malformationen

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Embolisation (andere Malformationen)** wurde eine systematische Übersichtsarbeit, eine Phase II Studie und 51 retrospektive Observationsstudien / Fallserien identifiziert.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO ist Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Der Cochrane Review von Hsu et al. 2018 sollte die Effizienz und Sicherheit der Embolisation bei Patienten mit pulmonalen arteriovenösen Malformationen inklusive des Vergleiches mit chirurgischer Resektion sowie verschiedener Embolisations-Geräte untersuchen. Entsprechend dem Protokoll sollten randomisiert, kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen werden. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, welche diese Kriterien erfüllen. Es wurde ein laufendes RCT identifiziert, was in künftigen Updates eingeschlossen werden könnte.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes						
				1	2	3	4	5	6	7
Sugawara et al. 2019	Phase II open-label Studie	Patienten mit arteriovenösen Malformationen oder Fisteln	Transarterielle Embolisation (TAE) mit n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA)		x		x			
Arat et al. 2007	Case series	Patienten mit kraniofazialen high-flow vaskulären Malformationen	Intra-arterielle Embolisation mit ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx; ev3, Irvine, Calif) oder perkutane Embolisation mit n-butyl-2-cyanoacrylate (n-BCA)		x		x		x	
Bae et al. 2008	Case series	Frauen mit arteriovenösen Malformationen in Beckenwand und Uterus	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Bhandari et al. 2020	Case series	Patienten mit arteriovenösen Malformationen im Gesicht	Super-selective Embolisation mit nachfolgender vollständiger Resektion		x		x			
Bissacco et al. 2021	Case series	Patienten mit arteriovenösen	Selektive Embolisation mit Kleber und/oder Kombination mit Microsphere Embolisation und/oder direkte Nidus Sklerotherapie		x		x		x	

		Malformationen der Extremitäten							
Bouwman et al. 2020	Retrospective cohort study	Patienten mit peripheren arteriovenösen Malformationen	Embolisation, v.a. mit Ethanol		x		x		x
Brill et al. 2021	Case series	Patienten mit peripheren arteriovenösen Malformationen	Embolisation mit Ethylenvinylalkohol (EVOH; Squid Peri 12 cP vs. 18 cP vs. 34 cP)		x		x		x
Conway et al. 2020	Retrospective cohort study	Patienten mit Parkes-Weber Syndrom	Transcatheter Embolisation mit nBCA/microspheres/coil + adhesive		x		x		x
Dawkins et al. 2022	Retrospective single-center study	Patienten mit arteriovenösen Malformationen an Kopf und Hals	Embolisation und/oder operative Resektion		x		x		x
De Beule et al. 2016	Retrospective single-center study	Patienten mit peripheren arteriovenösen Malformationen	Embolisation mit Onyx® (ethylene-vinyl alcohol copolymer)		x		x		x
Delplanque et al. 2018	Retrospective single-center study	Patientinnen mit arteriovenösen Malformationen des Uterus	Expectant Management (EM) or Uterine Arterial Embolization (UAE)		x		x		
Do et al. 2012	Case series	Patienten mit arteriovenösen Malformationen des Beckens	kombinierte endovaskuläre und Embolosklerotherapie Behandlung		x		x		x
Do et al. 2010	Case series	Patienten mit den Knochen betreffenden arteriovenösen Malformationen der Extremitäten	Embolotherapie mit Ethanol		x		x		x
Fayad et al. 2008	Case series	Patienten mit venösen Malformationen	MRT zur Vorhersage von Hautverbrennungen bei Embolisierung mit Ethanol				x		

Giurazza et al. 2021	Case series	Patienten mit peripheren AVMs und Fisteln	Embolisation mit precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®)		x		x	x		
Han et al. 2018	Case series	Patienten mit AVMs der Kopfhaut	Transcatheter und/oder direct puncture Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Hua et al. 2018a	Retrospective cohort study	Patienten mit aurikularen AVMs	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Hua et al. 2018b	Case series	Patienten mit arteriovenösen Malformationen an Kopf und Hals	Ethanol Embolisation, teilweise mit operativer Entfernung und Gewebettransfer		x		x		x	
Hwang et al. 2016	Case series	Patienten mit angeborenen AVMs der Niere	Embolisation mit Ethanol und/oder Coil		x		x		x	
Hyun et al. 2013	Case series	Patienten mit AVMs des Fußes	Transarterielle oder direkte Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Jia et al. 2017	Case series	Patienten mit angeborenen AVMs der Niere	Embolisation mit n-butyl 2-cyanoacrylate, Onyx, Ethanol oder Coils		x		x			
Kim, R. et al. 2021	Retrospective single-center study	Patienten mit den Knochen betreffenden arteriovenösen Malformationen der Extremitäten	Embolisation mit Ethanol, Coils und n-butyl cyanoacrylate (NBCA)		x		x			
Ko et al. 2019	Retrospective cohort study	Patienten mit Typ II AVMs	Embolisation mit Ethanol und Coils		x		x		x	
Konas et al. 2009	Case series	Patienten mit arteriovenösen Malformationen an Kopf und Hals	3D CT Demonstration and volumetrische Beurteilung			x	x	x		
Le Fourn et al. 2015	Case series	Patienten mit oberflächlichen arteriovenösen Malformationen	Embolisation mit NBCA, Glubran, Histoacryl, Onyx, Ev 3, Aetoxisclerol, Partikel oder Ethanol		x	x	x		x	

Lee et al. 2019	Case series	Patienten mit Typ II renalen AVMs	Transvenöse Embolization mit Coils		x		x		x	
Li, X. Y. et al. 2023	Case series	Patienten mit AVMs der Brustwand	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	x
Li, X. et al. 2019	Case series	Patienten mit high-flow AVMs der Hände	Embolisation mit Ethanol und Unterstützung von Coils		x		x	x	x	
Meila et al. 2016	Case series	Patienten mit arteriovenösen Malformationen an Kopf und Hals	Transarterielle Embolisation mit flüssigen Embolisaten	x	x		x		x	x
Murata et al. 2013	Retrospective single-center study	Patienten mit renalen AVMs	Transkatheter arterielle Embolisation mit Coils oder flüssigen Embolisaten		x		x		x	
Nassiri et al. 2013	Retrospective single-center study	Patienten mit angeborenen renalen arteriovenösen Fisteln	Transarterielle Embolisation mit Coils, Coils und n-butylcyanoacrylate, Verschlussballons, oder Amplatzer plugs		x		x			
Park, H. S. et al. 2011	Case series	Patienten mit AVMs der Hände	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Park, K. B. et al. 2019	Case series	Patienten mit AVMs	Embolisation mit Coils und/oder Ethanol, intra-arteriell, direkt oder transvenös		x		x		x	
Park, K. B. et al. 2012	Case series	Patienten mit AVMs	Embolisation mit Coils und/oder Ethanol, intra-arteriell, direkt oder transvenös		x		x		x	
Park, U. J. et al. 2012	Case series	Patienten mit AVMs der Hände	Embolisation/Sklerotherapie mit Ethanol		x		x		x	
Qu et al. 2021	Case series	Patienten mit AVMs der Lippen	Perkutane Ethanol Sklerotherapie mit oder ohne Polyvinylalkohol Partikelembolisation		x		x		x	
Schmidt et al. 2022a	Multicenter cohort study	Patienten mit AVM des Gesichts	Embolisation mit Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer		x		x	x	x	
Schmidt et al. 2022b	Retrospective multicenter cohort study	Patienten mit AVM der Hand	Embolisation mit Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer		x		x		x	
Sheng et al. 2017	Case series	Patienten mit angeborenen AVMs der Niere	Transarterielle Embolisation (TAE)		x		x		x	

Su et al. 2022a	Case series	Patienten mit AVMs der Lippen	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	x
Su et al. 2022b	Case series	Patienten mit AVMs der Maxilla	Coil Embolisation mit und ohne Ethanol		x		x			
Su et al. 2015	Case series	Patienten mit infiltrierenden extrakraniellen AVMs des Kopfes und Halses	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Thiex et al. 2011	Case series	Patienten mit infiltrierenden extrakraniellen AVMs des Kopfes und Halses	Embolisation mit Onyx		x		x		x	
Van der Linden et al. 2012	Case series	Patienten mit peripheren AVM	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Vogelzang et al. 2014	Case series	Patienten mit vaskulären Malformationen (venös und arteriovenös)	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Wang et al. 2014	Case series	Patienten mit aurikulären AVM	Embolisation mit Ethanol		x		x	x		
Wang et al. 2017	Case series	Patienten mit mandibularen AVM	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Wen et al. 2022	Case series	Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens	Embolisation mit Ethanol	x	x		x		x	x
Wohlgemuth et al. 2015	Case series	Patienten mit peripheren AVM	Embolisation oder Amplatzer Plugs		x		x		x	
Yang et al. 2020	Case series	Patienten mit AVM der Extremitäten	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	
Zhang et al. 2013	Case series	Patienten mit renalen AVM	Transarterielle Embolsation		x		x			
Zheng et al. 2020	Case series	Patienten mit lingualen AVM	Embolisation mit Ethanol		x		x		x	

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Lebensqualität

Zu dem Outcome **Lebensqualität** liegen die Fallserien von Meila et al. 2016, Su et al. 2022a sowie Wen et al. 2022 vor. Da die Evidenz für dieses Outcome aus Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst zeigen die identifizierten Studien, dass bei der Mehrheit der Patienten ein positiver Effekt auf die Lebensqualität nach der Embolisation zu verzeichnen ist.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.

- **Meila et al. 2016** beschreibt 14 Patienten mit arteriovenösen Malformationen (AVM) des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, Ethibloc) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Neun von 13 Patienten (69,2%) berichteten vor der Behandlung von Beeinträchtigungen im täglichen Leben aufgrund der AVM. Fünf dieser Patienten (55,6%) zeigten nach der Behandlung keine Beeinträchtigungen mehr und die verbleibenden vier berichten von einer nach der Behandlung festgestellten Verbesserung. Es wurden keine neu auftretenden Beeinträchtigungen nach der Behandlung gemeldet.
- **Su et al. 2022a** beschreibt 76 Patienten mit AVM der Lippe, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Vor der Behandlung wiesen 19 Patienten (25%) verschiedene Formen von funktioneller Beeinträchtigung auf, darunter Schwierigkeiten beim Essen und Probleme beim Kauen. Nach der Behandlung war bei 16 Patienten eine vollständige Linderung und bei 3 Patienten eine erhebliche Verbesserung zu verzeichnen.
- **Wen et al. 2022** beschreibt 19 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Vor der Behandlung berichteten 19 Patienten (100%) von Beeinträchtigungen im täglichen Leben. Nach der Behandlung verschwanden die Beeinträchtigungen bei allen 19 Patienten.
- Die Observationsstudie von Meila et al. 2016 weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich mangelnder Präzision und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Lebensqualität als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 2: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens)”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Meila et al. 2016	Case series	Serious	n = 14 patients with high-flow head and neck arteriovenous	All patients received different endovascular (preferably transarterial)	Pre-Post	Impairment in daily life	Nine out of 13 patients (69.2%) presented with impairment in daily life directly related to their AVM. Five of them (55.6%) had no

			malformations (HNAVMs), 3 patients (21.4%) had previously been treated by laser therapy and surgical excision preceding endovascular treatment had been performed in 3 other patients (21.4%), 3 patients received both laser therapy and surgical treatment.	embolization techniques. The tip of the microcatheter was placed superselectively in the AVM nidus or as close as possible to it and the whole AVM nidus was cast with both the inflow and outflow zones (the distal part of the feeding artery/arteries and the proximal part of the draining vein). Embolization was performed using various liquid ((Ethibloc, Onyx) or mechanical embolic materials (NXT and/or Axium Detachable Coils (ev3 Endovascular), bare coils and fibered coils alone or in combination). If the AVM could not be reached by the microcatheter due to small and tortuous feeding arteries and in cases where an intranidal or safe prenidial position of the microcatheter tip could not be achieved, direct percutaneous puncture with injection of liquid embolic agents (Ethibloc, Onyx and occasionally povidocanol) was performed.			impairment in daily life after treatment and the other four reported post-interventional improvement. No newly emerging impairment in daily life after endovascular treatment was reported (p=0.063).

Su et al. 2022a	Case series	Serious	n = 76 patients (36 men) with lip AVMs, mean age 24.6 years $\pm$ 15.7 years (range, 2 – 66 years), 42 patients underwent prior treatment and experienced worsening symptoms after various procedures	Ethanol embolization: transarterial (n = 18 procedures) or direct puncture (n = 35 procedure) or both combined (n = 120 procedures). In n = 4 patients with dominant outflow veins (DOV) the draining veins were embolized using 3-dimensional mechanically detachable coils (EV3 Neurovascular) and fibered microcoils (Cook Medical), followed by ethanol embolization. The Ethanol was administered in boluses of 0.2-1.0 mL via transarterial approach and 0.1 ml/kg of body weight via direct puncture approach. In patients with diffuse and infiltrating AVMs, 50 % ethanol diluted with nonionic contrast medium, otherwise 100 % ethanol was used.	Pre-Post	Improvement of functional impairment	19 patients (25%) presented with different forms of functional impairment (including difficulty in eating and chewing problems) before treatment. Of them, 16 patients experienced complete relief and 3 reported major improvement.
Wen et al. 2022	Case series	Serious	n = 19 (nine women; 10 men; mean age, 29 years; age range, 18–47 years) with Schobinger stage IV head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs)	The remarkably dilated dominant drainage vein (RDDOV) was identified on the angiogram and color Doppler ultrasonography. After the confirmation of the slow flow in the AVM lesions, ethanol and coil embolotherapy was initiated through a	Pre-Post Comparison	Impairment of daily life	Of note, 19 (100%) patients presented with impairment of daily life, which was resolved. All 19 patients presented with impairment in daily life and cosmetic concerns. The impairment in daily life in 19 (100%) patients before endovascular treatment disappeared after treatment

				transarterial or percutaneous puncture needle. In most cases, absolute ethanol (99.7%) was used, but superficially located AVMs were embolized with diluted (50%) ethanol with contrast medium. The use of ethanol was limited to 1 ml/kg as the total amount and 0.1 ml/kg body weight as the maximum single-injection volume. After the injection of ethanol, the next injection was performed for 5–10 min to evaluate shunt closure and changes in flow dynamics.			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Meila, D. et al. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. J Neurointerv Surg. 9. 860-866. 2017
- Su, L. X. et al. Absolute Ethanol Embolization of Lip Arteriovenous Malformations: Observational Results from 10 Years of Experience. J Vasc Interv Radiol. 33. 42-48.e4. 2022
- Wen, M. Z. et al. Management of high-output cardiac failure caused by head and neck AVMs: Percutaneous suture-assisted ethanol and coil embolotherapy. Front Cardiovasc Med. 9. 949558. 2022

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ All included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Clinical score / clinical improvement

Zu dem Outcome **Clinical score / clinical improvement** liegt die Phase II Studie von Sugawara et al. 2019 vor. Zudem liegen die retrospektiven Observationsstudien sowie Fallserien von Arat et al. 2007, Bae et al. 2008, Bhandari et al. 2020, Bissaco et al. 2020, Bouwman et al. 2020, Brill et al. 2021, Conway et al. 2020, Dawkins et al. 2022, De Beule et al. 2016, Delplanque et al. 2018, Do et al. 2012, Do et al. 2010, Giurazza et al. 2021, Han et al. 2018, Hua et al. 2018a, Hua et al. 2018b, Hwang et al. 2016, Hyun et al. 2013, Jia et al. 2017, Kim, R. et al. 2021, Ko et al. 2019, Le Fourn et al. 2015, Lee et al. 2019, Li et al. 2023, Li et al. 2019, Meila et al. 2016, Murata et al. 2013, Nassiri et al. 2013, Park et al. 2011, Park et al. 2019, Park K.B. et al. 2012, Park U.J. et al. 2012, Qu et al. 2021, Schmidt et al. 2022a, Schmidt et al. 2022b, Sheng et al. 2017, Su et al. 2015, Su et al. 2022a, Su et al. 2022b, Thiex et al. 2011, Van der Linden et al. 2012, Vogelzang et al. 2014, Wang et al. 2014, Wang et al. 2017, Wen et al. 2022, Wohlgemuth et al. 2015, Yang et al. 2020, Zhang et al. 2013 sowie Zheng et al. 2020 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome in der Mehrheit aus Observationsstudien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst zeigen die identifizierten Studien, dass die Mehrheit der Patienten von der Behandlung profitierte und eine klinische Verbesserung durch den Einsatz der Embolisation zu verzeichnen war.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.

- **Sugawara et al. 2019** untersucht 83 Patienten mit Pseudoaneurysma, Aneurysma, vaskulären Malformationen und arteriovenösen Fisteln, welche sich einer transarteriellen Embolisation mittels n-Butyl-2- Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture unterzogen. Die Embolisation war bei 62 von 63 auswertbaren Patienten (98,4 %; 95 % CI, 91,5-100,0) in allen Zielgefäßen wirksam. Auf Ebene der Gefäße wurde die Embolisation in 102 von 103 Gefäßen als erfolgreich bewertet; die Erfolgsrate pro Gefäß betrug somit 99,0 % (95 % CI, 94,7-100,0).
- **Arat et al. 2007** beschreibt 9 Patienten mit kraniofazialen AVM bzw. arteriovenösen Fisteln, die mit Onyx Embolisation behandelt wurden. Der arteriovenöse Shunt wurde bei allen arteriovenösen Fisteln und bei 2 der 3 AVMs eliminiert.
- **Bae et al. 2008** beschreibt 8 Patientinnen mit AVM der Beckenwand sowie des Uterus, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Sieben (87,5%) der Patienten wurden geheilt (vollständiges Verschwinden von Symptomen, 100% Devaskularisierung) und bei einem Patienten kam es zu einer Verbesserung (vollständige / teilweise Auflösung, 50-99% Devaskularisierung) der AVM (Follow-up Median 29 Monate, Range: 14-82 Monate).
- **Bhandari et al. 2020** beschreibt 20 Patienten mit AVM des Gesichts, die mit Embolisation und anschließender Resektion behandelt werden. In den meisten Fällen konnte eine 90-100 %ige Devaskularisierung erreicht werden, und die Läsionen wurden 24-48 Stunden nach der Embolisation resektiert.

- **Bissacco et al. 2021** beschreibt 21 Patienten mit AVM der Extremitäten. Optimale (definiert als vollständiger Verschluss der behandelten Zielgefäße) und suboptimale Ergebnisse (Fluss im Lumen der behandelten Gefäße noch vorhanden, aber Abnahme des LAVMs-Flusses zu verzeichnen) wurden in 86 % der Fälle erzielt.
- **Bouwman et al. 2022** analysiert 93 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Bei 64 Patienten (68.8%) konnte nach der Behandlung ein substanzieller bis vollständiger Verschluss des Nidus erzielt werden.
- **Brill et al. 2021** untersucht 21 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethylene Vinyl Embolisation behandelt wurden. Eine klinische Verbesserung konnte bei 92,5% der Patienten erzielt werden. Eine persistente Devaskularisierung zeigte sich bei 90.5% der Patienten. Der angegebene mittlere Wert auf der Schmerzskala sank von 3,7/6 auf 2,1/6. Bei 7 Patienten (33,3 %) kam es zu einer Besserung der Schmerzen. Bei zehn Patienten (47,6 %) kam es zu einer vollständigen Schmerzlinderung. Vier Patienten (19,0 %) gaben das gleiche Schmerzniveau wie vor der Behandlung an.
- **Conway et al. 2020** untersucht 14 Patienten mit Parkes-Weber-Syndrom, die mit einer Transkatheter Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung zeigte sich bei zehn Patienten (91%) ein teilweises Ansprechen auf die Therapie. Bei keinem Patienten konnte ein vollständiges Ansprechen erreicht werden (Follow-up 31 Monate (Range: 5.0 - 71.5)).
- **Dawkins et al. 2022** untersucht 16 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens. Die Mehrheit der Patienten (69%) wurde mit Embolisation (NBCA/Onyx/coil/combo) behandelt. Die verbleibenden Patienten wurden mit einer Kombination aus Embolisation und Resektion behandelt. Eine Verbesserung der Symptome bzw. Symptomkontrolle konnte bei 69% und 31% der Patienten erzielt werden. Es zeigte sich kein statistischer Unterschied in Bezug auf die „radiographic cure rate“ oder „symptomatic resolution rate“ zwischen Patienten, die nur endovaskulär behandelt wurden, und Patienten, die operiert wurden (64 % gegenüber 40 % und 64 % gegenüber 60 %, $p = 1,00$) (Follow-up 9.6 Monate (Range 1 – 36)).
- **De Beule et al. 2015** beschreibt 22 Patienten mit peripheren AVM, die mit Embolisation mittels Onyx behandelt wurden. Eine vollständige Eradikation des peripheren AVM Nidus konnte bei 8 Patienten (36%) und eine nahezu vollständige Eradikation bei den verbleibenden 14 Patienten erzielt werden. Bei 18 von 22 Patienten konnte ein vollständiges Verschwinden oder wesentliche Verbesserung der initialen Symptome erzielt werden. Bei sieben Patienten (32 %) traten nach einer anfänglichen klinischen Besserung nach der Embolisation im Median nach 2,9 Jahren (Bereich 1 Jahr/5 Jahre) erneut Symptome auf.
- **Delplanque et al. 2018** untersucht 16 Patienten mit AVM des Uterus, die mit Embolisation behandelt wurden (UAVM Gruppe) im Vergleich zu Patientinnen die keine Behandlung erhalten ($n = 6$) (Expectant management [EM]). Die Erfolgsrate der Embolisation betrug 87,5% (14/16). Fertilitätsoutcomes: Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Schwangerschaftsrate oder in der Zeit bis zur Empfängnis bei allen Patientinnen in der UAE- und EM-Gruppe. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der UAE- und der EM-Gruppe festgestellt in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf ($p=0,3$), Entbindungstermin ($p=0,9$) und Art der Entbindung.
- **Do et al. 2012** untersucht 12 Patienten mit AVM im Beckenbereich. Die Patienten wurden mit einer Coil-Embolisation kombiniert mit einer Sklerotherapie der verbleibenden arteriovenösen Fisteln mittels Ethanol behandelt. Es zeigte sich bei 10/12 Patienten (83.3%) eine komplette

Remission (keine residuale oder rezidivierende AVM-Läsion in Kombination mit vollständiger Linderung der mit der AVM verbundenen Symptome) und bei 2/12 Patienten (16.7%) eine partielle Remission (Verschwinden von mehr als der Hälfte der AVM-Läsionen auf Angiogrammen mit vollständiger oder teilweiser Auflösung der klinischen Symptome) (Follow-up 33.2 Monate; Median, 21.3 Monate, Range, 1.3-96 Monate).

- **Do et al. 2010** untersucht 22 Patienten mit AVM der Extremitäten, die mit Ethanol Embolisation sowie einige Patienten zusätzlich mit Coil-Embolisation behandelt wurden. Infolge der Behandlung konnte bei 4 Patienten (18%) eine Heilung erzielt werden. 14 Patienten (64%) zeigten eine Verbesserung der Symptome und bei einem Patienten versagte die Behandlung infolgedessen eine Amputation erforderlich war (Follow-up Mean 17.1 Monate, Median, 12 Monate, Range 1 – 60 Monate).
- **Giurazza et al. 2021** beschreibt 12 Patienten mit peripheren AVM oder arteriovenösen Fisteln, die mit einer PHIL (precipitating hydrophobic injectable liquid) Embolisation behandelt wurden. Ein kompletter technischer Erfolg der Behandlung (Auflösung des Nidus/der Fistel sowie der Drainage Venen bei 3-monatiger Follow-Up Untersuchung) konnte bei 50% der Patienten erzielt werden. Eine klinische Verbesserung der Symptome ohne die Notwendigkeit zusätzlicher Therapien konnte bei allen Patienten erreicht werden.
- **Han et al. 2018** beschreibt 15 Patienten mit AVM der Kopfhaut, welche mit Ethanol Embolisation. Zehn Patienten mit dominantem venösem Abfluss (DAV) wurden zusätzlich mit einer Coil-Embolisation behandelt. Von 15 Patienten konnten insgesamt 8 (53,3%) geheilt werden (100% Devaskularisation, Resolution der Symptome). Sieben Patienten zeigten eine partielle Remission (76-99% Devaskularisation) mit der Notwendigkeit von weiteren Behandlungen (Follow-up Mean 25 Monate, Range, 12–48 Monate).
- **Hua et al. 2018a** beschreibt 35 Patienten mit aurikulären AVM, die mittels Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Die Ethanol-Embolotherapie war bei allen Patienten wirksam. Bei 16 Patienten (45,7 %) konnte ein vollständiges Verschwinden der Symptome mit vollständiger angiografischer Eradikation erzielt werden. Eine vollständige Auflösung oder Verbesserung der Symptome mit 50-99%iger Devaskularisierung der Läsionen wurde bei 18 Patienten (51,4 %) erreicht. Bei einem Patienten trat ein Rezidiv auf (Klinisches Follow-up Mean 40.7 Monate, Range 6 - 25.8 Monate; Imaging follow-up Mean 34.3 Monate, Range 6 - 25.5 Monate).
- **Hua et al. 2018b** beschreibt 24 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol Embolisation mit oder ohne anschließende Resektion behandelt wurden. Ein vollständiges Verschwinden der Symptome sowie Verschwinden des Nidus in der Bildgebung konnte bei 11 Patienten (45,8%) und eine klinische Verbesserung (vollständiges Auflösen oder Verbesserung der Symptome sowie Verkleinerung der verbleibenden AVM ohne Neuauftreten eines Nidus) konnte bei 12 Patienten (50%) erzielt werden. Bei einem Patienten kam es zu einem Rezidiv. Das Ergebnis der Behandlung stand in keinem Zusammenhang mit der Art der Nervenbeteiligung (Follow-up of 36.3 ± 32.9 Monate (Range, 12–144 Monate)).
- **Hwang et al. 2016** beschreibt 11 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Ein technischer Erfolg konnte bei 10 von 11 Patienten (91%) erzielt werden. Die klinische Erfolgsrate lag bei 100%. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 16,3 Monaten lagen keine Anzeichen für ein erneutes Auftreten der AVM in Bildgebung oder Laboruntersuchungen vor.

- **Hyun et al. 2013** beschreibt 29 Patienten mit AVM des Fußes, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Heilung (100% Devaskularisation, kein Wiederauftreten von klinischen Symptomen) konnte bei sieben Patienten (24%; 7/29) erreicht werden. Bei 17 Patienten (59%) konnte eine Verbesserung (50-99% Devaskularisierung mit Verbesserung der klinischen Symptome) erzielt werden. Bei drei Patienten (10%) kam es zu keiner Veränderung (<50% Devaskularisierung und Verbesserung oder keiner Veränderung der klinischen Symptome) (median Follow-up 15.8 Monate (range 0.6 – 70.2 Monate)).
- **Jia et al. 2017** beschreibt 12 Patienten mit kongenitalen renalen Malformationen, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, n-butyl 2-cyanoacrylate, Ethanol) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Ein technischer Erfolg (vollständiger Verschluss der zuführenden Arterie sowie des Nidus in der Arteriographie) konnte bei 10 von 12 Patienten (83.3%) erzielt werden. Die klinische Erfolgsrate (Verschwinden von Hämaturie oder Auflösung von anderen krankheitsrelevanten Symptomen) lag bei 91,7% (11 von 12 Patienten) (Follow-Up 13.5 Monate (Range 4-72 Monate)).
- **Kim et al. 2021** untersucht 36 Patienten mit AVM der Knochen, die mit Ethanol-, NBGA-, oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Eine komplette (100%) Devaskularisierung der reinen Knochen AVM konnte bei 8 von 19 (42%) und bei 9 von 19 Patienten (47%) konnte eine Devaskularisierung von 91-99% erreicht werden. Ein klinischer Erfolg wurde bei 17 Patienten erreicht (88%). 8 Patienten wurden geheilt und bei 9 Patienten zeigte sich eine deutliche Verbesserung. Bei Patienten mit MBS (Mixed Bone and Tissue) AVM konnte ein klinischer Erfolg lediglich bei 3 von 17 Patienten (18%) erzielt werden. Eine komplette Devaskularisierung der Knochen Komponente wurde bei 12 Patienten (71%) und eine Devaskularisierung des Weichgewebes bei keinem Patienten erzielt. Somit war die klinische Erfolgsrate (Heilung oder deutliche Verbesserung) bei Patienten mit reinen AVM deutlich höher als bei Patienten mit MBS AVM (88% vs. 18%, $p < 0.001$) (median klinisches 39 Follow-up 30 Monate (range 1-174 Monate)).
- **Ko et al. 2019** untersucht 79 Patienten mit kongenitalen Typ II AVM der Extremitäten sowie von Pelvis, Rumpf und Niere, die mit Coil- und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt konnte nach der Embolisation bei 70 Läsionen (83%) eine Heilung (Verschwinden der Symptome und Läsionen in Bildgebung) erzielt werden. Bezüglich der Subtypen lagen die Heilungsraten der AVM bei 95%, 76% und 65% jeweils für die Typen IIa, IIb, und IIc. Die Heilungsrate der Typ IIa AVM war signifikant höher im Vergleich zur Heilungsrate der Typ IIc AVM. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Typ IIa und IIb AVM ($p = 1.05$) oder zwischen Typ IIb und IIc ($p = 0.99$). Während der Follow-Up Periode (median 12 Monate, Range 1-190) traten keine Rezidive auf.
- **Le Fourn et al. 2015** untersucht 31 Patienten mit AVM der Haut und des Weichgewebes an Kopf und Nacken sowie an Extremitäten, die mittels Embolisation (Kleber, Onyx, Ev 3, Aetoxisclerol, Ethanol, Particles) behandelt wurden. Von 32 AVM konnten 18 (56,3%) erfolgreich embolisiert werden (mindestens 75% der AVM embolisiert). Der Anteil der erfolgreich embolisierten AVMs war signifikant geringer bei AVMs in der oberen Extremität ($p = 0,003$) und schien, wenn auch nicht signifikant, bei AVMs mit niedrigem Schöbinger-Stadium höher zu sein ($p = 0,06$) (Follow-up median 35 Monate). Die globale Zufriedenheit der Patienten lag bei 6.0 +/- 2.7 (Median 5.5) auf einer Skala von 1-10. Insgesamt berichteten 13 Patienten (72.2%) über eine Verbesserung der AVM assoziierten Symptome. 2 Patienten berichteten keine Veränderung und 3 Patienten eine Verschlechterung der Symptome.

- **Lee et al. 2019** untersucht 8 Patienten mit renalen AVM die mit Coil-Embolisation behandelt wurden. Zudem wurde ein Patient zusätzlich mit einer Ethanol-Embolisation behandelt. Die technische Erfolgsrate (kompletter Verschluss der AVM) lag bei 88%. Im Nachbeobachtungszeitraum (20.8 Monate (Range 4.7 – 76.6 Monate)) traten keine Rezidive auf. Klinischer Erfolg (Verschwinden der initialen Symptome bzw. Fortbestehen eines asymptotischen Zustands) konnte bei allen 8 Patienten (100%) erzielt werden.
- **Li et al. 2023** beschreibt 32 Patienten mit AVM der Brustwand, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coil behandelt wurden. Eine komplette Devaskularisierung (100%) der AVM konnte bei 12 Patienten (37,5%) erzielt werden. Zudem konnte bei 18 Patienten (56,3%) eine Devaskularisierung von 76-99% und bei 2 Patienten (6.3%) eine Devaskularisierung von 50 – 75% erreicht werden. Ferner konnten bei 3 Patienten (9.4%) initial vorliegende Blutungen gestoppt werden und 8 Patienten berichteten über eine komplette Linderung von Schmerzen. Darüber hinaus wurde bei 5 von 6 Patienten mit Herzinsuffizienz eine vollständige Genesung erzielt.
- **Li et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit AVM der Hand, die mit Coil-Embolisation und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Bei sieben von 12 Patienten (58.3%) konnte ein vollständiges Ansprechen (100% Auflösung der AVM) und bei 5 Patienten (41.7%) ein partielles Ansprechen (50-99% Auflösung der AVM) erzielt werden. Zudem konnte eine Symptomkontrolle bezüglich Pulsierung (bei 11 von 12 Patienten), Schmerzen (7 von 7 Patienten) und Ulzera (4 von 4 Patienten) erreicht werden (Follow-Up 36.7 Monate (Range 14-57)).
- **Meila et al. 2016** beschreibt 14 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, Ethibloc) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Ein vollständiger Verschluss bzw. ein Verschluss um mehr als 90% konnte bei 6 von 14 Patienten erzielt werden. Bei 10 von 14 Patienten konnte eine erfolgreiche Verringerung eines Shunts um mehr als 50% erreicht werden. Bei 6 Patienten traten initial Blutungen aufgrund der AVM auf. Infolge der Embolisation konnten die Blutungen kontrolliert werden und es traten keine erneuten Blutungen auf. 2 von 4 Patienten, die Schmerzen vor der Behandlung berichteten, hatten nach der Behandlung keine Schmerzen mehr. Kein Patient berichtete im Follow-up Zeitraum (durchschnittlich 91 Monate) von neu aufgetretenen Schmerzen.
- **Murata et al. 2013** beschreibt 12 Patienten mit renalen AVM, die mit Embolisation (Flüssig-Embolisation mit Ethanol oder NBCA, Coil-Embolisation, Gelatin sponge-Embolisation) behandelt wurden. Technischer Erfolg (80-100% Reduktion des Nidus) und klinischer Erfolg (Stoppung der Hämaturie) konnte bei allen Patienten erreicht werden. Bei zwei Patienten trat ein Rezidiv auf, infolgedessen eine weitere Embolisation erforderlich war. Die klinische Erfolgsrate war signifikant höher bei der Verwendung von Coils in Kombination mit anderen Agenten oder Flüssig-Embolisation.
- **Nassiri et al. 2013** beschreibt 12 Patienten mit kongenitalen renalen arteriovenösen Fisteln, die mit Embolisation (Coils, n-butylcyanoacrylate, Amplatzer Plugs, Detachable balloons) behandelt wurden. Technischer Erfolg (vollständige Beseitigung der Fistel) konnte bei allen Patienten (100%) erreicht werden. Initiale Symptome (Hämaturie, Tachykardie, Dyspnoe, Schmerzen und Bruit) konnten bei allen Patienten aufgelöst werden. Zudem verbesserte sich der Bluthochdruck bei vier von sechs Patienten. Im Nachbeobachtungszeitraum (55 Monate, Range 5-96 Monate) traten keine Rezidive oder Notwendigkeiten einer Nachbehandlung auf.

- **Park H. S. et al. 2011** beschreibt 31 Patienten mit AVM der Hand. Die Patienten wurden mit einer Ethanol und/oder Coil Embolisation behandelt. Bei 22 Patienten (73%) konnte eine Verbesserung (komplette oder partielle Auflösung der Symptome mit einer 50%-99% Devaskularisierung) und bei einem Patienten (3%) eine Heilung (komplette oder partielle Auflösung der Symptome mit 100% Devaskularisierung) erzielt werden (Follow-Up Mean 22 Monate, Range 4-60 Monate). Hinsichtlich Lokalisierung der AVM lag die Rate der Heilung + Verbesserung signifikant höher in Gruppe I Finger AVM als in Gruppe II Handinnenfläche (93% vs. 38%, $p = 0.0190$).
- **Park K.B. et al. 2012** beschreibt 176 Patienten mit AVM der Extremitäten oder des Rumpfes, die mit Ethanol-Embolisation oder einer Kombination aus Ethanol-Embolisation und Coil-Embolisation oder Kleber-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt konnte eine Heilung (vollständiges Verschwinden der AVM bzw. Devaskularisierung von mehr als 90% mit vollständigem Verschwinden von initialen Symptomen) bei 68 (39%) sowie ein partielles Ansprechen (Auflösung von 50-89% der AVM mit teilweiser Verbesserung der Symptome und keinen Einschränkungen im Alltag) bei 91 (52%) der Patienten erreicht werden. In weiterführenden Analysen zeigte sich, dass das Ausmaß der AVM (OR 0.199) sowie die angiografische Klassifikation (OR 0.162) signifikante prognostische Faktoren für das klinische Outcome darstellen (Follow-Up Mean 30.3 Monate, Range 1-120 Monate).
- **Park K.B. et al. 2019** untersucht 306 Patienten mit kongenitalen AVM des Rumpfes und der Extremitäten, die mit Ethanol- und oder Coil Embolisation behandelt wurden. Zusammengefasst lag die Heilungsrate (vollständiges Verschwinden der AVM sowie vollständige Auflösung von klinischen Symptomen für mindestens ein Jahr) insgesamt bei 39% und die klinische Erfolgsrate (50-100% Verschwinden der AVM und komplette Auflösung oder Verbesserung der klinischen Symptome ohne Einschränkungen im täglichen Leben) lag bei 60% (Follow-Up Mean 33 Monate, Range 1-153 Monate). Hinweis: Park et al. 2019 analysiert Patienten, die bereits in Park K.B. et al. 2012 eingeschlossen wurden.
- **Park U.J. et al. 2012** untersucht 41 Patienten mit AVM der Hand, die mit Ethanol Embolisation/Sklerotherapie behandelt wurden. Es zeigte sich bei 16 von 41 Patienten eine klinische Verbesserung (Follow-up Mean 30.3 Monate, range 1-120 Monate).
- **Qu et al. 2021** beschreibt 7 Patienten mit labialen AVM, die mit Ethanol Embolisation + Sklerotherapie behandelt wurden. Die Erfolgsrate für die Kombinationsbehandlung lag bei 33.3%. (Follow-Up Mean 17.2 Monate, Range 6-36 Monate).
- **Schmidt et al. 2022a** untersucht 28 Patienten mit AVM des Gesichts, die mit Ethylene– vinyl alcohol copolymer-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt sprachen 21 von 24 Patienten (87.5%) auf die Behandlung an. Hierbei waren 12/24 (50%) nach der Behandlung symptomfrei und bei 9/24 (37.5%) der Patienten zeigte sich eine partielle Verbesserung der Symptome. Bei 14/24 Patienten (58.3%) konnte eine Devaskularisierung der Malformation von 100% und bei 7/24 Patienten (29.2%) eine Devaskularisierung von 76-99% erreicht werden, was einer objektiven Response Rate von 100% entspricht (Follow up 12.4 Monate (± 13.3 Monate)).
- **Schmidt et al. 2022b** untersucht 15 Patienten mit AVM der Hände, die mit EVOH-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt sprachen 11 von 15 Patienten (73.3%) auf die Behandlung an. Davon kam es bei 10 von 15 Patienten (66.7%) zu einer partiellen Verbesserung von Schmerzen und ein Patient (6.7%) war nach der Behandlung symptomfrei. Bei 4 Patienten konnte zum Zeitpunkt des letztes Follow-Ups keine Verbesserung der Schmerzen festgestellt werden. Im Rahmen der Bildgebung konnte nach der Behandlung bei 3/15 Patienten eine partielle Devaskularisierung (30-70%), bei 10/15

Patienten eine substantielle Devaskularisierung (70-90%) und bei 2/15 Patienten eine nahezu vollständige Devaskularisierung (90-99%) ermittelt werden, was einer objektiven Response Rate von 100% entspricht (Follow-Up Median 18 Monate (Range 2-64 Monate)).

- **Sheng et al. 2017** beschreibt 16 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit transarterieller Embolisation mittels Onyx, Coils, Gelatin Sponges, NBCA und/oder Embospheres in einzelner Anwendung oder Kombination behandelt wurden. Postinterventional zeigte sich eine Verschlussrate der Malformation von 56.3% (9 von 16 Patienten). Die klinische Erfolgsrate (Resolution der initialen Symptome oder Abwesenheit der AVM in der Bildgebung) lag bei 87.5% (14 von 16 Patienten). Im Follow-Up Zeitraum (median follow-up period of 398.5 days) kam es zu keinen Rückfällen.
- **Su et al. 2022a** beschreibt 76 Patienten mit AVM der Lippe, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Bei 51 Patienten (67.1%) zeigte sich eine 100% Devaskularisierung, bei 23 Patienten (30.3%) eine Devaskularisierung von 76-99% und bei 2 Patienten (2.6%) eine Devaskularisierung von 50-75%. Initiale Symptome (Pulsierung, Blutung, Ulceration) konnten nach der Embolisation kontrolliert werden (Follow-Up 30.9 Monate (Range 1-110)).
- **Su et al. 2022b** beschreibt 10 Patienten mit maxillaren AVM, die mit Coil- und/oder Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung konnten 7 Patienten (70%) geheilt werden und bei 3 Patienten (30%) eine partielle Remission erzielt werden. Bei 4 Patienten wurde bei der Follow-Up Untersuchung (3 Monate) eine Devaskularisierung von 100%, bei 3 Patienten von 96-99%, und bei 3 Patienten von 76-95% in der Bildgebung angezeigt.
- **Su et al. 2015** beschreibt 65 Patienten mit extrakraniellen AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Bei 56 der 66 Patienten konnte eine 100% Devaskularisierung der AVM nach der Behandlung erzielt werden. Bei den verbleibenden 10 Patienten konnte eine partielle Remission (50-99% Devaskularisierung) erreicht werden. Zudem konnte bei allen Patienten eine Reduktion der initialen Symptome (Rötungen, Schwellungen, Wärmegefühl) erlangt werden (Follow-up 16.8 Monate (Range 12-38 Monate)).
- **Thiex et al. 2011** beschreibt 22 Patienten mit extrakraniellen AVM oder Fisteln des Kopfes und Nackens, die mit Onyx-Embolisation behandelt wurden. Bei 13 von 14 Fällen wurden akute Blutungen gestoppt. Zudem konnte bei allen Patienten Kontrolle über subakute Blutungsepisoden und Schmerzen erreicht werden (6 Monate Follow-up).
- **Van der Linden et al. 2012** beschreibt 5 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Bei vier von fünf Patienten konnte eine langfristige klinische Verbesserung erzielt werden. Durchschnittlich waren die Patienten 3.3 Jahre lang nach der Behandlung symptomfrei (Median 1.5 Jahre, Range 1-7.5 Jahre).
- **Vogelzang et al. 2014** untersucht 46 Patienten mit vaskulären Malformationen (31 venöse Malformationen und 15 AVM), die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. 24 Patienten (52.2%) wurden nach der Behandlung als geheilt betrachtet (Follow-Up Median 40.6 Monate, Range 12-149 Monate). Bei 12 Patienten (26.1%, Follow-up Median 36.8 Monate, Range, 2–128 Monate) konnte eine Verbesserung und bei 10 Patienten (21.7%) keine Veränderung (Follow-Up Median 42 Monate, Range 1–86 Monate) oder eine Verschlechterung (Median 57.3 Monate, Range, 20–99 Monate) festgestellt werden. Heilungs- bzw. Verbesserungsraten waren bei AVM und Venösen Malformationen vergleichbar ($p = 0.067$). Lokalisation, Tiefe und Größe der Läsionen waren ebenfalls nicht mit Unterschieden im Outcome assoziiert ($p = 0.87$, $p = 0.37$, $p = 0.61$).

- **Wang et al. 2014** untersucht 9 Patienten mit aurikulären AVM, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung konnte bei allen Patienten die Kontrolle von Ohrgeräuschen (9/9), Ulzeration (5/5), Blutungen (6/6) und Schmerzen (2/2) erzielt werden. Darüber hinaus konnte bei 7 von 9 Patienten die Pulsation kontrolliert werden. Ferner konnte bei allen Patienten eine Verbesserung von Rötungen, Schwellungen und Erwärmungen erzielt werden. Von den sechs Patienten mit Schobinger-Stadium-III-Läsionen hatten vier Patienten (66,7%) eine Verbesserung auf Stadium I und zwei Patienten (33,3%) auf Stadium II erfahren. Ein Patient mit Stadium-II-Krankheit vor der Behandlung hatte eine Verbesserung auf Stadium I nach der Ethanol-Embolisation erfahren, und bei zwei weiteren Patienten mit Stadium-II-Läsionen blieb der Zustand stabil. Zudem wurde anhand angiographischer Untersuchungen festgestellt, dass die AVMs wie folgt devaskularisiert waren: Bei fünf Patienten (55,6%) waren die AVMs zu 100% devaskularisiert, bei drei Patienten (33,3%) waren die AVMs zu 76% bis 99% devaskularisiert, bei einem Patienten (11,1%) waren die AVMs zu 50% bis 75% devaskularisiert (Klinisches Follow-up Range, 5-29 Monate; mean, 15.1 Monate, Follow-up Bildgebung Range, 7-25 Monate; mean, 14.7 Monate).
- **Wang et al. 2017** untersucht 18 Patienten mit mandibulären AVM, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung wurden 16 von 18 Patienten geheilt (Resolution der klinischen Symptome mit einer 100% Devaskularisierung der AVM in der Bildgebung). Bei den verbleibenden zwei Patienten kam es zu einer partiellen Remission (Resolution oder Verbesserung der klinischen Symptome mit 50-99% Devaskularisierung) mit der Notwendigkeit weiterer Behandlungen. Im Follow-Up Zeitraum (Medium 15.7 Monate, Range 8-26 Monate) traten keine Rezidive auf.
- **Wen et al. 2022** beschreibt 19 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Es wurde bei 16 Patienten eine vollständige oder >90%ige Reduktion des Shunts der AVM erreicht. Bezüglich des klinischen Ergebnisses wurde die Kontrolle von Schwellungen, Blutungen und Pulsation nach der Behandlung erreicht. Bei 19 Patienten mit Stadium II der New York Heart Association (NYHA) kam es zu einer Verbesserung auf Stadium I. Zudem verschwanden bei allen Patienten nach der Embolisation Symptome von Atemnot (Follow-up Mean 16.8 Monate, Range 3 bis 40 Monate).
- **Wohlgemuth et al. 2015** beschreibt 11 Patienten mit peripheren AVM, die mit Onyx-Embolisation behandelt wurden. Heilung (100% Devaskularisierung der AVM in der Angiographie) wurde bei 10 Patienten und eine partielle Remission (95% Devaskularisierung) bei einem Patienten erzielt. Vollständige Resolution der klinischen Symptome trat bei acht Patienten und eine Verbesserung bei drei Patienten auf. Während des Follow-Up Zeitraums (8 Monate, Range 1-14 Monate) waren die Ergebnisse bei 10 Patienten stabil. Bei einem Patienten trat ein Rezidiv auf.
- **Yang et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit intraossären AVM der Extremitäten, die mit Ethanol- und Coil Embolisation behandelt wurden. 9 von 12 Patienten sprachen vollständig auf die Therapie an (Vollständige Resolution der Symptome und 100% Devaskularisierung) und 3 Patienten partiell (vollständige oder partielle Resolution der Symptome mit 50-99% Devaskularisierung) (Follow-up 23.5 Monate, Range 6 bis 72 Monate).
- **Zhang et al. 2013** beschreibt 6 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit Coil- oder NBCA-Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung wurde bei allen Patienten sowohl eine angiografische Okklusion als auch ein klinischer Erfolg erzielt (Follow-up Mean 22 Monate (Median 9 Monate; Range 3–60 Monate)).

- **Zheng et al. 2019** beschreibt 52 Patienten mit lingualen AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. 17 Patienten (33%) sprachen vollständig (vollständige Resolution der Symptome und 100% Devaskularisierung) und 33 Patienten (63%) sprachen partiell (vollständige Resolution oder Verbesserung der klinischen Symptome mit 50-99% Devaskularisierung) auf die Behandlung an (Follow-up 37.9 Monate (Range, 1-125 Monate).
- Die Phase II Studie von Sugawara et al. 2019 weist aufgrund fehlender Randomisierung und Verblindung ein hohes Bias Risiko auf. Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich mangelnder Präzision und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Clinical score / clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 3: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Sugawara et al. 2019	Phase II trial	Serious	Patients with pseudoaneurysm, aneurysm, vascular malformation, arteriovenous fistula or arterial redistribution before transarterial treatment, n = 83 (patients with vascular malformations n = 14)	Transarterial Embolization Using an n-Butyl-2- Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture	Pre-Post comparison	Success rate	Success rate per patient: The efficacy of embolization was deemed effective in all target vessels in 62 out of 63 evaluable patients (98.4%; 95% CI, 91.5–100.0). In one patient, effectiveness was not evaluable because angiography was not performed after embolization, and thus, embolization could not be deemed successful. Success rate per vessel: Embolization was evaluated as successful in 102 out of 103 vessels; thus, the success rate per vessel was 99.0% (95% CI, 94.7–100.0). One vessel was not evaluable because of the lack of post-embolization angiography in the same patient as described in the previous section.
Arat et al. 2007	Case series	Serious	n = 9 patients (7 male and 2 female) with a mean age of 19.9 years (range, 7–33 years) with craniofacial high-flow vascular malformations, fistulous lesion in 6 patients, AVMs in 3 patients	Percutaneous approach was supplemented with injection of n-butyl-2-cyanoacrylate (n-BCA; Braun, Melsungen, Germany) in 2 patients, for intra-arterial (IA) injections, the UltraFlow microcatheter (ev3) and Onyx 18 (ev3) were used. Maneuvers used to enhance the effectiveness of embolization during injections included compression of the drainage vein, direct puncture and embolization of the drainage vein remote to the fistula, external	Pre-Post	Successful treatment, need for additional surgery to resect embolic cast	In 6 patients with arteriovenous fistulas, endovascular treatment alone was sufficient to eradicate the shunt. Five of these patients underwent a single session of embolization, and 1 patient needed a second embolization procedure to fully occlude a very large venous pouch draining innumerable arterial feeders from the external carotid circulation. In 1 patient with an AVM, despite efforts to limit reflux by proximal balloon inflation, nidal penetration was less than expected. Otherwise, Onyx penetrated the vascular malformations effectively. The distal segments of 2 catheters were retained after IA injections.

				compression to trap both inflow and outflow (trapping the catheter tip), and inflation of a balloon proximal to the tip of the catheter (associated with retrograde penetration (reflux) along the inflated balloon eventually in all 4 attempts).			Surgical treatment was performed in 4 patients after the final session of embolization (resection of the embolic cast due to obstruction of visual field, disturbance by mass effect). At the conclusion of the multitechnique treatment by embolization alone or by combined embolization and surgery, 8 of 9 of our patients were asymptomatic and had good cosmetic results. In 1 patient, treatment could not be finalized, because the patient did not come back for admission for further embolization.
Bae et al. 2008	Case series	Serious	n = 8 female patients with AVMs in the pelvic wall and uterus, mean age 35.9 years (range, 27 – 52 years), 1 traumatic AVM, 7 AVM of congenital origin, five patients had AVMs in the uterus and three had AVMs in the pelvic wall	Staged ethanol (99.9 %) embolization: Transarterial catheterization (14 procedures), transvenous catheterization (3 procedures) by using a coaxial microcatheter for the superselection of the nidus and/or direct percutaneous puncture (1 procedure; combination of transarterial and transvenous/direct puncture: 2). An additional balloon catheter was used to reduce proximal flow to the nidus when ethanol was injected in two sessions for two patients. In 6 sessions of four cases with multiple feeders and a dominant draining vein, coils (Nester coil; Cook, Bloomington, IN) were used to reduce the amount of required ethanol in the nidus of the AVM and to stabilize the thrombosis in the dilated outflow vein as previously	Pre-Post	Resolution of clinical symptoms, devascularization	Seven (87.5%) patients were cured (= complete resolution of signs and symptoms, 100 % devascularization) and one patient (12.5%) had improvement (= complete/partial resolution, 50-99 % devascularization) of the AVMs. Ethanol embolization was considered an effective treatment for all the cases. Except for one patient, the AVMs were totally devascularized, as was demonstrated on the follow-up imaging studies. One patient who achieved improvement did not want further treatment. All the patients showed complete or partial resolution of their clinical symptoms and signs. (Follow up range: 14 82 months, median: 29 months)

				reported. In one case, n-butyl cyanoacrylate (NBCA) was additionally used with ethanol to stop vaginal bleeding.			
Bhanda ri et al. 2020	Case series	Serious	n = 20 patients with facial (80 % middle area) high-flow AVMs (eight males, 12 females), age range 4 – 56 years, 90 % of patients had a vascular malformation at birth or during infancy	Super-selective embolization with polyvinyl alcohol (n = 14), absorbable gelatine sponge particles (n = 4) or n-butyl cyanoacrylate (NBCA, n = 2), followed by complete resection 24-48 hours after embolization	Pre-Post	Devascularization, complete resection, recurrence	In the majority of cases, 90-100 % devascularization could be achieved and the lesions were resected 24-48 hours after the embolization, except in one female patient who had an AVM in her lower lip and was treated with NBCA and excision done 1 week later. Postembolisation arteriograms showed that 14 lesions were completely devascularized and 5 were effectively devascularized (> 90 %). In one malformation, although only 70 % devascularization was achieved, the lesion was successfully resected with no significant blood loss. In 18/20 lesions, a complete resection was possible. Postoperative results were pleasing with improvement in both cosmesis and function. No recurrences were observed in the follow-up period (average 15.2 months, range, 5 months – 3.5 years)
Bissacc o et al. 2021	Case series	Serious	n = 21 patients (13 male) with 26 AVMs in the limbs (LAVM), median age 40 ± 13 years, 90 % had only one LAVM detected and treated, all patients but one (4.7%) were defined as primary idiopathic malformations	All cases could be treated with an endovascular total percutaneous approach. In 12 (57.1%) patients a homolateral femoral artery access was preferred. Selective catheterization was used in 14 LAVMs (51.8%). Operative treatment was performed through embolization with trisacrylgelatin microsphere (Embospheres®, Merit Medical Ltd., Merit Pkwy, South Jordan) in 8 LAVMs (29.6%). Twelve LAVMs (57.1%) were treated with glue injection (Glubran 2®, GEM S.r.l.,	Pre-Post, Cho-Do classificati on	Resolution of AVM	The procedure was effective (defined as the complete occlusion of target treated vessels) in 10 cases (47.6%) and suboptimal (when there was still flow inside the lumen of treated vessels but there was a LAVMs flow decrease) in 8 (38.0%). In 3 patients (14.2%), the AVM was not resolved. In particular, the result was defined optimal in 4 type IIIa and 4IIIb AVMs, while it was suboptimal in 3 type II AVMs. No significant correlation between Cho class and results was found.

				Borgaretto, Turin, Italy) and Lipiodol (dilution ratio ranging between 1/2 and 1/4). In 4 cases (14.8%), foam sclerotherapy (Atossisclerol 3%, Gloria Med Pharma S.r.l.; Menaggio, Como, Italy) were applied, using with Tessari method (dilution foam/air 1/4), after AVM's nidus direct puncture. One patient was not treated due to catheterization failure.			
Bouwman et al. 2020	Retrospective cohort study	Serious	n = 93 patients (36 males; median age, 31 years; range, 2–66 years) with peripheral AVMs treated with embolization (n = 442; median, 2 per patient; range, 1–82)	Endovascular or percutaneous embolization: Ethanol (0.14 ml/kg body weight per 10 minutes was used with a maximum of 1 ml/kg body weight per session) was used in 428 (97%) procedures, a combination of coils (Cook Medical) and ethanol was chosen in 13 cases to occlude the dilated outflow vein in type III AVMs.	Pre-Post	Devascularization Recanalization Occlusion of nidus	In 64 patients (68.8%), substantial to total occlusion of the nidus (70%–100% devascularization) was accomplished at the end of the study period. Total occlusion of the nidus was accomplished in 35 patients (37.6%). Embolization therapy failed in 3 patients (3.2%); the agents used in these patients were ethanol (18 procedures) or ethanol and coils (15 procedures). Six patients (6.5%) received additional embolization therapy after the study period, despite total occlusion of the nidus at the last angiography during the study period. Ethanol was used in all procedures (n = 8). In 5 of 6 patients, minimal arteriovenous shunting at the location of the original AVM was detected during follow up. In 1 patient, a new AVM developed from a thrombosed vein caudally from the original AVM. A total (100%) or near-total (90%–99%) occlusion of the nidus was accomplished significantly more often in type I and IIIa AVMs (n = 3 and n = 5, respectively; both 100%) than in type II, IIIb, and IV AVMs (n = 32, 56%; n = 10, 67%; n = 5, 39%, respectively; P = .019). The AVM location did not influence the number of procedures per patient,

							the patient complication risk, the procedural complication risk, or the angiographic outcome.
Brill et al. 2021	Case series	Serious	n = 21 patients with symptomatic peripheral AVMs, mean age 34.7 ± 15.6 years (range, 14-68 years), 11 patients had AVMs in the lower extremity, 5 patients in the upper extremity, 2 patients in the pelvis, 1 lung (not pulmonary), 1 trunk, 1 back	Embolisation with ethylene vinyl alcohol (EVOH; Squid Peri): transarterial (64 %) or transvenous (6 %) approach or percutaneous direct puncture (19 %) of the nidus (or combination, 11 %) Retrograde transvenous injection of the agent was performed if the AVM had numerous inaccessible arterial feeders and if the venous outflow consisted of 1 or 2 dilated veins. To prevent nontarget embolization of the liquid agent, in selected cases, the venous outflow was initially reduced using an Amplatzer Vascular Plug. Squid was injected until either the intended compartment of the AVM was filled or the upper safety limit of 0.5 mL/kg body weight EVOH was reached. 36 treatment sessions were performed.	Pre-Post	Clinical improvement Recurrence Occlusion of the nidus Pain score Local skin symptoms, cardiac output	Clinical improvement was achieved in 92.5 % of the patients, 1 patient showed no change, no patients were classified as worsened. Two patients required a second treatment because of recurrence. Findings of MR imaging showed a persistent state of devascularization in 19 patients (90.5 %) Complete angiographic occlusion of the nidus at the last session was achieved in 18 patients (85.7 %). The nidus size was reduced to 80 % in 2 patients and to 60 % in 1 patient at the end of all planned sessions. The mean follow-up duration after the completion of interventional sessions was 190 days (6.2 months) with a range of 90-538 days and a median of 182 days. In the Likert scale questionnaire, no patient indicated worsening of pain. The mean pain score decreased from 3.7/6 to 2.1/6. In 7 patients (33.3 %), an amelioration of symptoms occurred. Ten patients (47.6 %) had complete resolution of pain. Four patients (19.0 %) indicated the same level of pain as before treatment. Ulceration, bleeding, and high-output cardiac failure disappeared completely in all affected patients.
Conway et al. 2020	Retrospective cohort study	Serious	n = 14 (11) patients with Parkes-Weber-Syndrome (50 % male), mean age 19.9 years (range 4.7 –	Transcatheter embolization: Thirty-two arterial embolization procedures were performed in total. n-Butyl cyanoacrylate (nBCA)	Pre-Post	Treatment response	Technical angiographic success, determined by significant reduction in flow through the AVM, was seen in all cases. Ten (91%) patients experienced a

			68.8 years), lower extremity affected in 12 patients, upper extremity affected in 2 patients, 3 (21%) patients were found to have diffuse arteriovenous communication with no discrete AVM nidus and thus did not undergo intervention	adhesive was used in 22 (69%), microspheres in 8 (25%), and a combination of coils and adhesive in 2 (6%) cases.			partial response, and 1 (9%) patient experienced no response to treatment. No patients had a complete response, as expected with the diffuse nature of this disease. Follow-up 31 months (interquartile range: 5.0-71.5).
Dawkins et al. 2022	Retrospective single-center study	Serious	n = 16 patients (median age 27.5 years, range 3–77 years; 9 female, 56%) with AVMs of the head and neck	The majority of patients (n = 11, 69.0%) were managed with embolization (NBCA/Onyx/coil/combination) as the sole modality of treatment, with an average of 1.5 embolizations per patient (range 1–3). Surgical resection was performed as the sole treatment in 1 patient (6.2%). The remaining 4 patients (25%) underwent a combination of embolization (average 1.75 embolizations/patient, range 1–3) and single-session surgical resection of lesions causing cosmetic scalp deformity and visual impairment due to palpebral deformity.	Embolization vs. embolization + surgical resection	Symptom resolution, symptom control, radiographic cure	Symptom resolution and symptom control were achieved in 69% and 31% of patients in the entire cohort. Radiographic cure was demonstrated in 50% of patients. The radiographic cure rate for embolization alone was 64.0%, with symptomatic resolution in 64.0% of patients and improvement in the remaining 36%. Average duration of follow-up was 9.3 months (range 0.25–36.0 months). Radiographic cure was obtained in 40% of the patients who underwent surgical resection. Overall, 60% of patients experienced symptom resolution, and the remaining 40% had symptom improvement. Average duration of follow-up was 9.6 (range 1–36) months. There was no statistical difference in radiographic cure or symptomatic resolution rates among patients treated with endovascular treatment alone versus patients who underwent surgery (64.0% vs 40%, p = 0.59, and 64.0% vs 60%, p = 1.00).
De Beule et al. 2016	Retrospective single-center study	Serious	n = 22 patients (6 men) with a mean age of 37 years (range 2 – 76 years) with symptomatic	Embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer Onyx® (EV3, Irvine, CA, USA). If the completion angiography revealed opacification of some small collaterals, judged	Pre-Post	Occlusion	Complete angiographic exclusion of the peripheral AVM was achieved in eight patients (36 %); in three of these eight patients additional embolics were needed to obtain complete occlusion: Tris-acryl gelatin microspheres (n = 1) and n-butyl

			peripheral AVM, head and neck region (n = 9; 41 %), lower extremity (n = 5; 23 %), upper extremity (n = 4; 18 %) and shoulder region (n = 4; 18 %)	unsuitable to be occluded with Onyx®, other adjunctive embolics were used to continue the embolisation procedure: mixture of ethiodized oil (Lipiodol, Guerbet, Roissy, France) and n-butyl-enbucrylate (Histoacryl, B. Braun, Melsungen, Germany); polyvinyl alcohol microparticles (Contour 355 – 500 micron, Boston Scientific, Natick, MA, USA); Tris-acryl gelatin microspheres (Embosphere 300 – 500 micron, Merit Medical, South Jordan, UT, USA); microcoils (Microtornado, Cook Medical, Bjaeverskov, Denmark) and absolute alcohol. A retrograde transvenous approach was not used to reach the nidus in any patient.		Symptom Resolution	enbucrylate (n = 2). Subtotal angiographic occlusion of the nidus of the peripheral AVM was obtained in the remaining 14 patients (64 %) owing to partial filling of the nidus with Onyx®. In five of these 13 patients subtotal angiographic occlusion was seen on completion angiography despite the use of additional embolics: Tris-acryl gelatin microspheres (n = 2), absolute alcohol (n = 1), and a combination of microcoils and n-butyl enbucrylate (n = 2).
						Recurrence	In 18 out of 22 patients (82 %), complete disappearance (n = 9, 41 %) or major symptomatic improvement (n = 9; 41 %) of the initial symptoms was obtained within the first month after the procedure. Two patients with a shoulder and lower limb peripheral AVM, respectively, had no clinical improvement at all despite a subtotal angiographic occlusion of the peripheral AVM nidus (ESM 2). Clinical follow-up (median 6.5 years; range 1 – 7 years) in the remaining 20 patients without additional surgical intervention showed persistent and durable complete symptomatic cure or major symptomatic clinical improvement in 13 patients (59 %). Recurrent symptoms occurred after a median time interval of 2.9 years (range 1 year/5 years) in seven patients (32 %) after initial post-embolisation clinical improvement.
Delplanque et al. 2018	Retrospective single-center study	Serious	n = 22 patients with uterine AVMs (UAVM), median age (range) was 29.2 years (17-43)	Expectant management (EM), n = 9: Patients with no or few symptoms undergoing EM had a monthly clinical exam and ultrasounds, following the protocol in our institution. Uterine artery embolization (UAE), n = 13: embolic agents used were	EM vs. UAE	Resolution of UAVM	Nine patients (40.9%) had a first intention EM. Among these, four (44,4%) were asymptomatic and five (55,6%) had mild genital bleeding. In six of these patients (6/9, 66.7%) the UAVM resolved spontaneously, and three patients (3/9, 33.3%) required emergency UAE because of profuse genital bleeding during the first month of the EM. Two of these three patients

				coils (tornado®), resorbable microparticles (Gelitapson®), or non-resorbable microspheres (embosphere®).			(2/3, 66,7%) had no symptoms on diagnosis of the UAVM. The median time for UAVM resolution was 2.8 months (1-6) after diagnosis for patients in whom EM was successful. The UAE was not fully effective for three (3/16, 18.7%) patients: in one patient the UAVM was adjacent to a trophoblastic retention which was managed by vacuum aspiration after 1 month; the second patient required three successive UAEs due to persistence of profuse genital bleeding: the UAVM in the last patient, who was still being monitored 6 months after the procedure with a follow-up of 6 months, failed to resolve although smaller in size with no bleeding. Overall UAE was successful in 14 (14/16, 87.5%). There was no significant difference in the pregnancy rate or time to conception for all patients wishing to conceive and patients in the UAE and EM groups who wished to conceive. No significant differences were observed between the UAE and EM groups in pregnancy course (p=0.3), term of delivery (p=0.9) and type of delivery.
Do et al. 2012	Case series	Serious	n = 12 patients (7 males) with AVM lesions confined to the pelvic cavity, location of the AVM was the pelvic wall in 11 (91.7%) patients and the uterus in one (8.3%) patient, mean age 38.1 ± 14.6 years (range, 23-70 years)	Combined endovascular and embolosclerotherapy treatment: Percutaneous (n = 4) or transvenous (n = 8) embolization of the enlarged draining vein with coils (Nester or stainless-steel coils (Cook), n = 10) or wire (0.035-inch conventional metal guide; M. I. Tech, Seoul, Korea, n = 1) or n-butyl cyanoacrylate histoacryl (n-butyl-2-cyanoacrylate [NBCA; B Braun, Tuttlingen,	Pre-Post	complete remission (no residual or recurrent AVM lesion on follow-up CT angiogram combined with complete relief of AVM-related symptoms), partial remission (disappearance of more than half of the AVM lesion on angiograms with	During the follow-up period (mean, 33.2 months; median, 21.3 months; range, 1.3-96 months) after embolosclerotherapy, all patients underwent follow-up CT angiography and clinical evaluation. We saw complete remission in 10/12 (83.3%) patients and partial remission in 2/12 (16.7%) patients. In the two patients with partial remission, we found that the residual AVM lesions were not aggravated on follow-up CT angiograms. In the patient who underwent embolotherapy with NBCA, complete devascularization of the uterine AVM lesions was found on follow-up angiograms,

[illegible]

						effective therapeutic outcomes of ethanol embolotherapy.	coil embolizations were performed by direct puncture or transvenous approach. Follow-up ranged from 1 month to 60 months (mean, 17.1 months; median, 12 months)
Giurazza et al. 2021	Case series	Serious	n = 12 patients (7 males, 5 females) with high-flow AVMs or fistulas (2) localized in small bowel (1), colon (1), head face (5), forefoot (1), uterus (1) and thorax (3), mean age 42.16 years (range 6–81), for ten of them, it was the first embolization treatment; two patients had been previously treated with Onyx (Medtronic, USA) embolizations.	Transarterial embolization with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®), in case of multiple arterial feeders, authors attempted to catheterize all or the largest part of them. Based on the distance from the nidus or the point of fistula, the PHIL® concentrations were selected as follows: 35% in case the microcatheter was advanced into the nidus, 25% in case the microcatheter was distant from the nidus and 30% in intermediate cases.	Pre-Post	Technical success was considered complete in case of disappearance of the nidus/point of fistula and drainage veins at 3-month radiological follow-up and partial in case of lesion residual. Clinical success was intended as improvement in symptoms without additional therapies	After a single embolization procedure, complete technical success was obtained in 50% of the cases. The partial technical success is in accordance with the usual management of these larger and more complex AVMs that frequently require multiple treatments sessions. Concerning the clinical outcome, all patients referred improvement at short-term 3-month follow-up without additional therapies.
Han et al. 2018	Case series	Serious	n = 15 patients (8 male) with scalp AVMs, mean age of 24 years (age range, 9–39 y), previous ligation of the feeding arteries (n = 2), partial surgical resection (n = 4), and embolization (n = 9) had been performed in 12 patients.	Ethanol embolization (direct angiography), for high-flow lesions with dominant outflow veins (DOVs), coils (detachable microcoils (0.018-inch, 24 mm, 68 cm) and Nester coils (0.018-inch, 10 mm, 14 cm)) were used before ethanol embolization via direct puncture and transvenous catheterization. The amount of ethanol used in a single session was restricted to < 1 mL/kg body weight, and the amount of ethanol used in a single	Pre-Post	Cure was defined as complete resolution of clinical symptoms and signs, with 100% devascularization of AVM on arteriography. Partial palliation was defined as 50%–99% devascularization of AVM based on symptoms and signs, regardless of the degree of AVM devascularization on arteriography. Cure	Direct percutaneous puncture of the nidus or proximal draining varix was performed in 5 patients to occlude the nidus. Absolute ethanol was used in all 5 cases. In all 5 patients, the nidus was devascularized completely. One patient underwent surgical resection after ethanol embolization. There was no evidence of recurrence on follow-up arteriography (range, 8–36 months; mean, 25 months) and at clinical follow-up (range, 12–48 months; mean, 31 months). 10 patients were treated with direct percutaneous catheterization of the draining vein of the lesion and transvenous coil embolization. In these patients, AVMs were 100% devascularized in 3 patients, 76%–99%

				injection was restricted to < 0.1 mL/kg body weight.		and partial palliation were considered effective therapeutic outcomes of ethanol embolization of the AVMs	devascularized in 6 patients, and 50%–75% devascularized in 1 patient. One patient underwent surgical resection after ethanol embolization. Of the 10 patients, 3 (30%) were cured, and there was no evidence of recurrence at arteriographic follow-up (range, 10–17 months; mean, 13 months) and clinical follow-up (mean range, 12–20 months; mean, 15 months). Improvement was noted in 7 (70%) of the 10 patients, with clinical symptoms and signs completely resolved and 50%–99% of the AVMs devascularized.
Hua et al. 2018a	Retrospective cohort study	Serious	n = 35 patients (20 male and 15 female) with auricular AVMs, mean age 29.4 years (range, 10-59 years), 17 patients (48.6%) had undergone previous treatments (no application of ethanol): surgery (n = 7), sclerotherapy (n = 4), embolization (n = 3), laser (n = 2), surgery with embolization (n = 1), and cryotherapy (n = 1). No response (n = 5) and deterioration of symptoms (n = 12) were reported by those patients.	Ethanol embolization with direct puncture approach. The nidus was eradicated by bolus injection of ethanol with manual compression of the draining veins whenever possible with a total amount not exceeding 0.4 mL/kg. When the maximum tolerated dosage of 0.14 mL/kg during 10 minutes was met, a 5-minute waiting period was necessary. Usually, absolute ethanol was used; in cases of infiltrative lesions (infiltrative patterns of the nidus constituted by micro fistulas), which mainly involve the dermis and carry a high risk of skin necrosis, diluted ethanol (50%-75% ethanol:50%-25% contrast medium; Ultravist 300; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) was chosen to achieve safer embolization.	Pre-Post,	Control (complete resolution of symptoms with complete angiographic eradication), improvement (complete resolution or improvement of the symptoms, with 50%-99% devascularization of the lesions), no remission (improvement or no change in clinical symptoms, with <50% devascularization of the lesions), and aggravation (aggravation of the clinical symptoms regardless of the degree of lesion devascularization).	Ethanol embolotherapy was effective in all patients. Control was achieved in 16 patients (45.7%), and improvement was achieved in 18 patients (51.4%). The treatment outcomes of the type IIb AVMs were the best (11/17 [64.7%]). Only two of eight type IIIa AVMs and two of nine mixed type AVMs were controlled. Diluted ethanol was used in four patients during six sessions (control, n = 1; improvement, n = 3). Overall, eight patients had follow-up longer than 5 years. Of these patients, four patients were controlled, three patients showed improvement, and one patient experienced recurrence. Recurrence developed in one of the four previously described patients (three controlled and one improved) who had received two sessions of ethanol embolization for a stage III AVM (type IIIa). The treatment outcome was successful until the lesion re-expanded at the same site and bleeding occurred 4 years after treatment. Therefore, another two sessions of ethanol embolization were performed. After successful control of the bleeding, the patient was satisfied with the result and asked for no further treatment. There was no recurrence or deterioration in the two patients

						Control and improvement were considered effective treatment outcomes. Recurrence was defined as a reappearance of a vascular nidus with symptoms.	previously controlled and the one patient previously improved. All patients received clinical follow-up (mean, 40.7 6 25.8 months), and 28 patients received post-treatment imaging follow-up (mean, 34.3 6 25.5 months).
Hua et al. 2018b	Case series	Serious	n = 24 patients (15 male and 9 female) with a head and neck AVMs involving the branches of the facial nerve, lesions were located deeply into the superficial musculoaponeurotic system in proximity to the facial nerve branches, resulting in a high risk of nerve injury during the treatment procedure; type 1 (n = 7): ≤ 2 facial nerve branches involved ≤ 5 cm maximal diameter; type 2a (n = 8): ≥ 2 facial nerve branches involved >5 cm maximal diameter, the branches of facial nerve can be preserved; type 2b (n = 5): ≥ 2 facial nerve branches involved >5 cm maximal diameter, the branches of facial nerve can be preserved, impossible to preserve the facial nerve branches	Type 1 patients were managed by ethanol embolization alone (n = 5), surgical excision (n = 1; Fig. 1), and ethanol embolization with adjunctive resection for cosmetic purpose (n = 1). All type 2 patients underwent total or subtotal resection. Postoperatively, 11 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 8 patients (type 2a, n = 3; type 2b, n = 5). 4 type 3 patients underwent subtotal resection of the AVMs lesion including the main area of the nidus, leaving the lesion adjacent to the facial nerve at mastoid process area spared first, then followed by ethanol embolization of the residual lesion at a later stage. Postoperatively, 9 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 3 patients. Embolization: absolute ethanol (95 %) via percutaneous route, it was the nidus itself, not the feeding vessels, that was embolized by	Pre-Post, type of AVM	Cure (complete resolution of symptoms with complete imaging eradication), improvement (complete resolution or improvement of the symptoms, overall size decrease of the residual AVMs with no newly developed nidus), stable (neither improved nor worsened of the residual lesion and symptoms), recurrence (reappearance of a vascular nidus with symptoms).	Cure was achieved in 11 patients and improvement was achieved in 12 patients, with mean follow-up time of 36.3 ± 32.9 months (range, 12–144 months). Recurrence occurred in 1 patient (type 2a) who had received a radical resection of a giant facial AVM and adjunctive surgery for esthetical purpose 12 years previously. Her follow-up result was a cure until a burst of reexpansion of the lesion on the same site occurred, and additional ethanol embolization was performed subsequently. Treatment outcome was not significantly related to the type of nerve involvement (P = 1.000) and the facial reanimation procedure (P = 1.000) in 23 patients without recurrence. There was no significant difference of the regional House-Brackmann Facial Nerve Grading System score before and after treatment (type 1, unchanged; type 2a, P = 0.356; type 2b, P = 0.423; type 3, unchanged).

			during resection; type 3 (n = 4): mastoid segments of facial nerve and the facial nerve trunk involved	ethanol with manual compression when possible.			
Hwang et al. 2016	Case series	Serious	n = 11 patients with congenital renal AVMs (10 women and 1 man; mean age, 50.8 y; age range, 38–74 y), Houdart classification: type I (n = 3), arteriovenous fistula with up to 3 arteries draining into single vein; type II (n = 1), multiple arterioles shunted into a single vein; type III (n = 7), multiple shunts between the arterioles and venules.	Embolization with ethanol (99 %) and/or coil: The treatment strategy was tailored for each angiographic type of renal AVM. An intraarterial approach was performed for type I and III AVMs, and an approach to the nidus via the transvenous route or direct puncture was attempted for type II AVMs. For type I AVMs, under fluoroscopic guidance, a microcatheter was placed into the fistulas, and the fistula were occluded with microcoils (MicroNester coil; Cook, Inc) that included Interlock-18 fibered interlock in detachable coils (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts). For type III AVMs, a microcatheter was placed as close as possible to the fistulas, and embolization was performed using ethanol with or without microcoils. Maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.05mL/kg over 10 minutes. Ethanol was used in 5 patients with type III AVMs, coils with ethanol were used in 1 patient with a type II AVM and 2 patients with type III AVMs, and coils were used in 3 patients with type I AVMs.	Pre-Post, type of AVM	Clinical success was defined as the cessation of gross hematuria in symptomatic patients or absence of AVM on renal CT angiography in asymptomatic patients during the follow-up period.	Technical success was achieved in 10 of 11 patients (91%). Technical failure occurred in 1 patient who was treated with ethanol and coils. The patient had a type III renal AVM, and many fine feeding vessels originated from far proximal interlobar arteries. Deliberate partial embolization was performed to limit the amount of renal infarction, and there was no recurrence of hematuria during the follow-up period. Clinical success was achieved in all 11 patients (100%). During clinical or imaging follow-up studies, 7 patients with gross hematuria remained free of recurrence. There was no residual AVM on follow-up renal CT angiography in the 4 asymptomatic patients. During a mean follow-up of 16.3 months (range, 6–42 months), there was no evidence of recurrent AVMs on imaging and laboratory studies.

Hyun et al. 2013	Case series	Serious	n = 29 patients (7 males) with foot AVMs, mean age 31.3 years (range, 9-59 years), 8 patients had undergone surgical treatment, including excision, toe amputation, and ligation of superficial veins for varicosity, 5 patients had a history of embolotherapy. 2 patients underwent skin graft surgery after embolotherapy because of skin necrosis. Radiation therapy and laser ablation were also reported in 2 patients.	Ethanol embolization: For AVMs with less than three feeders or multiple feeders and multiple draining, veins were transarterially (n = 6) approached first. On the other hand, AVMs having tortuous feeders or multiple feeders and one dominant draining vein, were approached via direct puncture (n = 11). Direct puncture and transarterial combined was used in n = 12. The total amount of ethanol was determined according to the patient's weight (less than 1.0 mL/kg), and the maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.1 mL/kg over 10 minutes. When the blood velocity of the draining vein was so fast that there was not enough contact time between ethanol and the nidus or blood vessel, we first embolized the draining vein with microcoils Micronester coils; Cook, Bloomington, Ind). Absolute (99%) ethanol was used in most of the cases. For superficially located AVMs, diluted (50%-80%) ethanol was used.	Pre-Post Pre-Post, lesion extent, angiographic type	Improvement of symptoms Treatment success	Presenting symptoms and signs markedly improved in 19 patients (66%; 19/29). Six patients showed partial improvement of their symptoms and signs (21%; 6/29). There were four patients whose symptoms and signs were unchanged. Cure was achieved in seven patients (24%; 7/29). Seventeen patients experienced partial resolution (59%; 17/29). In three patients, the lesion showed no change (10%). Treatment failure was reported in two patients (7%; 2/29). For the correlation analysis between lesion extent and outcome, the extent of the lesion was reclassified into two groups (<25% and >25%). Lesions <25% showed 100% success rates with >25% having 55%. The lesion extent had a moderate correlation with outcome (P < .001; ρ = 0.633). In the correlation analysis between angiographic type and outcome, angiographic type was regrouped into three types (types II, IIIa, and IIIb). There was no correlation between angiographic type and outcome (P > .05; ρ = 0.143). Follow-up 15.8 months (range, 0.6-70.2 months).
Jia et al. 2017	Case series	Serious	n = 12 patients with 12 rAVMs (5 women and 7 men; mean age, 53.3 years; age range, 38-65 years)	Embolization with gelatin-sponge particles (GSP), polyvinyl alcohol (PVA), n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA; TRUFILL; Codman Neuro, Raynham, MA, USA), Onyx (Onyx 18; COVIDIEN, Irvine, CA, USA), or coils. Single embolic material	Pre-Post	Hematuria, technical success (Technical success was defined as the complete occlusion of the feeding arteries and nidus on postprocedure renal	The median follow-up period from procedures was 13.5 (range, 4-72) months. No hematuria (presence of 5 or more red blood cells per high-power field) was reported by the patients 2 weeks after the discharge from our hospital. The technical success based on 12 procedures in 12 patients was 83.3% (10 of 12).

				NBCA, Onyx, coils, and PVA were used in 3 (25%), 1 (8.3%), 1 (8.3%), and 1 (8.3%) procedures, respectively. Various combinations of embolic materials, including coils and particles (PVA or GSP), coils and NBCA, and coils and ethanol, were used in 5 (41.7%), 2 (16.7%), 1 (8.3%), and 1 (8.3%) procedure, respectively. The NBCA was diluted to a concentration of 25% with iodized oil (Lipiodol; Andre Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France). The size of GSP or PVA particles ranged from 300 to 700 mm.		arteriography) , clinical success (Clinical success was defined as the resolution of hematuria or the disappearance of rAVM-relevant symptoms.)	In 2 procedures (no. 8 and no. 10) that technically failed, numerous fine feeding arteries derived from segmental arteries near the main renal artery bifurcation were impossible to be superselectively catheterized. Complete occlusion of nidus may require sacrificing the parent artery and inducing a large area renal infarction. Thus, some feeders were spared. Patient no. 10 achieved clinical success without additional RAE, whereas patient no. 8 had minor recurrent hematuria 25 months after the initial treatment, which was successfully managed with hemostatic drugs. Thus, the clinical success was 91.7% (11 of 12).
Kim, R. et al. 2021	Retrospective cohort study	Serious	n = 36 patients (18 females) with bone AVMs affecting the extremities, mean age 25 years (range, 1-64 years), 19 patients had pure bone AVMs, 17 had mixed bone and soft tissue (MBS) AVMs, median clinical follow-up 39 months (range 1- 174)	Embolization depending on AVM type. Direct puncture: ethanol (< 1 mL/kg body weight), or mixture of NBCA (Histoacryl; B. Braun Surgical SA, Rubi, Spain) and iodized oil (Lipiodol; Guerbet, France) 1:1 or 1:2; transvenous: ethanol, NBCA or coils (NesterM Cook Medical, Bloomington, Ind), combination of coils and ethanol; transarterial: ethanol. During the 178 embolotherapy procedures (range, 1-18; mean, 5), ethanol was used as the main or an additional embolic agent in all but one patient. In the case of a relatively large type II or III bone AVM, ethanol injection alone was not enough. For these cases, coils were inserted first, and then ethanol was injected.	Pre-Post, pure bone AVM vs. MBS AVM	Cure (was defined as complete resolution of symptoms with complete devascularization), Marked improvement was defined as complete or partial resolution of the symptoms with >90% of AVM devascularization, Improvement (was defined as improvement of the patients symptoms with 50% to 90% devascularization of the AVM)	Complete (100 %) devascularization of the pure bone AVM was accomplished in 8 of 19 patients (42 %), 50 % to 90 % devascularization in 9 patients (47 %), and aggravation in 1 patient (5 %). Clinical success was achieved in 17 patients (90 %; 8 were cured and 9 with marked improvement) and was not achieved in 2 patients (1 with improvement and 1 with treatment failure). The clinical success of embolotherapy for MBS AVMs was achieved in 3 of 17 patients (18 %; all 3 with marked improvement) and was not achieved in 14 patients (7 with improvement, 5 with no change and 2 with treatment failure). Complete devascularization of the bone AVM component was achieved in 12 patients (71 %) and of the soft tissue component in 0 patients. The amount of bone and soft tissue devascularization was 91 % to 99 % in one (6 %) and two (12 %), 50 % to 90 % in two (12 %) and five (29 %), <50 % in one (6 %) and nine (53 %), and aggravation in one (6 %) and one (6 %) patient, respectively.

							The clinical success rate for the patients with pure bone AVMs (15 of 17; 88 %) was significantly better than that for the patients with MBS AVMs (3 of 17; 18 %) considering the treatment duration ($p = .0001$). The pure bone AVM group had better clinical success compared with the MBS AVM group (hazard ratio, 10.573; $p = .0019$); other variables did not influence clinical success. After data correction of variables with a high possibility of influencing clinical success (e.g., angiographic AVM classification, embolic material used, dose of embolic material) on multivariate analysis, the pure bone AVM group had a significantly better clinical success rate than did the MBS AVM group (hazard ratio, 9.107; $p = .0037$). Of the four patients for whom the NBCA mixture had been used as the main embolic agent, only one had experienced complete embolization of the bone AVM, the other three required additional ethanol injection.
Ko et al. 2019	Retrospective single-center cohort study	Serious	n = 79 patients (48 men, 31 women; mean age, 34 y; age range, 5–74 y) with 84 pure type II AVMs in the body and extremities, lesion locations were in the lower extremity (n = 34), pelvis (n = 22), upper extremity (n = 13), trunk (n = 11), and kidney (n = 4). Type II AVM was defined as multiple arterioles that shunt into a dominant draining vein. Type IIa AVM (n = 39; 46 %) indicated multiple	Coil embolization followed by ethanol embolization: Blood flow velocity in the venous segment of the AVM was reduced with the use of coils, followed by ethanol embolotherapy of the residual fistulae. The treatment strategy differed according to the subtype of type II AVMs. For type IIa AVMs with shunts between multiple arterioles and the focal segment of the draining vein, the focal venous segment of the draining vein of the AVM was approached by direct puncture (18- or 21-gauge disposable modified needle; Cook,	Pre-Post, AVM type	Cure (defined as complete disappearance of the AVM on the last angiographic image with complete resolution of clinical symptoms), marked improvement (defined as showing more than a 90% disappearance of the AVM on completion angiography and complete resolution of clinical symptoms), improvement (defined	In type II AVMs in the extremity and body, the overall treatment outcomes of ethanol embolotherapy with or without coils of were cure in 70 lesions (83%), marked improvement in 6 lesions (7%), improvement in 5 lesions (6%), no change in 1 lesion, and treatment failure or aggravation in 2 lesions (2%). Among AVM subtypes, the cure rate was highest in type IIa AVMs (37 of 39; 95%), followed by types IIb (19 of 25; 76%) and IIc (13 of 20; 65%). Clinical success (ie, cases of cure plus marked improvement) was achieved in 37 (95%), 24 (96%), and 15 (75%) type IIa, type IIb, and type IIc AVMs, respectively. Clinical success was not achieved (ie, cases of improvement plus no change and treatment failure or aggravation) in 2 (5%), 1 (4%),

			arterioles shunting to the focal segment of the single draining vein. Type IIb AVM (n = 25; 30 %) indicated multiple arterioles shunting to the venous sac with multiple draining veins. Type IIc AVM (n = 20; 24 %) indicated multiple arterioles shunting along the long segment of the draining vein.	Bloomington, Indiana), or a transvenous approach (with a 4–5-F catheter) and the focal venous segment was embolized with coils (stainless steel embolization coils, Nester coils, or MicroNester coils [Cook] or Interlock Fibered IDC occlusion system [Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts]) or a core-removed guide wire (both ends of the wire were cut and the core was removed; 0.035-inch conventional metal guide; M.I. Tech, Seoul, Korea). After embolization, high-concentration ethanol was injected through a transarterial superselective microcatheter, percutaneous puncture needle, or transvenous catheter to eradicate the residual AVM lesion (ie, shunts located at the wall of the focal venous segment). For type IIb AVMs with multiple shunts between multiple arterioles and the venous sac, the venous sac was punctured and embolized with coils or core-removed guide wires, and then ethanol was injected through the needle or transarterial superselective microcatheter. When the venous sac was small (< 1 cm in diameter), the ethanol injection was enough to occlude the AVM. For type IIc AVMs with shunts between multiple arterioles and the long segment of the		as 50%– 89% disappearance of the AVM as shown on the last angiography and improvement in clinical symptoms)	and 5 (25%) type IIa, type IIb, and type IIc AVMs, respectively. The cure rate of type IIa AVMs (35 of 39; 95%) was significantly better than that of type IIc AVMs (13 of 20; 65%; P = .015). There was no significant difference observed between types IIa and IIb AVMs (P = .105) or between types IIb and IIc AVMs (P = .99). There was no statistically significant difference in clinical success rates among subtypes. During the clinical and imaging follow-up of patients who were cured or showed marked improvement (median, 12 mo; range, 1–190 mo), there was no symptom recurrence and no imaging evidence of AVM recurrence or aggravation.

				draining vein, the long segment of the draining vein was occluded with coils or core-removed guide wires by the transvenous approach or direct puncture. Between the insertions of multiple coils, ethanol was injected into the vein to occlude the shunts at the venous wall. The total amount of ethanol in a single session was limited to 1 mL/kg (6), and the total amount of ethanol used ranged from 0 to 74 mL (mean, 23.3 mL $\pm$ 16.6)			
Le Fourn et al. 2015	Case series	Serious	n = 31 patients (15 males) with at least one superficial AVM (i.e., AVM of the skin and soft tissue) of the extremities (upper or lower limb) or head and neck, mean age 28.5 $\pm$ 15 years (range 1-74 years). Among the 32 AVMs, 13 were on the upper limbs (40.6%), 11 on the head and neck (34.4%), and 8 on the lower limbs (25.0%). According to the Schobinger classification, 20 were stage II (62.5%), 9 stage III (28.1%) and 3 stage IV (9.4%).	Embolization. The embolic agents used included glues, Onyx (ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAC), Ev 3 Inc., Irvine, UK), Aetoxisclerol (lauromacrogol) (Kreussler Pharma, Wiesbaden, Germany), particles (collagen sponges, microspheres) or absolute ethanol. Glues used were cyanoacrylates (N-butyl cyanoacrylates (NBCA)): Glubran (Aspide Médical, La Talaudière, France) or Histoacryl (B. Braun Medical, Melsungen, Germany). Glues were mixed in a variable ratio with iodized oil (Lipiodol: Laboratoire Guerbet, Roissy, France) to modify their polymerization and to make them radiopaque. The main catheter access was transarterial.	Pre-Post, location of AVM, initial extent of AVM, Schobinger stage	Percentage of AVMs successfully embolized (AVM mass embolized as 0-24%, 25-49%, 50-74% and 75-100% (with subgroups: 75-89% and 90-100%)	In 18 AVMs (56.3%), devascularization was greater than 75% of the initial vascularization. Efficacy was lower for AVMs of the upper limbs than other body parts (p = 0.003). Among 18 patients contacted, the mean follow-up was 54.8 $\pm$ 44.7 months (median: 35.0 months). The mean global satisfaction was 6.0 $\pm$ 2.7 (median: 5.5) on a 0-10 scale; 13 patients noted improvement of the AVM symptoms (72.2%), 2 no change (11.1%), and 3 a worsening (16.7%). Among the 3 patients who noted a worsening, 1 noted an initial improvement followed in few months by a recurrence, another had undergone percutaneous embolization for a massive hemorrhage and the last presented an evolved AVM of the hand. Self-reported good evolution was not associated with topography, extent or proportion of the AVM embolized. Patients with a low Schobinger stage (II) reported significant improvement (p = 0.016), as did patients with a short follow-up, <5 years (p = 0.026).

Lee et al. 2019	Case series	Serious	n = 8 patients (5 women and 3 men; mean age, 57 years; age range, 41–69 years) with type II renal AVMs. One patient had a previous history of renal AVM embolization with polyvinyl alcohol particles at another hospital and already had a renal parenchymal infarction in more than a third of the involved kidney.	Venous sac embolization with variable-sized micro (Nester; Cook Medical) and/or micro-detachable coils (Interlock; Boston Scientific, Natick, Massachusetts or Concerto; Medtronic, Minneapolis, Minnesota). If there was residual flow after transvenous coil embolization, transarterial ethanol injection was performed using absolute (99%) ethanol (n = 1). The maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.1 mL/kg over 10 minutes.	Pre-Post	Technical success (defined as complete occlusion of the AVM using coils, which was assessed based on angiographies obtained before and after embolization) Clinical success (Clinical success was defined as the cessation of initial presenting symptoms in symptomatic patients and persistence of asymptomatic life in asymptomatic patients during the follow-up period)	A total of 9 sessions of embolization were performed in 8 patients. Seven of 8 (88%) achieved complete shunt flow arrest after transvenous coiling in a single session. One patient (12%) required additional ethanol injection during 2 sessions of treatment because the coil embolizations were not enough to occlude the AVM. Outpatient clinical follow-up was performed for 6 of 8 patients; clinical symptoms of the other 2 patients were confirmed by telephone interview. Clinical success was achieved in all 8 patients (100%). During a mean follow-up of 20.8 months (range, 4.7–76.6 months), all patients' symptoms were resolved without recurrence. In 1 asymptomatic patient, no new symptom developed during the 7.1-month clinical follow-up.
Li, X. Y. et al. 2023	Case series	Serious	n = 32 patients (21 women and 11 men, with a mean age of 23.7 years [age range of 5–54 years]) with chest wall AVMs, the majority of patients (20 out of 32) had already undergone the previous interventions without benefit; Cho classification: +types II + IIIb (37.5%; 12/32), II (25.0%; 8/32), IIIa (12.5%; 4/32), IIIb (18.8%; 6/32) IIIa + IIIb (6.2%; 2/32)	Ethanol Embolization: the transarterial approach was used to perform embolization of AVMs when possible. For the presence of AVMs with the dominant outflow vein (DOV), confirmed by angiography, DOV was first embolized using coils of varying sizes. After endovascular access to the lesions under the guidance of a venogram, the DOV was punctured percutaneously. A detachable coil (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was first fixed into the dilated venous sac through the microcatheter before the fiberoptic coils were introduced (Cook, Inc).	Pre-Post	AVM devascularization, clinical outcomes (complete relief, major improvement, minor improvement, no relief, or worsening) was based on the signs and symptoms	Complete AVM devascularization was achieved in 12 (37.5%) patients. Moreover, 76% to 99% AVM was achieved in 18 patients (56.3%), and 50% to 75% in 2 patients (6.3%). Cessation of hemorrhage was achieved in 3 patients with hemorrhage (3/32, 9.4%) and there were no cases of recurrence hemorrhage. For 8 of the 32 patients (8/32, 25.0%), the pre-embolization pain disappeared after embolization. Five of the 6 patients with congestive heart failure (5/6, 83.3%) underwent complete recovery.

				After a decrease of flow in the nidus by coil occlusion of outflow veins, ethanol (absolute or diluted) was injected into the lesion and draining vein, but not the proximal blood supply artery or the interstitial tissue. 4 (12.5%) patients underwent 9 transarterial procedures (6.6%), 11 (34.4%) patients underwent 37 percutaneous direct punctures (27.0%), and 17 (53.1%) patients underwent 83 combinations of transarterial catheterization and percutaneous direct punctures (66.4%).			
Li, X. et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 patients (6 females) with high-flow AVMs of the hand with dominant outflow vein (DOV; multiple arteriolar components of the nidus shunted into a dilated venous component of the nidus, identified as a part of a large outflow vein on an angiogram), mean age 35 years (range, 12–63 years), 50% (6 of 12) had undergone previous treatments that had no effect or aggravated their symptoms, classification by Yakes et al. was type IIa in 2 patients (16.7%), type IIb in 6 patients (50.0%),	Coil-assisted ethanol embolization: an 18-G needle (Cook, Bloomington, Indiana) was used to percutaneously puncture the DOV. A 2.2-F microcatheter (Asahi, Seto, Japan) was introduced into the dilated venous sac through the needle. Three-dimensional (3D) detachable coils (EV3, Irvine, California) were inserted into the sac. Nester coils (Cook) were released at the distal side of detachable coils by using the same approach to make a compact obliteration of the DOV. Ethanol embolization through a percutaneous puncture into the nidus by using 21-G butterfly needles was performed after the occlusion of the DOV. A medical latex tourniquet was applied as a	Pre-Post	Symptom resolution (no response, that is, AVM was 49% resolved; (iii) partial response, that is, AVM was 50–99% resolved; and (iv) complete response, that is, AVM was 100% resolved) Schobinger stage, devascularization, recurrence	Regarding the clinical outcomes, pulsation (11 of 12 patients), pain (7 of 7 patients), and ulceration (4 of 4 patients) were controlled after ethanol embolization. Signs of redness, mass, warmth, and vasodilation disappeared in all patients. Of the 7 patients (42.9%) with Schobinger stage III (8) lesions at the initial presentation, the postoperative assessment showed that 3 of these lesions improved to stage I (or the patient had no clinical symptoms), and 4 of these lesions (57.1%) improved to stage II. Among the 5 patients with preoperative stage II disease, 4 patients (80.0%) improved to stage I or had no clinical symptoms after the ethanol embolization, and 1 patient's (20.0%) lesion remained stable. The AVMs achieved 100% devascularization in 7 patients (58.3%), 76–99% devascularization in 4 patients (33.3%), and 50–75% devascularization in 1 patient (8.3%). The treatment achieved an effective therapeutic outcome in all 12 patients.

			and type IIIa in 4 patients (33.3%), follow-up range 14-57 months, mean 36.7)	compression measure to the distal part of the finger to prevent the flow of ethanol to the fingertip.			Seven of the 12 patients' lesions (58.3%) were cured, and there was no evidence of recurrence based on imaging and/or clinical follow-up. Clinical symptoms and signs in 5 of the 8 patients (41.7%) showed improvement and were resolved.
Meila et al. 2016	Case series	Serious	n = 14 patients with high-flow head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs), 3 patients (21.4%) had previously been treated by laser therapy and surgical excision preceding endovascular treatment had been performed in 3 other patients (21.4%), 3 patients received both laser therapy and surgical treatment.	All patients received different endovascular (preferably transarterial) embolization techniques. The tip of the microcatheter was placed superselectively in the AVM nidus or as close as possible to it and the whole AVM nidus was cast with both the inflow and outflow zones (the distal part of the feeding artery/arteries and the proximal part of the draining vein). Embolization was performed using various liquid ((Ethibloc, Onyx) or mechanical embolic materials (NXT and/or Axiom Detachable Coils (ev3 Endovascular), bare coils and fibered coils alone or in combination). If the AVM could not be reached by the microcatheter due to small and tortuous feeding arteries and in cases where an intranidal or safe prenidial position of the microcatheter tip could not be achieved, direct percutaneous puncture with injection of liquid embolic agents (Ethibloc, Onyx and occasionally polidocanol) was performed.	Pre-Post	Shunt reduction, hemorrhage, pain, functional impairment	The mean follow-up time was 91 months. Shunt reduction of >50% was achieved in 10 of the 14 patients (71.4%). Among these, the percentage of complete or >90% angiographically confirmed closure of the AVM was 60%. In four patients <50% shunt reduction was possible. In six of the 14 patients (42.9%) hemorrhage was the main reason for seeking intervention. There was a statistically significant difference (p=0.031) concerning arterial bleeding between the pre-embolization and post-embolization patients. In all six cases arterial bleeding was controlled and none of them reported any recurrent hemorrhage due to the AVM after endovascular treatment. Four of the 14 patients (28.6%) specified pain before treatment and two of them had no pain after treatment. No patient experienced newly emerging pain over time (p=0.5). Six of the 14 patients (42.9%) presented with different functional impairment (including hearing loss, breathing and chewing problems, and tinnitus) before endovascular treatment. After treatment, four of them (66.7%) did not show any functional impairment at all and two noted an improvement (p=0.375).

Murata et al. 2013	Case series	Serious	n = 12 patients of symptomatic renal AVM (three men, nine women; mean age, 56 years), 10 had cirroid AVMs, eight of which were found to be high-flow lesions, the remaining two patients had aneurismal AVM.	Transcatheter arterial embolization (TAE). Super-selective embolization was performed using the coaxial catheter system. From April 2001 to Jun 2003, gelatin sponge particles or platinum microcoils, including detachable coils (n = 3), were routinely used. From July 2003 to March 2006, absolute ethanol (emulsion of absolute ethanol and iodized oil (Lipiodol Ultra-Fluid, 2:1); n = 2) had been primarily used, and since April 2006 NBCA (mixed with lipiodol 1:3; n = 2) began to be used. Combination of NBCA and coils was used in 3, combination of gelatin sponge particles and coils in one, and a combination of absolute ethanol and coils in one.	Pre-post	Results of treatment were classified according to the nidus volume reduction in post-treatment angiography; excellent for 100% reduction, acceptable for 80–100% reduction, and insufficient for <80% reduction. Technical success was defined as either excellent or acceptable embolization. Clinical success was defined as the cessation of hematuria within the 30 days after the procedure according to the record	Technical success was obtained in all patients. Primary clinical success was obtained in all patients; however, recurrence was observed in two patients who were treated with coils alone. A second session of TAE led to the sustained relief of symptoms. Clinical success rate was significant better (P = 0.045) when coils combined with other agents or liquid agents were used, than when only coils were used.. The followup duration ranged from 7 to 92 months (mean, 48 months).
Nassiri et al. 2013	Case series	Serious	n = 12 with congenital renal arteriovenous fistulas (CRAVFs) (four men; mean age, 54 years [range, 29-71 years]), AVF fed by a single, enlarged arterial branch shunting into an aneurismal draining vein	Transarterial embolization of the feeding artery and the fistula was performed using proximal occluding devices (fibered coils (both macro- and microcoils), detachable balloons (no longer available in the U.S.), or Amplatzer plugs (AGA Medical, Golden Valley, Minn)). n-butylcyanoacrylate (n-BCA, in a 1:1 solution with radiopaque ethiodized oil) was used occasionally to form an instantaneous, voluminous cast	Pre-Post	Technical success included delivery of embolic agent with complete obliteration of fistula. Clinical success included resolution of symptoms and freedom from recurrence and/or reintervention	Technical success was 100%. Hematuria, tachycardia, jugular venous distention, dyspnea on exertion, pain, and bruit resolved in all. Hypertension improved in four of six patients (required less than three medications postembolization). There were no recurrences or reinterventions at a mean follow-up of 55 months (range, 5-96 months).

				once injected into the ionic medium of blood. This cast was formed around a previously deployed proximal occluding device (giant framing coils or plugs). In situations where the extremely high-flow shunt precluded safe deployment of plugs or coils, transarterial flow control techniques were utilized. Coils alone were used in five, coils and n-BCA were used in three, detachable balloons were used in two, and Amplatzer plugs (AGA Medical) were used in two patients.			
Park, H.S. et al. 2011	Case series	Serious	n = 31 patients with hand AVMs (16 women, 15 men, age range, 5-51 years; mean age, 27 years), 5 patients had residual or recurrent symptoms or signs after previous unsuccessful treatment with NBCA and ethanol in 2, amputation of necrotic fingers in 2, and partial surgical removal of AVM in 1 patient, extent of involvement: fingers in 14 patients (group I), fingers and parts of the palm in 9 patients (group II), and part of the palm in 8 patients (group III)	Staged ethanol embolotherapy using the intraarterial or direct puncture method, absolute ethanol was used in most cases; 50% to 80% ethanol mixed with a nonionic contrast media (Xenetix 300; Guerbet, Cedex, France) was used in some AVMs. Patients underwent 86 sessions of embolotherapy (mean, 2.8; range, 1-11), which included 37 sessions using direct puncture, 34 using the transarterial method, and 15 using both. There was 1 case with a large arteriovenous shunt using additional coils (Nester, Cook, Bloomington, Ind) for embolization of a dilated draining vein through a direct puncture route.	Pre-Post, involvement of fingers (groups)	Cure was defined as complete resolution of symptoms and signs, with 100% devascularization. Improvement was defined as complete or partial resolution of symptoms and signs, with 50% to 99% AVM devascularization	AVMs were cured in 1 patient (3%), improved in 22 patients (73%), unchanged in 2 patients (7%), and aggravated in 5 patients (17%). One patient was lost to follow up. According to the location of the AVMs, the rate of therapeutic benefit (cure and improvement) was significantly higher in group I than in group II (93% vs 38%, respectively; p = .0190). However, there was no difference between group I and group III (93% vs 88%; p = 1.0000) and between group II and group III (38% vs 88%; p = .1830).

Park, K. B. et al. 2019	Case series	Serious	n = 306 patients (135 male and 171 female patients) with congenital body and extremity AVMs, ages ranged from 1 to 74 years (mean, 30.8 years), n = 75 (24.5%) had undergone previous surgical or incomplete endovascular treatment, 16 (5.2 %) had surgery including artery ligation, amputation, and previous attempt of surgical removal, and 59 (19.3%) had undergone incomplete embolization; patients were divided into groups depending on time of treatment: group 1 (1996 – 2006), n = 107, and group 2 (2007 – 2017), n = 199	Endovascular treatment: Type I (Cho classification) AVM was treated by an intra-arterial coil embolization with or without ethanol (dehydrated alcohol injection 99.5%; Daihan Pharmaceuticals, Seoul, Korea, max. dose 0.8 mL/kg). Type II AVMs were treated using ethanol or coil (Nester embolization coil; Cook Medical, Bloomington, Ind), MRye embolization coil (Cook Medical), and Interlock-35 or Interlock-18 Fibered IDC Occlusion System (Boston Scientific, Marlborough, Mass) through direct puncture of the nidus or the early draining vein. Type IIIA AVMs could be treated only with an intra-arterial approach. However, treatment was limited because of skin damage. Type IIIB AVMs were treated by various combinations of intra-arterial, direct puncture, and transvenous approaches. In the first decade, 94% of treatments used absolute ethanol, but this decreased to 83.4% in the last decade. The use of diluted ethanol only or mixed use of absolute and diluted ethanol increased in group 2. The use of coil also increased from 16% in group 1 to 38% in group 2.	AVM type (Cho), time of treatment (groups)	Full recovery (full recovery was defined as complete disappearance of the AVM in the last angiographic image, with complete resolution of clinical symptoms lasting for at least 1 year), clinical success rate (full recovery + marked improvement: defined as 50% to 89% disappearance of the AVM as shown on the last angiographic image and improvement in clinical symptoms to a point of having no discomfort in everyday living	The overall full recovery rate in 306 patients was 39%, and the clinical success rate was 60%. Type I showed a 100% full recovery rate, and type II showed a 79% full recovery rate. Type IIIA, either alone or mixed with other types, showed the poorest treatment response. The treatment response rate in each angiographic type showed no statistically significant difference between group 1 and group 2. The comparison of treatment response rates between group 1 and group 2 showed no statistical difference for full recovery (36.4% vs 41.2%; P = .46), markedly improved (17.8% vs 23.1%; P = .10), improved (22.4% vs 23.1%; P = .45), and no change (14% vs 11.1%, P = .39). However, the treatment failure rate was significantly lower in group 2 (1.5%) than in group 1 (9.4%; P = .04). The clinical success rate was 54.2% in group 1 and 64.3% in group 2 (P = .10). In considering the overall percentage of improved patients, 76.6% and 87.4% of patients in group 1 and group 2 showed clinical improvement after endovascular treatment, respectively (P = .014). The follow-up period ranged from 1 to 153 months (mean, 33 months)

Park, K. B. et al. 2012	Case series	Serious	n = 176 patients (103 females) with AVMs in the extremities or trunk, mean age 29.4 years (range, 1 – 70 years), n = 123 patients (70%) had no previous treatment for AVMs, and 53 patients (30%) had undergone previous embolization (n = 15), surgery (n = 26), embolization and surgery (n = 11), and laser treatment (n = 1)	Embolization: The embolization materials used were ethanol alone in 116 patients (66%), ethanol with glue (Histoacryl; B.Braun, Tuttlingen, Germany) in five patients (3%), ethanol with coils (stainless-steel embolization coils, Nester coils, or MicroNester coils [Cook], or Interlock Fibered IDC occlusion system [Boston Scientific, Natick, Massachusetts]) in 39 patients (22%), and ethanol with coils and glue in three patients (2%). Coil-only and glue-only embolizations were performed in one patient each. Combined use of ethanol and other embolic materials was performed during the same treatment session. Eleven patients (6%) underwent embolization for AVMs followed by radical resection of the embolized AVM nidus. The access for treatment was intraarterial in 34 patients (19%), direct puncture in 40 patients (23%), combined intraarterial and direct puncture in 83 patients (47%), and transvenous approach with intraarterial and/or direct puncture in 19 patients (11%).	Pre-Post, AVM location, AVM extent, angiographic classification, complications	Clinical response (Cure: complete disappearance or devascularization of more than 90% of AVMs on the last angiography, with a complete loss of initial symptoms and no significant sequelae or discomfort after the treatment. Partial response: disappearance of 50%–89% of the AVMs on the last angiography, with partially improved symptoms and no sequelae or discomfort in everyday living. No response: disappearance of less than 50% of the AVMs on the last angiography, with persistent clinical symptoms.)	The overall clinical response was a cure in 68 patients (39%), a partial response in 91 patients (52%), no response in nine patients (5%), treatment failure in seven patients (4%), and aggravation in one patient (1%). The treatment failures (n = 7) included four patients who underwent amputation as a result of persistent AVMs and symptoms despite noncomplicated sclerotherapy. Univariate analysis showed that AVM location, AVM extent, angiographic classification, and complications had P values lower than .05. By multivariate statistical analysis, AVM extent (P = .002) and angiographic classification (P = .001) were statistically significant factors that influenced the overall clinical outcome. When the extent of AVMs was diffuse, the probability of a good overall clinical response (ie, cure) decreased (odds ratio, 0.224). Post-hoc analysis with logistic regression using Bonferroni correction showed that AVM extent and angiographic classification had a significant positive influence on the markedly improved cases. The receiver operating characteristic curve in this model had good predictive power, with an area under the curve of 0.819, indicating that localized AVMs (odds ratio, 0.199) and type I and II AVMs (odds ratio, 0.162) have a high probability for an overall response of marked improvement. AVM extent also had a significant influence on the no-change group. When other variables were constant, the probability that AVMs with a diffuse extent led to an overall clinical response of no change was significantly increased (odds ratio, 3.279). This model showed moderate predictive power on receiver operating characteristic curve analysis, with an area under the curve of 0.785.

Park, U. J. et al. 2012	Case series	Serious	n = 64 patients (29 males) with hand AVMs of the extratruncal form, median age 31.5 years (range, 0.3 – 75 years), 37 cases of infiltrating AVMs and 27 cases of limited AVMs	Embolo/sclerotherapy with ethanol was performed in 41 patients (64%).	Pre-Post	Clinical improvement	Sixteen AVMs that affected the hand and that were treated with ethanol embolo/ sclerotherapy showed clinical improvement. Follow-up periods ranged from 1 to 120 months (mean, 30.3 mo).
Qu et al. 2021	Case series	Serious	n = 15 patients (6 men) with labial AVMs (Schöbinger stage > 1), mean age 33 ± 14 years (range, 20-58 years), no patient had bone involvement, four patients had undergone previous treatments that failed	Ethanol sclerotherapy (n = 8) or embolization plus sclerotherapy (n = 7). Multiple low-dose injections (max. 0.1 mL/kg) were used. The ethanol dose did not exceed 1.0 mL/kg per sclerotherapy session. For superficial cases, ethanol was diluted with saline to 50 %. In patients with lesions >5 cm in diameter or deep lesions, embolization with flow occlusion techniques such as polyvinyl alcohol (PVA, particle size, 200-300 µm) or coil embolization (Cook) and PVA were used to arrest the flow.	Pre-Post Schöbinger stage sclerotherapy vs. embolization + sclerotherapy, number of feeding arteries, size of lesion	Efficiency (cure, remission) recurrence	Sclerotherapy had achieved an effective outcome in 13 patients (86.7 %): 8 (53.3 %) were cured and 5 (33.3 %) had experienced remission. Two patients (13.3 %) did not experience an effective result and had required additional treatment sessions. The therapeutic outcomes of those with stage II and III were 46.7 % and 40.0 %, respectively (P = .467). Overall, the success of embolization plus sclerotherapy and ethanol sclerotherapy alone was 33.3 % and 53.3 %, respectively (P = .20). Of the 15 patients, 8 had had one feeding artery, 5 had had two feeding arteries, and 2 had had three feeding arteries. The corresponding effective rates were 53.3 %, 26.7 %, and 6.7 % (P = .20). The treatment success rate was 61.5 % (n = 8) for small lesions and 38.5 % (n = 5) for medium lesions. The treatment for the two patients with large lesions was unsuccessful (P = .026). The follow-up time ranged from 6 to 36 months (mean, 17.2 ± 8.1 months). Recurrence after intervention developed in four patients (26.7 %). Four patients (P = .02) who had undergone sclerotherapy had developed a relapse. No recurrence rate for the patients with small and large lesions was 13.3 % (n = 2) and 13.3 % (n = 2), respectively. No patient with medium lesions had developed recurrence (P = .046).

Schmidt et al. 2022a	Case series	Serious	n = 28 (14 males and 14 females, median age was 24 years (range, 0.5–77 years) with AVM of the face	Embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance, mostly using ethylene–vinyl alcohol copolymer (EVOH)-based liquid agents Onyx 18, 20, 34 (Medtronic, USA; numbers indicating viscosity in centipoise) and Squid 12, 18, 34 (Balt Germany GmbH, Germany; numbers indicating viscosity in centipoise). Further embolic agents include precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL) (Microvention Inc., USA; number indicating concentration in weight/weight) and gelified ethanol (1A Medical AG, Switzerland). The choice of different embolic agents was based on personal preference. The procedures (n = 50) were mostly conducted using the plug-and-push technique via the transarterial route (45/50, 90.0%) [12] including 4/50 cases (8.0%) with additionally percutaneous access. Besides this, percutaneous only as well as combined transvenous and percutaneous approach was used in 4/50 (8.0%) and 1/50 (2.0%) treatments.	Pre-Post-Comparison	Clinical improvement	Overall response of 21/24 patients (87.5%) including mainly symptom-free presentation (12/24, 50.0%) and partial relief of symptoms (9/24, 37.5%). There was no clinical improvement in 3/24 patients (12.5%) at last obtained follow-up. No patient presented with clinical progression following embolotherapy. Post-treatment imaging at final follow-up (n = 24) revealed total devascularization (100%) in 14/24 patients (58.3%) including the 12 patients with subsequent surgical resection as well as 2 additional patients after interventional treatment only. Substantial devascularization (76–99%) was assessed in 7/24 patients (29.2%), and partial devascularization (51–75%) in 3/24 patients (12.5%). In total, this resulted in an overall objective response of 100%. Follow-up 12.4 months ($\pm$ 13.3)
Schmidt et al. 2022b	Case series	Serious	n = 15 with AVMs of the hand (5 males and 10 females, with a mean age of 32.7 years ($\pm$ 19.4 years)	Image-guided embolization. The embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance using EVOH-based liquid embolic agents Onyx-18 (Onyx®, Medtronic) as well as	Pre-Post-Comparison	Response, Pain, Devascularization	Overall response of 11/15 patients (73.3%) including mainly partial relief of pain (10/15, 66.7%) and 1/15 symptom-free presentation (6.7%). There was no improvement in pain in 4/15 patients (26.7%) at the last followup. No patient presented with clinical progression

				Squid-18 and Squid-12 (Squid®, Emboflu, Balt). The choice of different embolic agents was based on personal preference of the operator.			following embolization. Post-treatment imaging at final follow-up revealed partial devascularization (30%-70%) in 3/15 patients (20%), substantial devascularization (70%-90%) in 10/15 patients (66.7%), and near-total devascularization (90%-99%) in 2/15 patients (13.4%) corresponding to an overall objective outcome of 100%. Follow-up median 18 months (range, 2-64 months).
Sheng et al. 2017	Case series	Serious	n = 16 patients with congenital renal AVMs (nine male, seven female; median age, 47 years; IQR: 35-62.5 years)	Transarterial embolization (TAE): Microcatheters were used in 13 of the 21 TAEs (61.9%). A wide variety of embolic agents were used either individually or in combination, including coils in 12 patients (57.1%), gelatin sponges in seven (33.3%), NBCA in three (14.3%), Embospheres in one (4.8%), absolute ethanol in one (4.8%), and Onyx in one (4.8%). A combination of coils and gelatin sponges was employed in three procedures (14.3%), while a combination of coils and NBCA was used in one case (4.8%). Liquid embolic agents (i.e., absolute ethanol, NBCA, and Onyx) were used in five procedures (23.8%).	Pre-Post	Obliteration rate Clinical success rate (Clinical success was defined as the absence of any requirement for further intervention or surgery, as evidenced by the resolution of the initial presentations (e.g., gross haematuria) or an absence of residual CRAVM on postTAE images) SCr levels	The complete obliteration rate was 56.3% (9/16). The clinical success rate was 87.5% (14/16). Two patients exhibited clinical failure; one underwent nephrectomy and the other ex-vivo resection of the renal vascular lesion followed by autotransplantation. The median pre- and post-TAE SCr levels were 0.9 mg/dl (IQR: 0.74-1.15 mg/dl) and 0.86 mg/dl (IQR: 0.66-1.1 mg/dl), respectively. The median pre- and post-TAE eGFRs were 78.2 ml/min/1.73 m ² (IQR: 67.7-99.15) and 87 ml/min/1.73 m ² (IQR: 66.1-131.7), respectively. No significant change in either the SCr level or eGFR was noted. No relapse, in terms of symptoms or signs, was evident. Median follow-up period of 398.5 days.
Su et al. 2022a	Case series	Serious	n = 76 patients (36 men) with lip AVMs, mean age 24.6 years ± 15.7 years (range, 2 – 66 years), 42 patients underwent prior treatment and experienced worsening	Ethanol embolization: transarterial (n = 18 procedures) or direct puncture (n = 35 procedure) or both combined (n = 120 procedures). In n = 4 patients with dominant outflow veins (DOV) the draining veins were embolized using 3-dimensional mechanically	Pre-Post	Devascularization Clinical outcome	51 (67.1 %) of the 76 patients experienced 100 % devascularization of AVMs, followed by 23 (30.3 %) with 76-99 % devascularization and 2 (26.3 %) with 50-75 %. Pulsation, hemorrhage, and ulceration were controlled after embolization and/or surgery in all patients.

			symptoms after various procedures	detachable coils (EV3 Neurovascular) and fibered microcoils (Cook Medical), followed by ethanol embolization. The Ethanol was administered in boluses of 0.2-1.0 mL via transarterial approach and 0.1 ml/kg of body weight via direct puncture approach. In patients with diffuse and infiltrating AVMs, 50 % ethanol diluted with nonionic contrast medium, otherwise 100 % ethanol was used.			Improvement of functional impairment (chewing, eating): 16 reported complete relief, 3 reported major improvement. Mean Follow-Up duration 30.9 months (range 1-110)
Su et al. 2022b	Case series	Serious	n = 10 patients (4 men) with maxillary AVMs, mean age 18.1 years (range, 10 – 36 years)	Transvenous embolization with coils (n = 9 detachable coils, n = 143 pushable coils) with or without ethanol embolization	Pre-Post	Cure, remission Devascularization	Seven (70 %) of the patients were cured, while 3 patients (30 %) had partial remission. 100 % devascularization: n = 4 (40 %) 96-99 % devascularization: 3 (30 %) 76-95 % devascularization: 3 (30 %)
Su et al. 2015	Case series	Serious	n = 66 patients (28 males) with extracranial AVMs in the head and neck, 66 patients had infiltrating-diffuse extracranial AVMs of type III in the head and neck, mean age 26.8 years (age range 16-46 years), 8 patients had undergone previous partial resection or n-Butyl cyanoacrylate embolization at other hospitals before	Embolization (transcatheter or direct puncture) with absolute ethanol (99.7 %). For the 96 sessions, the mean volume of ethanol used was 13.6 mL and ranged from 2 mL to 25 mL for a single embolization session.	Pre-Post	Devascularization Symptom relief	56 of the 66 patients were effectively controlled with 100% of the AVMs devascularized, and the remaining 10 patients had partial remission with various degrees of AVM devascularization (50-99%). As a therapeutic outcome of ethanol embolization, there was an obvious reduction in redness, swelling, and warmth in all of the patients.
Thiex et al. 2011	Case series	Serious	n = 22 patients (9 females) with fast-flow extracranial vascular lesions of the head and neck:	Embolization with Onyx (ethylene-vinyl alcohol copolymer, dissolved in DMSO and mixed with micronized tantalum powder to	Pre-Post	Treatment success	Cessation of acute bleeding was achieved in 13/14 cases, with 1 case of immediate recurrent massive epistaxis prompting reintubation and further embolization. Control of subacute bleeding

			cervicofacial AVM (n = 18), traumatic fistula (n = 3), and vessel laceration (n = 1), there were 9 females (mean age, 21.2 years; median, 15 years; range, 6–43 years) and 13 males (mean age, 28.0 years; median, 26 years; range, 11–65 years)	provide fluoroscopic visualization; ev3, Irvine, California) delivered transarterially in 67/71 and percutaneously in 4/71 procedures, using the “plug and push” technique. Once an adequate plug was formed, Onyx 18 was substituted for Onyx 34 and injected in a controlled fashion to form a lavalike mass, which followed the path of least resistance into the nidal compartments.			episodes and pain was achieved for all patients. Embolization was nearly complete in 8 patients with AVMs (cases 5, 8, 9, 10, 11, 12, 16, and 21) with significantly reduced arteriovenous shunting on control angiography. In all 5 patients (cases 8, 10, 11, 12, and 16) with extensive cervicofacial AVMs, elimination of episodic bleeding and pain was achieved after a median of 6 staged Onyx embolizations (range, 3–9). Complete embolization, with no angiographic residual and total elimination of symptoms, was achieved in 4 patients with posttraumatic AVF in a single stage of embolization, by using Onyx alone in 2 and Onyx after deployment of detachable coils in 1 patient with an AVF of the right STA. One patient with a small premaxillary and upper lip AVM was likewise treated in 1 session alone, with no angiographic residual.
Van der Linden et al. 2012	Case series	Serious	n = 5 (three male, two female; age range, 10–80 years) with high-flow Peripheral Arteriovenous Malformations	Retrograde transvenous ethanol embolization. For retrograde embolization, the draining vein was blocked using an occlusion balloon (patients 1, 2, and 5), a pressure tourniquet (patient 3) or manual compression (patient 4). 96% ethanol was instilled through the inflated balloon catheter (or through the additionally placed introducer sheath), which was left in place for 5–10 min to increase contact time for a tentatively better result	Pre-Post-Comparison	Resolution of symptoms	Long-term benefit and improvement was achieved in four of the five patients who were treated with retrograde ethanol embolization. The average symptom-free interval was 3.3 years (median, 1.5 years; range, 1–7.5 years).
Vogelzang et al. 2014	Case series	Serious	n = 46 patients (28 female, 18 male) with vascular malformations (31	Embolization with sterile dehydrated ethanol 99% (Akorn, LakeForest, Illinois). Direct puncture was almost always used	Pre-Post	Cure (posttreatment symptoms decreased by two or more points	Twenty-four patients (52.2%) were considered cured (range, 12–149 mo follow-up; median, 40.6 mo), exhibiting minimal or no symptoms after treatment. Twelve patients (26.1%) were

			venous malformations, 15 arteriovenous malformations [AVMs]) throughout the body (nine upper extremity, 31 lower extremity, and six truncal)	for venous malformations except when outflow vein embolization with coils was necessary. For AVMs, the lesions were studied with transcatheter angiography and the nidus was catheterized with micro-catheters or conventional angiographic catheters 4 or 5F in diameter. For some AVMs, direct puncture and embolization of the nidus was used if the nidus could not be accessed as a result of small or tortuous feeding arteries. For type 1 and type 2 AVMs, direct puncture or transvenous catheterization and coil/ethanol embolization of the venous outflow was used.		and were rated as no greater than 3) Improvement (posttreatment symptoms had decreased by two or more points but were still rated as greater than 3) no change (posttreatment symptom score difference of 0) Treatment failure (posttreatment symptoms had increased)	considered to have improved (range, 2–128 mo; median, 36.8mo), and six patients (13.0%) stated that they had no change (range, 1–86 mo; median, 42 mo). Four patients (8.6%) had worsening of symptoms, indicating failed treatment (range, 20–99 mo; median, 57.3). 48% of patients (15 of 31) with venous malformations were considered cured, as were 60% of patients with AVMs (nine of 15). Overall, 77% of patients (24 of 31) with venous malformations and 80% (12 of 15) with AVMs were cured or improved. Similar rates of cure or improvement were seen for AVMs and venous malformations (P = 0.67). Lesion location, depth, and size were not associated with differences in outcomes (P = .87, P = .37, and P = .61, respectively). Type 1 and type 2 AVMs were cured more often than other AVM types.
Wang et al. 2014	Case series	Serious	n = 9 (4 males, 5 females, mean age 36.7 years (age range 22-60)) with auricular AVM with an dominant outflow vein	EDC occlusion before ethanol injection. After EDC occlusion of DOV, the flow in the lesion was decreased, and ethanol embolization was begun. Once the routes of endovascular access to the lesions were identified, a microcatheter (Cordis Endovascular, Miami Lakes, FL, USA) was introduced into the nidus coaxially. Ethanol was manually injected after several arteriograms were performed to determine an appropriate volume and rate of ethanol injection on the basis of the exact flow characteristics of the AVMsThe total amount of absolute	Pre-Post comparison	Clinical improvement_worse (i.e., AVM larger); no change (i.e., AVM ≤ 49% resolved); improved (i.e., AVM 50-99% resolved); and cured (i.e., AVM 100% resolved).5	Control of ear noise (9/9 patients), ulceration (5/5 patients), hemorrhage (6/6 patients), pain (2/2 patients), and pulsation (7/9 patients) was obtained after ethanol embolization. The alleviation of redness, swelling, warmth, and disfigurement was achieved in all patients. In six patients with Schobinger stage III lesions at initial presentation, postoperative assessment showed that four patients (66.7%) had improved to stage I, and two patients (33.3%) to stage II. One patient with preoperative stage II disease had improved to stage I after ethanol embolization, and two patients with preoperative stage II lesion remained stable. According to the angiographic findings, AVMs were 100% devascularized in five patients (55.6%), 76% to 99% in three (33.3%), and 50% to 75% in one (11.1%). Ethanol embolization achieved an effective therapeutic outcome in all nine

				ethanol used per session was less than 1 mL/kg body weight			patients. Five (55.6%) of the nine patients were cured, and there was no evidence of recurrence at imaging and/or clinical follow-up. Four (44.4%) of the nine patients were improved with clinical symptoms and signs completely resolved and 50-99% of the AVMs devascularized. (Clinical follow-up (range, 5-29 months; mean, 15.1 months), imaging follow-up (range, 7-25 months; mean, 14.7 months))
Wang et al. 2017	Case series	Serious	n = 18 (12 males and 6 females, mean age 20.9 years (range 10-35 years) with symptomatic AVMs of the mandible	In all 18 patients, venous outflow embolisation with ethanol and coils was used as the primary treatment technique. A microcatheter was inserted into the lesion via a direct percutaneous puncture needle. Electrolytically detachable coils and 0.018 mm coils were super-selectively placed to decrease the flow and volume of the arteriovenous fistulas via a microcatheter. Absolute ethanol was injected to obliterate the fistulas. The amount of ethanol used ranged from 5 to 50 mL (mean 25.7 mL) in a single session.	Pre-Post comparison	Cure (defined as the resolution of oral bleeding, shrinkage of soft tissue, and obliteration of the expanded external jugular vein, with 100% devascularisation of the AVM on angiography), Partial Remission (defined as complete resolution or improvement of the clinical symptoms and signs, with 50-99% devascularisation of the AVMs on angiography)	16 of 18 patients were cured, and two had partial remission and were waiting for additional sessions of ethanol embolisation to treat residual AVMs in the adjacent soft tissues. Follow-up times ranged from 8 to 26 months (medium 15.7 months), and there was no angiographic recurrence of the lesions.
Wen et al. 2022	Case series	Serious	n = 19 (nine women; 10 men; mean age, 29 years; age range, 18–47 years) with Schobinger stage IV head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs)	The remarkably dilated dominant drainage vein (RDDOV) was identified on the angiogram and color Doppler ultrasonography. After the confirmation of the slow flow in the AVM lesions, ethanol and coil embolotherapy was initiated through a transarterial or	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Complete or >90% shunt reduction of the AVM was achieved in 16 patients. With regard to the clinical outcome, the control of swelling, bleeding, and pulsation was obtained after ethanol embolization. In all patients with Schobinger stage IV lesions at the initial presentation, the result of the post-embolization assessment showed that 4 patients had complete relief and 15 patients improved to

				percutaneous puncture needle. In most cases, absolute ethanol (99.7%) was used, but superficially located AVMs were embolized with diluted (50%) ethanol with contrast medium. The use of ethanol was limited to 1 ml/kg as the total amount and 0.1 ml/kg body weight as the maximum single-injection volume. After the injection of ethanol, the next injection was performed for 5–10 min to evaluate shunt closure and changes in flow dynamics.			stage I. The pulmonary catheter pressure (range, 42–58 mmHg) before embolization decreased (range, 28–37 mmHg) after embolization in all patients. The use of anti-failure medication before embolization in 5 patients was stopped after embolization. The symptom of dyspnea in all patients disappeared after embolization. All 19 (100%) patients presented with cardiac functional impairment before endovascular treatment. After treatment, the patients with NYHA II (I (n = 12), III (n = 5), and IV (n = 2) improved to NYHA I. radiologic follow-up period ranged from 3 to 40 months (mean, 16.8 months)
Wohlge muth et al. 2015	Case series	Serious	n = 11 (8 female; mean age 31.4 years) symptomatic patients with peripheral AVM	transvenous embolization using Onyx. After angiographic confirmation of the proper position of the access, the dominant outflow vein was slowly embolized with Onyx-18 (94 % DMSO, 6 % ethylene vinyl alcohol copolymer).	Pre-Post- Compariso n	Resolution of symptoms	Cure (100 % devascularization of AVM at angiography) was achieved in 10 patients, and partial remission (95 % devascularization) in 1 patient. Complete resolution of the clinical symptoms was achieved in eight patients and an improvement in clinical symptoms in three patients. During a mean follow-up time of 8 months (range: 1–14 months) 10 patients had a stable result, and 1 patient showed an asymptomatic recurrence of the AVM (confirmed by US and MRI performed 12 months after the last intervention)
Yang et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 (5 males, 7 females, mean age, 27.5 years; 30 range, 3-54 years) with extremity intraosseous AVMs	6 of 12 patients had previously undergone embolisation. The mechanical detachable coils and undetachable coils were used first followed by the injection of absolute ethanol used as a sclerosant agent via a direct puncture approach.	Pre-Post Compariso n	Response to treatment (A complete response was defined as the complete resolution of symptoms and signs, with 100% devascularisation of AVMs. A partial response was defined as the complete or	9 of 12 patients showed complete responses, and 3 of 12 showed partial responses. 1 of 3 showed a partial response and was waiting for repeat absolute ethanol sclerotherapy. 1 of 3 patients showing a partial response was not offered repeat treatment because of concern over the risks associated with further intervention Follow-up evaluation (6 to 72 months, mean, 23.5 months)

						partial resolution of symptoms and signs, with 50%–99% AVM devascularisation. No response was defined as the partial resolution or lack of change in symptoms and signs, with less than 50% devascularisation)	
Zhang et al. 2013	Case series	Serious	n = 6 (5 female and 1male, patient age ranged from 27 to 62 years with a mean age of 47 ± 14.4 years) with congenital renal AVM	Transarterial embolization (TAE) was performed with steel coils in 2 patients and n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) in 4 patients	Pre-Post	Clinical success	Angiographic occlusion and clinical success was achieved by all patients. follow-up of 22 months (median 9 months; range 3–60 months
Zheng et al. 2019	Case series	Serious	n = 52 (28 male, 24 female, average age of the patients was 28.8 years (range, 3-61 years) with lingual AVM	Ethanol embolization. The optimal access to the nidus of the AVM was by direct puncture, transarterial catheterization, transvenous catheterization, and a combination of these routes. Pure ethanol was manually injected into the nidus of the AVMs. The total volume of ethanol injected in a single embolization session was no more than 1 mL per kilogram of body weight.	Pre-Post-Comparison	Complete response (complete resolution of symptoms and signs with 100% devascularization of the AVM), partial response (complete resolution or improvement of the clinical symptoms and signs with 50%-99% devascularization of the AVM)	Complete response in 17 patients (33%), partial response in 33 patients (63%), and no response in 2 patients (4%). The effective therapeutic outcomes were gained in 96% of the patients with lingual AVMs treated with ethanol embolization. Ethanol embolization was finished in 17 patients (33%) with the therapeutic outcomes of complete response. For the 26 patients (50%) with >70% devascularization of the AVM, it was difficult to access or safely treat the small residual AVM, and ethanol embolization was not carried out in these patients, in whom the clinical symptoms and signs were completely resolved or improved and stable. Follow-up 37.9 months (Range, 1-125 months).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations

Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Arat, A. et al. Embolization of high-flow craniofacial vascular malformations with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28. 1409-14. 2007
- Bae, S. et al. Ethanol embolotherapy of pelvic arteriovenous malformations: an initial experience. *Korean J Radiol.* 9. 148-54. 2008
- Bhandari, P. S. et al. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg.* 41. 183-9. 2008
- Bissacco, D. et al. Endovascular approach for arteriovenous limb malformations: a single center experience. *Int Angiol.* 40. 165-169. 2021
- Bouwman, F. C. M. et al. Treatment Outcomes of Embolization for Peripheral Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 31. 1801-1809. 2020
- Brill, R. M. et al. Safety and Effectiveness of Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer Embolization of Peripheral High-Flow Arteriovenous Malformations: Results of a Prospective Study. *J Vasc Interv Radiol.* 32. 1644-1653.e1. 2021
- Conway, A. M. et al. Embolization Techniques for Arteriovenous Malformations in Parkes-Weber Syndrome. *Ann Vasc Surg.* 69. 224-231. 2020
- Dawkins, D. et al. Head and neck arteriovenous malformations: University of Tennessee experience, 2012-2022. *Neurosurg Focus.* 53. E17. 2022
- De Beule, T. et al. Transarterial embolization of peripheral arteriovenous malformations with ethylenevinyl alcohol copolymer - feasibility, technical outcomes, and clinical outcomes. *Vasa.* 45. 497-504. 2016
- Delplanque, S. et al. Fertility, Pregnancy, and Clinical Outcomes after Uterine Arteriovenous Malformation Management. *J Minim Invasive Gynecol.* 26. 153-161. 2019
- Do, Y. S. et al. Endovascular treatment combined with embolosclectomy for pelvic arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 55. 465-71. 2012
- Do, Y. S. et al. Extremity arteriovenous malformations involving the bone: therapeutic outcomes of ethanol embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 21. 807-16. 2010
- Giurazza, F. et al. Embolization of peripheral arteriovenous malformations and fistulas with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL[®]). *Radiol Med.* 126. 474-483. 2021
- Han, Y. et al. Absolute Ethanol Embolization Combined with Surgical Resection of Scalp Arteriovenous Malformations: Interim Results. *J Vasc Interv Radiol.* 29. 312-319. 2018
- Hua, C. et al. Treatment of Head and Neck Arteriovenous Malformations Involving the Facial Nerve: A Tailored Algorithm. *Ann Plast Surg.* 81. S44-S53. 2018
- Hua, C. et al. Midterm and long-term results of ethanol embolization of auricular arteriovenous malformations as first-line therapy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 6. 626-635. 2018
- Hwang, J. H. et al. Embolization of Congenital Renal Arteriovenous Malformations Using Ethanol and Coil Depending on Angiographic Types. *J Vasc Interv Radiol.* 28. 64-70. 2017
- Hyun, D. et al. Ethanol embolotherapy of foot arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 58. 1619-26. 2013
- Jia, Z. Y. 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.* 52. 46-51. 2018
- Kim, R. et al. Therapeutic outcomes of embolotherapy of extremity bone intraosseous arteriovenous malformation with ethanol, coils, and n-butyl cyanoacrylate. *J Vasc Surg.* 73. 2090-2097.e5. 2021
- Ko, S. E. et al. Subclassification and Treatment Results of Ethanol Embolotherapy of Type II Arteriovenous Malformations of the Extremity and Body. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 1443-1451. 2019
- Le Fourn, É 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.* 25. 52-6. 2015
- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of Transvenous Embolization of Type II Renal Arteriovenous Malformations with Coils. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 807-812. 2019
- Li, X. Y. et al. Ethanol Embolization of Chest Wall Arteriovenous Malformations: Four-Year Findings. *J Endovasc Ther.* . 15266028221149908. 2023

- Li, X. et al. Embolotherapy for High-Flow Arteriovenous Malformations in the Hands Using Absolute Ethanol with Coil-Assisted Dominant Outflow Vein Occlusion. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 813-821. 2019
- Meila, D. et al. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. *J Neurointerv Surg.* 9. 860-866. 2017
- Murata, S. et al. Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. *Acta Radiol.* 55. 71-7. 2014
- Nassiri, N. et al. Transarterial treatment of congenital renal arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* 58. 1310-5. 2013
- Park, H. S. et al. Ethanol embolotherapy of hand arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 53. 725-31. 2011
- Park, K. B. et al. Endovascular treatment results and risk factors for complications of body and extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 69. 1207-1218. 2019
- Park, K. B. et al. Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings. *J Vasc Interv Radiol.* 23. 1478-86. 2012
- Park, U. J. et al. Treatment of arteriovenous malformations involving the hand. *Ann Vasc Surg.* 26. 643-8. 2012
- Qu, Z. Y. et al. Efficiency and safety of ethanol sclerotherapy for labial arteriovenous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 10. 713-720.e1. 2022
- Schmidt, V. F. et al. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 45. 992-1000. 2022
- Schmidt, V. F. et al. Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *Diagn Interv Radiol.* 28. 486-494. 2022
- Sheng, T. W. et al. Transarterial embolisation for congenital renal arteriovenous malformations improves clinical condition even with partial obliteration. *Clin Radiol.* 72. 1053-1059. 2017
- Su, L. X. et al. Absolute Ethanol Embolization of Lip Arteriovenous Malformations: Observational Results from 10 Years of Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 33. 42-48.e4. 2022
- Su, L. et al. Embolization for Arteriovenous Malformations in the Maxilla With Coils and Ethanol. *J Oral Maxillofac Surg.* 80. 1841-1851. 2022
- Su, L. et al. Absolute Ethanol Embolization of Infiltrating-diffuse Extracranial Arteriovenous Malformations in the Head and Neck. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 50. 114-21. 2015
- Sugawara, S. et al. Phase II Trial of Transarterial Embolization Using an n-Butyl-2-Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture (JIVROSG-0802). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 42. 534-541. 2019
- Thiex, R. et al. Safety and clinical efficacy of Onyx for embolization of extracranial head and neck vascular anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 32. 1082-6. 2011
- van der Linden, E. et al. Retrograde transvenous ethanol embolization of high-flow peripheral arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 35. 820-5. 2012
- Vogelzang, R. L. et al. Ethanol embolotherapy of vascular malformations: clinical outcomes at a single center. *J Vasc Interv Radiol.* 25. 206-13; quiz 214. 2014
- Wang, D. et al. Ethanol embolotherapy of high-flow auricular arteriovenous malformations with electrolytically detachable coil-assisted dominant outflow vein occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 48. 576-84. 2014
- Wang, D. et al. Absolute Ethanol Embolisation of Mandibular Arteriovenous Malformations Following Direct Percutaneous Puncture and Release of Coils via a Microcatheter. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 53. 862-869. 2017
- Wen, M. Z. et al. Management of high-output cardiac failure caused by head and neck AVMs: Percutaneous suture-assisted ethanol and coil embolotherapy. *Front Cardiovasc Med.* 9. 949558. 2022
- Wohlgemuth, W. A. et al. The retrograde transvenous push-through method: a novel treatment of peripheral arteriovenous malformations with dominant venous outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 38. 623-31. 2015
- Yang, X. T. et al. Intraosseous Arteriovenous Malformations in the Extremities Managed with Coils and Absolute Ethanol Treatment. *Ann Vasc Surg.* 65. 152-159. 2020
- Zhang, B. et al. The role of transarterial embolization in the management of hematuria secondary to congenital renal arteriovenous malformations. *Urol Int.* 91. 285-90. 2013
- Zheng, L. et al. Ethanol embolization of lingual arteriovenous malformations: Positive experience in 52 patients during 11 years. *J Vasc Surg.* 72. 651-657.e4. 2020

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies and case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ RCT by Kennedy et al. 2020 has an unclear bias risk regarding to method of randomization, concealment of group allocation, and blinding of outcome assessors. All other included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Volumenreduktion der Malformation

Zu dem Outcome **Volumenreduktion der Malformation** liegen die Fallserien von Konas et al. 2009 und Le Fourn et al. 2015 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammengefasst zeigen die identifizierten Studien, dass bei der Mehrheit der Patienten nach der Behandlung eine Volumenreduktion der Malformation zu verzeichnen ist.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.

- **Konas et al. 2009** untersucht 5 Patienten mit vaskulären Malformationen des Kopfes und Nackens, die mit NBCA-Embolisation behandelt wurden. Die Differenz der volumetrischen Messungen vor und nach der Behandlung war statistisch signifikant ($z = -2,023$, $p < 0.05$).
- **Le Fourn et al. 2015** untersucht 31 Patienten mit AVM der Haut und des Weichgewebes an Kopf und Nacken sowie an Extremitäten, die mittels Embolisation (Kleber, Onyx, Ev 3, Aetoxisclerol, Ethanol, Particles) behandelt wurden. Von den 32 AVMs wurden bei 18 (56,3%) mindestens 75% des Volumens erfolgreich embolisiert. Bei 13 AVM (40,7%) wurden 90% oder mehr embolisiert, bei 5 (15,6%) wurde 75 – 89%, bei 5 (15,6%) 50-74%, bei 5 (15,6%) 25-49% und bei 4 (12,5%) 0-24% embolisiert. Es fand sich keine Assoziation zwischen dem anfänglichen Ausmaß der AVM ($p = 0,2$) oder der Anzahl der Embolisationen ($p = 0,65$) und dem Anteil der erfolgreich embolisierten AVMs."
- In der Literatursuche wurden – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- Darüber hinaus erfolgte eine Abwertung aufgrund mangelnder Präzision, da in Summe nur 36 Patienten für das Outcome eingeschlossen wurden.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale, mangelnder Präzision und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Volumenreduktion der Malformation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Summary of Findings PICO 7 Outcome "Volumenreduktion der Malformation (imaging)"

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Konas et al. 2009	Case series	Serious	n = 5 (3 male and 2 female) patients between 9.7 and 34.6 years of age (mean, 22.3 y) with vascular malformation of	All patients were evaluated with preoperative angiography, and selective embolizations of the soft tissue vascular lesions were done in the same session. Dilution of the embolic	Pre-Post	Volume of embolizing material	The difference of the volumetric measurements before and after the treatment was statistically significant ($z = -2.023$, $P < 0.05$), whereas the difference of the area measurements before and after the treatment was not ($z = -1.753$, $P > 0.05$).

			the head and neck regions	agent cyanoacrylate (n-butyl-2-cyanoacrylate [NBCA]) was determined according to the flow pattern of the vascular lesion. Surgery (curettage of the embolized lesions) was postponed for at least 7 to 10 days after the embolization procedure. By that time, preoperative high-resolution (cutting slice thickness, 1 mm) 3D CT scan of the patients was obtained. High-resolution 3D CT scan of the patients was repeated in the postoperative period. Raw data obtained from the preoperative and postoperative CT scans were processed with a Mimics 9.22 Software (Materialise's Interactive Medical Image Control System). Volume and surface area of the injected sclerosing agent were assessed preoperatively and postoperatively.			Almost one third of the injected sclerosing agent was removed along with the lesion. All the patients emphasized (assessed) that the 3D demonstration of the lesions and their relation with other anatomic structures helped them to understand the extent of their pathology and aim of the proposed treatment.
Le Fourn et al. 2015	Case series	Serious	n = 31 patients (15 males) with at least one superficial AVM (i.e., AVM of the skin and soft tissue) of the extremities (upper	Embolization. The embolic agents used included glues, Onyx (ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAC), Ev 3 Inc., Irvine, UK), Aetoxisclerol (lauromacrogol) (Kreussler	Pre-Post, location of AVM, initial extent of AVM	Volume reduction	Among 32 AVMs, 18 (56.3%) had at least 75% of the volume successfully embolized. Considering all successes, 90% or greater of the initial lesion was embolized for 13 AVMs (40.7%), 75-89% for 5 (15.6%), 50-74% for 5 (15.6%), 25-49% for 5 (15.6%), and 0-24% for 4 (12.5%). The proportion of AVMs

		or lower limb) or head and neck, mean age 28.5 ± 15 years (range 1-74 years). 18 patients (58.1%) could be contacted by telephone to evaluate satisfaction, evolution and complications. Among the 32 AVMs, 13 were on the upper limbs (40.6%), 11 on the head and neck (34.4%), and 8 on the lower limbs (25.0%). According to the Schobinger classification, 20 were stage II (62.5%), 9 stage III (28.1%) and 3 stage IV (9.4%).	Pharma, Wiesbaden, Germany), particles (collagen sponges, microspheres) or absolute ethanol. Glues used were cyanoacrylates (N-butyl cyanoacrylates (NBCA)): Glubran (Aspide Médical, La Talaudière, France) or Histoacryl (B. Braun Medical, Melsungen, Germany). Glues were mixed in a variable ratio with iodized oil (Lipiodol: Laboratoire Guerbet, Roissy, France) to modify their polymerization and to make them radiopaque. The main catheter access was transarterial.			successfully embolized was significantly lower for AVMs in the upper limb ($p = 0.003$) and seemed better, although not significantly, for those with a low Schobinger stage ($p = 0.06$). We found no association of the initial extent of the AVM ($p = 0.2$) or number of embolizations ($p = 0.65$) and the proportion of AVMs successfully embolized.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Serious ³	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW ($\oplus\oplus\oplus\oplus$)					

References:

- Konas, E. et al. Volumetric assessment of results of treatment of vascular malformations of the head and neck regions treated with a minimally invasive surgical technique after embolization procedure. J Craniofac Surg. 20. 402-5. 2009
- Le Fourn, É 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. 25. 52-6. 2015

Foot notes:

* Since the included studies were case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ All included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

³ Few patients included for this outcome, therefore we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegt die Phase II Studie von Sugawara et al. 2019 vor. Zudem liegen die retrospektiven Observationsstudien sowie Fallserien von Arat et al. 2007, Bae et al. 2008, Bhandari et al. 2020, Bissaco et al. 2020, Bouwman et al. 2020, Brill et al. 2021, Conway et al. 2020, Dawkins et al. 2022, De Beule et al. 2016, Delplanque et al. 2018, Do et al. 2012, Do et al. 2010, Fayad et al. 2008, Giurazza et al. 2021, Han et al. 2018, Hua et al. 2018a,

Hua et al. 2018b, Hwang et al. 2016, Hyun et al. 2013, Jia et al. 2017, Kim, R. et al. 2021, Ko et al. 2019, Konas et al. 2009, Le Fourn et al. 2015, Lee et al. 2019, Li et al. 2023, Li et al. 2019, Meila et al. 2016, Murata et al. 2013, Nassiri et al. 2013, Park et al. 2011, Park et al. 2019, Park K.B. et al. 2012, Park U. J. et al. 2012, Qu et al. 2021, Sheng et al. 2017, Su et al. 2022a, Su et al. 2022b, Su et al. 2015, Thiex et al. 2011, Van der Linden et al. 2012, Vogelsang et al. 2014, Wang et al. 2014, Wang et al. 2017, Wen et al. 2022, Wohlgemuth et al. 2015, Yang et al. 2020, Zhang et al. 2013, Zheng et al. 2020. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome in der Mehrheit aus Observationsstudien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nahezu alle Studien von geringfügigen Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Embolisation berichten, die meist aber selbst limitierend oder unkompliziert behandelt werden konnten. Zudem berichten einige Studien auch über schwerwiegende Nebenwirkungen, die infolge der Embolisation auftraten. Die meisten Komplikationen waren reversibel und die Patienten erholten sich vollständig nach weiterführender Behandlung. Einige Studien berichten jedoch von dauerhaften Schäden nach der Behandlung (primär Amputationen). Die Studie von Sugawara et al. 2019 berichtet als einzige über Todesfälle infolge unerwünschter Ereignissen im Zusammenhang mit der Embolisation.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* entnommen werden.

- **Sugawara et al. 2019** untersucht 83 Patienten mit Pseudoaneurysma, Aneurysma, vaskulären Malformationen und arteriovenösen Fisteln, welche sich einer transarteriellen Embolisation mittels n-Butyl-2- Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture unterzogen. 41 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder höher gemäß der CTCAE-Version 4) traten bei 22/64 Patienten auf (34,4 %; 95 % CI, 17,0-36,5). Zwölf schwerwiegende intra- oder postoperative unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit der Embolisation mittels NBCA in Zusammenhang standen, traten bei 11 Patienten auf. Zu den intraoperativen unerwünschten Ereignissen gehörten eine nicht zielgerichtete Embolisation (n = 1), Schmerzen (n = 1), vasovagaler Reflex (n = 1) und Blutungen (n = 1) bei 4 Patienten. Während des Eingriffs traten keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder behandlungsbedingte Todesfälle (C-Grad 4) auf. Postoperative hämatologische unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Embolisation mit NBCA waren erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 4 (n = 2), erhöhte AST Grad 3 (n = 1), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) Grad 4 (n = 1), erhöhte ALT Grad 3 (n = 1) und erhöhte Serum-Amylase Grad 4 (n = 1). Postoperative nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Embolisation mit NBCA waren Hautulzerationen vom Grad 3 (n = 1) und Urtikaria vom Grad 3 (n = 1). Alle anderen Patienten erholten sich von den unerwünschten Ereignissen, mit Ausnahme von 3 Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der TAE starben.
- **Arat et al. 2007** beschreibt 9 Patienten mit kraniofazialen arteriovenösen AVM bzw. arteriovenösen Fisteln, die mit Onyx Embolisation behandelt werden. Die Behandlung wurde von allen Patienten gut vertragen ohne das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Entzündungsreaktionen. Bei einigen Patienten traten leichten Schmerzen und bei einem Patient trat eine Hautverfärbung auf, die erfolgreich behandelt wurden. Es traten keine vorübergehenden oder dauerhaften neurologische Ausfälle auf.

- **Bae et al. 2008** beschreibt 8 Patientinnen mit AVM der Beckenwand sowie des Uterus, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Bei zwei Patienten (25%) traten schwerwiegende Komplikationen auf. Ein Patient entwickelte nach der Behandlung eine Nekrose der Harnblase, welche durch konservative Behandlung nach zwei Wochen behoben werden konnte. Eine Patientin entwickelte eine dauerhafte Ovarialinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie.
- **Bhandari et al. 2020** beschreibt 20 Patienten mit AVM des Gesichts, die mit Embolisation (Polyvinyl, absorbable gelatine sponge particle, NBCA) und anschließender Resektion behandelt werden. Es traten keine Komplikationen bei der Polyvinyl- und Gel Foam-Embolisation auf. Bei der NBCA-Embolisation traten bei zwei Patienten Schwellungen und Nekrosierungen des Gewebes auf, was nach einem Debridement verheilte. Bei einem Patienten trat eine vorübergehende Neuropraxie des siebten Hirnnervs auf, die sich jedoch innerhalb einer Woche verbesserte.
- **Bissacco et al. 2021** beschreibt 21 Patienten mit AVM der Extremitäten, die mit Embolisation behandelt wurden (Trisacrylgelatin microsphere, glue injection, Lipiodol). Es wurden insgesamt zwei postoperative Komplikationen (9.4%) beobachtet. Ein Patient entwickelte ein Pseudoaneurysma der ipsilateralen femoralen Arterie und bei einem Patienten trat eine Lungenembolie aufgrund der Migration des Klebstoffs auf. Beide Patienten konnten erfolgreich behandelt werden.
- **Bouwman et al. 2022** analysiert 93 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Insgesamt traten 109 Komplikationen bei 50 Patienten auf ($109/442 = 24.7\%$, $50/93 = 53.8\%$). Bei acht Patienten traten schwerwiegende Komplikationen auf ($8/93 = 8,6\%$; $8/442 = 1.8\%$). Bei fünf Patienten traten Wundprobleme, ein Patient entwickelte ein falsches Aneurysma, ein Patient benötigte eine stationäre Aufnahme zur intravenösen Schmerztherapie für zwei Wochen und ein Patient entwickelte eine Fingerkontraktur. Bei 46 Patienten traten kleinere Komplikationen auf ($101/442 = 22.9\%$, $46/93 = 49.5\%$). Patienten die mit mehr als drei Prozeduren behandelt wurden, hatten eine signifikant höhere Rate an Komplikationen im Vergleich zu Patienten die mit 1-3 Prozeduren behandelt wurden (80.6% vs. 40.3% ; relative risk = 2.0; $P < .001$). Die mittlere Anzahl an Komplikationen war bei vollständiger Okklusion des Nidus signifikant niedriger (Mittelwert 0, Spanne 0-2) im Vergleich zu Patienten mit nahezu vollständiger (Mittelwert 1, Spanne 0-6; $p = 0,030$), substantieller (Mittelwert 1, Spanne 0-3; $p = 0,016$) oder partieller (Mittelwert 1, Spanne 0-13; $p = 0,011$) Okklusion des Nidus. Die Anzahl der Komplikationen war unabhängig von den verschiedenen Typen der AVM.
- **Brill et al. 2021** untersucht 21 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethylene Vinyl Embolisation behandelt wurden. Eine schwerwiegende Komplikation trat bei einem Patienten auf und bei zwei Patienten traten geringfügige Komplikationen auf (insgesamt 14.3% der Patienten, 8.3% pro Sitzung). Die schwerwiegende Komplikation war eine Fistel der Haut infolge einer Extrusion von EVOH, die über einen Zeitraum von 7 Wochen unter konservativer Behandlung heilte. Die beiden Patienten mit geringfügigen unerwünschten Ereignissen hatten Hautnekrosen, die vollständig abheilten.
- **Conway et al. 2020** untersucht 14 Patienten mit Parkes-Weber-Syndrom, die mit einer Transkatheter Embolisation behandelt wurden. Es traten keine perioperativen Komplikationen auf. Zwei von drei Patienten mit komplexen Wunden mussten aufgrund eines Gangräs größere Amputationen durchführen (eine Oberschenkelamputation und eine Unterschenkelamputation) 128 bzw. 66 Monate nach dem initialen Eingriff.

- **Dawkins et al. 2022** untersucht 16 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig- und/oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Im Zusammenhang mit chirurgischer oder endovaskulärer Behandlung trat keine dauerhafte Morbidität oder Mortalität auf. Insgesamt lag die Komplikationsrate bei 4.3%, aufgrund einer intraorbitalen Blutung nach Embolisation, die eine weitere Behandlung erforderte. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Raten von endovaskulären und chirurgischen Komplikationen (4,3% vs. 0,0%, $p = 1,00$).
- **De Beule et al. 2015** beschreibt 22 Patienten mit peripheren AVM, die mit Embolisation mittels Onyx behandelt wurden. Bei zwei Patienten (9%) traten schwerwiegende Komplikationen auf. Beide Patienten entwickelten ischämische Hautgeschwüre, die zu anhaltenden Schmerzen führten und eine chirurgische Behandlung erforderten. Bei einem Patienten war schlussendlich eine Amputation des Fingers erforderlich, da der Patient aufgrund einer persistierenden Infektion nicht auf die konservative Therapie ansprach. Bei neun Patienten (41%) traten geringfügige Komplikationen auf (selbstlimitierende postembolische Schmerzen im Bereich der embolisierten Stelle ($n=6$), kleine Blasen ($n=2$), kleine selbstlimitierende Schleimhautulzeration).
- **Delplanque et al. 2018** untersucht 16 Patienten mit AVM des Uterus, die mit Embolisation behandelt wurden (UAVM Gruppe) im Vergleich zu Patientinnen die keine Behandlung erhalten ($n = 6$) (Expectant management [EM]). Bei den sechs Patienten der EM-Gruppe trat bei einer Patientin Menorrhagie auf und eine Patientin berichtete über Hitzewallungen. Bei den Patienten der UAE-Gruppe berichtete eine Patientin über vorübergehende Symptome einer Harnwegsreizung, die spontan abklang, und eine weitere Patientin zeigte eine Verschlechterung von bereits vorhandener Dysmenorrhoe.
- **Do et al. 2012** untersucht 12 Patienten mit AVM im Beckenbereich. Die Patienten wurden mit einer Coil-Embolisation kombiniert mit einer Sklerotherapie der verbleibenden arteriovenösen Fisteln mit Ethanol behandelt. Frühe Komplikationen infolge der Ethanol-Behandlung umfassten vorübergehende pulmonale Hypertonie und/oder Hämoglobinurie in 12 Sitzungen (12/22, 54.5%) bzw. fünf Sitzungen (5/22, 22.7%). Eine schwerwiegende Komplikation in Form einer fokalen Blasenwandnekrose trat bei einem Patienten auf. Diese Komplikation löste sich nach 4 Wochen mit konservativer Behandlung und ohne bleibende Schäden auf.
- **Do et al. 2010** untersucht 22 Patienten mit AVM der Extremitäten, die mit Ethanol Embolisation sowie einige Patienten zusätzlich mit Coil-Embolisation behandelt wurden. Bei zehn Patienten der 22 Patienten (45%) traten Komplikationen auf, jedoch kam es im Zusammenhang mit der Behandlung zu keinen Todesfällen. Bei den insgesamt 96 Behandlungen traten insgesamt 13 Komplikationen auf (14%). Ein Patient hatte eine schwerwiegende Komplikation in Form einer dauerhaften vollständigen sensorischen und motorischen Nervenverletzung unterhalb des Knöchels. Zehn Monate später hatte der sich Patient vollständig erholt mit einer 80% Genesung der Nerven. Zudem traten 12 geringfügige Komplikationen bei 9 Patienten auf (Hautnekrosen $n = 6$), vorübergehende Nervenverletzungen ($n = 5$), Hautblase ($n = 1$)), die unter konservativer Behandlung abheilten.
- **Fayad et al. 2008** beschreibt 40 Patienten mit vaskulären Malformationen, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Bei sechs der 40 Patienten trat infolge der Behandlung eine Hautverbrennung auf. Die Schwere der Verbrennungen variierte von Verbrennungen ersten Grades (5/6) bis zu Verbrennungen dritten Grades (1/6).

- **Giurazza et al. 2021** beschreibt 12 Patienten mit peripheren AVM oder arteriovenösen Fisteln, die mit einer PHIL (precipitating hydrophobic injectable liquid) Embolisation behandelt wurden. Gemäß dem CIRSE Klassifikationssystem für Komplikationen trat ein Grad-1 Ereignis auf (kleines Leistenhämatom in Höhe des femoralen Zugangs, selbstlimitierend). Zudem berichteten Patienten nach Behandlung von Schmerzen im behandelten Bereich, die zu Hause mit oralen Medikamenten kontrollierbar waren und weniger als eine Woche andauerten.
- **Han et al. 2018** beschreibt 15 Patienten mit AVM der Kopfhaut, welche mit Ethanol Embolisation wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Bei 3 von 15 Patienten (20%) bzw. in 7 von 33 Behandlungen (21%) traten kleinere Komplikationen auf (Hautblasenbildungen, Nekrosen). Alle Komplikationen heilten spontan nach 4 Wochen ohne bleibende Schäden ab.
- **Hua et al. 2018a** beschreibt 35 Patienten mit aurikulären AVM, die mittels Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt traten während 86 Behandlungssitzungen bei 12 Patienten insgesamt 13 kleinere Komplikationen (Blasenbildung der Haut n = 9, Hautnekrosen n = 4) und zwei schwerwiegendere Komplikationen auf (12/35 (34.2%). Die schwerwiegenden Komplikationen führten zu dauerhaften Schäden der Ohrmuschel.
- **Hua et al. 2018b** beschreibt 24 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol Embolisation mit oder ohne anschließende Resektion behandelt wurden. In Folge der Ethanol-Embolisation traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Insgesamt wurden sechs kleinere Komplikationen beobachtet (Hautblasen n = 4, Hautnekrosen n = 2) bei 4 Patienten bzw. 37 Sitzungen beobachtet.
- **Hwang et al. 2016** beschreibt 11 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Nach der Ethanolinjektion traten bei 6 von 8 Patienten infarktierte Nierenareale von 3,5% bis 30% (Durchschnitt 14,6%) auf. Zudem berichteten alle Patienten über leichte Schmerzen im behandelten Bereich, die mit oralen Schmerzmitteln kontrolliert werden konnten.
- **Hyun et al. 2013** beschreibt 29 Patienten mit AVM des Fußes, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Kleinere Komplikationen traten bei 15 der 29 Patienten auf (52%) bzw. 18 Komplikationen bei 61 Sitzungen. Dazu gehörten Blasenbildungen der Haut (n = 8), Hautnekrose (n = 10), farbliche Veränderungen der Haut (n = 2), vorübergehende sensorische Beeinträchtigung (n = 2), vorübergehende Nervenparese (n = 1) sowie oberflächliche oder tiefe Venenthrombosen (n = 2). Schwere Komplikationen traten bei 7 der 29 Patienten auf (24%). Es traten keine Todesfälle auf. Bei neun Patienten, die auf der Intensivstation behandelt wurden, trat eine vorübergehende Lungenhypertonie auf. Sie erholten sich ohne Komplikationen.
- **Jia et al. 2017** beschreibt 12 Patienten mit kongenitalen renalen Malformationen, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, n-butyl 2-cyanoacrylate, Ethanol) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Bei den 12 Patienten variierten die infarzierten Nierenbereiche von 0% - 40% (Mittelwert 20,3%). Vier Patienten berichteten über leichte Beschwerden des betroffenen Bereichs, die innerhalb von drei Tagen verschwanden.
- **Kim et al. 2021** untersucht 36 Patienten mit AVM der Knochen, die mit Ethanol-, NBGA-, oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt traten bei 12 der 36 Patienten (33%) Komplikationen bzw. bei 178 durchgeführten Eingriffen führten 20 zu Komplikationen (11%). Es traten jedoch keine prozedurbedingten Todesfälle auf. Insgesamt traten 19 leichte Komplikationen bei 11 Patienten auf. Diese Komplikationen umfassten sieben Fälle von Hautnekrose und fünf Fälle von Hautbläschen, die unter konservativer Behandlung abheilten. Zudem traten sieben Fälle von vorübergehenden Nervenschädigungen auf, die ebenfalls spontan unter konservativer Behandlung innerhalb von zwei Monaten heilten. Bei einem Patienten trat eine

schwerwiegende Komplikation auf. Hierbei handelte sich um eine langanhaltende vollständige sensorische und motorische Nervenverletzung, die jedoch innerhalb eines Jahres vollständig abheilte.

- **Ko et al. 2019** untersucht 79 Patienten mit kongenitalen Typ II AVM der Extremitäten sowie von Pelvis, Rumpf und Niere, die mit Coil- und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt traten bei 189 Behandlungssitzungen 19 (10%) leichte und 6 (3%) schwerwiegende Komplikationen auf. Bei der Behandlung erfuhren 22 Patienten (26%) leichte und 6 (3%) schwerwiegende Komplikationen. Die Komplikationsrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den Untergruppen von Typ-II AVMs ($p > 0.05$). Es traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Embolisation auf. Die schwerwiegenden Komplikationen umfassten Kompartmentsyndrom mit Hauttransplantation und Nervenlähmung, akute Pankreatitis, Armamputation aufgrund lebensbedrohlicher Infektion, massives Hämaturie und Lymphödem.
- **Konas et al. 2009** untersucht 5 Patienten mit vaskulären Malformationen des Kopfes und Nackens, die mit NBCA-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine Komplikationen auf.
- **Le Fourn et al. 2015** untersucht 31 Patienten mit AVM der Haut und des Weichgewebes an Kopf und Nacken sowie an Extremitäten, die mittels Embolisation (Kleber, Onyl, Ev 3, Aetoxisclerol, Ethanol, Particles) behandelt wurden. Es traten keine Komplikationen in Verbindung mit der Embolisation auf. Bei 23 von insgesamt 42 durchgeführten Embolisationen traten Komplikationen auf. Es wurden 29 leichte, 14 mittelschwere und vier schwere Komplikationen gemeldet. Zu den leichten Komplikationen gehörten Schmerzen ($n = 18$), lokales Ödem ($n = 5$), lokale resolutive Ischämie ($n = 3$), leichte Blutungen der Punktionsstelle ($n = 2$) sowie ein Fall akuter Harnverhaltung. Mittelschwere Komplikationen umfassten starke Schmerzen ($n = 8$), sensitive neurologische Defekte (Hypästhesie oder Dysästhesie) ($n = 4$), einen Fall eines entzündeten Knotens am Ohr sowie einen Fall einer Katheterruptur mit intraarterieller Migration. Zu den schwerwiegenden Komplikationen gehörten Osteitis ($n = 1$) sowie ischämische Komplikationen in drei anderen Fällen (unilaterale nicht-regressive Amaurose, unilaterale nicht-regressiver Sehverlust und kutane Nekrose).
- **Lee et al. 2019** untersucht 8 Patienten mit renalen AVM die mit Coil-Embolisation behandelt wurden. Zudem erhielt ein Patient zusätzlich mit einer Ethanol-Embolisation behandelt. In Folge der Behandlung traten keine Komplikationen auf.
- **Li et al. 2023** beschreibt 32 Patienten mit AVM der Brustwand, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coil behandelt wurden. Insgesamt traten bei 6 der 32 Patienten (18.8%) 13 leichte Komplikationen auf, die vollständig im Zeitraum zwischen 5 Stunden bis 4 Wochen verschwanden. Kein Patient verstarb oder entwickelte schwerwiegende Komplikationen.
- **Li et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit AVM der Hand, die mit Coil-Embolisation und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine unmittelbaren Komplikationen während der Embolisation auf. Nach der Behandlung traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Alle Patienten zeigten unmittelbar nach der Behandlung Blasenbildung über den Läsionen, die sich innerhalb von einer Woche spontan zurückbildeten. Ein Patient hatte oberflächliche Hautnekrosen, die spontan abheilten. Bei 9 der 12 Patienten trat in 12 der 23 Verfahren eine vorübergehende Hämoglobinurie auf.
- **Meila et al. 2016** beschreibt 14 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, Ethibloc) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Drei von 14 Patienten hatten Komplikationen, die direkt mit der endovaskulären Behandlung in insgesamt 86 Sitzungen (3,4%)

zusammenhängen. Ein Kind entwickelte einen anaphylaktischen Schock mit Kreislaufzusammenbruch nach perkutaner Injektion von Polidocanol ohne weitere Folgen. Ein Patient litt unter Störungen der Wundheilung nach direkter perkutaner Punktion und Embolisation mit Onyx 20. Ein weiterer Patient entwickelte nach transarterieller und perkutaner ein postinterventionelles leichtes neurologisches Defizit mit anhaltenden Einschränkungen der Mimik.

- **Murata et al. 2013** beschreibt 12 Patienten mit renalen AVM, die mit Embolisation (Flüssig-Embolisation mit Ethanol oder NBCA, Coil-Embolisation, Gelatin sponge-Embolisation) behandelt wurden. Bei keinem der Patienten traten schwerwiegende Komplikationen infolge der Embolisation auf.
- **Nassiri et al. 2013** beschreibt 12 Patienten mit kongenitalen renalen arteriovenösen Fisteln, die mit Embolisation (Coils, n-butylcyanoacrylate, Amplatzer Plugs, Detachable balloons) behandelt wurden. Bei neun Patienten trat nach der Behandlung Fieber ersten Grades und vorübergehende, selbstlimitierende Schmerzen der Flanken auf.
- **Park H. S. et al. 2011** beschreibt 31 Patienten mit AVM der Hand. Die Patienten wurden mit einer Ethanol und/oder Coil Embolisation behandelt. Bei 19 Patienten (61%) traten Komplikationen infolge der Behandlung auf. Es traten jedoch keine Todesfälle infolge der Behandlung auf. Bei zwei Patienten traten schwerwiegende Komplikationen auf (Amputationen der Finger aufgrund Nekrosierungen). Ansonsten handelte es sich um kleinere Komplikationen, die zumeist nach einem bis acht Monaten (Durchschnitt 3.4 Monate) Follow-up verschwanden. Bei allen Patienten traten Schwellungen und Schmerzen auf, die nicht länger als zwei Wochen anhielten.
- **Park K.B. et al. 2012** beschreibt 176 Patienten mit AVM der Extremitäten oder des Rumpfes, die mit Ethanol-Embolisation oder einer Kombination aus Ethanol-Embolisation und Coil-Embolisation oder Kleber-Embolisation behandelt wurden. Bei 62 Patienten (35%) traten kleinere Komplikationen auf (Hautblasen n = 10, rötliche Verfärbungen n = 10, Nekrosen der Haut n = 36, Nekrosen der Haut mit vorübergehender Nervenlähmung n = 4, vorübergehende Nervenlähmungen n = 8, tiefe Venenthrombose n = 2, Steifheit der Finger n = 2). Bei 17 Patienten (10%) traten schwerwiegende Komplikationen auf. Hautnekrosen erforderten bei zwei Patienten Hauttransplantationen und bei drei Patienten eine Escharektomie. Drei Patienten unterzogen sich einer geplanten Amputation aufgrund von Gewebenekrose nach der Sklerotherapie. Ein Patient hatte Haut- und Gewebenekrosen nach der Sklerotherapie, die zu einer Amputation führten. Drei Patienten unterzogen sich einer Thrombolyse aufgrund einer distalen arteriellen Embolisation nach der Sklerotherapie und zeigten eine vollständige Genesung. Eine dauerhafte Nervenverletzung trat bei einem Patienten auf. Ein Patient musste eine chirurgische Spule entfernen lassen, die durch die Haut extrudiert wurde, und bei einem Patienten führte eine Spulenmasseninfektion zu einer bakteriellen Endokarditis. Ein Patient hatte eine akute Pankreatitis und erholte sich vollständig durch konservatives Management über 2 Wochen. Ein Patient mit akutem Nierenversagen infolge von Rhabdomyolyse hatte einen längeren Krankenhausaufenthalt von 22 Tagen, erholte sich jedoch ebenfalls vollständig ohne spezifische Behandlung.
- **Park K.B. et al. 2019** untersucht 306 Patienten mit kongenitalen AVM des Rumpfes und der Extremitäten, die mit Ethanol- und oder Coil Embolisation behandelt wurden. Insgesamt lag die Komplikationsrate bei 22.8% (209 Komplikationen bei 913 Behandlungen). In Gruppe I (1996-2007) lag die Komplikationsrate bei 23,2% (104 Komplikationen bei 449 Behandlungen) und in Gruppe II (2007 – 2017) lag die Komplikationsrate bei 22.6% (105

Komplikationen bei 464 Behandlungen) ($p = 0.18$). Die Rate an kleineren Komplikationen lag bei 20,1% (90 Komplikationen bei 449 Behandlungen) in Gruppe I und 18,5% (86 Komplikationen bei 464 Behandlungen) in Gruppe II. Die Rate an schwerwiegenden Komplikationen betrug 3,1% (14 Komplikationen bei 449 Behandlungen) in Gruppe I und 4,1% (19 Komplikationen bei 464 Behandlungen) in Gruppe II. Hautnekrosen, Bläschenbildung und Nervenverletzungen waren die häufigsten berichteten Komplikationen. Univariate Analysen potenzieller Risikofaktoren für Komplikationen zeigten, dass der Grad der Ethanolverdünnung einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen hatte. Das Komplikationsrisiko war am höchsten bei Verwendung von reinem Ethanol, gefolgt von verdünntem Ethanol und gemischter Anwendung ($P = .007$). Das Gesamtvolumen der Ethanolinjektion war kein signifikantes Risiko für Komplikationen ($P = .77$). Zudem zeigte ein kombinierter intraarterieller und transvenöser Ansatz das höchste Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, gefolgt von intraarteriell, kombiniert intraarteriell und direkter Punktion sowie direkter Punktion allein ($P = .02$). Auch die angiographischen Typen von AVMs hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen ($P = .0003$). Multivariate Analysen zeigten, dass die höchste Komplikationsrate bei der intraarteriellen Zugangstechnik auftrat ($P = .007$), gefolgt von kombiniert intraarteriell und transvenös (Odds Ratio [OR], 0,84; 95% CI, 0,22-3,24; $P = .80$), kombiniert intraarteriell und direkte Punktion (OR, 0,49; 95% CI, 0,28-0,85; $P = .01$) und direkte Punktion allein (OR, 0,48; 95% CI, 0,31-0,74; $P = .0009$). Der Grad der Ethanolverdünnung zeigte auch die gleichen Ergebnisse wie in der univariaten Analyse, wobei reines Ethanol das höchste Risiko für Komplikationen zeigte. Die Verwendung von Kleber (OR, 2,6; 95% CI, 0,89-7,6; $P = .08$) zeigte keine signifikante Korrelation mit der Entwicklung von Komplikationen. AVMs vom Typ IIIA und Typ IIIB zeigten eine höhere Komplikationsrate im Vergleich zu Typ II AVMs (OR, 0,475; 95% CI, 0,26-0,85; $P = .013$).

- **Park U.J. et al. 2012** untersucht 41 Patienten mit AVM der Hand, die mit Ethanol Embolisation/Sklerotherapie behandelt wurden. Insgesamt traten bei 24 Behandlungen Komplikationen während Behandlung auf. Bei 17 Patienten kam es zu Hautnekrosen; in 14 dieser Fälle (82,4%) handelte es sich um kleine Hautnekrosen, die mit konservativer Behandlung abheilten. Allerdings führte bei einem Patienten die Nekrose des Fingers zur Amputation, und bei zwei Patienten wurde aufgrund von Gangrän eine Amputation durchgeführt. Sieben neuropathische Komplikationen traten nach der Embolo/Sklerotherapie auf, aber alle diese Fälle waren vorübergehend. Hautnekrosen nach der Behandlung traten häufiger bei diffus ausgedehnten AVMs auf, welche die Finger und die Hand betrafen, als bei fokalen AVMs, die entweder die Hand oder die Finger betrafen ($P = 0,011$). AVM-Läsionen, welche die subkutane Schicht betrafen, hatten ein höheres Risiko für Hautnekrosen als AVM-Läsionen, die die subkutane Schicht nicht betrafen ($P = 0.021$).
- **Qu et al. 2021** beschreibt 7 Patienten mit labialen AVM, die mit Ethanol Embolisation + Sklerotherapie behandelt wurden. Insgesamt traten 14 Komplikationen bei 13 Patienten während 23 Sitzungen auf. Hierbei handelte es sich um vorübergehende Komplikationen wie Schwellungen, leichte Blutungen sowie Blasenbildungen der Haut.
- **Schmidt et al. 2022a** untersucht 28 Patienten mit AVM des Gesichts, die mit Ethylene– vinyl alcohol copolymer-Embolisation behandelt wurden. Peri- und postprozedurale Komplikationen traten nach 12 von 50 Verfahren auf (24,0%, CIRSE Grad 1–4). Insgesamt betrug die Rate schwerwiegender Komplikationen (CIRSE Grad 2) 18,0% (9 von 50 Patienten).

- **Schmidt et al. 2022b** untersucht 15 Patienten mit AVM der Hände, die mit EVOH-Embolisation behandelt wurden. Peri- und postprozedurale Komplikationen traten in 8,5% bzw. 31,5% auf, einschließlich 17,1% schwerwiegender Komplikationen, bei einem Fall, der eine zuvor nicht geplante Resektion erforderte. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem injizierten Volumen des embolischen Mittels und den Komplikationsraten festgestellt ($p = 0,372$).
- **Sheng et al. 2017** beschreibt 16 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit transarterieller Embolisation mittels Onyx, Coils, Gelatin Sponges, NBCA und/oder Embospheres in einzelner Anwendung oder Kombination behandelt wurden. Insgesamt traten bei 14 Patienten (66,7%) leichte Komplikationen auf (Postembolisierungssyndrom: Fieber und Flankenschmerzen). Zudem traten bei zwei Patienten (9,5%) schwerwiegende Komplikationen auf. Es trat ein Fall von Lungenembolie und einer von Nierenvenenthrombose auf. Beide Patienten erholten sich unter konservativer Behandlung.
- **Su et al. 2022a** beschreibt 76 Patienten mit AVM der Lippe, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine prozedurbezogenen Todesfälle auf. Insgesamt traten 32 (18,5 %) leichte Komplikationen auf: 16 Fälle von Bullae, 8 Fälle von transienter Hämoglobinurie, 3 Fälle von Hautnekrose und 5 Fälle von transientem sensorischem Verlust. Eine schwerwiegende Komplikation trat bei einem Patienten auf, der unter einer Lippennekrose litt, die eine chirurgische Reparatur erforderte.
- **Su et al. 2022b** beschreibt 10 Patienten mit maxillaren AVM, die mit Coil- und/oder Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine durch die Behandlung verursachten Todesfälle oder größeren Komplikationen auf.
- **Su et al. 2015** beschreibt 65 Patienten mit extrakraniellen AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine durch den Eingriff verursachten Todesfälle ein. Sechzehn der 66 Patienten hatten geringfügige Komplikationen, die nach der SIR-Klassifikation als B eingestuft wurden. Geringfügige Komplikationen umfassten Hautblasenbildung oder oberflächliche Hautnekrosen. Hautblasen, oberflächliche Hautnekrosen und pyogene Granulome an den Einstichstellen heilten mit Wundauflagen, und es war keine Hauttransplantation erforderlich. Ein Fall mit AVMs am Kinn führte zu einem Rückfluss von Ethanol in den distalen Teil der Gesichtsarterie, was zu einer oberflächlichen Hautnekrose im Bereich der Wange führte.
- **Thiex et al. 2011** beschreibt 22 Patienten mit extrakraniellen AVM oder Fisteln des Kopfes und Nackens, die mit Onyx-Embolisation behandelt wurden. Die Behandlung wurde von allen Patienten gut vertragen ohne Anzeichen von systemischer Toxizität. Bei fünf Patienten (7 Behandlungen) traten vorübergehende lokale Schwellungen, Empfindlichkeit oder Taubheit nach der Behandlung auf.
- **Van der Linden et al. 2012** beschreibt 5 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung traten bei drei Patienten insgesamt vier vorübergehende Komplikationen auf (schwere Nekrose der Unterlippe, die über mehrere Wochen hinweg unter konservativer Behandlung vollständig heilte; kardiovaskulärer Kollaps, der einen zweitägigen Aufenthalt auf der Intensivstation und unterstützende Beatmung erforderlich machte. Nach dem Eingriff entwickelte dieser Patient auch lokale Hautnekrosen sowie einen fokalen Haarausfall auf dem Schädel; eine Lungenentzündung, die zu einem verlängerten (zweiwöchigen) Krankenhausaufenthalt führte).

- **Vogelzang et al. 2014** untersucht 46 Patienten mit vaskulären Malformationen (31 venöse Malformationen und 15 AVM), die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 24% (11 von 46 Patienten). Geringfügige Komplikationen traten bei sechs Patienten auf (13%): Fünf Patienten mit venösen Malformationen hatten Hautulzerationen, die unter konservativer Behandlung heilten; ein Patient hatte anhaltende Hautverfärbungen. Bei fünf Personen (11%) traten schwerwiegende Komplikationen auf. Diese bestanden aus Einzelfällen von dauerhafter ulnarer Neuropathie, Amputation eines Fingers, Wadenkompartmentsyndrom, das eine Fasziotomie erforderte, eine Hautulzeration, die eine Escharotomie erforderte und starke Schmerzen im Gesäßbereich und Ischiasneuropathie, die sich nach 4 Wochen bei einem Patienten auflösten. Die Rate schwerwiegender Komplikationen für AVMs betrug 13,3% und 9,7% für venöse Malformationen. Die Rate geringfügiger Komplikationen betrug 6,7% für AVMs und 16,1% für venöse Malformationen.
- **Wang et al. 2014** untersucht 9 Patienten mit aurikulären AVM, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen nach der Behandlung auf. Alle Patienten zeigten unmittelbar nach Behandlung Blasenbildungen, die sich innerhalb einer Woche spontan zurückbildeten. Bei einem Patienten trat eine oberflächliche Hautnekrose auf, die spontan heilte.
- **Wang et al. 2017** untersucht 18 Patienten mit mandibulären AVM, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Bei fünf Patienten traten leichte Komplikationen auf.
- **Wen et al. 2022** beschreibt 19 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen nach der Behandlung auf. Kleinere Komplikationen traten auf. Zwei Patienten entwickelten eine durch Nahtmaterial verursachte Infektion, die durch topische Antibiotika kontrolliert wurde. Vorübergehende Hämoglobinurie verschwand etwa 5-6 Stunden nach der Behandlung mit einer kontinuierlichen intravenösen Infusion. Bei fünf Patienten trat eine Blasenbildung auf, die sich innerhalb einer Woche spontan auflöste. Zwei Patienten hatten vorübergehende Nervenverletzungen mit Gesichtstaubheit, die sich nach 4 Wochen spontan auflösten.
- **Wohlgemuth et al. 2015** beschreibt 11 Patienten mit peripheren AVM, die mit Onyx-Embolisation behandelt wurden. Nach der Behandlung trat nur eine geringfügige Komplikation auf (leichte postinterventionelle Schmerzen und Schwellung).
- **Yang et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit intraossären AVM der Extremitäten, die mit Ethanol- und Coil Embolisation behandelt wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen infolge der Behandlung auf. Hämoglobinurie trat bei 8 der 12 Patienten auf (17 von 27 Eingriffen) und verschwand sechs Stunden nach kontinuierlicher intravenöser Infusion; bei keinem der Patienten wurden erhöhte Kreatinin- oder Harnstoffwerte festgestellt. Ein Patient hatte eine geringfügige Komplikation durch vorübergehende Schädigung des motorischen Nervs, der sich innerhalb eines Monats vollständig erholte. Darüber hinaus trat eine Hautblase ohne Hautnekrose. Die Blasen heilten unter konservativer Behandlung ab.
- **Zhang et al. 2013** beschreibt 6 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit Coil- oder NBCA-Embolisation behandelt wurden. Es traten nach der Behandlung keine Komplikationen auf.
- **Zheng et al. 2019** beschreibt 52 Patienten mit lingualen AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Es wurde keine prozedurale Sterblichkeit festgestellt. Bei 25 (48%) der Patienten traten in 78 Prozeduren (46%) insgesamt 83 Komplikationen auf. Eine Atemwegsverengung

aufgrund der Tracheotomie trat bei einem Patienten (2%) in einer Prozedur (1%) auf, die einzige schwerwiegende Komplikation in dieser Studie. Zudem traten die nachfolgenden leichten Komplikationen auf: Nekrose der Zunge, Infektion der Zunge, Blutung an der Punktionsstelle, Transiente Hämoglobinurie, Migration der Spule in die Lunge, die zu einer Embolisation eines kleinen Astes der Lungenarterie führte (der Patient hatte keine Symptome oder Anzeichen einer Lungenschädigung bei normaler Lungenfunktion).

- Die Phase II Studie von Sugawara et al. 2019 weist aufgrund fehlender Randomisierung und Verblindung ein hohes Bias Risiko auf. Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich mangelnder Präzision und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 5: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Sugawara et al. 2019	Phase II trial	Serious	Patients with pseudoaneurysm, aneurysm, vascular	Transarterial Embolization Using an n-Butyl-2-Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture	Pre-Post comparison	Adverse events	Forty-one severe adverse events (grade 3 or above as defined by the CTCAE version 4) occurred in 22/64 patients (34.4%; 95% CI, 17.0–36.5). Twelve severe intraoperative or postoperative

			malformation, arteriovenous fistula or arterial redistribution before transarterial treatment, n = 83				adverse events, which may have been related to embolization using NBCA, occurred in 11 patients. Intraoperative adverse events included nontarget embolization (n = 1), pain (n = 1), vasovagal reflex (n = 1), and bleeding (n = 1) in 4 patients. No life-threatening AE or treatment-related death (C grade 4) occurred during the procedure. Postoperative hematological adverse events related to embolization using NBCA were grade 4 elevated aspartate aminotransferase (AST) (n = 2), grade 3 elevated AST (n = 1), grade 4 elevated alanine aminotransferase (ALT) (n = 1), grade 3 elevated ALT (n = 1), and grade 4 elevated serum amylase (n = 1). Postoperative nonhematological adverse events related to embolization using NBCA were grade 3 skin ulceration (n = 1) and grade 3 urticaria (n = 1). All of the other patients recovered from adverse events except 3 patients who died within 30 days after TAE.
Arat et al. 2007	Case series	Serious	n = 9 patients (7 male and 2 female) with a mean age of 19.9 years (range, 7–33 years) with craniofacial high-flow vascular malformations, fistulous lesion in 6 patients, AVMs in 3 patients	Percutaneous approach was supplemented with injection of n-butyl-2-cyanoacrylate (n-BCA; Braun, Melsungen, Germany) in 2 patients, for intra-arterial (IA) injections, the UltraFlow microcatheter (ev3) and Onyx 18 (ev3) were used. Maneuvers used to enhance the effectiveness of embolization during injections included compression of the drainage vein, direct puncture and embolization of the drainage vein remote to the fistula, external compression to trap both inflow and outflow (trapping the catheter tip), and inflation of a balloon proximal to the tip	Pre-Post	Adverse events	The embolization procedures were well tolerated by all patients without evidence of a systemic or local toxicity, including cranial nerve palsy. Subcutaneous extravasation was noted in 1 patient. Except for mild pain that was controlled with nonnarcotic analgesics, none of the patients developed symptoms clinically suggestive of an inflammatory response. Transient postprocedure mild-to-moderate pain was noted by the patient treated for the periorbital vascular malformation, and this was responsive to nonsteroidal anti-inflammatory/analgesic medication. The skin discoloration observed in 1 patient was successfully eradicated after surgical revision. Specifically, there were no transient or permanent neurologic deficits after the embolization procedures.

				of the catheter (associated with retrograde penetration (reflux) along the inflated balloon eventually in all 4 attempts).			
Bae et al. 2008	Case series	Serious	n = 8 female patients with AVMs in the pelvic wall and uterus, mean age 35.9 years (range, 27 – 52 years), 1 traumatic AVM, 7 AVM of congenital origin, five patients had AVMs in the uterus and three had AVMs in the pelvic wall	Staged ethanol (99.9 %) embolization: Transarterial catheterization (14 procedures), transvenous catheterization (3 procedures) by using a coaxial microcatheter for the superselection of the nidus and/or direct percutaneous puncture (1 procedure; combination of transarterial and transvenous/direct puncture: 2). An additional balloon catheter was used to reduce proximal flow to the nidus when ethanol was injected in two sessions for two patients. In 6 sessions of four cases with multiple feeders and a dominant draining vein, coils (Nester coil; Cook, Bloomington, IN) were used to reduce the amount of required ethanol in the nidus of the AVM and to stabilize the thrombosis in the dilated outflow vein as previously reported. In one case, n-butyl cyanoacrylate (NBCA) was additionally used with ethanol to stop vaginal bleeding.	Pre-Post	Complications	Two patients (25%) experienced major complications. One patient complained of urinary urgency after complete embolization of the pelvic AVMs. Focal bladder necrosis was confirmed upon cystoscopy and this healed after two weeks of conservative management. Another patient developed permanent ovarian insufficiency as a chronic complication after four sessions of ethanol embolization for treatment of uterine AVMs. Hormone replacement therapy was needed to improve the symptoms of ovarian insufficiency.

Bhandari et al. 2020	Case series	Serious	n = 20 patients with facial (80 % middle area) high-flow AVMs (eight males, 12 females), age range 4 – 56 years, 90 % of patients had a vascular malformation at birth or during infancy,	Super-selective embolization with polyvinyl alcohol (n = 14), absorbable gelatine sponge particles (n = 4) or n-butyl cyanoacrylate (NBCA, n = 2), followed by complete resection 24-48 hours after embolization	Pre-Post	Complications	There were no embolization-related complications with polyvinyl alcohol or gel foam particles. Two lip lesions treated with NBCA developed severe local reaction with edema and necrosis of tissue that healed well after debridement. Transient neuropraxia of the VII th nerve occurred in one patient but improved in a week's time.
Bissacco et al. 2021	Case series	Serious	n = 21 patients (13 male) with 26 AVMs in the limbs (LAVM), median age 40 ± 13 years, 90 % had only one LAVM detected and treated, all patients but one (4.7%) were defined as primary idiopathic malformations	All cases could be treated with an endovascular total percutaneous approach. In 12 (57.1%) patients a homolateral femoral artery access was preferred. Selective catheterization was used in 14 LAVMs (51.8%). Operative treatment was performed through embolization with trisacrylgelatin microsphere (Embospheres®, Merit Medical Ltd., Merit Pkwy, South Jordan) in 8 LAVMs (29.6%). Twelve LAVMs (57.1%) were treated with glue injection (Glubran 2®, GEM S.r.l., Borgaretto, Turin, Italy) and Lipiodol (dilution ratio ranging between 1/2 and 1/4). In 4 cases (14.8%), foam sclerotherapy (Atossisclerol 3%, Gloria Med Pharma S.r.l.; Menaggio, Como, Italy) were applied, using with Tessari method (dilution foam/air 1/4), after AVM's nidus direct puncture. One	Pre-Post	Complications	Two postoperative early complications (9.4%) were observed: one case of ipsilateral femoral artery pseudoaneurysm (PSA) and one case of pulmonary embolism for migration of glue from the AVM. Both patients remain totally asymptomatic. Femoral PSA (3 centimeters in diameter) was treated through prolonged echo-guided manual compression. For pulmonary glue migration, conservative treatment was proposed with no further complications.

				patient was not treated due to catheterization failure.			
Bouwman et al. 2020	Retrospective cohort study	Serious	n = 93 patients (36 males; median age, 31 years; range, 2–66 years) with peripheral AVMs treated with embolization (n = 442; median, 2 per patient; range, 1–82)	Endovascular or percutaneous embolization: Ethanol (0.14 ml/kg body weight per 10 minutes was used with a maximum of 1 ml/kg body weight per session) was used in 428 (97%) procedures, a combination of coils (Cook Medical) and ethanol was chosen in 13 cases to occlude the dilated outflow vein in type III AVMs.	Occlusion of the nidus, AVM angioarchitecture (Yak et al.)	Number of complications	The median number of complications was significantly lower in case of a total occlusion of the nidus (median, 0; range, 0–2) compared to patients with a near-total (median, 1; range, 0–6; P = .030), substantial (median, 1; range, 0–3; P = .016), or partial (median, 1; range, 0–13; P = 0.011) occlusion of the nidus. The number of complications was similar across the different AVM angioarchitecture types
					Number of procedures	Complication risk	In total, 109 complications occurred in 50 patients (109/442 = 24.7%; 50/93 = 53.8%). Patients who underwent more than 3 procedures had a significantly higher complication risk than patients who underwent 1–3 procedures (80.6% vs. 40.3%; relative risk = 2.0; P < .001).
					Pre-Post	Complications	Eight patients developed a major complication (8/93 = 8.6%; 8/442 = 1.8%). These included wound problems in 5 of 8 cases: 3 patients had large wounds with necrosis requiring prolonged wound dressing; 1 patient had a wound resulting in AVM bleeding requiring surgical inspection; and 1 patient developed scalp necrosis needing plastic surgery. Of the other 3 patients, 1 required prolonged hospitalization for intravenous analgesia after the embolization for the duration of 2 weeks; 1 patient developed a false aneurysm at the site of arterial puncture that was treated with thrombin injection; and 1 patient with an AVM in the entire finger developed a finger contracture. Minor complications (n = 101; 101/442 = 22.9%) occurred in 46 patients (46/93 = 49.5%). Wound problems accounted for most minor complications (n = 43; 43/109 = 39.4% of the minor complications). In addition, 3 patients had a systemic response during the intervention, most likely ethanol induced, manifested by temporary pulmonary hypertension and bronchospasms. These complications had no consequences for postoperative recovery. Other complications were self-limiting hematuria after

							direct puncture of a retrovesical AVM (n = 2), distal phalangeal atrophy in the hand after multiple procedures (n = 1), skin discoloration after the procedure without wound problems (n = 2), and migration of a coil (n = 1).
Brill et al. 2021	Case series	Serious	n = 21 patients with symptomatic peripheral AVMs, mean age 34.7 ± 15.6 years (range, 14-68 years), 11 patients had AVMs in the lower extremity, 5 patients in the upper extremity, 2 patients in the pelvis, 1 lung (not pulmonary), 1 trunk, 1 back	Embolisation with ethylene vinyl alcohol (EVOH; Squid Peri): transarterial (64 %) or transvenous (6 %) approach or percutaneous direct puncture (19 %) of the nidus (or combination, 11 %) Retrograde transvenous injection of the agent was performed if the AVM had numerous inaccessible arterial feeders and if the venous outflow consisted of 1 or 2 dilated veins. To prevent nontarget embolization of the liquid agent, in selected cases, the venous outflow was initially reduced using an Amplatzer Vascular Plug. Squid was injected until either the intended compartment of the AVM was filled or the upper safety limit of 0.5 mL/kg body weight EVOH was reached. 36 treatment sessions were performed.	Pre-Post	Adverse events	A major adverse event occurred in 1 patient, and 2 patients experienced minor adverse events without consequences (adverse events in 14.3 % of patients, 8.3 % per session). All adverse events occurred in superficially located AVMs. The major adverse event was EVOH extrusion 4 weeks after embolization with a small fistula to the skin, which healed over a period of 7 weeks using conservative measures. The 2 patients with minor adverse events had skin necrosis, which healed completely without surgical intervention. One of them experienced prolonged pain, which resolved after treatment using analgesics.
Conway et al. 2020	Retrospective cohort study	Serious	n = 14 (11) patients with Parkes-Weber-Syndrome (50 % male), mean age 19.9 years (range 4.7 – 68.8 years), lower extremity affected in	Transcatheter embolization: Thirty-two arterial embolization procedures were performed in total. n-Butyl cyanoacrylate (nBCA) adhesive was used in 22 (69%), microspheres in 8 (25%),	Pre-Post	Complications	There were no cases of non-target embolization. There were no peri-procedural complications. Two of 3 patients with complex wounds required major amputations for gangrene, including one above-knee and one below-knee amputation at 128 months and 66 months after the index procedure respectively.

			12 patients, upper extremity affected in 2 patients, 3 (21%) patients were found to have diffuse arteriovenous communication with no discrete AVM nidus and thus did not undergo intervention	and a combination of coils and adhesive in 2 (6%) cases.			
Dawkins et al. 2022	Retrospective single-center study	Serious	n = 16 patients (median age 27.5 years, range 3–77 years; 9 female, 56%) with AVMs of the head and neck	The majority of patients (n = 11, 69.0%) were managed with embolization (NBCA/Onyx/coil/combination) as the sole modality of treatment, with an average of 1.5 embolizations per patient (range 1–3). Surgical resection was performed as the sole treatment in 1 patient (6.2%). The remaining 4 patients (25%) underwent a combination of embolization (average 1.75 embolizations/patient, range 1–3) and single-session surgical resection of lesions causing cosmetic scalp deformity and visual impairment due to palpebral deformity.	Embolization vs. embolization and/or surgical resection	Complications	There was no permanent morbidity or mortality related to surgical or endovascular treatment. The rate of endovascular complications was 4.3% due to an intraorbital hemorrhage after direct puncture transvenous embolization that required lateral canthotomy. There was no statistically significant difference in the rates of endovascular and surgical complications (4.3% vs 0.0%, p = 1.00).
De Beule et al. 2016	Retrospective single-center study	Serious	n = 22 patients (6 men) with a mean age of 37 years (range 2 – 76 years) with symptomatic	Embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer Onyx® (EV3, Irvine, CA, USA). If the completion angiography revealed opacification of some	Pre-Post	Complications	Minor post-procedural complications occurred in nine patients (41 %), consisting of local, self-limiting, post-embolic pain around the embolised area (n = 6); a small bulla (n = 2) and a small, self-limiting mucosal ulcer (n = 1). Major post-procedural complications were encountered in two patients (9 %) with

			peripheral AVM, head and neck region (n = 9; 41 %), lower extremity (n = 5; 23 %), upper extremity (n = 4; 18 %) and shoulder region (n = 4; 18 %)	small collaterals, judged unsuitable to be occluded with Onyx®, other adjunctive embolics were used to continue the embolisation procedure: mixture of ethiodized oil (Lipiodol, Guerbet, Roissy, France) and n-butyl-enbucrylate (Histo-acryl, B. Braun, Melsungen, Germany); polyvinyl alcohol microparticles (Contour 355 – 500 micron, Boston Scientific, Natick, MA, USA); Tris-acryl gelatin microspheres (Embosphere 300 – 500 micron, Merit Medical, South Jordan, UT, USA); microcoils (Microtornado, Cook Medical, Bjæverskov, Denmark) and absolute alcohol. A retrograde transvenous approach was not used to reach the nidus in any patient.			peripheral AVMs in the hand; both patients presented with an ischaemic skin ulcer near the site of embolisation due to AVM embolisation with concomitant occlusion of normal arterial branches originating from the feeding artery, with subsequently persisting pain symptoms and were ultimately treated with surgery: local excision of the skin ulcer (n = 1) and 2nd digit amputation related to persistent local skin infection and ulceration unresponsive to conservative therapy.
Delplanque et al. 2018	Retrospective single-center study	Serious	n = 22 patients with uterine AVMs (UAVM), median age (range) was 29.2 years (17-43)	Expectant management (EM), n = 9: Patients with no or few symptoms undergoing EM had a monthly clinical exam and ultrasounds, following the protocol in our institution. Uterine artery embolization (UAE), n = 13: embolic agents used were coils (tornado®), resorbable microparticles (Gelitapson®), or non-resorbable microspheres (embosphere®).	EM vs. UAE	Adverse events	In the six patients (66.7%) who had EM alone, one (16.6%) patient presented menorrhagia and one (16.6%) hot flushes. Of the patients treated with UAE, one patient (6.25%) had urinary irritation symptoms with spontaneous resolution, and another (6.25%) worsening of preexisting dysmenorrhea (6.25%).

Do et al. 2012	Case series	Serious	n = 12 patients (7 males) with AVM lesions confined to the pelvic cavity, location of the AVM was the pelvic wall in 11 (91.7%) patients and the uterus in one (8.3%) patient, mean age 38.1 ± 14.6 years (range, 23-70 years)	Combined endovascular and embolosclerotherapy treatment: Percutaneous (n = 4) or transvenous (n = 8) embolization of the enlarged draining vein with coils (Nester or stainless-steel coils (Cook), n = 10) or wire (0.035-inch conventional metal guide; M. I. Tech, Seoul, Korea, n = 1) or n-butyl cyanoacrylate histoacryl (n-butyl-2-cyanoacrylate [NBCA; B Braun, Tuttlingen, Germany], 14 mL of NBCA diluted in lipiodol in a ratio of 1-2). After embolization of the draining vein and confirmation of the slowing of the flow velocity to the AVM lesions, high-concentration ethanol (99.9 %) was injected through a transarterial superselective microcatheter, percutaneous puncture needle, or transvenous catheter to eradicate residual small AVM lesions.	Pre-Post	Complications	Early complications seen after ethanol injection included transient pulmonary artery hypertension and/or hemoglobinuria in 12 sessions (12/22, 54.5%) and five sessions (5/22, 22.7%), respectively. One major complication occurred (1/22 sessions, 4.5%, 1/12 patients, 8.3%) after embolosclerotherapy of focal bladder wall necrosis, resulting in gross hematuria and dysuria. This complication resolved 4 weeks later with conservative treatment without sequelae.
Do et al. 2010	Case series	Serious	22 patients (12 male, 10 female; eight children, 14 adults; age range, 1–64 years) with extremity AVMs involving the bone (4	Staged ethanol (99 %, total dose used was restricted to less than 1 mL/kg of body weight) embolotherapy at the nidus itself and not at the vascular feeder vessels; the goal was to embolize all or part of the nidus	Pre-Post	Complications	Ten of 22 patients (45%) had complications, but there was no procedure-related mortality. Thirteen complications (14%) occurred in 96 procedures. One patient (patient 9) had one major complication of longstanding complete sensory and motor nerve injury below the ankle right after the 11th session of ethanol embolotherapy. This complication was managed by application of ankle–foot orthosis to support the involved leg.

			patients had pure bone AVMs and 18 had mixed bone and soft-tissue AVMs). In 13 patients, ethanol embolotherapy was used as the primary treatment method. Five patients had undergone unsuccessful feeding artery embolization, three had undergone unsuccessful surgery, and one had undergone unsuccessful surgery and radiation therapy.	until the complete or partial resolution of clinical symptoms and signs was achieved. Transarterial or transvenous catheterization with a coaxial catheter and/or percutaneous direct puncture. Additional embolization of the nidus was performed with coil(s) (Nester; Cook, Bloomington, IN) via direct puncture or transvenous catheterization if needed.			Ten months later, the motor nerve injury had recovered completely and there was an approximate 80% recovery of sensory nerve. There were 12 minor complications in nine patients. These complications included six cases of skin necrosis, five transient nerve injuries, and one skin bulla. All cases of skin necrosis or bullae healed with wound dressing, and no skin grafts were needed.
Fayad et al. 2008	Case series	Serious	n = 40 patients with low flow vascular malformations who underwent percutaneous alcohol embolization treatment	Most of the subjects received a 100% concentration of ethanol (37 out of 40), and three out of 40 received a dilute 50% concentration of alcohol. The volume of ethanol utilized for treatment depended on the volume of the malformation, with a mean volume of 13.79 cc alcohol utilized (range 1–45.7 cc).	Pre-Post MR imaging findings	Skin burns following percutaneous alcohol embolization	Of the 40 subjects treated, 15% (six out of 40) experienced the complication of a skin burn following treatment with morbidity ranging from first-degree burns (five out of six) to third-degree burns requiring aggressive treatment (one out of six). Most of the subjects received a 100% concentration of ethanol (37 out of 40), and three out of 40 received a dilute 50% concentration of alcohol. The volume of ethanol utilized for treatment depended on the volume of the malformation, with a mean volume of 13.79 cc alcohol utilized (range 1–45.7 cc). Review of the medical charts indicated that two of the three subjects who received dilute ethanol received a 100% concentration of ethanol at a future treatment session. Analysis of the continuous variables revealed that skin length involvement was significantly associated with the occurrence of skin burns ($p=0.027$). There was no significant association between the occurrence of skin burns and age, alcohol volume utilized, alcohol concentration utilized, or size of the lesion.

							Analysis of the ordinal variables revealed a significant association between the occurrence of skin burns and absence of muscle involvement ($p=0.0198$), but there was no significant association with gender, location, whether the malformation was ill-defined or well-defined, whether a connecting vein to the deep venous system was present, whether there was bone cortex, marrow, tendon, or joint involvement and whether there was subcutaneous or skin involvement. A model was constructed with two independent variables that were shown through previous analysis to be significant at $p<0.05$ (skin length and muscle involvement). This model yielded a Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test with $p=0.69$, suggesting that the two MR imaging features (skin length and muscle involvement) may portend skin burns with 69% predictability and that features other than MR imaging findings are also predictors of skin burns.
Giurazza et al. 2021	Case series	Serious	n = 12 patients (7 males, 5 females) with high-flow AVMs or fistulas (2) localized in small bowel (1), colon (1), head face (5), forefoot (1), uterus (1) and thorax (3), mean age 42.16 years (range 6–81), for ten of them, it was the first embolization treatment; two patients had been previously treated with Onyx (Medtronic, USA) embolizations.	Transarterial embolization with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®), in case of multiple arterial feeders, authors attempted to catheterize all or the largest part of them. Based on the distance from the nidus or the point of fistula, the PHIL® concentrations were selected as follows: 35% in case the microcatheter was advanced into the nidus, 25% in case the microcatheter was distant from the nidus and 30% in intermediate cases.	Pre-Post	Complications, adverse events	According to the CIRSE classification system for complications, only one grade 1 occurred not related to the embolic agent (small groin hematoma in correspondence with the femoral access, self-limiting without additional treatment neither sequelae). The usual post-embolization symptom referred by patients was pain of the treated area, controllable with oral drugs at home and lasting less than 1 week, especially in those patients with superficial lesions. In two cases, patients 4 and 5, a small amount of PHIL® proximally refluxed in nontarget vessels without clinical effects; this happened with both 25% and 30% PHIL® concentrations and might have been caused by the thin caliper of the vessels treated despite the gentle injection provided.

Han et al. 2018	Case series	Serious	n = 15 patients (8 male) with scalp AVMs, mean age of 24 years (age range, 9–39 y), previous ligation of the feeding arteries (n = 2), partial surgical resection (n = 4), and embolization (n = 9) had been performed in 12 patients.	Ethanol embolization (direct angiography), for high-flow lesions with dominant outflow veins (DOVs), coils (detachable microcoils (0.018 inch, 24 mm, 68 cm) and Nester coils (0.018 inch, 10 mm, 14 cm)) were used before ethanol embolization via direct puncture and transvenous catheterization. The amount of ethanol used in a single session was restricted to < 1 mL/kg body weight, and the amount of ethanol used in a single injection was restricted to < 0.1 mL/kg body weight.	Pre-Post	Complications	No major complications were observed in this case series. Minor complications, including skin blisters and necrosis, occurred in 3 of 15 patients (20%) in 7 of 33 (21%) of the ethanol embolization procedures performed. Complications in all patients healed spontaneously after 4 weeks, with no remaining defects, such as focal permanent hair loss as a sequela of skin necrosis. Transient hemoglobinuria was observed in 9 of 15 patients (60%) in 18 of 33 (55%) ethanol embolization procedures. In all cases, hematuria resolved after 5–6 hours of intravenous fluid therapy with lactated Ringer solution. Focal swelling developed in 15 patients (100%) shortly after the procedure (33 procedures; 100%); the swelling diminished within 3 weeks.
Hua et al. 2018a	Retrospective cohort study	Serious	n = 35 patients (20 male and 15 female) with auricular AVMs, mean age 29.4 years (range, 10–59 years), 17 patients (48.6%) had undergone previous treatments (no application of ethanol): surgery (n = 7), sclerotherapy (n = 4), embolization (n = 3), laser (n = 2), surgery with embolization (n = 1), and cryotherapy (n = 1) or ligation of the proximal supplying arteries (n = 1). No response (n = 5) and	Ethanol embolization with direct puncture approach. The nidus was eradicated by bolus injection of ethanol with manual compression of the draining veins whenever possible with a total amount not exceeding 0.4 mL/kg. When the maximum tolerated dosage of 0.14 mL/kg during 10 minutes was met, a 5-minute waiting period was necessary. Usually, absolute ethanol was used; in cases of infiltrative lesions (infiltrative patterns of the nidus constituted by micro fistulas), which mainly involve the dermis and carry a high risk of skin necrosis, diluted ethanol (50%–75% ethanol:50%–25% contrast medium; Ultravist 300;	Pre-Post	Complications	A total of 13 minor complications and 2 major complications occurred in 12 patients during the 86 treatment sessions (12/35 [34.2%]; 15/86 [17.4%]). The most common minor complication was skin blistering (n = 9), followed by skin necrosis (n = 4; 13/86 [15.1%]). Soft tissue necrosis, a major complication, occurred in two (2/35 [5.7%]; 2/86 [2.3%]) patients, leading to permanent auricle defects. All the complications resolved spontaneously with wound dressings and did not require further surgical correction.

			deterioration of symptoms (n = 12) were reported by those patients.	Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) was chosen to achieve safer embolization.			
Hua et al. 2018b	Case series	Serious	n = 24 patients (15 male and 9 female) with a head and neck AVMs involving the branches of the facial nerve, lesions were located deeply into the superficial musculoaponeurotic system in proximity to the facial nerve branches, resulting in a high risk of nerve injury during the treatment procedure; type 1 (n = 7): ≤ 2 facial nerve branches involved ≤ 5 cm maximal diameter; type 2a (n = 8): ≥ 2 facial nerve branches involved >5 cm maximal diameter, the branches of facial nerve can be preserved; type 2b (n = 5): ≥ 2 facial nerve branches involved >5 cm maximal diameter, the branches of facial nerve can be	Type 1 patients were managed by ethanol embolization alone (n = 5), surgical excision (n = 1; Fig. 1), and ethanol embolization with adjunctive resection for cosmetic purpose (n = 1). All type 2 patients underwent total or subtotal resection. Postoperatively, 11 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 8 patients (type 2a, n = 3; type 2b, n = 5). 4 type 3 patients underwent subtotal resection of the AVMs lesion including the main area of the nidus, leaving the lesion adjacent to the facial nerve at mastoid process area spared first, then followed by ethanol embolization of the residual lesion at a later stage. Postoperatively, 9 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 3 patients. Embolization: absolute ethanol (95 %) via percutaneous route, it was the nidus itself, not the feeding vessels, that was embolized by ethanol	Pre-Post	Complications	Three flap infections occurred in 3 patients, 2 of them were healed by conservative treatment and only 1 needed an additional surgery. A total of 6 minor complications (skin bullae, n= 4; skin necrosis, n= 2) were observed in 4 (23.5%) of 17 patients during the 6 (16.2%) of 37 ethanol embolization sessions. There was no major complication.

			preserved, impossible to preserve the facial nerve branches during resection; type 3 (n = 4): mastoid segments of facial nerve and the facial nerve trunk involved	with manual compression when possible.			
Hwang et al. 2016	Case series	Serious	n = 11 patients with congenital renal AVMs (10 women and 1man; mean age, 50.8 y; age range, 38–74 y), Houdart classification: type I (n = 3), arteriovenous fistula with up to 3 arteries draining into single vein; type II (n = 1), multiple arterioles shunted into a single vein; type III (n = 7), multiple shunts between the arterioles and venules.	Embolization with ethanol (99 %) and/or coil: The treatment strategy was tailored for each angiographic type of renal AVM. An intraarterial approach was performed for type I and III AVMs, and an approach to the nidus via the transvenous route or direct puncture was attempted for type II AVMs. For type I AVMs, under fluoroscopic guidance, a microcatheter was placed into the fistulas, and the fistula were occluded with microcoils (MicroNester coil; Cook, Inc) that included Interlock-18 fibered interlock in detachable coils (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts). For type III AVMs, a microcatheter was placed as close as possible to the fistulas, and embolization was performed using ethanol with or without microcoils.	Pre-Post	Complications	After the procedures, 6 of 8 patients who were treated with ethanol injection had infarcted renal areas of 3.5%–30% (mean, 14.6%). All 6 patients complained of mild discomfort in the treated area, which was well controlled with oral analgesics. No renal infarction was evident in 1 patient who was treated with ethanol, 1 patient who was treated with coil and ethanol, and 3 patients who were treated with coils. Serum creatinine and blood urea nitrogen levels were within normal limits, and estimated glomerular filtration rate was acceptable before and after the treatment. There was no evidence of hypertension in any patient immediately after treatment or during the follow-up period.

				Maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.05mL/kg over 10 minutes. Ethanol was used in 5 patients with type III AVMs, coils with ethanol were used in 1 patient with a type II AVM and 2 patients with type III AVMs, and coils were used in 3 patients with type I AVMs.			
Hyun et al. 2013	Case series	Serious	n = 29 patients (7 males) with foot AVMs, mean age 31.3 years (range, 9-59 years), 8 patients had undergone surgical treatment, including excision, toe amputation, and ligation of superficial veins for varicosity, 5 patients had a history of embolotherapy. 2 patients underwent skin graft surgery after embolotherapy because of skin necrosis. Radiation therapy and laser ablation were also reported in 2 patients.	Ethanol embolization: For AVMs with less than three feeders or multiple feeders and multiple draining, veins were transarterially (n = 6) approached first. On the other hand, AVMs having tortuous feeders or multiple feeders and one dominant draining vein, were approached via direct puncture (n = 11). Direct puncture and transarterial combined was used in n = 12. The total amount of ethanol was determined according to the patient's weight (less than 1.0 mL/kg), and the maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.1 mL/kg over 10 minutes. When the blood velocity of the draining vein was so fast that there was not enough contact time between ethanol and the nidus or blood vessel, we first embolized the draining vein with microcoils Micronester coils; Cook,	Pre-Post	Complications	Minor complications occurred in 52% (15/29). These included skin bullae (28%; 8/29 patients), skin necrosis (35%; 10/29 patients), skin color change (2/29 patients), transient sensory loss (2/29 patients), transient nerve palsy (1/29 patients), and superficial or deep vein thrombosis (2/29 patients). Major complications occurred in 24% (7/29). Surgical treatment was required in two patients with skin necrosis. One of them underwent below-knee amputation because of intractable pain, not skin necrosis itself. Another patient underwent escalectomy and split-thickness skin graft, and the skin necrosis finally abated. One patient with toe gangrene fully recovered with the conservative treatment of daily dressing. In one female patient, at the age of 59, pulmonary artery hypertension, arrhythmia, and hypokalemia developed after transarterial injection of 25 mL of ethanol. Embolotherapy was stopped, and cardioversion was needed to resuscitate her. Another, 38-year-old female patient showed ST segment depression on electrocardiogram (ECG) during ethanol embolotherapy (a total of 28 mL). Her ECG abnormality normalized with no specific treatment. Distal embolization of the thrombus to the toe artery (1/29 patients) improved with administration of urokinase and nitroglycerin. One patient had permanent sensory loss. During a total of 61 embolization sessions, 18 minor complications were reported (17/61; 28%), and the average incidence was 0.6 per session. Five major complications took place (6/61; 10%), with an average incidence per session of 0.17. There were no mortalities. Transient pulmonary hypertension

				Bloomington, Ind). Absolute (99%) ethanol was used in most of the cases. For superficially located AVMs, diluted (50%-80%) ethanol was used.			occurred in nine patients who required an intensive care unit stay overnight. They had recovered with no complications.
Jia et al. 2017	Case series	Serious	12 patients with 12 rAVMs (5 women and 7 men; mean age, 53.3 years; age range, 38-65 years)	Embolization with gelatin-sponge particles (GSP), polyvinyl alcohol (PVA), n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA; TRUFILL; Codman Neuro, Raynham, MA, USA), Onyx (Onyx 18; COVIDIEN, Irvine, CA, USA), or coils. Single embolic material NBCA, Onyx, coils, and PVA were used in 3 (25%), 1 (8.3%), 1 (8.3%), and 1 (8.3%) procedures, respectively. Various combinations of embolic materials, including coils and particles (PVA or GSP), coils and NBCA, and coils and ethanol, were used in 5 (41.7%), 2 (16.7%), 1 (8.3%), and 1 (8.3%) procedure, respectively. The NBCA was diluted to a concentration of 25% with iodized oil (Lipiodol; Andre Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France). The size of GSP or PVA particles ranged from 300 to 700 μ m.	Pre-Post	Complications, infarcted renal areas	In the 12 patients, the infarcted renal areas ranged from 0.0% to 40.4% (mean, 20.3%). Renal infarction was not evident in a patient (no. 1) with renal AVF (single feeding artery and coil embolization). In the patients with numerous fine feeding arteries arising from different segmental arteries, the infarcted renal area was increased compared to the others. In all patients, no significant difference in serum creatinine levels was observed before and after treatment. Four patients (no. 8, 10, 11, and 12) complained of mild discomfort in the flank of the affected side, which disappeared within 3 days.
Kim, R. et al. 2021	Retrospective single-center study	Serious	n = 36 patients (18 females) with bone AVMs affecting the extremities, mean	Embolization depending on AVM type. Direct puncture: ethanol (< 1 mL/kg body weight), or mixture of NBCA	Pre-Post	Complications	Of the 36 patients, 12 (33 %) had developed complications; however, no procedure-related mortality occurred. Of the 178 procedures, 20 resulted in a complication (11 %). All the complications were related to the ethanol injection. One patient

			age 25 years (range, 1-64 years), 19 patients had pure bone AVMs, 17 had mixed bone and soft tissue (MBS) AVMs, median clinical follow-up 39 months (range 1- 174)	(Histoacryl; B. Braun Surgical SA, Rubi, Spain) and iodized oil (Lipiodol; Guerbet, France) 1:1 or 1:2; transvenous: ethanol, NBCA or coils (NesterM Cook Medical, Bloomington, Ind), combination of coils and ethanol; transarterial: ethanol. During the 178 embolotherapy procedures (range, 1-18; mean, 5), ethanol was used as the main or an additional embolic agent in all but one patient. In the case of a relatively large type II or III bone AVM, ethanol injection alone was not enough. For these cases, coils were inserted first, and then ethanol was injected.			had one major complication, with longstanding complete sensory and motor nerve injury below the ankle immediately after the 11 th session of ethanol embolotherapy but had fully recovered within 1 year. Nineteen minor complications occurred in 11 patients. These complications included seven cases of skin necrosis and five cases of skin bulla. The use of a wound dressing healed all cases of skin necrosis and bullae, and no further invasive treatment such as a skin graft was needed. Seven cases of transient nerve injury occurred that had resolved spontaneously with conservative treatment within 2 months.
Ko et al. 2019	Retrospective cohort study	Serious	n = 79 patients (48 men, 31 women; mean age, 34 y; age range, 5–74 y) with 84 pure type II AVMs in the body and extremities, lesion locations were in the lower extremity (n = 34), pelvis (n = 22), upper extremity (n = 13), trunk (n = 11), and kidney (n = 4). Type II AVM was defined as multiple arterioles that shunt into a dominant draining vein. Type	Coil embolization followed by ethanol embolization: Blood flow velocity in the venous segment of the AVM was reduced with the use of coils, followed by ethanol embolotherapy of the residual fistulae. The treatment strategy differed according to the subtype of type II AVMs. For type IIa AVMs with shunts between multiple arterioles and the focal segment of the draining vein, the focal venous segment of the draining vein of the AVM was approached by direct puncture (18- or 21-gauge disposable	Pre-Post, AVM type	Complications	Among a total of 189 treatment sessions, there were 19 (10%) minor and 6 (3%) major complications. In the treatment of the total of 84 lesions, 22 patients (26%) experienced a minor or major complication. Seventeen patients experienced 19 minor complications, and 6 patients experienced 6 major complications. The complication rate was not significantly different among the subtypes of type II AVMs ($P > .05$). There was no mortality related to ethanol embolotherapy of type II AVMs. Major complications included compartment syndrome resulting in skin graft and nerve palsy, acute pancreatitis, arm amputation because of life-threatening infection, massive hematuria, and lymphedema.

			Ila AVM (n = 39; 46 %) indicated multiple arterioles shunting to the focal segment of the single draining vein. Type IIb AVM (n = 25; 30 %) indicated multiple arterioles shunting to the venous sac with multiple draining veins. Type IIc AVM (n = 20; 24 %) indicated multiple arterioles shunting along the long segment of the draining vein.	modified needle; Cook, Bloomington, Indiana), or a transvenous approach (with a 4–5-F catheter) and the focal venous segment was embolized with coils (stainless steel embolization coils, Nester coils, or MicroNester coils [Cook] or Interlock Fibered IDC occlusion system [Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts]) or a core-removed guide wire (both ends of the wire were cut and the core was removed; 0.035-inch conventional metal guide; M.I. Tech, Seoul, Korea). After embolization, high-concentration ethanol was injected through a transarterial superselective microcatheter, percutaneous puncture needle, or transvenous catheter to eradicate the residual AVM lesion (ie, shunts located at the wall of the focal venous segment). For type IIb AVMs with multiple shunts between multiple arterioles and the venous sac, the venous sac was punctured and embolized with coils or core-removed guide wires, and then ethanol was injected through the needle or transarterial superselective microcatheter. When the venous sac was small (< 1 cm in			

				diameter), the ethanol injection was enough to occlude the AVM. For type IIc AVMs with shunts between multiple arterioles and the long segment of the draining vein, the long segment of the draining vein was occluded with coils or core-removed guide wires by the transvenous approach or direct puncture. Between the insertions of multiple coils, ethanol was injected into the vein to occlude the shunts at the venous wall. The total amount of ethanol in a single session was limited to 1 mL/kg (6), and the total amount of ethanol used ranged from 0 to 74 mL (mean, 23.3 mL $\pm$ 16.6)			
Konas et al. 2009	Case series	Serious	n = 5 (3 male and 2 female) patients between 9.7 and 34.6 years of age (mean, 22.3 y) with vascular malformation of the head and neck regions	All patients were evaluated with preoperative angiography, and selective embolizations of the soft tissue vascular lesions were done in the same session. Dilution of the embolic agent cyanoacrylate (n-butyl-2-cyanoacrylate [NBCA]) was determined according to the flow pattern of the vascular lesion. Surgery (curettage of the embolized lesions) was postponed for at least 7 to 10 days after the	Pre-Post	Complications	There were no complications related to either the preoperative angiography or embolization procedure. None of the patients complained of facial nerve paralysis. One patient had limited skin necrosis for the lesion after curettage, which was healed with secondary intention.

				embolization procedure. By that time, preoperative high-resolution (cutting slice thickness, 1 mm) 3D CT scan of the patients was obtained. High-resolution 3D CT scan of the patients was repeated in the postoperative period. Raw data obtained from the preoperative and postoperative CT scans were processed with a Mimics 9.22 Software (Materialise's Interactive Medical Image Control System). Volume and surface area of the injected sclerosing agent were assessed preoperatively and postoperatively.			
Le Fourn et al. 2015	Case series	Serious	n = 31 patients (15 males) with at least one superficial AVM (i.e., AVM of the skin and soft tissue) of the extremities (upper or lower limb) or head and neck, mean age 28.5 ± 15 years (range 1-74 years). 18 patients (58.1%) could be contacted by telephone to evaluate satisfaction, evolution and complications. Among the 32 AVMs, 13 were on the upper	Embolization. The embolic agents used included glues, Onyx (ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAC), Ev 3 Inc., Irvine, UK), Aetoxisclerol (lauromacrogol) (Kreussler Pharma, Wiesbaden, Germany), particles (collagen sponges, microspheres) or absolute ethanol. Glues used were cyanoacrylates (N-butyl cyanoacrylates (NBCA)): Glubran (Aspide Médical, La Talaudière, France) or Histoacryl (B. Braun Medical, Melsungen, Germany). Glues were mixed in a variable ratio with iodized oil (Lipiodol:	Pre-Post	Complications	For the 18 questioned patients, 42 procedures of embolization had been performed, among which 23 were followed by at least one complication (several complications could be observed for each procedure); 29 minor complications were reported (69.0%), 14 moderate (33.3%) and 4 major (9.5%). Minor complications included pain (n = 18), local edema (n = 5), local resolutive ischemia (n = 3), minor bleeding in the puncture site (n = 2), and one case of acute urine retention after general anesthesia. Moderate complications included major pain requiring medical advice (n = 8), sensitive neurological defects - hypoesthesia or dysesthesia that was regressive - (n = 4), 1 case of inflammatory nodule after percutaneous embolization of a nidus of the ear and 1 case of catheter rupture complicated by intra-arterial migration. Major complications included osteitis in a 14-year-old patient after a percutaneous life-saving embolization for massive hemorrhage after a dental avulsion on an AVM of the skin, and upper maxilla and ischemic complications in 3 other cases: unilateral non-regressive amaurosis, unilateral non-regressive decrease of visual acuity, and cutaneous necrosis. The amaurosis

			limbs (40.6%), 11 on the head and neck (34.4%), and 8 on the lower limbs (25.0%). According to the Schobinger classification, 20 were stage II (62.5%), 9 stage III (28.1%) and 3 stage IV (9.4%).	Laboratoire Guerbet, Roissy, France) to modify their polymerization and to make them radiopaque. The main catheter access was transarterial.			occured after trans-ophthalmic artery embolization of an evolving, palpebral and intraorbital AVM. The withdrawal of the catheter induced tension of the ophthalmic artery, which led to vasospasm of the central retinal artery. A decrease in visual acuity was noted after embolization of a frontotemporalAVMfed by a middle meningeal artery; the embolic agent had probably migrated via an anastomosis.
Lee et al. 2019	Case series	Serious	n = 8 patients (5 women and 3 men; mean age, 57 years; age range, 41–69 years) with type II renal AVMs. One patient had a previous history of renal AVM embolization with polyvinyl alcohol particles at another hospital and already had a renal parenchymal infarction in more than a third of the involved kidney.	Venous sac embolization with variable-sized micro (Nester; Cook Medical) and/or micro-detachable coils (Interlock; Boston Scientific, Natick, Massachusetts or Concerto; Medtronic, Minneapolis, Minnesota). If there was residual flow after transvenous coil embolization, transarterial ethanol injection was performed using absolute (99%) ethanol (n = 1). The maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.1 mL/kg over 10 minutes.	Pre-Post	Renal infarction Complications	After the procedures, 7 of 8 patients (88%) had follow-up contrast-enhanced CT (mean follow-up duration, 135 days [range, 12–379 days]). Of these, 6 patients showed no parenchymal infarction, and less than 10% of renal parenchymal infarction was confirmed in 1 patient. One patient (12%) had no follow-up CT, but angiography after the procedure showed no parenchymal perfusion defect. There was no coil migration during the procedure or follow-up CT. No complication was observed after the procedure or during follow-up.
Li, X. Y. et al. 2023	Case series	Serious	n = 32 patients (21 women and 11 men, with a mean age of 23.7 years [age range of 5–54 years]) with chest wall AVMs, the majority of patients (20 out of 32) had	Ethanol Embolization: the transarterial approach was used to perform embolization of AVMs when possible. For the presence of AVMs with the dominant outflow vein (DOV), confirmed by angiography, DOV was first	Pre-Post	Complications	A total of 13 minor complications occurred in 6 (18.8%) of the 32 patients, which completely disappeared between 5 hours and 4 weeks. A patient developed multiple complications. Superficial skin blisters occurred in 4 patients, and necrosis occurred in 1 patient, which healed after 4 weeks of conservative dressing only. One patient with hemothorax related to chest wall AVM puncture 5 days after embolization further developed dyspnea

			already undergone the previous interventions without benefit; Cho classification: + types II + IIIb (37.5%; 12/32), II (25.0%; 8/32), IIIa (12.5%; 4/32), IIIb (18.8%; 6/32) IIIa + IIIb (6.2%; 2/32)	embolized using coils of varying sizes. After endovascular access to the lesions under the guidance of a venogram, the DOV was punctured percutaneously. A detachable coil (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was first fixed into the dilated venous sac through the microcatheter before the fibered coils were introduced (Cook, Inc). After a decrease of flow in the nidus by coil occlusion of outflow veins, ethanol (absolute or diluted) was injected into the lesion and draining vein, but not the proximal blood supply artery or the interstitial tissue. 4 (12.5%) patients underwent 9 transarterial procedures (6.6%), 11 (34.4%) patients underwent 37 percutaneous direct punctures (27.0%), and 17 (53.1%) patients underwent 83 combinations of transarterial catheterization and percutaneous direct punctures (66.4%).			after exertion; however, it disappeared after 2 weeks of conservative treatment. Transient hemoglobinuria occurred in 5 (15.6%) patients, which disappeared 5 to 6 hours after continuous intravenous infusion of lactated Ringer solution. No patient developed ethanol-induced dysfunction of the liver and kidneys (increase in creatinine and urea levels of blood). Meanwhile, 2 of 5 patients developed transient pulmonary artery hypertension and systemic hypotension after percutaneous direct puncture injection of total amount of 40 mL ethanol. For these patients, embolotherapy was stopped. After initiating blood pressure management, the patients recovered fully. Further treatment was performed using a lower dose of ethanol because the adverse event resulted from ethanol toxicity. None of the patients died or developed severe complications.
Li, X. et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 patients (6 females) with high-flow AVMs of the hand with dominant outflow vein (DOV; multiple	Coil-assisted ethanol embolization: an 18-G needle (Cook, Bloomington, Indiana) was used to percutaneously puncture the DOV. A 2.2-F microcatheter (Asahi, Seto, Japan) was introduced into the	Pre-Post	Coil migration, complications	In all patients, no deployment problems or migration occurred. No immediate complications related to the procedures involved in the DOV occlusion occurred in any patient. No major complications occurred. All patients exhibited blistering over the lesions immediately after treatment that recovered spontaneously in 1 week. One patient (8.3%) experienced superficial skin necrosis over the AVM lesions that

			arteriolar components of the nidus shunted into a dilated venous component of the nidus, identified as a part of a large outflow vein on an angiogram), mean age 35 years (range, 12–63 years), 50% (6 of 12) had undergone previous treatments that had no effect or aggravated their symptoms, classification by Yakes et al. was type IIa in 2 patients (16.7%), type IIb in 6 patients (50.0%), and type IIIa in 4 patients (33.3%).	dilated venous sac through the needle. Three-dimensional (3D) detachable coils (EV3, Irvine, California) were inserted into the sac. Nester coils (Cook) were released at the distal side of detachable coils by using the same approach to make a compact obliteration of the DOV. Ethanol embolization through a percutaneous puncture into the nidus by using 21-G butterfly needles was performed after the occlusion of the DOV. A medical latex tourniquet was applied as a compression measure to the distal part of the finger to prevent the flow of ethanol to the fingertip.			healed spontaneously after 4 weeks with no remaining tissue defect. Transient hemoglobinuria occurred in 9 (75.0%) of the 12 patients in 12 (52.2%) of the 23 procedures and disappeared approximately 5 to 6 hours after continuous intravenous infusion of Ringer's lactate. Focal swelling located over the AVM lesions developed in 12 patients (100%) shortly after the procedure (23 procedures [100%]), and the swelling diminished within 3 weeks. No patients complained of abnormal feelings or dysfunction associated with the coils.
Meila et al. 2016	Case series	Serious	n = 14 patients with high-flow head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs), 3 patients (21.4%) had previously been treated by laser therapy and surgical excision preceding endovascular treatment had been performed in 3 other patients (21.4%), 3	All patients received different endovascular (preferably transarterial) embolization techniques. The tip of the microcatheter was placed superselectively in the AVM nidus or as close as possible to it and the whole AVM nidus was cast with both the inflow and outflow zones (the distal part of the feeding artery/arteries and the proximal part of the draining vein). Embolization was performed using various	Pre-Post	Complications	Three of 14 patients had complications directly related to the endovascular treatment in a total of 86 endovascular sessions (3.4%). One child with an AVM of the cheek developed an anaphylactic shock with circulatory collapse after percutaneous injection of polidocanol without further sequelae. This complication could immediately be managed by the anesthesiologist due to central venous access and meticulous arterial pressure monitoring. One patient with an AVM of the ear suffered from disorders of wound healing after direct percutaneous puncture and embolization with Onyx 20. These disorders in wound healing may have been due to an infection after direct percutaneous puncture of the ear and were directly related to the treatment strategy, regardless of the liquid embolic agent used. Another possible explanation is an excessive

			patients received both laser therapy and surgical treatment.	liquid ((Ethibloc, Onyx) or mechanical embolic materials (NXT and/or Axiom Detachable Coils (ev3 Endovascular), bare coils and fibered coils alone or in combination). If the AVM could not be reached by the microcatheter due to small and tortuous feeding arteries and in cases where an intranidal or safe prenidial position of the microcatheter tip could not be achieved, direct percutaneous puncture with injection of liquid embolic agents (Ethibloc, Onyx and occasionally polidocanol) was performed.			inflammatory reaction caused by dimethyl sulfoxide (DMSO) solvent and/or by Onyx 20. However, we encountered disorders in wound healing in only one of 86 interventional procedures. In this particular case, we avoided further direct percutaneous punctures and embolizations with Onyx and sent the patient to surgery. Another patient developed a post-interventional minor neurological deficit with persistent restricted facial expression after transarterial and percutaneous embolization of a scalp AVM.
Murata et al. 2013	Case series	Serious	n = 12 patients of symptomatic renal AVM (three men, nine women; mean age, 56 years), 10 had cirroid AVMs, eight of which were found to be high-flow lesions, the remaining two patients had aneurismal AVM.	Transcatheter arterial embolization (TAE). Super-selective embolization was performed using the coaxial catheter system. From April 2001 to Jun 2003, gelatin sponge particles or platinum microcoils, including detachable coils (n = 3), were routinely used. From July 2003 to March 2006, absolute ethanol (emulsion of absolute ethanol and iodized oil (Lipiodol Ultra-Fluid, 2:1); n = 2) had been primarily used, and since April 2006 NBCA (mixed with lipiodol 1:3; n = 2) began to be used. Combination of NBCA and coils was used in 3, combination of gelatin sponge particles and	Pre-Post, embolic agent	Complications	Major complications, including post-embolization symptom and renal dysfunction, were not observed in any of the 12 patients. Serum creatinine and BUN levels were within normal ranges before, 1–2 days after, and 6 months after embolization in all patients; eGFR values were also acceptable. However, a comparison of the eGFR values before and after embolization demonstrated that the eGFR values in the patients treated with coils alone were significantly better than those treated with other agents (p = 0.031, repeated ANOVA). Otherwise, there were no significant differences in the outcomes of patients who underwent embolization with the materials mentioned above.

				coils in one, and a combination of absolute ethanol and coils in one.			
Nassiri et al. 2013	Case series	Serious	n = 12 with congenital renal arteriovenous fistulas (CRAVFs) (four men; mean age, 54 years [range, 29-71 years]), AVF fed by a single, enlarged arterial branch shunting into an aneurismal draining vein	Transarterial embolization of the feeding artery and the fistula was performed using proximal occluding devices (fibered coils (both macro- and microcoils), detachable balloons (no longer available in the U.S.), or Amplatzer plugs (AGA Medical, Golden Valley, Minn)). n-butylcyanoacrylate (n-BCA, in a 1:1 solution with radiopaque ethiodized oil) was used occasionally to form an instantaneous, voluminous cast once injected into the ionic medium of blood. This cast was formed around a previously deployed proximal occluding device (giant framing coils or plugs). In situations where the extremely high-flow shunt precluded safe deployment of plugs or coils, transarterial flow control techniques were utilized. Coils alone were used in five, coils and n-BCA were used in three, detachable balloons were used in two, and Amplatzer plugs (AGA Medical) were used in two patients.	Pre-Post	Complications Parenchymal loss Death during follow-up	Complications included postembolization syndrome (consisting of low 1 grade fever [maximum temperature of 101 °F] and transient, self-limited, postprocedural flank discomfort) in nine patients. There was no incidence of AKI or worsening hypertension perioperatively or during follow-up. There were no other episodes of nontarget embolization or late device migration. Estimated parenchymal loss limited to <25% occurred in five patients. There was one death at 8-year follow-up from intercurrent coronary disease in a patient without high-output state.

Park, H.S. et al. 2011	Case series	Serious	n = 31 patients with hand AVMs (16 women, 15 men, age range, 5-51 years; mean age, 27 years), 5 patients had residual or recurrent symptoms or signs after previous unsuccessful treatment with NBCA and ethanol in 2, amputation of necrotic fingers in 2, and partial surgical removal of AVM in 1 patient, extent of involvement: fingers in 14 patients (group I), fingers and parts of the palm in 9 patients (group II), and part of the palm in 8 patients (group III)	Staged ethanol embolotherapy using the intraarterial or direct puncture method, absolute ethanol was used in most cases; 50% to 80% ethanol mixed with a nonionic contrast media (Xenetix 300; Guerbet, Cedex, France) was used in some AVMs. The patients underwent 86 sessions of embolotherapy (mean, 2.8; range, 1-11), which included 37 sessions using direct puncture, 34 using the transarterial method, and 15 using both. There was 1 case with a large arteriovenous shunt using additional coils (Nester, Cook, Bloomington, Ind) for embolization of a dilated draining vein through a direct puncture route.	Pre-Post, involvement of fingers (groups)	Complications	Complications occurred in 19 patients (61%) without procedure-related mortality. All complications were minor and transient, except for 2 patients who underwent amputation of necrotic fingers. These complications completely disappeared after 1 to 8 months (average, 3.4 months) follow-up. Almost all patients had transient swelling and pain that lasted no longer than 2 weeks and they were not counted as complications. Group I: Nine patients (64%) had one or more minor complications; necrosis in 6 patients (43%), transient motor or sensory nerve injury in 4 patients (29%), and joint stiffness or contracture in 3 patients (21%). These complications completely disappeared after 2 to 6 months (average, 3.8 months) follow-up. Group II: Seven patients had one or more complications (78%), necrosis in 5 patients (56%), joint stiffness in 3 patients (33%), venous thrombosis in 1 patient (11%), and bleeding from the necrotic wound in 1 patient (11%). Group III: Complications occurred in 3 patients (38%); all were necrosis, which healed completely in 2 patients. The rate of complications was relatively higher in AVMs involving finger (64% in group I; 78% in group II) than in those without involvement of fingers (38% in group III); however, the difference was not significant ($p = .2854$).
Park, K. B. et al. 2019	Case series	Serious	n = 306 patients (135 male and 171 female patients) with congenital body and extremity AVMs, ages ranged from 1 to 74 years (mean, 30.8 years), n = 75 (24.5%) had undergone previous	Endovascular treatment: Type I (Cho classification) AVM was treated by an intra-arterial coil embolization with or without ethanol (dehydrated alcohol injection 99.5%; Daihan Pharmaceuticals, Seoul, Korea, max. dose 0.8 mL/kg). Type II AVMs were treated using ethanol or coil (Nester embolization coil; Cook	Time of treatment (groups),	Complications	The overall complication rate was 22.8% (209 complications/913 treatments). Group 1 showed a 23.2% complication rate (104 complications/449 treatments) and group 2 showed a complication rate of 22.6% (105 complications/464 treatments), which was not a statistically significant difference ($P = .18$). The minor complication rate was 20.1% (90 complications/449 sessions of treatment) in group 1 and 18.5% (86 complications/464 sessions of treatment) in group 2. The major complication rate was 3.1% (14 complications/449 sessions of treatment) in group 1 and 4.1% (19 complications/464 sessions of treatment) in group 2.

			surgical or incomplete endovascular treatment, 16 (5.2 %) had surgery including artery ligation, amputation, and previous attempt of surgical removal, and 59 (19.3%) had undergone incomplete embolization; patients were divided into groups depending on time of treatment: group 1 (1996 – 2006), n = 107, and group 2 (2007 – 2017), n = 199	Medical, Bloomington, Ind), MReye embolization coil (Cook Medical), and Interlock-35 or Interlock-18 Fibered IDC Occlusion System (Boston Scientific, Marlborough, Mass) through direct puncture of the nidus or the early draining vein. Type IIIA AVMs could be treated only with an intra-arterial approach. However, treatment was limited because of skin damage. Type IIIB AVMs were treated by various combinations of intra-arterial, direct puncture, and transvenous approaches. In the first decade, 94% of treatments used absolute ethanol, but this decreased to 83.4% in the last decade. The use of diluted ethanol only or mixed use of absolute and diluted ethanol increased in group 2. The use of coil also increased from 16% in group 1 to 38% in group 2.	degree of ethanol dilution, access technique, AVM type	Skin necrosis was the most common complication, with 48 of 449 treatments (10.7%) in group 1 and 56 of 464 treatments (12.1%) in group 2. Bullae formation was the second most common complication, with 30 of 449 treatments (6.7%) in group 1 and 13 of 464 treatments in group 2 (2.8%). Nerve injury was reported in 13 of 449 treatments (2.9%) in group 1 and 20 of 464 treatments (4.3%) in group 2. Acute kidney injury and rhabdomyolysis patients were treated with hemodialysis and completely recovered. Patients with acute pancreatitis and pulmonary embolism improved with conservative treatment. Surgical repair was performed for bladder perforation. However, one patient with compartment syndrome developed permanent nerve palsy below the knee. Finger contracture and renal cortical infarction also left sequelae that could not be restored. One patient showed dysrhythmia and systemic hypotension during the procedure, and the treatment was abandoned. Univariate analysis for the potential risk factors of complications of AVM treatment showed that the degree of ethanol dilution had a statistically significant influence on the development of complications. The complication risk was the highest with use of absolute ethanol, followed by diluted ethanol and mixed use (P = .007). Total injection volume of ethanol was not a significant risk of complication (P = .77). The access technique was also related to the complication rate. A combined intra-arterial and transvenous approach showed the highest risk of complication development, followed by intra-arterial, combined intra-arterial and direct puncture, and direct puncture only (P = .02). Angiographic types of AVMs also had a significant influence on the development of complications (P = .0003). Multivariate analysis showed that the highest complication rate occurred in the intraarterial access technique (P = .007), followed by combined intra-arterial and transvenous (odds ratio [OR], 0.84; 95% CI, 0.22-3.24; P = .80), combined intra-arterial and direct puncture (OR, 0.49; 95% CI, 0.28-0.85; P = .01), and direct puncture only (OR, 0.48; 95% CI, 0.31-0.74; P = .0009). Degree of ethanol dilution also showed the same results as in univariate

							analysis, with absolute ethanol showing the highest risk of complication. Use of glue (OR, 2.6; 95% CI, 0.89-7.6; P = .08) did not show a significant correlation with the development of complications. Type IIIA and type IIIB AVMs showed a higher complication rate compared with type II AVMs (OR, 0.475; 95% CI, 0.26-0.85; P = .013).
Park, K. B. et al. 2012	Case series	Serious	n = 176 patients (103 females) with AVMs in the extremities or trunk, mean age 29.4 years (range, 1 – 70 years), n = 123 patients (70%) had no previous treatment for AVMs, and 53 patients (30%) had undergone previous embolization (n = 15), surgery (n = 26), embolization and surgery (n = 11), and laser treatment (n = 1)	Embolization: The embolization materials used were ethanol alone in 116 patients (66%), ethanol with glue (Histoacryl; B.Braun, Tuttlingen, Germany) in five patients (3%), ethanol with coils (stainless-steel embolization coils, Nester coils, or MicroNester coils [Cook], or Interlock Fibered IDC occlusion system [Boston Scientific, Natick, Massachusetts]) in 39 patients (22%), and ethanol with coils and glue in three patients (2%). Coil-only and glue-only embolizations were performed in one patient each. Combined use of ethanol and other embolic materials was performed during the same treatment session. Eleven patients (6%) underwent embolization for AVMs followed by radical resection of the embolized AVM nidus. The access for treatment was intraarterial in 34 patients (19%), direct puncture in 40 patients (23%), combined intraarterial and direct	Pre-Post	Complications	The overall complication rate was 45% (79 of 176 patients). Minor complications occurred in 35% of patients (62 of 176 patients). Ten patients had skin blisters and reddish discoloration. Thirty-six patients had isolated skin necrosis that healed spontaneously with conservative dressing. Skin necrosis with transient nerve palsy was observed in four patients, and isolated transient nerve palsy occurred in eight patients. Two patients had a symptomatic deep vein thrombosis after sclerotherapy that resolved during follow-up ultrasonography without further management. Two patients had stiffness in finger joints that recovered with exercise. Seventeen major complications developed in 17 of 176 patients (10%). Skin necrosis required skin grafts in two patients and escharectomy in three patients. Three patients underwent a scheduled amputation for tissue necrosis after sclerotherapy. One patient had skin and tissue necrosis after sclerotherapy that led to amputation. Three patients underwent thrombolysis for distal arterial embolization after sclerotherapy and showed a complete recovery. Permanent nerve injury occurred in one patient. One patient had a surgical coil removed as a result of extrusion through the skin, and one patient had a coil mass infection that led to bacterial endocarditis. One patient had acute pancreatitis from ethanol use immediate after sclerotherapy and recovered completely with conservative management for 2 weeks. One patient with acute renal failure as a result of rhabdomyolysis after sclerotherapy had a prolonged hospital stay for 22 day but also recovered completely without specific treatment.

				puncture in 83 patients (47%), and transvenous approach with intraarterial and/or direct puncture in 19 patients (11%).			
Park, U. J. et al. 2012	Case series	Serious	n = 64 patients (29 males) with hand AVMs of the extratruncal form, median age 31.5 years (range, 0.3 – 75 years), 37 cases of infiltrating AVMs and 27 cases of limited AVMs, 46 cases involved the subcutaneous layer with or without the involvement of the muscle or bone layer, and 18 cases involved the deeper layers beneath the subcutaneous layer.	Embolo/sclerotherapy with ethanol was performed in 41 patients (64%).	Pre-Post Extended vs. focal AVMs Depth of AVM	Complications	A total of 24 hands developed complications during the embolo/sclerotherapy. Skin necrosis occurred in 17 patients who were treated with embolo/sclerotherapy; 14 of these cases (82.4%) were small areas of skin necrosis and they healed with conservative treatment. However, one patient had autoamputation owing to necrosis of the finger and two patients underwent amputation surgery owing to gangrene. Seven neuropathic complications developed after embolo/sclerotherapy, but all of these cases were transient. Skin necrosis complications after embolo/sclerotherapy were more common for the diffusely extended AVMs involving the fingers and hand than for the focal AVMs involving either the hand or fingers (P = 0.011). It may be inherent to these AVM cases that the depth of the AVM lesions is related to skin necrosis. Therefore, AVM lesions involving the subcutaneous layer had a greater risk of skin necrosis than did the AVM lesions that did not involve the subcutaneous layer (P = 0.021).
Qu et al. 2021	Case series	Serious	n = 15 patients (6 men) with labial AVMs (Schöbinger stage > 1), mean age 33 ± 14 years (range, 20-58 years), no patient had bony involvement, four patients had undergone previous treatments that failed	Ethanol sclerotherapy (n = 8) or embolization plus sclerotherapy (n = 7). Multiple low-dose injections (max. 0.1 mL/kg) were used. The ethanol dose did not exceed 1.0 mL/kg per sclerotherapy session. For superficial cases, ethanol was diluted with saline to 50 %. In patients with lesions >5 cm in diameter or deep lesions, embolization with flow occlusion techniques such as	Pre-Post	Complications	Fourteen complications occurred in 13 patients during the 23 procedures. Of the 13 patients, 12 had transient complications, including postprocedural swelling, skin blistering, and mild bleeding.

				polyvinyl alcohol (PVA, particle size, 200-300 µm) or coil embolization (Cook) and PVA were used to arrests the flow.			
Schmidt et al. 2022a	Case series	Serious	n = 28 (14 males and 14 females, median age was 24 years (range, 0.5–77 years) with AVM of the face	Embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance, mostly using ethylene–vinyl alcohol copolymer (EVOH)-based liquid agents Onyx 18, 20, 34 (Medtronic, USA; numbers indicating viscosity in centipoise) and Squid 12, 18, 34 (Balt Germany GmbH, Germany; numbers indicating viscosity in centipoise). Further embolic agents include precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL) (Microvention Inc., USA; number indicating concentration in weight/weight) and gelified ethanol (1A Medical AG, Switzerland). The choice of different embolic agents was based on personal preference. The procedures (n = 50) were mostly conducted using the plug-and-push technique via the transarterial route (45/50, 90.0%) [12] including 4/50 cases (8.0%) with additionally percutaneous access. Besides this, percutaneous only as well as combined transvenous and	Pre-Post-Comparison	Complications	Peri- and post-procedural complications were observed following 12/50 procedures (24.0%, CIRSE grade 1–4). In total, the major complication rate ([CIRSE grade 2) was 9/50 (18.0%),

				percutaneous approach was used in 4/50 (8.0%) and 1/50 (2.0%) treatments.			
Schmidt et al. 2022b	Case series	Serious	n = 15 with AVMs of the hand (5 males and 10 females, with a mean age of 32.7 years ($\pm$ 19.4 years))	image-guided embolization. The embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance using EVOH-based liquid embolic agents Onyx-18 (Onyx®, Medtronic) as well as Squid-18 and Squid-12 (Squid®, Emboflu, Balt). The choice of different embolic agents was based on personal preference of the operator.	Pre-Post-Comparison	Complications	Peri- and postprocedural complications occurred in 8.5% and 31.5%, respectively, including 17.1% major complications, in 1 case requiring a previously unplanned resection. No significant difference between the embolic agent volume injected and complication rates was found ($P=$.372).
Sheng et al. 2017	Case series	Serious	n = 16 patients with congenital renal AVMs (nine male, seven female; median age, 47 years; IQR: 35-62.5 years)	Transarterial embolization (TAE): Microcatheters were used in 13 of the 21 TAEs (61.9%). A wide variety of embolic agents were used either individually or in combination, including coils in 12 patients (57.1%), gelatin sponges in seven (33.3%), NBCA in three (14.3%), Embospheres in one (4.8%), absolute ethanol in one (4.8%), and Onyx in one (4.8%). A combination of coils and gelatin sponges was employed in three procedures (14.3%), while a combination of coils and NBCA was used in one case (4.8%). Liquid embolic agents (i.e., absolute ethanol, NBCA, and Onyx) were used in	Pre-Post	Complications	Of the seven patients with partial obliterations, TAE was terminated before completion in four, because of intractable pain developing during embolisation (three cases) and concern about contrast medium overload (one case). There were 14 (66.7%) instances of post-embolisation syndrome (PES: fever and flank pain, i.e., minor complications). Two major complications (9.5%) were recorded; one instance of pulmonary embolism and one of renal vein thrombosis. The pulmonary embolism was caused by coil displacement during TAE in a patient with an aneurysmal CRAVM. The patient did not develop any associated symptoms and no further intervention or management was required. Complete thrombosis of the main renal vein occurred in another patient who underwent TAE using absolute ethanol. Fortunately, the collateral venous drainage was rich and the thrombosis resolved spontaneously after conservative observation.

				five procedures (23.8%).			
Su et al. 2022a	Case series	Serious	n = 76 patients (36 men) with lip AVMs, mean age 24.6 years $\pm$ 15.7 years (range, 2 – 66 years), 42 patients underwent prior treatment and experienced worsening symptoms after various procedures	Ethanol embolization: transarterial (n = 18 procedures) or direct puncture (n = 35 procedure) or both combined (n = 120 procedures). In n = 4 patients with dominant outflow veins (DOV) the draining veins were embolized using 3-dimensional mechanically detachable coils (EV3 Neurovascular) and fibered microcoils (Cook Medical), followed by ethanol embolization. The Ethanol was administered in boluses of 0.2-1.0 mL via transarterial approach and 0.1 ml/kg of body weight via direct puncture approach. In patients with diffuse and infiltrating AVMs, 50 % ethanol diluted with nonionic contrast medium, otherwise 100 % ethanol was used.	Pre-Post	Complications	No procedure-related deaths occurred. 32 (18.5 %) minor complications occurred: 16 (9.2 %) cases of bullae, 8 (4.6 %) cases of transient hemoglobinuria, 3 (1.7 %) cases of skin necrosis, and 5 (2.9 %) cases of transient sensory loss. No renal impairment developed in the follow-up period of 31 months. One major complication occurred in a patient who experienced major improvement in cosmetic deformity but suffered lip necrosis, which required surgical repair.
Su et al. 2022b	Case series	Serious	n = 10 patients (4 men) with maxillary AVMs, mean age 18.1 years (range, 10 – 36 years)	Transvenous embolization with coils (n = 9 detachable coils, n = 143 pushable coils) with or without ethanol embolization	Pre-Post	Complications	No coil deployment problems or migration occurred in any of the patients. Tooth loosening and coil exposure occurred in 7 patients (70 %), but they later healed after local debridement with limited bleeding. There were procedure related mortalities or major complications.
Su et al. 2015	Case series	Serious	n = 66 patients (28 males) with extracranial AVMs in the head and neck,	Embolization (transcatheter or direct puncture) with absolute ethanol (99.7 %). For the 96 sessions, the mean volume of	Pre-Post	Adverse events	The post-operative recovery in all the patients was uneventful. There was no significant bleeding. After the procedure, patients exhibited focal swelling in the area of the AVMs, which was resolved within 1-2 weeks. No patient experienced ethanol

			66 patients had infiltrating-diffuse extracranial AVMs of type III in the head and neck, mean age 26.8 years (age range 16-46 years), 8 patients had undergone previous partial resection or n-Butyl cyanoacrylate embolization at other hospitals before	ethanol used was 13.6 mL and ranged from 2 mL to 25 mL for a single embolization session.		Complications	induced side effects on the liver and kidneys (measured by appropriate lab tests). Hemoglobinuria occurred in five of the 66 patients for a total of 16 out of 96 sessions, which disappeared at 5-6 hours after continuous intravenous infusion; no patient showed elevation in creatinine or urea levels. There was no procedure related mortality. Sixteen of the 66 patients had minor complications classified as B using the SIR (Society of Interventional Radiology) classification. Minor complications included skin blistering or superficial skin necrosis. Skin blisters, superficial skin necrosis, and pyogenic granulomas from puncture points were healed with wound dressing, and skin grafting was not required. One case with AVMs in the chin had ethanol backflow to the distal part of the facial artery causing superficial skin necrosis of the buccal area and an obvious but acceptable scar.
Thiex et al. 2011	Case series	Serious	n = 22 patients (9 females) with fast-flow extracranial vascular lesions of the head and neck: cervicofacial AVM (n = 18), traumatic fistula (n = 3), and vessel laceration (n = 1), there were 9 females (mean age, 21.2 years; median, 15 years; range, 6–43 years) and 13 males (mean age, 28.0 years; median, 26 years; range, 11–65 years)	Embolization with Onyx (ethylene-vinyl alcohol copolymer, dissolved in DMSO and mixed with micronized tantalum powder to provide fluoroscopic visualization; ev3, Irvine, California) delivered transarterially in 67/71 and percutaneously in 4/71 procedures, using the “plug and push” technique. Once an adequate plug was formed, Onyx 18 was substituted for Onyx 34 and injected in a controlled fashion to form a lavalike mass, which followed the path of least resistance into the nidal compartments.	Pre-Post	Complications	Embolization was clinically well-tolerated by all patients, without evidence of systemic toxicity. Transient local swelling, tenderness, or numbness following Onyx embolization of facial AVMs were encountered following 7 procedures in 5 patients. Recurrent massive epistaxis occurred in 1 patient with a very extensive nasal, maxillary, and orbital AVM immediately after embolization, prompting rapid reintubation and re-embolization. Recurrent mild epistaxis after staged embolization was encountered in 4 patients and spotting from the gums, in 1 patient, albeit with markedly reduced frequency and volume and a marked decrement in severity of pain. There were no cases of stretched, sheared, or retained catheters or fragments. There were no vessel dissections or ruptures. There were no cases of skin discoloration discernible on clinical examination and none reported by a patient or family member. During treatment of 1 patient with an extensive left nasal/cheek/periorbital AVM and recurrent episodes of epistaxis, there was stretching of a coil that had been deployed at the site of a fistulous component of the lesion, in preparation for injection of Onyx. The coil fractured in the main feeder, the infraorbital branch of the left internal maxillary artery, and made

							further embolization via this route, including injection of Onyx, impossible.
Van der Linden et al. 2012	Case series	Serious	n = 5 (three male, two female; age range, 10–80 years) with high-flow Peripheral Arteriovenous Malformations	Retrograde transvenous ethanol embolization. For retrograde embolization, the draining vein was blocked using an occlusion balloon (patients 1, 2, and 5), a pressure tourniquet (patient 3) or manual compression (patient 4). 96% ethanol was instilled through the inflated balloon catheter (or through the additionally placed introducer sheath), which was left in place for 5–10 min to increase contact time for a tentatively better result	Pre-Post-Comparison	Complications	Three patients developed four transient complications after the retrograde ethanol embolization procedure. In the days after the treatment, patient 2 developed severe necrosis of the lower lip, which healed completely over the course of several weeks with conservative treatment only and with only minor scarring. The treatment of patient 4 was complicated by cardiovascular collapse, which required a 2-day stay in the intensive care unit and assisted ventilation. After the procedure, this patient also developed local necrosis of the skin, together with focal baldness of the skull. During recovery, patient 5 developed pneumonia, which resulted in a prolonged (2-week) hospital stay; this complication was attributed to the embolization procedure. The patient made an otherwise uneventful recovery
Vogelzang et al. 2014	Case series	Serious	n = 46 patients (28 female, 18 male) with vascular malformations (31 venous malformations, 15 arteriovenous malformations [AVMs]) throughout the body (nine upper extremity, 31 lower extremity, and six truncal)	Embolization with sterile dehydrated ethanol 99% (Akorn, LakeForest, Illinois). Direct puncture was almost always used for venous malformations except when outflow vein embolization with coils was necessary. For AVMs, the lesions were studied with transcatheter angiography and the nidus was catheterized with micro-catheters or conventional angiographic catheters 4 or 5F in diameter. For some AVMs, direct puncture and embolization of the nidus was used if the nidus could not be	Pre-Post	Complications	Local pain and swelling of varying degrees, along with skin redness were not considered to be complications. The overall complication rate was 24% (11 of 46 patients) and were classified according to Society of Interventional Radiology criteria. Minor complications occurred in six patients (13%): five patients with venous malformations had skin ulceration, which healed gradually with routine wound care; and one patient had persistent skin discoloration over the site of a treated superficial AVM. Major complications were seen in five individuals (11%) and consisted of single cases of permanent ulnar neuropathy (forearm venous malformation), amputation of a digit in a patient with a hand AVM, calf compartment syndrome requiring fasciotomy (intramuscular calf AVM), skin ulceration necessitating escharectomy (venous malformation), and severe gluteal pain and sciatic neuropathy that resolved after 4 weeks in a patient with a pelvic venous malformation. Our major complication rate for AVMs was 13.3%; that for venous malformations was 9.7%. These correspond to per-

				accessed as a result of small or tortuous feeding arteries. For type 1 and type 2 AVMs, direct puncture or transvenous catheterization and coil/ethanol embolization of the venous outflow was used.			treatment rates of 3.9% and 5.4%, respectively. Minor complication rates were 6.7% for AVMs and 16.1% for venous malformations, for per-treatment rates of 2% and 9.8%, respectively.
Wang et al. 2014	Case series	Serious	n = 9 (4 males, 5 females, mean age 36.7 years (age range 22-60)) with auricular AVM with an dominant outflow vein	EDC occlusion before ethanol injection. After EDC occlusion of DOV, the flow in the lesion was decreased, and ethanol embolization was begun. Once the routes of endovascular access to the lesions were identified, a microcatheter (Cordis Endovascular, Miami Lakes, FL, USA) was introduced into the nidus coaxially. Ethanol was manually injected after several arteriograms were performed to determine an appropriate volume and rate of ethanol injection on the basis of the exact flow characteristics of the AVMs. The total amount of absolute ethanol used per session was less than 1 mL/kg body weight	Pre-Post comparison	Minor and major complications	There were no major complications with these procedures. All patients had blistering immediately after treatment, which recovered spontaneously in 1 week. One patient (patient 4; 11.1%) experienced superficial skin necrosis that healed spontaneously after 4 weeks, without remaining tissue defect. Transient hemoglobinuria occurred in six (66.7%) of the nine patients in a total 9 (32.1%) of 28 procedures and disappeared approximately 5-6 hours after continuous infusion of Ringer's lactate intravenously.
Wang et al. 2017	Case series	Serious	n = 18 (12 males and 6 females, mean age 20.9 years (range 10-35 years) with symptomatic AVMs of the mandible	In all 18 patients, venous outflow embolisation with ethanol and coils was used as the primary treatment technique. A microcatheter was inserted into the lesion via a direct percutaneous puncture	Pre-Post comparison	Minor and major complications	Minor complication occurred in five of the 18 patients. There were no major complications.

				needle. Electrolytically detachable coils and 0.018 mm coils were super-selectively placed to decrease the flow and volume of the arteriovenous fistulas via a microcatheter. Absolute ethanol was injected to obliterate the fistulas. The amount of ethanol used ranged from 5 to 50 mL (mean 25.7 mL) in a single session.			
Wen et al. 2022	Case series	Serious	n = 19 (nine women; 10 men; mean age, 29 years; age range, 18–47 years) with Schobinger stage IV head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs)	The remarkably dilated dominant drainage vein (RDDOV) was identified on the angiogram and color Doppler ultrasonography. After the confirmation of the slow flow in the AVM lesions, ethanol and coil embolotherapy was initiated through a transarterial or percutaneous puncture needle. In most cases, absolute ethanol (99.7%) was used, but superficially located AVMs were embolized with diluted (50%) ethanol with contrast medium. The use of ethanol was limited to 1 ml/kg as the total amount and 0.1 ml/kg body weight as the maximum single-injection volume. After the injection of ethanol, the next injection was performed for 5–10 min to evaluate shunt closure and changes in flow dynamics.	Pre-Post Comparison	Minor and major complications	The minor complications were encountered and recovered by the self. No major complications occurred. Two patients developed the suture-associated infection, which was controlled by the topical antibiotics of erythromycin eye ointment. Transient hemoglobinuria disappeared around 5–6 h later in 17 observed patients with the treatment of continuous infusion of lactated Ringer solution intravenously. Renal impairment associated with hemoglobinuria was not present during the hospital stay. A total of five patients experienced blistering, which recovered spontaneously in 1 week. Two patients experienced transient nerve injuries of facial numbness that recovered spontaneously after 4 weeks.

Wohlge muth et al. 2015	Case series	Serious	n = 11 (8 female; mean age 31.4 years) symptomatic patients with peripheral AVM	transvenous embolization using Onyx. After angiographic confirmation of the proper position of the access, the dominant outflow vein was slowly embolized with Onyx-18 (94 % DMSO, 6 % ethylene vinyl alcohol copolymer).	Pre-Post- Comparison	Complicati ons	Only one minor complication (mild postinterventional pain and swelling; nominal analgetic treatment) occurred.
Yang et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 (5 males, 7 females, mean age, 27.5 years; 30 range, 3-54 years) with extremity intraosseous AVMs	6 of 12 patients had previously undergone embolisation. The mechanical detachable coils and undetachable coils were used first followed by the injection of absolute ethanol used as a sclerosant agent via a direct puncture approach.	Pre-Post .Comparison	Minor and major complicati ons	Haemoglobinuria occurred in 8 of the 12 patients (17 of 27 procedures) and disappeared 6h after continuous infusion of sodium bicarbonate and Ringer's lactate intravenously; no patients showed elevated creatinine or urea levels. There was no procedure-related mortality, 1 patient experienced one minor complication of transient motor nerve injury. Half a month later, the function of the injured motor nerve had recovered completely. In addition, there were one skin bulla without skin necrosis. The bullae healed with wound dressing, and no skin grafts were needed. No amputation of the extremity occurred.
Zhang et al. 2013	Case series	Serious	n = 6 (5 female and 1male, patient age ranged from 27 to 62 years with a mean age of 47 ± 14.4 years) with congenital AVM	Transarterial embolization (TAE) was performed with steel coils in 2 patients and n-butyl-2- cyanoacrylate (NBCA) in 4 patients	Pre-Post	Adverse events	no serious adverse effects were observed in any of the patients;. Both blood urea nitrogen and creatinine before and after embolism were within the normal range. None of the patients complained about hematuria at the end of the follow-up period. Mild ipsilateral flank pain occurred occasionally after exertion in 3 patients but without the need for medical attention.
Zheng et al. 2019	Case series	Serious	n = 52 (28 male, 24 female, average age of the patients was 28.8 years (range, 3-61 years) with lingual AVM	Ethanol embolization. The optimal access to the nidus of the AVM was by direct puncture, transarterial catheterization, transvenous catheterization, and a combination of these routes. Pure ethanol was manually injected into the nidus of the AVMs. The total volume of ethanol injected in a single	Pre-Post- Comparison	Minor and major complicati ons	Procedure-related mortality was not noted. In 25 (48%) of the patients, 83 complications occurred in 78 procedures (46%). Airway constriction resulting from tracheostomy occurred in one patient (2%) in one procedure (1%), the only major complication in this study that was treated with tracheoplasty. Two patients (4%) in two procedures (1%) had necrosis of the tongue, which healed with wound dressing. Two patients (4%) in two procedures (1%) had infection of the tongue, which recovered with antibiotic administration. Hemorrhage of the puncture point occurred in one patient (2%) in one procedure (1%), and hemostasis was achieved by continuous pressure. Transient

				embolization session was no more than 1 mL per kilogram of body weight.			hemoglobinuria, observed in 24 (46%) patients in 75 procedures (44%), was treated with continuous infusion of lactated Ringer solution intravenously and disappeared around 5 to 6 hours later. Renal impairment resulting from hemoglobinuria was not noted during the hospital stay. Postoperative irritability was observed in one patient (2%) in one procedure (1%), which was considered the phenomenon of drunkenness and relieved in 6 hours. Coil migration to lung resulting in embolization of a small branch of pulmonary artery occurred in one patient (2%) in one procedure (1%). The patient had no symptoms or signs of lung injury with normal pulmonary function, and the location of the coil was not changed on chest computed tomography at follow-up of 79 months.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Arat, A. et al. Embolization of high-flow craniofacial vascular malformations with onyx. AJNR Am J Neuroradiol. 28. 1409-14. 2007
- Bae, S. et al. Ethanol embolotherapy of pelvic arteriovenous malformations: an initial experience. Korean J Radiol. 9. 148-54. 2008
- Bhandari, P. S. et al. Management strategy for facial arteriovenous malformations. Indian J Plast Surg. 41. 183-9. 2008
- Bissacco, D. et al. Endovascular approach for arteriovenous limb malformations: a single center experience. Int Angiol. 40. 165-169. 2021
- Bouwman, F. C. M. et al. Treatment Outcomes of Embolization for Peripheral Arteriovenous Malformations. J Vasc Interv Radiol. 31. 1801-1809. 2020
- Brill, R. M. et al. Safety and Effectiveness of Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer Embolization of Peripheral High-Flow Arteriovenous Malformations: Results of a Prospective Study. J Vasc Interv Radiol. 32. 1644-1653.e1. 2021
- Conway, A. M. et al. Embolization Techniques for Arteriovenous Malformations in Parkes-Weber Syndrome. Ann Vasc Surg. 69. 224-231. 2020
- Dawkins, D. et al. Head and neck arteriovenous malformations: University of Tennessee experience, 2012-2022. Neurosurg Focus. 53. E17. 2022
- De Beule, T. et al. Transarterial embolization of peripheral arteriovenous malformations with ethylenevinyl alcohol copolymer - feasibility, technical outcomes, and clinical outcomes. Vasa. 45. 497-504. 2016
- Delplanque, S. et al. Fertility, Pregnancy, and Clinical Outcomes after Uterine Arteriovenous Malformation Management. J Minim Invasive Gynecol. 26. 153-161. 2019

- Do, Y. S. et al. Endovascular treatment combined with embolosclectomy for pelvic arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 55. 465-71. 2012
- Do, Y. S. et al. Extremity arteriovenous malformations involving the bone: therapeutic outcomes of ethanol embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 21. 807-16. 2010
- Fayad, L. M. et al. Venous malformations: MR imaging features that predict skin burns after percutaneous alcohol embolization procedures. *Skeletal Radiol.* 37. 895-901. 2008
- Giurazza, F. et al. Embolization of peripheral arteriovenous malformations and fistulas with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®). *Radiol Med.* 126. 474-483. 2021
- Han, Y. et al. Absolute Ethanol Embolization Combined with Surgical Resection of Scalp Arteriovenous Malformations: Interim Results. *J Vasc Interv Radiol.* 29. 312-319. 2018
- Hua, C. et al. Treatment of Head and Neck Arteriovenous Malformations Involving the Facial Nerve: A Tailored Algorithm. *Ann Plast Surg.* 81. S44-s53. 2018
- Hua, C. et al. Midterm and long-term results of ethanol embolization of auricular arteriovenous malformations as first-line therapy. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 6. 626-635. 2018
- Hwang, J. H. et al. Embolization of Congenital Renal Arteriovenous Malformations Using Ethanol and Coil Depending on Angiographic Types. *J Vasc Interv Radiol.* 28. 64-70. 2017
- Hyun, D. et al. Ethanol embolotherapy of foot arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 58. 1619-26. 2013
- Jia, Z. Y. 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.* 52. 46-51. 2018
- Kim, R. et al. Therapeutic outcomes of embolotherapy of extremity bone intraosseous arteriovenous malformation with ethanol, coils, and n-butyl cyanoacrylate. *J Vasc Surg.* 73. 2090-2097.e5. 2021
- Ko, S. E. et al. Subclassification and Treatment Results of Ethanol Embolotherapy of Type II Arteriovenous Malformations of the Extremity and Body. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 1443-1451. 2019
- Konas, E. et al. Volumetric assessment of results of treatment of vascular malformations of the head and neck regions treated with a minimally invasive surgical technique after embolization procedure. *J Craniofac Surg.* 20. 402-5. 2009
- Le Fourn, É 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.* 25. 52-6. 2015
- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of Transvenous Embolization of Type II Renal Arteriovenous Malformations with Coils. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 807-812. 2019
- Li, X. Y. et al. Ethanol Embolization of Chest Wall Arteriovenous Malformations: Four-Year Findings. *J Endovasc Ther.* . 15266028221149908. 2023
- Li, X. et al. Embolotherapy for High-Flow Arteriovenous Malformations in the Hands Using Absolute Ethanol with Coil-Assisted Dominant Outflow Vein Occlusion. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 813-821. 2019
- Meila, D. et al. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. *J Neurointerv Surg.* 9. 860-866. 2017
- Murata, S. et al. Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. *Acta Radiol.* 55. 71-7. 2014
- Nassiri, N. et al. Transarterial treatment of congenital renal arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* 58. 1310-5. 2013
- Park, H. S. et al. Ethanol embolotherapy of hand arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 53. 725-31. 2011
- Park, K. B. et al. Endovascular treatment results and risk factors for complications of body and extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 69. 1207-1218. 2019
- Park, K. B. et al. Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings. *J Vasc Interv Radiol.* 23. 1478-86. 2012
- Park, U. J. et al. Treatment of arteriovenous malformations involving the hand. *Ann Vasc Surg.* 26. 643-8. 2012
- Qu, Z. Y. et al. Efficiency and safety of ethanol sclerotherapy for labial arteriovenous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 10. 713-720.e1. 2022
- Schmidt, V. F. et al. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 45. 992-1000. 2022
- Schmidt, V. F. et al. Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *Diagn Interv Radiol.* 28. 486-494. 2022
- Sheng, T. W. et al. Transarterial embolisation for congenital renal arteriovenous malformations improves clinical condition even with partial obliteration. *Clin Radiol.* 72. 1053-1059. 2017

- Su, L. X. et al. Absolute Ethanol Embolization of Lip Arteriovenous Malformations: Observational Results from 10 Years of Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 33. 42-48.e4. 2022
- Su, L. et al. Embolization for Arteriovenous Malformations in the Maxilla With Coils and Ethanol. *J Oral Maxillofac Surg.* 80. 1841-1851. 2022
- Su, L. et al. Absolute Ethanol Embolization of Infiltrating-diffuse Extracranial Arteriovenous Malformations in the Head and Neck. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 50. 114-21. 2015
- Sugawara, S. et al. Phase II Trial of Transarterial Embolization Using an n-Butyl-2-Cyanoacrylate/Lipiodol Mixture (JIVROSG-0802). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 42. 534-541. 2019
- Thiex, R. et al. Safety and clinical efficacy of Onyx for embolization of extracranial head and neck vascular anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 32. 1082-6. 2011
- van der Linden, E. et al. Retrograde transvenous ethanol embolization of high-flow peripheral arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 35. 820-5. 2012
- Vogelzang, R. L. et al. Ethanol embolotherapy of vascular malformations: clinical outcomes at a single center. *J Vasc Interv Radiol.* 25. 206-13; quiz 214. 2014
- Wang, D. et al. Ethanol embolotherapy of high-flow auricular arteriovenous malformations with electrolytically detachable coil-assisted dominant outflow vein occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 48. 576-84. 2014
- Wang, D. et al. Absolute Ethanol Embolisation of Mandibular Arteriovenous Malformations Following Direct Percutaneous Puncture and Release of Coils via a Microcatheter. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 53. 862-869. 2017
- Wen, M. Z. et al. Management of high-output cardiac failure caused by head and neck AVMs: Percutaneous suture-assisted ethanol and coil embolotherapy. *Front Cardiovasc Med.* 9. 949558. 2022
- Wohlgemuth, W. A. et al. The retrograde transvenous push-through method: a novel treatment of peripheral arteriovenous malformations with dominant venous outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 38. 623-31. 2015
- Yang, X. T. et al. Intraosseous Arteriovenous Malformations in the Extremities Managed with Coils and Absolute Ethanol Treatment. *Ann Vasc Surg.* 65. 152-159. 2020
- Zhang, B. et al. The role of transarterial embolization in the management of hematuria secondary to congenital renal arteriovenous malformations. *Urol Int.* 91. 285-90. 2013
- Zheng, L. et al. Ethanol embolization of lingual arteriovenous malformations: Positive experience in 52 patients during 11 years. *J Vasc Surg.* 72. 651-657.e4. 2020

Foot notes:

* Since most of the included studies were observational studies and case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ The phase II study by Sugawara et al. 2019 has a high bias risk due to lack of randomization and blinding. All other included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series) or studies without acknowledgment of confounding factors, we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Gesundheitsökonomische Aspekte (Hospitalisierungsrate / Länge des stationären Aufenthalts, Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit)

Zu dem Outcome **Gesundheitsökonomische Aspekte** liegen die retrospektiven Observationsstudien sowie Fallserien von Giurazza et al. 2021, Konas et al. 2009, Li et al. 2019, Schmidt et al. 2022a sowie Wang et al. 2014 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome in der Mehrheit aus Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die in den Studien berichtete Länge des stationären Aufenthalts zwischen 24 Stunden bis fünf Tage variiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 6* entnommen werden.

- **Giurazza et al. 2021** beschreibt 12 Patienten mit peripheren AVM oder arteriovenösen Fisteln, die mit einer PHIL (precipitating hydrophobic injectable liquid) Embolisation behandelt wurden. Die Patienten wurden 24-48 Stunden nach der Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen.
- **Konas et al. 2009** untersucht 5 Patienten mit vaskulären Malformationen des Kopfes und Nackens, die mit NBCA-Embolisation behandelt wurden. Die Patienten wurden ein bis drei Tage nach der Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen.
- **Li et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit AVM der Hand, die mit Coil-Embolisation und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Die Dauer der Krankenhausaufenthalte variierte von 3 bis 5 Tagen (Durchschnitt: 3,9 Tage).
- **Schmidt et al. 2022a** untersucht 28 Patienten mit AVM des Gesichts, die mit Ethylene– vinyl alcohol copolymer-Embolisation behandelt wurden. Die Patienten wurden drei bis fünf Tage nach der Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen.

- **Wang et al. 2014** untersucht 9 Patienten mit aurikulären AVM, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Patienten wurden drei bis fünf Tage nach der Behandlung aus dem Krankenhaus entlassen (Durchschnitt 3,7 Tage).
- In der Literatursuche wurden – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich mangelnder Präzision und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Gesundheitsökonomische Aspekte als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊕

Tabelle 6: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit“

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Giurazza et al. 2021	Case series	Serious	n = 12 patients (7 males, 5 females) with high-flow AVMs or fistulas (2) localized in small bowel (1), colon (1), head face (5), forefoot (1), uterus (1) and thorax (3), mean age 42.16 years (range 6–81), for ten of them, it was the first embolization treatment; two	Transarterial embolization with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®), in case of multiple arterial feeders, authors attempted to catheterize all or the largest part of them. Based on the distance from the nidus or the point of fistula, the PHIL® concentrations were selected as follows: 35% in case the microcatheter was advanced into the nidus, 25% in case the microcatheter was	-	Duration of hospital stay	Patients’ hospital recovery lasted 24–48 h.

			patients had been previously treated with Onyx (Medtronic, USA) embolizations.	distant from the nidus and 30% in intermediate cases.			
Konas et al. 2009	Case series	Serious	n = 5 (3 male and 2 female) patients between 9.7 and 34.6 years of age (mean, 22.3 y) with vascular malformation of the head and neck regions	All patients were evaluated with preoperative angiography, and selective embolizations of the soft tissue vascular lesions were done in the same session. Dilution of the embolic agent cyanoacrylate (n-butyl-2-cyanoacrylate [NBCA]) was determined according to the flow pattern of the vascular lesion. Surgery (curettage of the embolized lesions) was postponed for at least 7 to 10 days after the embolization procedure. By that time, preoperative high-resolution (cutting slice thickness, 1 mm) 3D CT scan of the patients was obtained. High-resolution 3D CT scan of the patients was repeated in the postoperative period. Raw data obtained from the preoperative and postoperative CT scans were processed with a Mimics 9.22 Software (Materialise's Interactive Medical Image Control System). Volume and surface area of the injected sclerosing agent were	-	Duration of hospital stay	The patients were discharged 1 to 3 days after the procedure.

				assessed preoperatively and postoperatively.			
Li, X. et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 patients (6 females) with high-flow AVMs of the hand with dominant outflow vein (DOV; multiple arteriolar components of the nidus shunted into a dilated venous component of the nidus, identified as a part of a large outflow vein on an angiogram), mean age 35 years (range, 12–63 years), 50% (6 of 12) had undergone previous treatments that had no effect or aggravated their symptoms, classification by Yakes et al. was type IIa in 2 patients (16.7%), type IIb in 6 patients (50.0%), and type IIIa in 4 patients (33.3%).	Coil-assisted ethanol embolization: an 18-G needle (Cook, Bloomington, Indiana) was used to percutaneously puncture the DOV. A 2.2-F microcatheter (Asahi, Seto, Japan) was introduced into the dilated venous sac through the needle. Three-dimensional (3D) detachable coils (EV3, Irvine, California) were inserted into the sac. Nester coils (Cook) were released at the distal side of detachable coils by using the same approach to make a compact obliteration of the DOV. Ethanol embolization through a percutaneous puncture into the nidus by using 21-G butterfly needles was performed after the occlusion of the DOV. A medical latex tourniquet was applied as a compression measure to the distal part of the finger to prevent the flow of ethanol to the fingertip.	-	Duration of hospital stay	The duration of the hospital stays ranged from 3 to 5 days (mean: 3.9 days)
Schmidt et al. 2022a	Case series	Serious	n = 28 (14 males and 14 females, median age was 24 years (range, 0.5–77 years) with AVM of the face	Embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance, mostly using ethylene–vinyl alcohol	-	Duration of hospital stay	Patients were discharged at day 3–5 following the procedure, with low molecular weight heparin for 7 days.

				copolymer (EVOH)-based liquid agents Onyx 18, 20, 34 (Medtronic, USA; numbers indicating viscosity in centipoise) and Squid 12, 18, 34 (Balt Germany GmbH, Germany; numbers indicating viscosity in centipoise). Further embolic agents include precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL) (Microvention Inc., USA; number indicating concentration in weight/weight) and gelified ethanol (1A Medical AG, Switzerland). The choice of different embolic agents was based on personal preference. The procedures (n = 50) were mostly conducted using the plug-and-push technique via the transarterial route (45/50, 90.0%) [12] including 4/50 cases (8.0%) with additionally percutaneous access. Besides this, percutaneous only as well as combined transvenous and percutaneous approach was used in 4/50 (8.0%) and 1/50 (2.0%) treatments.			
Wang et al. 2014	Case series	Serious	n = 9 (4 males, 5 females, mean age 36.7 years (age range 22-60)) with auricular AVM with an	EDC occlusion before ethanol injection. After EDC occlusion of DOV, the flow in the lesion was decreased, and ethanol embolization was begun. Once the routes of endovascular	-	Duration of hospital stay	The hospital stays were from 3 to 5 days (mean, 3.7 days)

			dominant outflow vein	access to the lesions were identified, a microcatheter (Cordis Endovascular, Miami Lakes, FL, USA) was introduced into the nidus coaxially. Ethanol was manually injected after several arteriograms were performed to determine an appropriate volume and rate of ethanol injection on the basis of the exact flow characteristics of the AVMsThe total amount of absolute ethanol used per session was less than 1 mL/kg body weight			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Gesundheitsökonomische Aspekte	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Giurazza, F. et al. Embolization of peripheral arteriovenous malformations and fistulas with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®). Radiol Med. 126. 474-483. 2021
- Konas, E. et al. Volumetric assessment of results of treatment of vascular malformations of the head and neck regions treated with a minimally invasive surgical technique after embolization procedure. J Craniofac Surg. 20. 402-5. 2009
- Li, X. et al. Embolotherapy for High-Flow Arteriovenous Malformations in the Hands Using Absolute Ethanol with Coil-Assisted Dominant Outflow Vein Occlusion. J Vasc Interv Radiol. 30. 813-821. 2019
- Schmidt, V. F. et al. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. Cardiovasc Intervent Radiol. 45. 992-1000. 2022
- Wang, D. et al. Ethanol embolotherapy of high-flow auricular arteriovenous malformations with electrolytically detachable coil-assisted dominant outflow vein occlusion. Eur J Vasc Endovasc Surg. 48. 576-84. 2014

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies and case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ All included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Aufwand für Patienten und Arzt

Zu dem Outcome **Aufwand für Patienten und Arzt** liegen die retrospektiven Observationsstudien sowie Fallserien von Arat et al. 2007, Bae et al. 2008, Bissaco et al. 2020, Bouwman et al. 2020, Brill et al. 2021, Conway et al. 2020, Dawkins et al. 2022, De Beule et al. 2016, Do et al. 2012, Do et al. 2010, Han et al. 2018, Hua et al. 2018a, Hua et al. 2018b, Hwang et al. 2016, Hyun et al. 2013, Ko et al. 2019, Le Fourn et al. 2015, Lee et al. 2019, Li et al. 2023, Li et al. 2019, Meila et al. 2016, Murata et al. 2013, Park et al. 2011, Park et al. 2019, Park K.B. et al. 2012, Park U. J. et al. 2012, Qu et al. 2021, Schmidt et al. 2022a, Schmidt et al. 2022b, Sheng et al. 2017, Su et al. 2022a, Su et al. 2022b, Su et al. 2015, Thiex et al. 2011, Van der Linden et al. 2012, Vogelsang et al. 2014, Wang et al. 2017, Wen et al. 2022, Wohlgemuth et al. 2015, Yang et al. 2020, Zheng et al. 2020. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus Observationsstudien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 7* entnommen werden.

- **Arat et al. 2007** beschreibt 9 Patienten mit kraniofazialen arteriovenösen Malformationen (AVM) bzw. arteriovenösen Fisteln, die mit Onyx Embolisation behandelt werden. Bei fünf der Patienten war eine einzige Sitzung ausreichend und ein Patient benötigte eine zweite Sitzung.
- **Bae et al. 2008** beschreibt 8 Patientinnen mit AVM der Beckenwand sowie des Uterus, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Im Durchschnitt wurden die Patienten in 2.5 Sitzungen behandelt.
- **Bissacco et al. 2021** beschreibt 21 Patienten mit AVM der Extremitäten, die mit Embolisation behandelt wurden (Trisacrylgelatin microsphere, glue injection, Lipiodol). Die mittlere Dauer des Eingriffs betrug 85 Minuten (IQR 47,5 – 110 Minuten, Range 15 – 130 Patienten). Elf Patienten (52,4%) unterzogen sich innerhalb von drei Jahren weiteren Embolisationsverfahren (fünf Patienten unterzogen sich einer erneuten Sitzung, vier Patienten unterzogen sich zwei, ein Patient vier und ein weiterer Patient fünf weiteren Sitzungen).
- **Bouwman et al. 2022** analysiert 93 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. In statistischen Analysen zeigte sich, dass Typ-IV-AVM mehr Interventionen (Median 4, Range 1-82) erforderten im Vergleich zu Typ-I-AVM (Median 1, Range 1-2, $p = 0.025$), Typ II AVMs (Median 2, Range 1-23, $p = 0.040$) und Typ-IIIa-AVMs (Median 1, Range 1-2, $p = 0.003$). Zudem erforderten Typ-II AVMs mehr Interventionen als Typ IIIa-AVMs ($p = 0.025$). Zudem zeigte sich, dass bei einem vollständigen Verschluss des Nidus, die mediane Anzahl an Eingriffen (median 1, range 1-6) signifikant niedriger war im Vergleich zu anderen angiografischen Outcomes: nahezu vollständiger Verschluss (Median 3, Range 1-16 $p = 0.001$), substanzieller Verschluss (Median 2, Range 1-23, $p = 0.009$), partieller Verschluss (Median 3.5, range 1-82), $p < 0.001$) sowie bei Therapieversagen (median 12, range 2-19, $p = 0.016$).
- **Brill et al. 2021** untersucht 21 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethylene Vinyl Embolisation behandelt wurden. Zehn Patienten erhielten eine einzelne Intervention, acht Patienten unterzogen sich zwei Interventionen, zwei Patienten unterzogen sich drei Interventionen und ein Patient erhielt vier Interventionen.
- **Conway et al. 2020** untersucht 14 Patienten mit Parkes-Weber-Syndrom, die mit einer Transkatheter Embolisation behandelt wurden. Sechs Patienten (55%) benötigten mehrere oder gestufte Eingriffe, wobei im Durchschnitt 3.3 (Range 1-10) Interventionen in einem durchschnittlichen Intervall von 31 Monaten durchgeführt wurden.
- **Dawkins et al. 2022** untersucht 16 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig- und/oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Im Durchschnitt wurden 1,75 Embolisationen pro Patient durchgeführt (Range 1-3).
- **De Beule et al. 2015** beschreibt 22 Patienten mit peripheren AVM, die mit Embolisation mittels Onyx behandelt wurden. Insgesamt wurden 25 Embolisationsverfahren an 22 Patienten durchgeführt. Bei drei Patienten wurde entschieden, die Embolisation in zwei separaten Sitzungen durchzuführen, mit einem zeitlichen Abstand von jeweils 1, 4 und 5 Monaten zwischen den Sitzungen. Dies wurde aufgrund der hohen Menge an verabreichten Kontrastmitteln sowie der langen Verfahrensdauer während der ersten Sitzung (>3 Stunden) entschieden.
- **Do et al. 2012** untersucht 12 Patienten mit AVM im Beckenbereich. Die Patienten wurden mit einer Coil-Embolisation kombiniert mit einer Sklerotherapie der verbleibenden arteriovenösen Fisteln mit Ethanol behandelt. Es wurden insgesamt 23 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 1,9

Sitzungen pro Patient, Range 1-4). Sieben Patienten (58,3%) benötigten zwei oder mehr Sitzungen, während fünf Patienten (41,7%) nur eine Sitzung benötigten, um die Behandlung abzuschließen.

- **Do et al. 2010** untersucht 22 Patienten mit AVM der Extremitäten, die mit Ethanol Embolisation sowie einige Patienten zusätzlich mit Coil-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 96 Embolisations-Verfahren durchgeführt (Durchschnitt 4,4 pro Patient, Range 1-12).
- **Han et al. 2018** beschreibt 15 Patienten mit AVM der Kopfhaut, welche mit Ethanol Embolisation wurden. Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Es wurden insgesamt 33 Prozeduren durchgeführt (Durchschnitt 2,2 pro Patient, Range 1-4).
- **Hua et al. 2018a** beschreibt 35 Patienten mit aurikulären AVM, die mittels Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 86 Prozeduren durchgeführt (im Durchschnitt 2,5 +/- 1,3 Sitzungen pro Patient, Range 1 – 7 Sitzungen).
- **Hua et al. 2018b** beschreibt 6 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol Embolisation mit oder ohne anschließende Resektion behandelt wurden. Insgesamt wurden 17 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 2,8 +/- 1,6 Sitzungen pro Patient, Range 1-6 Sitzungen).
- **Hwang et al. 2016** beschreibt 11 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 13 Sitzungen an 11 Patienten durchgeführt. Bei der Mehrheit der Patienten (n = 9) war eine einzelne Sitzung ausreichend; bei zwei Patienten war eine zusätzliche Sitzung notwendig, da die benötigte Menge an Ethanol die maximale Menge überstieg, die pro Sitzung verabreicht werden konnte.
- **Hyun et al. 2013** beschreibt 29 Patienten mit AVM des Fußes, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 61 Verfahren durchgeführt (Median 1, Range 1-10). Bei 17 Patienten war eine einzige Sitzung ausreichend, 10 Patienten unterzogen sich zwei bis fünf Sitzungen und zwei Patienten unterzogen sich mehr als fünf Sitzungen.
- **Ko et al. 2019** untersucht 79 Patienten mit kongenitalen Typ-II AVM der Extremitäten sowie von Pelvis, Rumpf und Niere, die mit Coil- und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 189 Sitzungen durchgeführt. Die durchschnittliche Anzahl an Sitzungen war bei Typ-IIc AVM am höchsten (Median 2,5, Range 1-12). Bei Typ-IIa und Typ-IIb AVM war die durchschnittliche Anzahl an Sitzungen gleich (Median 1, Range 1-5 bzw. 1-6). Typ IIc-AVM benötigten insgesamt mehr Sitzungen als die anderen beiden Typen (p < 0.05).
- **Le Fourn et al. 2015** untersucht 31 Patienten mit AVM der Haut und des Weichgewebes an Kopf und Nacken sowie an Extremitäten, die mittels Embolisation (Kleber, Onyx, Ev 3, Aetoxisclerol, Ethanol, Particles) behandelt wurden. Im Durchschnitt wurden pro Patient 2 Behandlungen (+/- 1.77) durchgeführt. Bei 13 AVMs waren mehr als zwei Embolisierungen notwendig. Hierbei lagen im Durchschnitt zwischen den Behandlungen 18,7 +/- 28,5 Monate (Median 7,5 Monate).
- **Lee et al. 2019** untersucht 8 Patienten mit renalen AVM die mit Coil-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 9 Behandlungssitzungen durchgeführt. Bei sieben Patienten war eine einzige Sitzung ausreichend. Ein Patient benötigte eine zusätzliche Ethanol Injektion, um die AVM zu verschließen.

- **Li et al. 2023** beschreibt 32 Patienten mit AVM der Brustwand, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coils behandelt wurden. Die Anzahl der Sitzungen pro Patient variierte je nach Größe und Gefäßstruktur der AVM. Insgesamt unterzogen sich 13 Patienten zwei Sitzungen, 10 Patienten drei Sitzungen und 9 Patienten vier oder mehr Sitzungen. Insgesamt wurden 109 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 3,5 Sitzungen pro Patient, Range 2-7).
- **Li et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit AVM der Hand, die mit Coil-Embolisation und Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 23 Prozeduren durchgeführt (Durchschnitt 1,9 pro Patient, Range 1-3).
- **Meila et al. 2016** beschreibt 14 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, Ethibloc) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 86 Prozeduren durchgeführt (Durchschnitt 6,1 pro Patient).
- **Murata et al. 2013** beschreibt 12 Patienten mit renalen AVM, die mit Embolisation (Flüssig-Embolisation mit Ethanol oder NBCA, Coil-Embolisation, Gelatin sponge-Embolisation) behandelt wurden. Insgesamt wurden 14 Sitzungen durchgeführt. Zwei Patienten erhielten zwei Sitzungen aufgrund einer rezidivierenden Hämaturie.
- **Park H. S. et al. 2011** beschreibt 31 Patienten mit AVM der Hand. Die Patienten wurden mit einer Ethanol und/oder Coil Embolisation behandelt. In Summe wurden 86 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 2,8 pro Patient, Range 1-11). Die durchschnittliche Dauer der Prozedur betrug 2,4 Stunden (Range 1,3 – 3,5 Stunden).
- **Park K.B. et al. 2012** beschreibt 176 Patienten mit AVM der Extremitäten oder des Rumpfes, die mit Ethanol-Embolisation oder einer Kombination aus Ethanol-Embolisation und Coil-Embolisation oder Kleber-Embolisation behandelt wurden. 132 Patienten (75%) unterzogen sich einer bis drei Sitzungen, 22 Patienten (12%) unterzogen sich vier bis sechs Sitzungen, acht Patienten (5%) unterzogen sich sieben bis neun Sitzungen und 14 Patienten unterzogen sich 10 oder mehr Sitzungen.
- **Park K.B. et al. 2019** untersucht 306 Patienten mit kongenitalen AVM des Rumpfes und der Extremitäten, die mit Ethanol- und oder Coil Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 913 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 2,98 Sitzungen pro Patient). Die durchschnittliche Anzahl an Behandlungen war signifikant geringer in Gruppe 2 (2007-2017; Durchschnitt 2.3 Sitzungen pro Patient, Range 1-16 Sitzungen) im Vergleich zu Gruppe 1 (1996-2006; Durchschnitt 4,2 Sitzungen pro Patient, Range 1-23 Sitzungen, $p < 0.0001$).
- **Park U.J. et al. 2012** untersucht 41 Patienten mit AVM der Hand, die mit Ethanol Embolisation/Sklerotherapie behandelt wurden. Insgesamt wurden 116 Sitzungen durchgeführt (Median 2 Sitzungen Range 1-11).
- **Qu et al. 2021** beschreibt 15 Patienten mit labialen AVM, die mit Ethanol Embolisation + Sklerotherapie behandelt wurden. Insgesamt wurden 23 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 1,5 +/- 0,8 Sitzungen pro Patient, Range 1-4).
- **Schmidt et al. 2022a** untersucht 28 Patienten mit AVM des Gesichts, die mit Ethylene– vinyl alcohol copolymer-Embolisation behandelt wurden. Die mediane Anzahl an Embolisationsbehandlungen pro Patient lag bei 2,0 (Range 1-4).

- **Schmidt et al. 2022b** untersucht 15 Patienten mit AVM der Hände, die mit EVOH-Embolisation behandelt wurden. Die durchschnittliche Anzahl an Embolisationssitzungen pro Patient lag bei 2,3 (+/- 1,1).
- **Sheng et al. 2017** beschreibt 16 Patienten mit kongenitalen renalen AVM, die mit transarterieller Embolisation mittels Onyx, Coils, Gelatin Sponges, NBCA und/oder Embospheres in einzelner Anwendung oder Kombination behandelt wurden. Insgesamt wurden 21 Behandlungen durchgeführt. Drei Patienten unterzogen sich mehrfachen Eingriffen (zwei Patienten erhielten zwei Eingriffe und ein Patient erhielt vier Eingriffe).
- **Su et al. 2022a** beschreibt 76 Patienten mit AVM der Lippe, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden bei 76 Patienten 173 Sitzungen durchgeführt (Durchschnitt 2,3 pro Patient, Range 1-7).
- **Su et al. 2015** beschreibt 65 Patienten mit extrakraniellen AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. Es traten keine durch den Eingriff verursachten Todesfälle ein. In der Regel reichte ein einziges Embolisationsverfahren aus, um eine Heilung zu erzielen. Bei diffusen Fällen waren mehrere Sitzungen erforderlich (Durchschnitt 1,44 Sitzungen pro Patient). Bei Patienten, die zwei oder mehr Verfahren benötigten, lag das Zeitintervall zwischen den Verfahren zwischen 1-2 Monaten.
- **Thiex et al. 2011** beschreibt 22 Patienten mit extrakraniellen AVM oder Fisteln des Kopfes und Nackens, die mit Onyx-Embolisation behandelt wurden. Die mediane Anzahl an Verfahren, die erforderlich waren, um eine nahezu vollständige Embolisation zu erreichen, lag bei 6 und reichte von drei bis neun Verfahren.
- **Van der Linden et al. 2012** beschreibt 5 Patienten mit peripheren AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden sieben Behandlungen durchgeführt. Bei zwei Patienten wurde die Behandlung wiederholt, da sich die Symptome verschlechterten (bei einem Patient nach 13 Monaten und bei einem Patient nach 14 Monaten).
- **Vogelzang et al. 2014** untersucht 46 Patienten mit vaskulären Malformationen (31 venöse Malformationen und 15 AVM), die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 102 Behandlungen durchgeführt (Durchschnitt 2,2 Behandlungen pro Patient). Patienten mit AVM erhielten im Durchschnitt 1,65 Behandlungen und Patienten mit venösen Malformationen im Durchschnitt 3,4 Behandlungen).
- **Wang et al. 2017** untersucht 18 Patienten mit mandibulären AVM, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Bei 14 Patienten war eine einzige Embolisation ausreichend. Bei vier Patienten war eine mehrstufige Embolisation erforderlich. Bei Patienten, die zwei Verfahren benötigten, lag der Zeitraum zwischen den Verfahren bei 1-3 Monaten.
- **Wen et al. 2022** beschreibt 19 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Insgesamt unterzogen sich die 19 Patienten 84 Sitzungen (Durchschnitt 4,4, Range 2-8).
- **Wohlgemuth et al. 2015** beschreibt 11 Patienten mit peripheren AVM, die mit Onyx-Embolisation behandelt wurden. Die durchschnittliche Dauer der Verfahren (Erster Zugang bis Kompression) lag bei 158 Minuten (Range 64 – 348 Minuten).

- **Yang et al. 2019** beschreibt 12 Patienten mit intraossären AVM der Extremitäten, die mit Ethanol- und Coil Embolisation behandelt wurden. Insgesamt wurden 27 Prozeduren durchgeführt (Durchschnitt 2, Range 1-3). Zwei Patienten benötigten ein Verfahren, fünf Patienten benötigten zwei Verfahren und 5 Patienten benötigten drei Verfahren.
- **Zheng et al. 2019** beschreibt 52 Patienten mit lingualen AVM, die mit Ethanol Embolisation behandelt wurden. 171 Prozeduren wurden bei den 52 Patienten durchgeführt (Durchschnitt 3,3, Range 1-120). 16 Patienten (31%) benötigten nur eine Sitzung, 30 Patienten (58%) benötigten zwei bis fünf Sitzungen und sechs Patienten (12%) benötigten mehr als fünf Sitzungen.
- Die Kohortenstudien weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ und/oder „Outcome Assessment“ ein Bias-Risiko auf. Darüber hinaus wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich mangelnder Präzision und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Zeit und Aufwand für Patienten und Arzt als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 7: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung)”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	

Arat et al. 2007	Case series	Serious	n = 9 patients (7 male and 2 female) with a mean age of 19.9 years (range, 7–33 years) with craniofacial high-flow vascular malformations, fistulous lesion in 6 patients, AVMs in 3 patients	Percutaneous approach was supplemented with injection of n-butyl-2-cyanoacrylate (n-BCA; Braun, Melsungen, Germany) in 2 patients, for intra-arterial (IA) injections, the UltraFlow microcatheter (ev3) and Onyx 18 (ev3) were used. Maneuvers used to enhance the effectiveness of embolization during injections included compression of the drainage vein, direct puncture and embolization of the drainage vein remote to the fistula, external compression to trap both inflow and outflow (trapping the catheter tip), and inflation of a balloon proximal to the tip of the catheter (associated with retrograde penetration (reflux) along the inflated balloon eventually in all 4 attempts).	-	Embolization sessions	Five of these patients underwent a single session of embolization, and 1 patient needed a second embolization procedure to fully occlude a very large venous pouch draining innumerable arterial feeders from the external carotid circulation.
Bae et al. 2008	Case series	Serious	n = 8 female patients with AVMs in the pelvic wall and uterus, mean age 35.9 years (range, 27 – 52 years), 1 traumatic AVM, 7 AVM of congenital origin, five patients had AVMs in the uterus and three had AVMs in the pelvic wall	Staged ethanol (99.9 %) embolization: Transarterial catheterization (14 procedures), transvenous catheterization (3 procedures) by using a coaxial microcatheter for the superselection of the nidus and/or direct percutaneous puncture (1 procedure; combination of transarterial and transvenous/direct puncture: 2). An additional balloon catheter was used to reduce proximal flow to the nidus when ethanol was injected in two sessions for two patients. In 6 sessions of four cases with multiple feeders and a dominant draining vein, coils (Nester coil; Cook, Bloomington, IN) were used to reduce the amount of required ethanol in the nidus of the AVM and to stabilize the thrombosis in the dilated outflow vein as previously reported. In one case, n-butyl cyanoacrylate (NBCA) was additionally used with ethanol to stop vaginal bleeding.	-	Embolization sessions	20 sessions of ethanol embolizations (range: 1 - 5, mean 2.5)

Bissacco et al. 2021	Case series	Serious	n = 21 patients (13 male) with 26 AVMs in the limbs (LAVM), median age 40 ± 13 years, 90 % had only one LAVM detected and treated, all patients but one (4.7%) were defined as primary idiopathic malformations	All cases could be treated with an endovascular total percutaneous approach. In 12 (57.1%) patients a homolateral femoral artery access was preferred. Selective catheterization was used in 14 LAVMs (51.8%). Operative treatment was performed through embolization with trisacrylgelatin microsphere (Embospheres®, Merit Medical Ltd., Merit Pkwy, South Jordan) in 8 LAVMs (29.6%). Twelve LAVMs (57.1%) were treated with glue injection (Glubran 2®, GEM S.r.l., Borgaretto, Turin, Italy) and Lipiodol (dilution ratio ranging between 1/2 and 1/4). In 4 cases (14.8%), foam sclerotherapy (Atossisclerol 3%, Gloria Med Pharma S.r.l.; Menaggio, Como, Italy) were applied, using with Tessari method (dilution foam/air 1/4), after AVM's nidus direct puncture. One patient was not treated due to catheterization failure.	-	Procedure time	The median time of procedure was 85 minutes (IQR 47.5-110 minutes, range 15-130 minutes). Eleven patients (52.4%) underwent other procedures within 3 years (in 5 cases one reintervention, in 4 two reinterventions, in one patient 4 and in another one 5 reintervention)
Bouwman et al. 2020	Retrospective cohort study		n = 93 patients (36 males; median age, 31 years; range, 2–66 years) with peripheral AVMs treated with embolization (n = 442; median, 2 per patient; range, 1–82)	Endovascular or percutaneous embolization: Ethanol (0.14 ml/kg body weight per 10 minutes was used with a maximum of 1 ml/kg body weight per session) was used in 428 (97%) procedures, a combination of coils (Cook Medical) and ethanol was chosen in 13 cases to occlude the dilated outflow vein in type III AVMs.	-	Number of procedures needed	Post hoc analysis showed that if total occlusion of the nidus was achieved, the median number of procedures (median, 1; range, 1–6) was significantly lower compared to other angiographic outcomes: near-total (median, 3; range, 1–16; P = .001), substantial (median, 2; range, 1–23; P = .009), partial (median, 3.5; range, 1–82; P < 0.001) occlusion of the nidus, or failure (median, 12; range, 2–19; P = .016) Type IV AVMs required more interventions (median,

							4; range, 1–82) than type I AVMs (median, 1; range, 1–2; P = .025), type II AVMs (median, 2; range, 1–23; P = .040), and type IIIa AVMs (median, 1; range, 1–2; P = .003), and type II AVMs required more interventions than type IIIa AVMs (P = .025).
Brill et al. 2021	Case series	Serious	n = 21 patients with symptomatic peripheral AVMs, mean age 34.7 ± 15.6 years (range, 14–68 years), 11 patients had AVMs in the lower extremity, 5 patients in the upper extremity, 2 patients in the pelvis, 1 lung (not pulmonary), 1 trunk, 1 back	Embolisation with ethylene vinyl alcohol (EVOH; Squid Peri): transarterial (64 %) or transvenous (6 %) approach or percutaneous direct puncture (19 %) of the nidus (or combination, 11 %) Retrograde transvenous injection of the agent was performed if the AVM had numerous inaccessible arterial feeders and if the venous outflow consisted of 1 or 2 dilated veins. To prevent nontarget embolization of the liquid agent, in selected cases, the venous outflow was initially reduced using an Amplatzer Vascular Plug. Squid was injected until either the intended compartment of the AVM was filled or the upper safety limit of 0.5 mL/kg body weight EVOH was reached. 36 treatment sessions were performed.	-	Number of interventions	Ten patients underwent a single intervention; 8 patients underwent 2 interventions, 2 patients underwent 3 interventions, 1 patient underwent 4 interventions,
Conway et al. 2020	Retrospective cohort study	Serious	n = 14 (11) patients with Parkes-Weber-Syndrome (50 % male), mean age 19.9 years (range 4.7 – 68.8 years), lower extremity affected in 12 patients, upper extremity affected in 2 patients, 3 (21%) patients were found to have diffuse arteriovenous communication with no discrete AVM nidus and thus did not undergo intervention	Transcatheter embolization: Thirty-two arterial embolization procedures were performed in total. n-Butyl cyanoacrylate (nBCA) adhesive was used in 22 (69%), microspheres in 8 (25%), and a combination of coils and adhesive in 2 (6%) cases.	-	Number of interventions	Six (55%) patients required multiple or staged inflow embolization procedures, with a 178 mean of 3.3 (range, 1–10) interventions performed at an average interval of 31 months (range, 7–84 179 months).

Dawkins et al. 2022	Retrospective single-center study	Serious	n = 16 patients (median age 27.5 years, range 3–77 years; 9 female, 56%) with AVMs of the head and neck	The majority of patients (n = 11, 69.0%) were managed with embolization (NBCA/Onyx/coil/combo) as the sole modality of treatment, with an average of 1.5 embolizations per patient (range 1–3). Surgical resection was performed as the sole treatment in 1 patient (6.2%). The remaining 4 patients (25%) underwent a combination of embolization (average 1.75 embolizations/patient, range 1–3) and single-session surgical resection of lesions causing cosmetic scalp deformity and visual impairment due to palpebral deformity.	-	Number of sessions	The remaining 4 patients (25%) underwent a combination of embolization (average 1.75 embolizations/patient, range 1–3) and single-session surgical resection of lesions causing cosmetic scalp deformity (patients 12 and 14) and visual impairment due to palpebral deformity (patients 13 and 15).
De Beule et al. 2016	Retrospective single-center study	Serious	n = 22 patients (6 men) with a mean age of 37 years (range 2 – 76 years) with symptomatic peripheral AVM, head and neck region (n = 9; 41 %), lower extremity (n = 5; 23 %), upper extremity (n = 4; 18 %) and shoulder region (n = 4; 18 %)	Embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer Onyx® (EV3, Irvine, CA, USA). If the completion angiography revealed opacification of some small collaterals, judged unsuitable to be occluded with Onyx®, other adjunctive embolics were used to continue the embolisation procedure: mixture of ethiodized oil (Lipiodol, Guerbet, Roissy, France) and n-butyl-enbucrylate (Histo-acryl, B. Braun, Melsungen, Germany); polyvinyl alcohol microparticles (Contour 355 – 500 micron, Boston Scientific, Natick, MA, USA); Tris-acryl gelatin microspheres (Embosphere 300 – 500 micron, Merit Medical, South Jordan, UT, USA); microcoils (Microtornado, Cook Medical, Bjæverskov, Denmark) and absolute alcohol. A retrograde transvenous approach was not used to reach the nidus in any patient.	-	Number of procedures	A total of 25 embolisation procedures were performed in 22 patients; in three patients it was decided to perform the embolisation in two separate sessions with a time interval of respectively 1, 4, and 5 months between the two sessions, due to the large amount of contrast medium administered (> 300 ml of non-ionic iodized contrast medium) and the long procedure time during the first session (> 3 hours).
Do et al. 2012	Case series	Serious	n = 12 patients (7 males) with AVM lesions confined to the pelvic cavity, location of the AVM was the pelvic wall in 11 (91.7%) patients and the uterus in	Combined endovascular and embolosclectherapy treatment: Percutaneous (n = 4) or transvenous (n = 8) embolization of the enlarged draining vein with coils (Nester or stainless-steel coils (Cook), n = 10) or	-	Number of procedures needed	For 12 patients with pelvic AVMs, a total of 23 sessions of embolosclectherapy (mean, 1.9 sessions per patient; range, 1-4 sessions

			one (8.3%) patient, mean age 38.1 ± 14.6 years (range, 23-70 years)	wire (0.035-inch conventional metal guide; M. I. Tech, Seoul, Korea, n = 1) or n-butyl cyanoacrylate histoacryl (n-butyl-2-cyanoacrylate [NBCA; B Braun, Tuttlingen, Germany], 14 mL of NBCA diluted in lipiodol in a ratio of 1-2). After embolization of the draining vein and confirmation of the slowing of the flow velocity to the AVM lesions, high-concentration ethanol (99.9 %) was injected through a transarterial superselective microcatheter, percutaneous puncture needle, or transvenous catheter to eradicate residual small AVM lesions.			per patient) were performed. Seven (58.3%) patients required two or more sessions, while five (41.7%) patients required only one session to complete endovascular treatment.
Do et al. 2010	Case series	Serious	22 patients (12 male, 10 female; eight children, 14 adults; age range, 1–64 years) with extremity AVMs involving the bone (4 patients had pure bone AVMs and 18 had mixed bone and soft-tissue AVMs). In 13 patients, ethanol embolotherapy was used as the primary treatment method. Five patients had undergone unsuccessful feeding artery embolization, three had undergone unsuccessful surgery, and one had undergone unsuccessful surgery and radiation therapy.	Staged ethanol (99 %, total dose used was restricted to less than 1 mL/kg of body weight) embolotherapy at the nidus itself and not at the vascular feeder vessels; the goal was to embolize all or part of the nidus until the complete or partial resolution of clinical symptoms and signs was achieved. Transarterial or transvenous catheterization with a coaxial catheter and/or percutaneous direct puncture. Additional embolization of the nidus was performed with coil(s) (Nester; Cook, Bloomington, IN) via direct puncture or transvenous catheterization if needed.	-	Number of procedures	During the 96 ethanol embolotherapy procedures performed (range, 1–12; mean, 4.4), the amount of ethanol used ranged from 4 mL to 65 mL and the total dose did not exceed 1 mL/kg body weight in a single session.
Han et al. 2018	Case series	Serious	n = 15 patients (8 male) with scalp AVMs, mean age of 24 years (age range, 9–39 y), previous ligation of the feeding arteries (n = 2), partial surgical resection (n = 4), and embolization (n = 9) had been performed in 12 patients.	Ethanol embolization (direct angiography), for high-flow lesions with dominant outflow veins (DOVs), coils (detachable microcoils (0.018-inch, 24 mm, 68 cm) and Nester coils (0.018-inch, 10 mm, 14 cm)) were used before ethanol embolization via direct puncture and transvenous catheterization. The amount of ethanol used in a single session was restricted to < 1 mL/kg body	-	Number of procedures	In 15 patients, 33 ethanol embolization procedures (range, 1–4; mean, 2.2 procedures) were performed.

				weight, and the amount of ethanol used in a single injection was restricted to < 0.1 mL/kg body weight.			
Hua et al. 2018a	Retrospective cohort study	Serious	n = 35 patients (20 male and 15 female) with auricular AVMs, mean age 29.4 years (range, 10-59 years), 17 patients (48.6%) had undergone previous treatments (no application of ethanol): surgery (n = 7), sclerotherapy (n = 4), embolization (n = 3), laser (n = 2), surgery with embolization (n = 1), and cryotherapy (n = 1) or ligation of the proximal supplying arteries (n = 1). No response (n = 5) and deterioration of symptoms (n = 12) were reported by those patients.	Ethanol embolization with direct puncture approach. The nidus was eradicated by bolus injection of ethanol with manual compression of the draining veins whenever possible with a total amount not exceeding 0.4 mL/kg. When the maximum tolerated dosage of 0.14 mL/kg during 10 minutes was met, a 5-minute waiting period was necessary. Usually, absolute ethanol was used; in cases of infiltrative lesions (infiltrative patterns of the nidus constituted by micro fistulas), which mainly involve the dermis and carry a high risk of skin necrosis, diluted ethanol (50%-75% ethanol:50%-25% contrast medium; Ultravist 300; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) was chosen to achieve safer embolization.	-	Embolization sessions	A total of 86 embolization sessions were performed in 35 patients (mean, 2.5 +/- 1.3 sessions; range, 1-7 sessions).
Hua et al. 2018b	Case series	Serious	n = 24 patients (15 male and 9 female) with a head and neck AVMs involving the branches of the facial nerve, lesions were located deeply into the superficial musculoaponeurotic system in proximity to the facial nerve branches, resulting in a high risk of nerve injury during the treatment procedure; type 1 (n = 7): ≤ 2 facial nerve branches involved ≤ 5 cm maximal diameter; type 2a (n = 8): ≥ 2 facial nerve branches involved >5 cm maximal diameter, the branches of facial nerve can be preserved; type 2b (n = 5): ≥ 2 facial nerve branches involved >5 cm maximal diameter, the branches of facial nerve can be	Type 1 patients were managed by ethanol embolization alone (n = 5), surgical excision (n = 1; Fig. 1), and ethanol embolization with adjunctive resection for cosmetic purpose (n = 1). All type 2 patients underwent total or subtotal resection. Postoperatively, 11 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 8 patients (type 2a, n = 3; type 2b, n = 5). 4 type 3 patients underwent subtotal resection of the AVMs lesion including the main area of the nidus, leaving the lesion adjacent to the facial nerve at mastoid process area spared first, then followed by ethanol embolization of the residual lesion at a later stage. Postoperatively, 9 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 3 patients. Embolization: absolute ethanol (95 %) via percutaneous route, it was	-	Embolization sessions	A total of 17 embolization sessions using absolute ethanol were performed in 6 patients (mean, 2.8 ± 1.6 sessions; range, 1–6 sessions)

			preserved, impossible to preserve the facial nerve branches during resection; type 3 (n = 4): mastoid segments of facial nerve and the facial nerve trunk involved	the nidus itself, not the feeding vessels, that was embolized by ethanol with manual compression when possible.			
Hwang et al. 2016	Case series	Serious	n = 11 patients with congenital renal AVMs (10 women and 1man; mean age, 50.8 y; age range, 38–74 y), Houdart classification: type I (n = 3), arteriovenous fistula with up to 3 arteries draining into single vein; type II (n = 1), multiple arterioles shunted into a single vein; type III (n = 7), multiple shunts between the arterioles and venules.	Embolization with ethanol (99 %) and/or coil: The treatment strategy was tailored for each angiographic type of renal AVM. An intraarterial approach was performed for type I and III AVMs, and an approach to the nidus via the transvenous route or direct puncture was attempted for type II AVMs. For type I AVMs, under fluoroscopic guidance, a microcatheter was placed into the fistulas, and the fistula were occluded with microcoils (MicroNester coil; Cook, Inc) that included Interlock-18 fibered interlock in detachable coils (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts). For type III AVMs, a microcatheter was placed as close as possible to the fistulas, and embolization was performed using ethanol with or without microcoils. Maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.05mL/kg over 10 minutes. Ethanol was used in 5 patients with type III AVMs, coils with ethanol were used in 1 patient with a type II AVM and 2 patients with type III AVMs, and coils were used in 3 patients with type I AVMs.	-	Number of procedures needed	There were 13 embolization sessions performed in 11 patients. In most patients (n = 9), a single embolization session was sufficient; 2 patients required an additional session because the required ethanol dose exceeded the maximal ethanol dose that could be delivered per session. In these 2 patients, 18mL and 24mL of ethanol, respectively, was used at the first session, and 9 mL and 7.2mL of ethanol, respectively, was used at the second session.
Hyun et al. 2013	Case series	Serious	n = 29 patients (7 males) with foot AVMs, mean age 31.3 years (range, 9-59 years), 8 patients had undergone surgical treatment, including excision, toe amputation, and ligation of superficial veins for varicosity, 5 patients had a history of embolotherapy. 2 patients underwent skin graft surgery after embolotherapy because of skin	Ethanol embolization: For AVMs with less than three feeders or multiple feeders and multiple draining, veins were transarterially (n = 6) approached first. On the other hand, AVMs having tortuous feeders or multiple feeders and one dominant draining vein, were approached via direct puncture (n = 11). Direct puncture and transarterial combined was sued in n = 12. The total amount of ethanol was determined according to the patient's	-	Number of sessions	A total of 61 ethanol embolizations (range, 1-10; median, 1) were performed in 29 patients over the past 15 years. Seventeen patients underwent only one embolization session, 10 patients underwent two to five sessions, and two

			necrosis. Radiation therapy and laser ablation were also reported in 2 patients.	weight (less than 1.0 mL/kg), and the maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.1 mL/kg over 10 minutes. When the blood velocity of the draining vein was so fast that there was not enough contact time between ethanol and the nidus or blood vessel, we first embolized the draining vein with microcoils Micronester coils; Cook, Bloomington, Ind). Absolute (99%) ethanol was used in most of the cases. For superficially located AVMs, diluted (50%-80%) ethanol was used.			patients underwent more than five sessions.
Ko et al. 2019	Retrospective single-center cohort study	Serious	n = 79 patients (48 men, 31 women; mean age, 34 y; age range, 5–74 y) with 84 pure type II AVMs in the body and extremities, lesion locations were in the lower extremity (n = 34), pelvis (n = 22), upper extremity (n = 13), trunk (n = 11), and kidney (n = 4). Type II AVM was defined as multiple arterioles that shunt into a dominant draining vein. Type IIa AVM (n = 39; 46 %) indicated multiple arterioles shunting to the focal segment of the single draining vein. Type IIb AVM (n = 25; 30 %) indicated multiple arterioles shunting to the venous sac with multiple draining veins. Type IIc AVM (n = 20; 24 %) indicated multiple arterioles shunting along the long segment of the draining vein.	Coil embolization followed by ethanol embolization: Blood flow velocity in the venous segment of the AVM was reduced with the use of coils, followed by ethanol embolotherapy of the residual fistulae. The treatment strategy differed according to the subtype of type II AVMs. For type IIa AVMs with shunts between multiple arterioles and the focal segment of the draining vein, the focal venous segment of the draining vein of the AVM was approached by direct puncture (18- or 21-gauge disposable modified needle; Cook, Bloomington, Indiana), or a transvenous approach (with a 4–5-F catheter) and the focal venous segment was embolized with coils (stainless steel embolization coils, Nester coils, or MicroNester coils [Cook] or Interlock Fibered IDC occlusion system [Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts]) or a core-removed guide wire (both ends of the wire were cut and the core was removed; 0.035-inch conventional metal guide; M.I. Tech, Seoul, Korea). After embolization, high-concentration ethanol was injected through a transarterial superselective microcatheter, percutaneous puncture needle, or transvenous catheter to eradicate the residual AVM lesion (ie, shunts located at the wall of the focal venous segment).	-	Number of sessions	A total of 189 ethanol embolotherapies were performed on 84 lesions. The median number of treatment sessions for each subtype was highest in type IIc AVMs (median, 2.5; range, 1–12). The median number of treatment sessions was equal in type IIa and type IIb AVMs (median, 1; ranges, 1–5 and 1–6, respectively; Table 2). Type IIc AVMs required more treatment sessions than the other 2 types (P < .05).

				For type IIb AVMs with multiple shunts between multiple arterioles and the venous sac, the venous sac was punctured and embolized with coils or core-removed guide wires, and then ethanol was injected through the needle or transarterial superselective microcatheter. When the venous sac was small (< 1 cm in diameter), the ethanol injection was enough to occlude the AVM. For type IIc AVMs with shunts between multiple arterioles and the long segment of the draining vein, the long segment of the draining vein was occluded with coils or core-removed guide wires by the transvenous approach or direct puncture. Between the insertions of multiple coils, ethanol was injected into the vein to occlude the shunts at the venous wall. The total amount of ethanol in a single session was limited to 1 mL/kg (6), and the total amount of ethanol used ranged from 0 to 74 mL (mean, 23.3 mL $\pm$ 16.6)			
Le Fourn et al. 2015	Case series	Serious	n = 31 patients (15 males) with at least one superficial AVM (i.e., AVM of the skin and soft tissue) of the extremities (upper or lower limb) or head and neck, mean age 28.5 ± 15 years (range 1-74 years). Among the 32 AVMs, 13 were on the upper limbs (40.6%), 11 on the head and neck (34.4%), and 8 on the lower limbs (25.0%). According to the Schobinger classification, 20 were stage II (62.5%), 9 stage III (28.1%) and 3 stage IV (9.4%).	Embolization. The embolic agents used included glues, Onyx (ethylene vinyl alcohol copolymer (EVAC), Ev 3 Inc., Irvine, UK), Aetoxisclerol (lauromacrogol) (Kreussler Pharma, Wiesbaden, Germany), particles (collagen sponges, microspheres) or absolute ethanol. Glues used were cyanoacrylates (N-butyl cyanoacrylates (NBCA)): Glubran (Aspide Médical, La Talaudière, France) or Histoacryl (B. Braun Medical, Melsungen, Germany). Glues were mixed in a variable ratio with iodized oil (Lipiodol: Laboratoire Guerbet, Roissy, France) to modify their polymerization and to make them radiopaque. The main catheter access was transarterial.	-	Number of embolizations	The mean number of embolizations per patient was 2 ± 1.77. For the 13 AVMs that required 2 or more embolizations, the mean interval between procedures was 18.7 ± 28.5 months (median: 7.5 months).
Lee et al. 2019	Case series	Serious	n = 8 patients (5 women and 3 men; mean age, 57 years; age	Venous sac embolization with variable-sized micro (Nester; Cook Medical) and/or micro-detachable	-	Number of sessions	A total of 9 sessions of embolization were

			range, 41–69 years) with type II renal AVMs. One patient had a previous history of renal AVM embolization with polyvinyl alcohol particles at another hospital and already had a renal parenchymal infarction in more than a third of the involved kidney.	coils (Interlock; Boston Scientific, Natick, Massachusetts or Concerto; Medtronic, Minneapolis, Minnesota). If there was residual flow after transvenous coil embolization, transarterial ethanol injection was performed using absolute (99%) ethanol (n = 1). The maximum single bolus of ethanol did not exceed 0.1 mL/kg over 10 minutes.			performed in 8 patients. Seven of 8 (88%) achieved complete shunt flow arrest after transvenous coiling in a single session. One patient (12%) required additional ethanol injection during 2 sessions of treatment because the coil embolizations were not enough to occlude the AVM.
Li, X. Y. et al. 2023	Case series	Serious	n = 32 patients (21 women and 11 men, with a mean age of 23.7 years [age range of 5–54 years]) with chest wall AVMs, the majority of patients (20 out of 32) had already undergone the previous interventions without benefit; Cho classification: + types II + IIIb (37.5%; 12/32), II (25.0%; 8/32), IIIa (12.5%; 4/32), IIIb (18.8%; 6/32) IIIa + IIIb (6.2%; 2/32)	Ethanol Embolization: the transarterial approach was used to perform embolization of AVMs when possible. For the presence of AVMs with the dominant outflow vein (DOV), confirmed by angiography, DOV was first embolized using coils of varying sizes. After endovascular access to the lesions under the guidance of a venogram, the DOV was punctured percutaneously. A detachable coil (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was first fixed into the dilated venous sac through the microcatheter before the fibered coils were introduced (Cook, Inc). After a decrease of flow in the nidus by coil occlusion of outflow veins, ethanol (absolute or diluted) was injected into the lesion and draining vein, but not the proximal blood supply artery or the interstitial tissue. 4 (12.5%) patients underwent 9 transarterial procedures (6.6%), 11 (34.4%) patients underwent 37 percutaneous direct punctures (27.0%), and 17 (53.1%) patients underwent 83 combinations of transarterial catheterization and percutaneous direct punctures (66.4%).	-	Number of procedures	The number of embolization sessions per patient varied based on the size and angioarchitecture of the lesion and the type of adjacent tissues involved. A total of 13 patients underwent 2 sessions of devascularization, 10 patients underwent 3 sessions, and 9 patients underwent 4 or more sessions. A total of 109 ethanol embolization procedures were performed (range, 2–7; mean, 3.5 procedures), which included 9 sessions of dilute ethanol in 4 patients.
Li, X. et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 patients (6 females) with high-flow AVMs of the hand with	Coil-assisted ethanol embolization: an 18-G needle (Cook, Bloomington, Indiana) was used to percutaneously puncture the DOV. A 2.2-F	-	Number of procedures	23 ethanol embolization procedures (range: 1–3; mean: 1.9) in 12 patients

			dominant outflow vein (DOV; multiple arteriolar components of the nidus shunted into a dilated venous component of the nidus, identified as a part of a large outflow vein on an angiogram), mean age 35 years (range, 12–63 years), 50% (6 of 12) had undergone previous treatments that had no effect or aggravated their symptoms, classification by Yakes et al. was type IIa in 2 patients (16.7%), type IIb in 6 patients (50.0%), and type IIIa in 4 patients (33.3%).	microcatheter (Asahi, Seto, Japan) was introduced into the dilated venous sac through the needle. Three-dimensional (3D) detachable coils (EV3, Irvine, California) were inserted into the sac. Nester coils (Cook) were released at the distal side of detachable coils by using the same approach to make a compact obliteration of the DOV. Ethanol embolization through a percutaneous puncture into the nidus by using 21-G butterfly needles was performed after the occlusion of the DOV. A medical latex tourniquet was applied as a compression measure to the distal part of the finger to prevent the flow of ethanol to the fingertip.			
Meila et al. 2016	Case series	Serious	n = 14 patients with high-flow head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs), 3 patients (21.4%) had previously been treated by laser therapy and surgical excision preceding endovascular treatment had been performed in 3 other patients (21.4%), 3 patients received both laser therapy and surgical treatment.	All patients received different endovascular (preferably transarterial) embolization techniques. The tip of the microcatheter was placed superselectively in the AVM nidus or as close as possible to it and the whole AVM nidus was cast with both the inflow and outflow zones (the distal part of the feeding artery/arteries and the proximal part of the draining vein). Embolization was performed using various liquid ((Ethibloc, Onyx) or mechanical embolic materials (NXT and/or Axiom Detachable Coils (ev3 Endovascular), bare coils and fibered coils alone or in combination). If the AVM could not be reached by the microcatheter due to small and tortuous feeding arteries and in cases where an intranidal or safe prenidial position of the microcatheter tip could not be achieved, direct percutaneous puncture with injection of liquid embolic agents (Ethibloc, Onyx and occasionally polidocanol) was performed.	-	Number of procedures	The total number of endovascular procedures was 86 with a mean number of procedures of 6.1 per patient.

Murata et al. 2013	Case series	Serious	n = 12 patients of symptomatic renal AVM (three men, nine women; mean age, 56 years), 10 had cirroid AVMs, eight of which were found to be high-flow lesions, the remaining two patients had aneurismal AVM.	Transcatheter arterial embolization (TAE). Super-selective embolization was performed using the coaxial catheter system. From April 2001 to Jun 2003, gelatin sponge particles or platinum microcoils, including detachable coils (n = 3), were routinely used. From July 2003 to March 2006, absolute ethanol (emulsion of absolute ethanol and iodized oil (Lipiodol Ultra-Fluid, 2:1); n = 2) had been primarily used, and since April 2006 NBCA (mixed with lipiodol 1:3; n = 2) began to be used. Combination of NBCA and coils was used in 3, combination of gelatin sponge particles and coils in one, and a combination of absolute ethanol and coils in one.	-		Fourteen sessions of embolization were performed for 12 patients; two patients received additional treatment for recurrent hematuria.
Park, H.S. et al. 2011	Case series		n = 31 patients with hand AVMs (16 women, 15 men, age range, 5-51 years; mean age, 27 years), 5 patients had residual or recurrent symptoms or signs after previous unsuccessful treatment with NBCA and ethanol in 2, amputation of necrotic fingers in 2, and partial surgical removal of AVM in 1 patient, extent of involvement: fingers in 14 patients (group I), fingers and parts of the palm in 9 patients (group II), and part of the palm in 8 patients (group III)	Staged ethanol embolotherapy using the intraarterial or direct puncture method, absolute ethanol was used in most cases; 50% to 80% ethanol mixed with a nonionic contrast media (Xenetix 300; Guerbet, Cedex, France) was used in some AVMs. The patients underwent 86 sessions of embolotherapy (mean, 2.8; range, 1-11), which included 37 sessions using direct puncture, 34 using the transarterial method, and 15 using both. There was 1 case with a large arteriovenous shunt using additional coils (Nester, Cook, Bloomington, Ind) for embolization of a dilated draining vein through a direct puncture route.	-	Duration of procedure	Thirty-one patients underwent 86 sessions of embolotherapy (mean, 2.8; range, 1-11), which included 37 sessions using direct puncture, 34 using the transarterial method, and 15 using both. Average duration of the procedure was 2.4 hours (range, 1.3-3.5 hours).
Park, U. J. et al. 2012	Case series	Serious	n = 64 patients (29 males) with hand AVMs of the extratruncal form, median age 31.5 years (range, 0.3 – 75 years), 37 cases of infiltrating AVMs and 27 cases of limited AVMs	Embolo/sclerotherapy with ethanol was performed in 41 patients (64%).	-	Number of sessions	A total of 116 sessions of embolo/ sclerotherapy were performed, and the median number of embolo/sclerotherapy sessions was 2 (range: 1-11).

Park, K. B. et al. 2012	Case series	Serious	n = 176 patients (103 females) with AVMs in the extremities or trunk, mean age 29.4 years (range, 1 – 70 years), n = 123 patients (70%) had no previous treatment for AVMs, and 53 patients (30%) had undergone previous embolization (n = 15), surgery (n = 26), embolization and surgery (n = 11), and laser treatment (n = 1)	Embolization: The embolization materials used were ethanol alone in 116 patients (66%), ethanol with glue (Histoacryl; B.Braun, Tuttlingen, Germany) in five patients (3%), ethanol with coils (stainless-steel embolization coils, Nester coils, or MicroNester coils [Cook], or Interlock Fibered IDC occlusion system [Boston Scientific, Natick, Massachusetts]) in 39 patients (22%), and ethanol with coils and glue in three patients (2%). Coil-only and glue-only embolizations were performed in one patient each. Combined use of ethanol and other embolic materials was performed during the same treatment session. Eleven patients (6%) underwent embolization for AVMs followed by radical resection of the embolized AVM nidus. The access for treatment was intraarterial in 34 patients (19%), direct puncture in 40 patients (23%), combined intraarterial and direct puncture in 83 patients (47%), and transvenous approach with intraarterial and/or direct puncture in 19 patients (11%).	-	Number of sessions	One hundred thirty-two patients (75%) underwent one to three embolization sessions, 22 patients (12%) underwent four to six sessions, eight patients (5%) underwent seven to nine sessions, and 14 patients (8%) underwent 10 or more treatment sessions.
Park, K. B. et al. 2019	Case series		n = 306 patients (135 male and 171 female patients) with congenital body and extremity AVMs, ages ranged from 1 to 74 years (mean, 30.8 years), n = 75 (24.5%) had undergone previous surgical or incomplete endovascular treatment, 16 (5.2 %) had surgery including artery ligation, amputation, and previous attempt of surgical removal, and 59 (19.3%) had undergone incomplete embolization; patients were divided into groups depending on time of treatment: group 1 (1996 –	Endovascular treatment: Type I (Cho classification) AVM was treated by an intra-arterial coil embolization with or without ethanol (dehydrated alcohol injection 99.5%; Daihan Pharmaceuticals, Seoul, Korea, max. dose 0.8 mL/kg). Type II AVMs were treated using ethanol or coil (Nester embolization coil; Cook Medical, Bloomington, Ind), MRye embolization coil (Cook Medical), and Interlock-35 or Interlock-18 Fibered IDC Occlusion System (Boston Scientific, Marlborough, Mass) through direct puncture of the nidus or the early draining vein. Type IIIA AVMs could be treated only with an intra-arterial approach. However, treatment was limited because of skin damage. Type IIIB AVMs were treated by various combinations of intra-arterial, direct puncture, and transvenous approaches. In the first	-	Number of procedures	A total of 913 sessions of endovascular and percutaneous treatment were performed for 306 patients (mean, 2.98 sessions/patient). The mean number of treatments was significantly lower in group 2 (2.3 sessions/patient; range, 1-16 treatment sessions) than in group 1 (4.2 sessions/patient; range, 1-23 treatment sessions; P < .0001).

			2006), n = 107, and group 2 (2007 – 2017), n = 199	decade, 94% of treatments used absolute ethanol, but this decreased to 83.4% in the last decade. The use of diluted ethanol only or mixed use of absolute and diluted ethanol increased in group 2. The use of coil also increased from 16% in group 1 to 38% in group 2.			
Qu et al. 2021	Case series	Serious	n = 15 patients (6 men) with labial AVMs (Schöbinger stage > 1), mean age 33 ± 14 years (range, 20-58 years), no patient had bone involvement, four patients had undergone previous treatments that failed	Ethanol sclerotherapy (n = 8) or embolization plus sclerotherapy (n = 7). Multiple low-dose injections (max. 0.1 mL/kg) were used. The ethanol dose did not exceed 1.0 mL/kg per sclerotherapy session. For superficial cases, ethanol was diluted with saline to 50 %. In patients with lesions >5 cm in diameter or deep lesions, embolization with flow occlusion techniques such as polyvinyl alcohol (PVA, particle size, 200-300 µm) or coil embolization (Cook) and PVA were used to arrest the flow.	-	Number of sessions	A total of 23 ethanol sclerotherapy sessions were performed in the 15 patients, with a range of one to four sessions (mean 1.5 ± 0.8 sessions)
Schmidt et al. 2022a	Case series	Serious	n = 28 (14 males and 14 females, median age was 24 years (range, 0.5–77 years) with AVM of the face	Embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance, mostly using ethylene–vinyl alcohol copolymer (EVOH)-based liquid agents Onyx 18, 20, 34 (Medtronic, USA; numbers indicating viscosity in centipoise) and Squid 12, 18, 34 (Balt Germany GmbH, Germany; numbers indicating viscosity in centipoise). Further embolic agents include precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL) (Microvention Inc., USA; number indicating concentration in weight/weight) and gelified ethanol (1A Medical AG, Switzerland). The choice of different embolic agents was based on personal preference. The procedures (n = 50) were mostly conducted using the plug-and-push technique via the transarterial route (45/50, 90.0%) [12] including 4/50 cases (8.0%) with additionally percutaneous access. Besides this, percutaneous only as well as combined transvenous and percutaneous approach was used in 4/50 (8.0%) and 1/50 (2.0%) treatments.	-	Number of procedures	The median number of image-guided embolotherapies per patient was 2.0 (range, 1–4)

Schmidt et al. 2022b	Case series	Serious	n = 15 with AVMs of the hand (5 males and 10 females, with a mean age of 32.7 years (± 19.4 years))	Image-guided embolization. The embolotherapies were performed under real-time ultrasound and fluoroscopic guidance using EVOH-based liquid embolic agents Onyx-18 (Onyx®, Medtronic) as well as Squid-18 and Squid-12 (Squid®, Emboflu, Balt). The choice of different embolic agents was based on personal preference of the operator.	-	Number of sessions	The mean number of image-guided embolotherapies per patient was 2.3 (± 1.1).
Sheng et al. 2017	Case series	Serious	n = 16 patients with congenital renal AVMs (nine male, seven female; median age, 47 years; IQR: 35-62.5 years)	Transarterial embolization (TAE): Microcatheters were used in 13 of the 21 TAEs (61.9%). A wide variety of embolic agents were used either individually or in combination, including coils in 12 patients (57.1%), gelatin sponges in seven (33.3%), NBCA in three (14.3%), Embospheres in one (4.8%), absolute ethanol in one (4.8%), and Onyx in one (4.8%). A combination of coils and gelatin sponges was employed in three procedures (14.3%), while a combination of coils and NBCA was used in one case (4.8%). Liquid embolic agents (i.e., absolute ethanol, NBCA, and Onyx) were used in five procedures (23.8%).	-	Number of sessions	A total of 21 TAEs were performed in the 16 patients. Three underwent repeat TAE (two patients twice and one four times)
Su et al. 2022a	Case series	Serious	n = 76 patients (36 men) with lip AVMs, mean age 24.6 years $\pm$ 15.7 years (range, 2 – 66 years), 42 patients underwent prior treatment and experienced worsening symptoms after various procedures	Ethanol embolization: transarterial (n = 18 procedures) or direct puncture (n = 35 procedure) or both combined (n = 120 procedures). In n = 4 patients with dominant outflow veins (DOV) the draining veins were embolized using 3-dimensional mechanically detachable coils (EV3 Neurovascular) and fibered microcoils (Cook Medical), followed by ethanol embolization. The Ethanol was administered in boluses of 0.2-1.0 mL via transarterial approach and 0.1 ml/kg of body weight via direct puncture approach. In patients with diffuse and infiltrating AVMs, 50 % ethanol diluted with nonionic contrast medium, otherwise 100 % ethanol was used.	-	Number of sessions	Seventy-six patients required a total of 173 embolization sessions (mean 2.3, range 1-7).
Su et al. 2015	Case series	Serious	n = 66 patients (28 males) with extracranial AVMs in the head and neck, 66 patients had infiltrating-	Embolization (transcatheter or direct puncture) with absolute ethanol (99.7 %). For the 96 sessions, the mean volume of ethanol used was 13.6 mL and	-	Number of sessions	Mean 1.44 sessions. The required number of embolization procedures in

			diffuse extracranial AVMs of type III in the head and neck, mean age 26.8 years (age range 16-46 years), 8 patients had undergone previous partial resection or n-Butyl cyanoacrylate embolization at other hospitals before	ranged from 2 mL to 25 mL for a single embolization session.			patients varied depending on the volume and behavior of the lesion and the adjacent tissues involved. A single embolization procedure was usually sufficient to achieve cure of localized AVMs, but diffuse cases involving adjacent soft tissue required multiple sessions. In patients who needed two or more procedures, the time interval between the procedures ranged from 1 to 2 months.
Thiex et al. 2011	Case series	Serious	n = 22 patients (9 females) with fast-flow extracranial vascular lesions of the head and neck: cervicofacial AVM (n = 18), traumatic fistula (n = 3), and vessel laceration (n = 1), there were 9 females (mean age, 21.2 years; median, 15 years; range, 6–43 years) and 13 males (mean age, 28.0 years; median, 26 years; range, 11–65 years)	Embolization with Onyx (ethylene-vinyl alcohol copolymer, dissolved in DMSO and mixed with micronized tantalum powder to provide fluoroscopic visualization; ev3, Irvine, California) delivered transarterially in 67/71 and percutaneously in 4/71 procedures, using the “plug and push” technique. Once an adequate plug was formed, Onyx 18 was substituted for Onyx 34 and injected in a controlled fashion to form a lavalike mass, which followed the path of least resistance into the nidal compartments.	-	Number of embolizations	The median number of embolizations required to achieve near-complete embolization was 6, ranging from 3 to 9.
Van der Linden et al. 2012	Case series	Serious	n = 5 (three male, two female; age range, 10–80 years) with high-flow Peripheral Arteriovenous Malformations	Retrograde transvenous ethanol embolization. For retrograde embolization, the draining vein was blocked using an occlusion balloon (patients 1, 2, and 5), a pressure tourniquet (patient 3) or manual compression (patient 4). 96% ethanol was instilled through the inflated balloon catheter (or through the additionally placed introducer sheath), which was left in place for 5–10 min to increase contact time for a tentatively better result	-	Number of procedures	A total of seven retrograde ethanol embolization procedures were performed in these five patients. The procedure was repeated in two patients because the symptoms increased in severity (patient 1 after 13

							months, patient 2 after 14 months).
Vogelzang et al. 2014	Case series	Serious	n = 46 patients (28 female, 18 male) with vascular malformations (31 venous malformations, 15 arteriovenous malformations [AVMs]) throughout the body (nine upper extremity, 31 lower extremity, and six truncal)	Embolization with sterile dehydrated ethanol 99% (Akorn, LakeForest, Illinois). Direct puncture was almost always used for venous malformations except when outflow vein embolization with coils was necessary. For AVMs, the lesions were studied with transcatheter angiography and the nidus was catheterized with micro-catheters or conventional angiographic catheters 4 or 5F in diameter. For some AVMs, direct puncture and embolization of the nidus was used if the nidus could not be accessed as a result of small or tortuous feeding arteries. For type 1 and type 2 AVMs, direct puncture or transvenous catheterization and coil/ethanol embolization of the venous outflow was used.	-	Number of treatments	A total of 46 patients had a total of 102 treatments, an average of 2.2 treatments per patient, all with ethanol. Patients with AVMs and venous malformations averaged 1.65 and 3.4 treatments each, respectively.
Wang et al. 2017	Case series	Serious	n = 18 (12 males and 6 females, mean age 20.9 years (range 10-35 years) with symptomatic AVMs of the mandible	In all 18 patients, venous outflow embolisation with ethanol and coils was used as the primary treatment technique. A microcatheter was inserted into the lesion via a direct percutaneous puncture needle. Electrolytically detachable coils and 0.018 mm coils were super-selectively placed to decrease the flow and volume of the arteriovenous fistulas via a microcatheter. Absolute ethanol was injected to obliterate the fistulas. The amount of ethanol used ranged from 5 to 50 mL (mean 25.7 mL) in a single session.	-	Number of procedures	The number of required embolisation procedures varied from patient to patient, depending on the volume, the behavior of the lesion, and whether there was involvement of adjacent soft tissue. A single embolisation was usually sufficient to achieve cure of intraosseous AVMs in 14 patients, and the involvement of adjacent soft tissue required multistage embolisation in the other four. In the patients who needed two procedures, the interval between the

							procedures ranged from 1 to 3 months.
Wen et al. 2022	Case series	Serious	n = 19 (nine women; 10 men; mean age, 29 years; age range, 18–47 years) with Schobinger stage IV head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs)	The remarkably dilated dominant drainage vein (RDDOV) was identified on the angiogram and color Doppler ultrasonography. After the confirmation of the slow flow in the AVM lesions, ethanol and coil embolotherapy was initiated through a transarterial or percutaneous puncture needle. In most cases, absolute ethanol (99.7%) was used, but superficially located AVMs were embolized with diluted (50%) ethanol with contrast medium. The use of ethanol was limited to 1 ml/kg as the total amount and 0.1 ml/kg body weight as the maximum single-injection volume. After the injection of ethanol, the next injection was performed for 5–10 min to evaluate shunt closure and changes in flow dynamics.	-	Number of sessions	A total of 19 patients underwent 84 sessions of embolotherapy (mean 4.4; range, 2–8), which included 76 sessions using direct puncture, two using the transarterial method, and 6 using both.
Wohlge muth et al. 2015	Case series	Serious	n = 11 (8 female; mean age 31.4 years) symptomatic patients with peripheral AVM	transvenous embolization using Onyx. After angiographic confirmation of the proper position of the access, the dominant outflow vein was slowly embolized with Onyx-18 (94 % DMSO, 6 % ethylene vinyl alcohol copolymer).	-	Duration of intervention	Mean duration of the intervention (first access to compression) was 158 min (range: 64–347 min).
Yang et al. 2019	Case series	Serious	n = 12 (5 males, 7 females, mean age, 27.5 years; 30 range, 3-54 years) with extremity intraosseous AVMs	6 of 12 patients had previously undergone embolisation. The mechanical detachable coils and undetachable coils were used first followed by the injection of absolute ethanol used as a sclerosant agent via a direct puncture approach.	-	Number of procedures	27 intravascular sclerosis by absolute alcohol procedures were performed (range 1-3, mean 2) with one procedure required per patient (n=2), two per patient (n=5) or three per patient (n=5). Less than 3 procedures were sufficient to achieve a complete response in 9 patients.
Zheng et al. 2019	Case series	Serious	n = 52 (28 male, 24 female, average age of the patients was 28.8 years (range, 3-61 years) with lingual AVM	Ethanol embolization. The optimal access to the nidus of the AVM was by direct puncture, transarterial catheterization, transvenous catheterization, and a combination of these routes.	-	Number of procedures	171 embolization procedures (mean, 3.3; range, 1-20) performed in the patients; There were 16

				Pure ethanol was manually injected into the nidus of the AVMs. The total volume of ethanol injected in a single embolization session was no more than 1 mL per kilogram of body weight.			patients (31%) who received only one embolization session, 30 (58%) patients who received two to five sessions, and 6 (12%) patients who received more than five sessions.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Aufwand für Patienten und Arzt	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖⊖)					

References:

- Arat, A. et al. Embolization of high-flow craniofacial vascular malformations with onyx. AJNR Am J Neuroradiol. 28. 1409-14. 2007
- Bae, S. et al. Ethanol embolotherapy of pelvic arteriovenous malformations: an initial experience. Korean J Radiol. 9. 148-54. 2008
- Bissacco, D. et al. Endovascular approach for arteriovenous limb malformations: a single center experience. Int Angiol. 40. 165-169. 2021
- Bouwman, F. C. M. et al. Treatment Outcomes of Embolization for Peripheral Arteriovenous Malformations. J Vasc Interv Radiol. 31. 1801-1809. 2020
- Brill, R. M. et al. Safety and Effectiveness of Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer Embolization of Peripheral High-Flow Arteriovenous Malformations: Results of a Prospective Study. J Vasc Interv Radiol. 32. 1644-1653.e1. 2021
- Conway, A. M. et al. Embolization Techniques for Arteriovenous Malformations in Parkes-Weber Syndrome. Ann Vasc Surg. 69. 224-231. 2020
- Dawkins, D. et al. Head and neck arteriovenous malformations: University of Tennessee experience, 2012-2022. Neurosurg Focus. 53. E17. 2022
- De Beule, T. et al. Transarterial embolization of peripheral arteriovenous malformations with ethylenevinyl alcohol copolymer - feasibility, technical outcomes, and clinical outcomes. Vasa. 45. 497-504. 2016
- Do, Y. S. et al. Endovascular treatment combined with embolosclectomy for pelvic arteriovenous malformations. J Vasc Surg. 55. 465-71. 2012
- Do, Y. S. et al. Extremity arteriovenous malformations involving the bone: therapeutic outcomes of ethanol embolotherapy. J Vasc Interv Radiol. 21. 807-16. 2010
- Giurazza, F. et al. Embolization of peripheral arteriovenous malformations and fistulas with precipitating hydrophobic injectable liquid (PHIL®). Radiol Med. 126. 474-483. 2021
- Han, Y. et al. Absolute Ethanol Embolization Combined with Surgical Resection of Scalp Arteriovenous Malformations: Interim Results. J Vasc Interv Radiol. 29. 312-319. 2018
- Hua, C. et al. Treatment of Head and Neck Arteriovenous Malformations Involving the Facial Nerve: A Tailored Algorithm. Ann Plast Surg. 81. S44-S53. 2018
- Hua, C. et al. Midterm and long-term results of ethanol embolization of auricular arteriovenous malformations as first-line therapy. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 6. 626-635. 2018
- Hwang, J. H. et al. Embolization of Congenital Renal Arteriovenous Malformations Using Ethanol and Coil Depending on Angiographic Types. J Vasc Interv Radiol. 28. 64-70. 2017

- Hyun, D. et al. Ethanol embolotherapy of foot arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 58. 1619-26. 2013
- Ko, S. E. et al. Subclassification and Treatment Results of Ethanol Embolotherapy of Type II Arteriovenous Malformations of the Extremity and Body. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 1443-1451. 2019
- Le Fourn, É 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.* 25. 52-6. 2015
- Lee, S. Y. et al. Efficacy and Safety of Transvenous Embolization of Type II Renal Arteriovenous Malformations with Coils. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 807-812. 2019
- Li, X. Y. et al. Ethanol Embolization of Chest Wall Arteriovenous Malformations: Four-Year Findings. *J Endovasc Ther.* . 15266028221149908. 2023
- Li, X. et al. Embolotherapy for High-Flow Arteriovenous Malformations in the Hands Using Absolute Ethanol with Coil-Assisted Dominant Outflow Vein Occlusion. *J Vasc Interv Radiol.* 30. 813-821. 2019
- Meila, D. et al. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. *J Neurointerv Surg.* 9. 860-866. 2017
- Murata, S. et al. Endovascular embolization strategy for renal arteriovenous malformations. *Acta Radiol.* 55. 71-7. 2014
- Park, H. S. et al. Ethanol embolotherapy of hand arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 53. 725-31. 2011
- Park, K. B. et al. Endovascular treatment results and risk factors for complications of body and extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg.* 69. 1207-1218. 2019
- Park, K. B. et al. Predictive factors for response of peripheral arteriovenous malformations to embolization therapy: analysis of clinical data and imaging findings. *J Vasc Interv Radiol.* 23. 1478-86. 2012
- Park, U. J. et al. Treatment of arteriovenous malformations involving the hand. *Ann Vasc Surg.* 26. 643-8. 2012
- Qu, Z. Y. et al. Efficiency and safety of ethanol sclerotherapy for labial arteriovenous malformations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 10. 713-720.e1. 2022
- Schmidt, V. F. et al. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 45. 992-1000. 2022
- Schmidt, V. F. et al. Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *Diagn Interv Radiol.* 28. 486-494. 2022
- Sheng, T. W. et al. Transarterial embolisation for congenital renal arteriovenous malformations improves clinical condition even with partial obliteration. *Clin Radiol.* 72. 1053-1059. 2017
- Su, L. X. et al. Absolute Ethanol Embolization of Lip Arteriovenous Malformations: Observational Results from 10 Years of Experience. *J Vasc Interv Radiol.* 33. 42-48.e4. 2022
- Su, L. et al. Embolization for Arteriovenous Malformations in the Maxilla With Coils and Ethanol. *J Oral Maxillofac Surg.* 80. 1841-1851. 2022
- Su, L. et al. Absolute Ethanol Embolization of Infiltrating-diffuse Extracranial Arteriovenous Malformations in the Head and Neck. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 50. 114-21. 2015
- Thiex, R. et al. Safety and clinical efficacy of Onyx for embolization of extracranial head and neck vascular anomalies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 32. 1082-6. 2011
- van der Linden, E. et al. Retrograde transvenous ethanol embolization of high-flow peripheral arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 35. 820-5. 2012
- Vogelzang, R. L. et al. Ethanol embolotherapy of vascular malformations: clinical outcomes at a single center. *J Vasc Interv Radiol.* 25. 206-13; quiz 214. 2014
- Wang, D. et al. Absolute Ethanol Embolisation of Mandibular Arteriovenous Malformations Following Direct Percutaneous Puncture and Release of Coils via a Microcatheter. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 53. 862-869. 2017
- Wen, M. Z. et al. Management of high-output cardiac failure caused by head and neck AVMs: Percutaneous suture-assisted ethanol and coil embolotherapy. *Front Cardiovasc Med.* 9. 949558. 2022
- Wohlgemuth, W. A. et al. The retrograde transvenous push-through method: a novel treatment of peripheral arteriovenous malformations with dominant venous outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 38. 623-31. 2015
- Yang, X. T. et al. Intraosseous Arteriovenous Malformations in the Extremities Managed with Coils and Absolute Ethanol Treatment. *Ann Vasc Surg.* 65. 152-159. 2020
- Zheng, L. et al. Ethanol embolization of lingual arteriovenous malformations: Positive experience in 52 patients during 11 years. *J Vasc Surg.* 72. 651-657.e4. 2020

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies and case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ All included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Ästhetische Verbesserung

Zu dem Outcome **Ästhetische Verbesserung** liegen Fallserien von Li et al. 2023, Meila et al. 2016, Su et al. 2022a und Wen et al. 2022 vor. Da die verfügbare Evidenz für dieses Outcome aus Fallserien besteht, wird die Qualität der Evidenz initial als „NIEDRIG“ (LOW) eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den Studien von einer ästhetischen Verbesserung nach der Embolisation berichtet wird.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 8* entnommen werden.

- **Li et al. 2023** beschreibt 32 Patienten mit AVM der Brustwand, die mit Ethanol-Embolisation und/oder Coil behandelt wurden. Insgesamt lagen bei 24 Patienten (75%) ästhetische Deformitäten vor. Nach der Behandlung ließ sich bei 10 (31,3%) Patienten eine vollständige Linderung der ästhetischen Deformitäten, bei 12 Patienten (37,5%) eine signifikante Verbesserung und bei 2 Patienten (6,3%) eine leichte Verbesserung feststellen.
- **Meila et al. 2016** beschreibt 14 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Flüssig-Embolisation (Onyx, Ethibloc) oder Coil-Embolisation behandelt wurden. Alle 14 Patienten gaben vor der Behandlung ästhetische Bedenken an. Nach der Behandlung wiesen vier Patienten (33,3%) keine ästhetischen Deformitäten auf, während bei zehn Patienten immer noch einige geringfügige Deformitäten festgestellt wurden. Jedoch konnte bei acht von diesen Patienten nach der Behandlung eine deutlich sichtbare Verbesserung festgestellt werden. Die verbleibenden zwei Patienten bemerkten keine Verbesserung ihrer ästhetischen Deformitäten, jedoch auch keine Verschlechterung.
- **Su et al. 2022a** beschreibt 76 Patienten mit AVM der Lippe, die mit Ethanol-Embolisation behandelt wurden. 40 Patienten (52,6%) wiesen nach der Behandlung eine vollständige Auflösung der ästhetischen Deformitäten auf. Bei 25 Patienten (32,9%) zeigte sich eine bedeutende Verbesserung und bei 10 Patienten eine geringfügige Verbesserung. Bei einem Patienten kam es zu einer Verschlechterung. Von den 25 Patienten, die eine bedeutende Verbesserung erlebten, waren 14 mit der verbleibenden Deformität zufrieden und unterzogen sich keiner Operation. Die verbleibenden elf Patienten unterzogen sich einer chirurgischen Resektion. Die 10 Patienten, die eine geringfügige Verbesserung erlebten, und 1 Patient, der eine Verschlechterung der Symptome erlebte, wurden einer chirurgischen Intervention unterzogen. Von den 22 Patienten, die eine chirurgische Intervention durchliefen, erlebten 14 (63,6 %) eine vollständige Befreiung von kosmetischer Deformität, und 8 (36,4 %) zeigten eine bedeutende Verbesserung. Insgesamt erreichten nach der Kombination von Embolisation und chirurgischer Resektion 54 (71,0 %) Patienten eine vollständige Auflösung der ästhetischen Deformität, und die verbleibenden 22 (39,0 %) Patienten erzielten eine bedeutende Verbesserung.
- **Wen et al. 2022** beschreibt 19 Patienten mit AVM des Kopfes und Nackens, die mit Ethanol- und Coil-Embolisation behandelt wurden. Alle Patienten zeigten initial ästhetische Bedenken. Vier Patienten (33,3%) hatten nach der Behandlung keine ästhetischen Deformitäten mehr, acht Patienten zeigten eine erhebliche Verbesserung und bei sieben Patienten konnte eine geringfügige Verbesserung festgestellt werden. Eine Verschlechterung trat bei keinem Patienten auf.

- Es wurden in der Literatursuche – aus methodischer Sicht – nur qualitativ schwache Studien wie Fallserien identifiziert. Daher werten wir auf Grund von potenziellen Bias-Risiko eine Stufe ab.
- Zudem erfolgte eine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, da für die gesuchte Intervention/Vergleichsgruppe keine vergleichenden Studien vorliegen.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich mangelnder Präzision und Heterogenität erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und Indirektheit bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Ästhetische Verbesserung als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖

Tabelle 8: Summary of Findings PICO 7 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Li, X. Y. et al. 2023	Case series		n = 32 patients (21 women and 11 men, with a mean age of 23.7 years [age range of 5–54 years]) with chest wall AVMs, the majority of patients (20 out of 32) had already undergone the previous interventions without benefit; Cho classification: + types II + IIIb (37.5%; 12/32), II (25.0%; 8/32), IIIa (12.5%; 4/32), IIIb (18.8%; 6/32) IIIa + IIIb (6.2%; 2/32)	Ethanol Embolization: the transarterial approach was used to perform embolization of AVMs when possible. For the presence of AVMs with the dominant outflow vein (DOV), confirmed by angiography, DOV was first embolized using coils of varying sizes. After endovascular access to the lesions under the guidance of a venogram, the DOV was punctured percutaneously. A detachable coil (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was first fixed into the dilated venous sac through the microcatheter before the fiberoptic coils were introduced (Cook, Inc). After a decrease of flow in the nidus by coil occlusion of outflow veins, ethanol (absolute or diluted) was injected into the lesion and draining vein, but not the proximal blood supply artery or the interstitial tissue. 4 (12.5%) patients underwent 9 transarterial procedures (6.6%),	Pre-Post	Cosmetic deformity	A total of 24 (75.0%) of the 32 patients presented with cosmetic deformity. Of these, 10 patients (31.3%) underwent complete relief of cosmetic deformities, 12 (37.5%) patients significantly improved, and 2 (6.3%) patients slightly improved after embolization. The 2 patients with slight symptom resolution showed no improvement after receiving adjunctive surgery to further correct the deformity.

				11 (34.4%) patients underwent 37 percutaneous direct punctures (27.0%), and 17 (53.1%) patients underwent 83 combinations of transarterial catheterization and percutaneous direct punctures (66.4%).			
Meila et al. 2016	Case series	Serious	n = 14 patients with high-flow head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs), 3 patients (21.4%) had previously been treated by laser therapy and surgical excision preceding endovascular treatment had been performed in 3 other patients (21.4%), 3 patients received both laser therapy and surgical treatment.	All patients received different endovascular (preferably transarterial) embolization techniques. The tip of the microcatheter was placed superselectively in the AVM nidus or as close as possible to it and the whole AVM nidus was cast with both the inflow and outflow zones (the distal part of the feeding artery/arteries and the proximal part of the draining vein). Embolization was performed using various liquid ((Ethibloc, Onyx) or mechanical embolic materials (NXT and/or Axiom Detachable Coils (ev3 Endovascular), bare coils and fibered coils alone or in combination). If the AVM could not be reached by the microcatheter due to small and tortuous feeding arteries and in cases where an intranidal or safe prenidial position of the microcatheter tip could not be achieved, direct percutaneous puncture with injection of liquid embolic agents (Ethibloc, Onyx	Pre-Post	Cosmetic concerns	All 14 patients presented with cosmetic concerns; four patients (33.3%) had no cosmetic deformities after treatment while 10 still showed some minor cosmetic deformities (p=0.125). However, eight of these 10 patients experienced a clearly visible improvement in their cosmetic deformities after endovascular treatment. The remaining two patients noted no relief of their cosmetic deformities after treatment. A worsening of cosmetic concerns did not occur.

				and occasionally polidocanol) was performed.			
Su et al. 2022a	Case series		n = 76 patients (36 men) with lip AVMs, mean age 24.6 years $\pm$ 15.7 years (range, 2 – 66 years), 42 patients underwent prior treatment and experienced worsening symptoms after various procedures	Ethanol embolization: transarterial (n = 18 procedures) or direct puncture (n = 35 procedure) or both combined (n = 120 procedures). In n = 4 patients with dominant outflow veins (DOV) the draining veins were embolized using 3-dimensional mechanically detachable coils (EV3 Neurovascular) and fibered microcoils (Cook Medical), followed by ethanol embolization. The Ethanol was administered in boluses of 0.2-1.0 mL via transarterial approach and 0.1 ml/kg of body weight via direct puncture approach. In patients with diffuse and infiltrating AVMs, 50 % ethanol diluted with nonionic contrast medium, otherwise 100 % ethanol was used.	Pre-Post	Cosmetic deformity	40 patients (52.6 %) experienced complete relief from cosmetic deformity, 25 (32.9 %) experienced major improvement, and 10 experienced minor improvement. One (1.4 %) patient experienced worsening symptoms. Among 25 patients who experienced major improvement, 14 were satisfied with residual deformity without surgical resection, the remaining 11 underwent surgery. The 10 patients who experienced minor improvement and 1 experienced worsening symptoms underwent surgical intervention. Of the 22 patients who underwent surgical intervention, 14 (63.6 %) experienced complete relief from cosmetic deformity and 8 (36.4 %) showed major improvement. In total, after combining both embolization and surgical resection, 54 (71.0 %) patients achieved complete relief from cosmetic deformity and the remaining 22 (39.0 %) patients achieved major improvement.
Wen et al. 2022	Case series	Serious	n = 19 (nine women; 10 men; mean age, 29 years; age range, 18–47 years) with Schobinger stage IV head and neck arteriovenous malformations (HNAVMs)	The remarkably dilated dominant drainage vein (RDDOV) was identified on the angiogram and color Doppler ultrasonography. After the confirmation of the slow flow in the AVM lesions, ethanol and coil embolotherapy was initiated through a transarterial or percutaneous puncture	Pre-Post Comparison	Cosmetic deformities	All 19 patients presented with impairment in daily life and cosmetic concerns. The impairment in daily life in 19 (100%) patients before endovascular treatment disappeared after treatment. Four patients (33.3%) had no cosmetic deformities after embolization, eight experienced major improvements in cosmetic deformities, and seven still had some minor improvements in cosmetic deformities. A worsening of cosmetic concerns did not occur. All patients reported satisfaction with the embolization treatment.

				needle. In most cases, absolute ethanol (99.7%) was used, but superficially located AVMs were embolized with diluted (50%) ethanol with contrast medium. The use of ethanol was limited to 1 ml/kg as the total amount and 0.1 ml/kg body weight as the maximum single-injection volume. After the injection of ethanol, the next injection was performed for 5–10 min to evaluate shunt closure and changes in flow dynamics.			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Gesundheitsökonomische Aspekte	Serious ¹	Not serious	Serious ²	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Li, X. Y. et al. Ethanol Embolization of Chest Wall Arteriovenous Malformations: Four-Year Findings. J Endovasc Ther. . 15266028221149908. 2023
- Meila, D. et al. Endovascular treatment of head and neck arteriovenous malformations: long-term angiographic and quality of life results. J Neurointerv Surg. 9. 860-866. 2017
- Su, L. X. et al. Absolute Ethanol Embolization of Lip Arteriovenous Malformations: Observational Results from 10 Years of Experience. J Vasc Interv Radiol. 33. 42-48.e4. 2022
- Wen, M. Z. et al. Management of high-output cardiac failure caused by head and neck AVMs: Percutaneous suture-assisted ethanol and coil embolotherapy. Front Cardiovasc Med. 9. 949558. 2022

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies and case series the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ All included studies were – from methodological point of view - low quality studies (case series), we downgraded one level due to serious risk of bias.

² No head-to-head comparisons are available for the intervention of interest – therefore, we downgraded one level.

PICO 8 Resektion

PICO 8 Resection (alone)

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Resection (alone)
Comparison: Embolisation + Resection, Embolisation vs. Resection, keine Therapie, einarmig / kein vergleich
Outcome: 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens) 2) clinical score/improvement 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging) 4) Nebenwirkungen 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

In der systematischen Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Resektion** wurden 24 Studien identifiziert:

Darunter befinden sich fünf Fallserien (Bonilla-Velez et al., 2020, Khanwalkar et al., 2020, Peng et al., 2021, Vignes et al., 2010, and Weissler et al., 2017), 12 retrospektive Kohortenstudien (Antúnez-Conde et al., 2021, Beaulieu et al., 2021, Chen et al., 2022, Gasparella et al., 2023, Kalmar et al., 2021, Khanwalkar et al., 2020, Kang et al., 2008, Lang et al., 2012, Laurian et al., 2021, Laurian et al., 2018, Mehl et al., 2022, Méndez-Gallart et al., 2011, Nagano et al., 2017, Prasetyono et al., 2015, Su et al., 2007, Tark et al., 2011, Tran et al., 2012 and Xiao et al., 2020), sowie der systematische Review von Patel et al., 2019.

Der **Cochrane Review von Patel et al., 2019** sollte medikamentöse und chirurgische Intervention zur Reduktion bzw. der Behandlung von orbitalen Lymphangiomen in Kindern und jungen Erwachsenen untersuchen. Entsprechend dem Protokoll sollten randomisiert, kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen werden, die mindestens zwei der folgenden Interventionen untersuchten: Sildenafil Therapie; Sirolimus Therapie; Sclerotherapie; Operation (partielle oder komplette Resektion). Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diese Kriterien erfüllt, daher wird diese Studie in der weiteren Aufarbeitung nicht mehr erwähnt.

Eine Übersicht über die weiteren Studien dieser PICO und der dort adressierten Outcomes sind **Tabelle 1** zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe. Die Auswertung zu Studien die Resektion in Kombination mit Embolization bzw. Sclerotherapie untersuchen erfolgt in einem separaten Dokument.

Der Endpunkt

6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) – „effort justification/Dissonanztheorie“ wurde in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

PICO 8 Resection										
Eingeschlossene Studien nach Volltext-Screening										
Autor	Studientyp	Population	Intervention	1	2	3	4	5	6	7
Antúñez-Conde et al., 2021	Retrospective study, n=4	Intraosseous venous malformation: zygomatic bone	Standard surgery with resection		x		x	x		x
Beaulieu et al., 2021	Retrospective study, n=10	popliteal vein aneurysm	Open or closed plications, Pre-Post Comparison		x					
Bonilla-Velez et al., 2020	Case series, n=63	Macrocytic lymphatic malformations: head and neck	Surgery, Pre-Post Comparison		x			x		
Chen et al., 2021	Retrospective chart review, n=54	intramuscular venous malformation	Local excision surgery, pre-post comparison	x						
Gasparella et al., 2023	Retrospective chart review, n=29	Venous malformations of the hand	Surgical resection, pre-post comparison				x			
Kalmar et al., 2021	Retrospective study, n=208	Malformations including vascular type	Parotidectomy, pre- Post Comparison				x	x		
Khanwalkar et al., 2018	Retrospective chart review, n=46	Lymphatic malformation	Tailored surgery, pre-post comparison				x	x		
Khanwalkar et al., 2020	Retrospective chart review, n=43	Lymphatic malformation	Tailored surgery, pre-post comparison				x			
Kang et al., 2008	Retrospective chart review, n=41	Cervicofacial vascular anomalies	Surgical excision, pre-post comparison		x					x
Lang et al., 2012	Retrospective study, n=28	Arteriovenous malformation	Surgical resection, pre-post comparison		x					
Laurian et al., 2021	Retrospective study, n=18	Vulva venous malformation	Surgery pre-post comparison	x	x					
Laurian et al., 2018	Retrospective study, n=35	Venous malformations in and around the knee joint	Surgical excision, pre-post comparison	x	x	x		x		

Mehl et al., 2022	Retrospective study, n=47	Vascular anomalies (mostly lymphatic and venolymphatic)	Surgery, pre-post comparison				x			
Méndez-Gallart et al., 2011	Retrospective study, n=10	abdominal cystic lymphangiomas	Surgical cyst excision, pre-post comparison		x			x		
Nagano et al., 2017	Retrospective population-based cohort study n=996	pulmonary arteriovenous malformation	Surgery versus percutaneous transcatheter embolization or pre-post comparison		x			x		
Peng et al., 2021	Case series, n = 27	Vascular malformation of the colorectum	Trans-anal endorectal pull-through (TEPT) ± laparotomy		x	x	x	x		
Prasetyono et al., 2015	Retrospective chart review, n=4	Slowflow vascular malformations (hand upper extremity)	Resection without tourniquet; pre-post comparison		x			x		
Su et al., 2007	Retrospective study, n=17	Intra-abdominal cystic lymphangiomas	Surgical resection, pre- Post comparison		x			x		
Tark et al., 2011	Retrospective study, n=15	Long-standing port-wine stain in the facial region	Surgical (near)total excision, pre-post comparison		x	x				x
Tran et al., 2012	Retrospective study, n=147	Abdominal lymphatic cyst (mesenteric or ormental)	Laparoscopic or open surgery		x			x		
Vignes et al., 2010	Retrospective study, n=8	Vulva lymphangioma circumscriptum	Surgical resection, pre-post comparison	x	x					
Weissler et al., 2017	Retrospective chart review, n=4	Mixed population including VALM	surgical excision, Pre- Post comparison		x	x		x		
Xiao et al., 2020	Retrospective study, n=12	Abdominal cystic lymphangioma	surgical excision, Pre- Post comparison		x			x		

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Lebensqualität** liegen die vier retrospektiven Kohortenstudien von **Chen et al., 2021, Laurian et al., 2021, Laurian et al., 2018 und Vignes et al., 2010** vor. In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Kohortenstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird in allen beschriebenen Kohortenstudien von einem positiven Effekt auf die Lebensqualität - insbesondere Schmerz, aber auch Verringerung der Verformung der Schamlippen (Laurian et al 2021), Verbesserung der Beweglichkeit (Laurian et al 2018, Vignes et al 2010), durch die chirurgische Resektion berichtet.**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 2** entnommen werden.

- Chen et al., 2021 schließt insgesamt 40 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit intramuskulösen venösen Malformationen (VM) ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer Exzision auf Schmerzen. Ein Rückgang des Schmerzes wurde von den Patienten berichtet. Von Patienten mit prä-operativem Schmerzen berichteten 92,3% eine Abnahme der Schmerzen und 74,4% komplette Schmerzfreiheit.
- Laurian et al 2021 schließt insgesamt 18 Frauen im Erwachsenenalter mit Malformationen der Vulva ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer Therapie auf Schmerzen. Ein Rückgang des Schmerzes wurde von 93% der Patienten berichtet.
Zudem wurden weitere Endpunkte untersucht hinsichtlich der Verformung/Asymmetrie der Schamlippen, welchen in 27% der Fälle weiterhin bestand und in 67% der Patienten nicht vorhanden, bzw. minimal waren.
Ein Patient (von 14) berichtete von Unbehagen während des Sexualverkehrs.
- Laurian et al 2018 schließt insgesamt 40 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit venösen Malformationen in und um das Kniegelenk ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer Exzision auf das Schmerzempfinden. Patienten berichten vom Rückgang des Schmerzes nach der Operation und Verbesserung der Beweglichkeit bei Patienten, bei den diese zuvor einschränkt vorhanden waren.
- Vignes et al 2010 schließt insgesamt 8 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit Lymphangiom der Vulva ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer Exzision auf sexuelle Aktivität. Nach einem mittleren Follow-up von 53 Monaten waren 7 der acht untersuchten Patienten Symptom-frei.
- Die Kohortenstudien weist hinsichtlich „Confounding-Factors“ ein Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnde Präzision oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Lebensqualität als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 2: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Chen, R. J. et al., (2021)	Retrospective chart analysis	Serious	Intramuscular venous malformation, n=54, children and adults	40 patients went for surgery the surgical procedure in 27 patients was local excision with preservation of surrounding muscle, but in 13 cases the entire muscle or one whole head was removed.	Pre-Post-comparison	change in preoperative and postoperative pain	Of 40 patients undergoing surgery, 28 reported severe and or constant pain before surgery, 11 had mild or intermittent pain and 1 was pain free. Of those with preoperative pain, 36 (92,3%) experienced a reduction in pain and 29 (74,4%) became pain free. All 13 patients who required whole muscle excision to resect the lesion experienced an improvement in pain and 10 (76,9%) were pain free.
Laurian, C. et al., (2021)	Retrospective, observational, single center study	Serious	Vulvar venous malformations, adults, female, n= 18 5 isolated vulvar VM, 12 associated VM: 3 of the clitoral hood, 3 troncular pelvic vein insufficiency and 12 of the lower limb.	None of the patients had preoperative sclerotherapy and one patient had preoperative embolization of an incontinent ovarian vein. All patients underwent a single surgical procedure (described in the paper).	Pre-Post Comparison	Quality of life	Pain/heaviness: 14 patients (93%) had no/minimal pain distortion of the labia majora: 10 (67%) had no or minimal distortion, 4(27%) had residual dissymmetry and 2 requested cosmetic treatment. Sexual intercourse: 1 reported discomfort during sexual intercourse activities: recurrent /residual VM: 1 had recurrent VM occurred after pregnancy, 1 residual VM on the mons pubis.
Laurian, C. et al., (2018)	Retrospective observational study.	Serious	Venous malformations in and around the knee joint, children and young adults (age 5-20y), n= 35	Indication for surgery was intermittent or permanent pain, extensive surgical excision, mostly unilateral parapatellar, bilateral for 3 patients.	Pre-Post Comparison	Quality of life	At the last follow-up (32 months), 77% (27 patients) reported a pain score of 1 (minimal to no pain) and 23% (8 patients) reported a pain score of 2 (pain with unusual activities). Comparison of preoperative and postoperative pain scores revealed a significant decrease in pain. Mobility scores increased significantly for patients with preoperative limited mobility of the joint, with a P-value of < 0.01. Mean scores for sporting activities increased significantly, while there was no change in academic or professional activities.

Vignes, S. et al., (2010)	Retrospective study	Serious	Vulva lymphangioma circumscriptum, female, children and adults, n= 8.	Surgical resection (large excision of the skin, mucosa and deep layer with or without a skin flap to close the defect to avoid any contractile scar. Before closing in two layers and to avoid postsurgical lymph oozing, lymphatic vessels were surgically ligated after a patent blue test. After surgery, a nurse changed the dressing daily after cleansing the wound with a povidone e iodine vaginal formulation. Prophylactic antibiotic therapy (amoxicillin e clavulanicacid, 2 g/day) was administered before and for 48 h after surgery.	Pre-Post Comparison	Quality of life	Main advantage of this surgical technique is that it can be repeated as necessary until the functional disability has been eradicated and an aesthetic appearance achieved. None of the women reported changes in sexual activity.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Chen, R.J., J.I. Vrazas, and A.J. Penington, Surgical Management of Intramuscular Venous Malformations. J Pediatr Orthop, 2021. 41(1): p. e67-e73.
- Laurian, C., et al., Surgical treatment of vulvar venous malformations without preoperative sclerotherapy: Outcomes of 18 patients. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021. 50(6): p. 102007.
- Laurian, C., et al., Surgical Treatment of Venous Malformations of the Knee: Treatment Outcomes for 35 Patients. J Pediatr Orthop, 2018. 38(6): p. e325-e331.
- Vignes, S., M. Arrault, and P. Trévidic, Surgical resection of vulva lymphoedema circumscriptum. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. 63(11): p. 1883-5.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Clinical score/ Clinical improvement** liegen 15 retrospektiven Kohortenstudien (bzw. Chart reviews) von **Antúñez-Conde 2021 et al., 2021, Beaulieu et al., 2021, Kang et al., 2008, Lang et al., 2012, Laurian et al., 2021, Laurian et al., 2018, Méndez-Gallart et al., 2011, Nagano et al., 2017, Prasetyono et al., 2015, Su et al., 2007, Tark et al., 2011, Tran et al., 2012, Vignes et al., 2010, Weissler et al., 2017 und Xiao et al., 2020** vor.

Zusätzlich wurden zwei Fallserien von **Bonilla Velez et al., 2020** und **Peng et al., 2021** identifiziert.

In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Kohortenstudien und Case series für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

- **Zusammengefasst ergibt sich ein uneinheitliches Bild hinsichtlich der klinischen Scores bzw. klinischen Verbesserungen in den eingeschlossenen Studien. Keine einzige der eingeschlossenen Arbeiten setzte sich mit klinischen Scores auseinander, allerdings beschrieben einige Artikel klinische Verbesserung bzw. klinische Endpunkte.**

So wird beispielsweise die Ansprechrage von einer Studie behandelt. Diese lag bei 90.5% der Patienten nach Einzeloperation im Langzeit-Follow-up (Bonilla Velez et al., 2020). Eine Studie berichtet von vollständiger Heilung in 11 von 15 Patienten (73 %) (Tark et al., 2011).

Eine weitere Studie spricht von rezidiv freiem Überleben über 15 Jahre, was bei 86 % der Patienten erreicht wurde (Bonilla Velez et al., 2020).

Und Laurian et al., 2018 spricht von funktionellens Outcome wie zB. Beweglichkeit des Kniegelenks. Nach 32 Monaten follow-up berichteten 91 % (32 Patienten) eine normale Beweglichkeit des Knies.

Die meisten der eingeschlossenen Studien berichten über Rezidive nach Resektion, die zwischen 0 und ca. 33% rangieren, allerdings sind die zugrunde liegenden Populationen zum Teil unterschiedlich was einen direkten Vergleich erschwert:

Zwei slow-flo und ein high-flow Rezidiv von insgesamt 41 zerviko-fazialen vaskulären Malformationen (Kang et al., 2008); bei 14.3% der Patienten 50, 51,56 und 60 Wochen nach der ersten Resektion und damit verbunden ein Wiederholungsrisiko von 0.08 pro Personenjahr (Lang et al., 2012); kein Auftreten eines Rezidives in 10 Patienten mit zystischen Lymphangiomen (Méndez-Gallart et al., 2011) und 15 Patienten mit Portweinflecken des Gesichtes (Tark et al., 2011); eine Rezidivrate von 2.1% bei 47 Kindern mit abdominalen lymphatischen Zysten (1-4 Monate Beobachtung) (Tran et al., 2012); kein Rezidiv bei vier Kindern und Erwachsenen mit slow-flow Malformationen der Hand und oberen Extremitäten (Prasetyon et al., 2015) und wiederkehrende Bläschen bei einem Patienten von acht Patienten mit primärem Lymphangiom (Vignes et al., 2010) und kein erneutes Auftreten nach Resektion bei acht von 12 Patienten mit Malformationen unterschiedlicher Genese (Xiao et al., 2020).

Die verbleibenden Studien untersuchten Oberflächenabdeckung bei Rekonstruktionsverfahren (Antúñez-Conde et al., 2021), Verringerung der großen Kniehohlvene (Beaulieu et al., 2021), zusätzliche Operationen und Ästhetische Parameter bei Rekonstruktionen (Laurian et al., 2021), Re-interventionsrate (Nagano et al., 2017), Wiederherstellung der Handfunktion (Prasetyon et al., 2015), sowie Tumormarker (Su et al., 2007).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 3** entnommen werden.

- **Antúñez-Conde et al., 2021** schließt insgesamt 8 Erwachsene Patienten mit intra-ossualen Malformationen des Jochbeins ein, bei denen vier mit einer Standardoperation mit Resektion und primärer Rekonstruktion des Defektes mit Kalvarientransplatat behandelt wurden und die zweiten Gruppe, mit ebenfalls vier Patienten bei denen die primäre Rekonstruktion mittels virtueller chirurgischer Planung (VSP), Schnittführungen, mit CAD-CAM-Technologie

entwickelten STL-Modellen und PSI (Titan oder Polyether) durchgeführt wurde.

In Gruppe 1 zeigte sich eine Defektoberflächenabdeckung von 79,75 % (71–87) und in Gruppe 2 eine 100-prozentige Abdeckung der Defektoberfläche, weshalb die Autoren argumentieren, dass die Intervention im Hinblick auf Genauigkeit der Behandlung, Reduktion von Folgeerscheinungen, bessere Abdeckung des Defekts und Verbesserung der Präzision der Rekonstruktion im Vergleich zur Standardtechnik überlegen ist.

- **Beaulieu et al., 2021** schließt 10 Erwachsene mit Kniekehlenvenen-Aneurysma ein, die geschlossene und offene Plikation erhielten (9:1), wodurch die durchschnittliche Größe der Kniekehlenvene sich auf 1,12 x 0,45 cm für die geschlossenen Plikationen ($P < 0,001$ gegenüber der Größe vor dem Eingriff) und auf 1,13 cm für die offene Plikation mit 100 % primärer Durchgängigkeit, verringerte.
- **Bonilla Velez et al., 2020** schließt insgesamt 63 Kinder mit lymphatischen Malformationen des Kopfes und Nackens ein, die Chirurgie mit dem Ziel der kompletten Resektion und Rezidiv-Vermeidung erhielten. Die Autoren berichten von einer vollständigen Ansprechrate von 90.5% der Patienten bei einer Einzeloperation im Langzeit-Follow-up (Median: 12 Monate, IQR 1–43 Monate). Im Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren wurde bei 86 % der Patienten ein Rezidiv freies Überleben erreicht. Die meisten Patienten, die einen zweiten Eingriff benötigten, scheiterten innerhalb von 6 Monaten nach dem ersten Eingriff (4/5 Patienten, 90 %); zu den damit verbundenen Faktoren gehörten Bilateralität, fortgeschrittenes Staging und teilweises Ansprechen bei der ersten Nachuntersuchung.
- **Kang et al., 2008** schließt insgesamt 41 Kinder und Erwachsene mit zerviko-fazialen vaskulären Malformationen ein, die in slow und high-flow Malformationen eingeteilt und entweder per Exzision oder selektiver Embolisation behandelt wurden.
Bei den slow-flow Malformationen gab es zwei Rezidive während der Nachuntersuchung nach der Exzision; die wiederkehrenden Läsionen wurden bei der letzten Nachuntersuchung ohne erneutes Rezidiv entfernt. Die Nachbeobachtungszeit betrug für diese Gruppe durchschnittlich etwa 2,7 Jahre. Die Ergebnisse waren in 6 % der Fälle sehr gut, in 72 % gut und in 22 % mittelmäßig.
Bei den high-flow Malformationen kam es bei einem Patienten, der ursprünglich nur mit einer Resektion behandelt worden war, bei der Nachuntersuchung zu einem Rezidiv. Anschließend unterzog er sich einer präoperativen Embolisation und Entfernung der wiederkehrenden (und größeren als zuvor) Läsion, was schließlich im Rahmen der Rekonstruktion eine Erweiterung des Kopfhautgewebes erforderte. Alle anderen Läsionen wurden mit direktem Verschluss entfernt. In allen anderen behandelten Fällen traten keine Rezidive auf. Der Nachbeobachtungszeitraum lag zwischen 3 und 48 Monaten (durchschnittlich 2 Jahre). Bei der letzten Nachuntersuchung waren die Ergebnisse bei 29 % sehr gut, gut in 57 % der Fälle und in 14 % der Fälle angemessen.
- **Lang et al., 2012** schließt insgesamt 28 Kinder mit arteriovenösen Malformationen (AVM) ein, die chirurgische Resektion mit anschließender radiologischer MRT/MRA oder zerebraler Angiographie erhielten.
Wiederkehrende AVMs wurden bei 4 Kindern (14,3 %) 50, 51, 56 und 60 Wochen nach der ersten Resektion festgestellt. Das Wiederholungsrisiko betrug 0,08 pro Person/Jahr. Kein Patient mit einem normalen Angiogramm nach einem Jahr entwickelte entweder im 5-Jahres-Angiogramm oder im Angiogramm im Alter von 18 Jahren ein Rezidiv. Alle Patienten mit Rezidiven hatten einen Kompaktheitswert von 1 (diffuse AVM). Niedrigere Kompaktheitsbewertung war mit Rezidiven verbunden, $p = 0,0003$.

- **Laurian et al., 2021** schließt insgesamt 18 Frauen im Erwachsenenalter mit Malformationen der Vulva ein, die chirurgische Therapie erhielten. In der frühen postoperativen Phase kam es bei 7 Patienten zu einer verzögerten Heilung, häufig zu Beginn der Operation im unteren Teil des Einschnitts. Ein Patient hatte ein lokales Hämatom ohne erneute Operation. Fünf berichteten von Hypästhesie um den operierten Bereich. Bei den meisten Patienten waren die akademischen oder beruflichen Aktivitäten für einen Monat unterbrochen. Bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten hatten 15 Patienten weder Schmerzen noch Schweregefühl. Bei allen Patienten konnte die lokale Weichteilredundanz beseitigt werden, drei Patienten hatten jedoch eine Asymmetrie im anatomischen Bereich und benötigten eine kosmetische Behandlung. Nach der Nachuntersuchung nach 6 Monaten berichteten 14 Patienten (93 %) über keine verbleibenden Schmerzen oder Schweregefühle, kein Patient benötigte eine zusätzliche Operation oder Sklerotherapie.
- **Laurian et al., 2018** schließt insgesamt 35 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit venösen Malformationen (VM) in und um das Kniegelenk ein, die chirurgische Therapie erhielten. Eine vollständige Entfernung der VM war bei 31 Patienten (89 %) und eine teilweise Entfernung bei 4 Patienten (11 %) möglich. Bei 19 Patienten war eine Teilresektion erforderlich und bei 11 Patienten eine rekonstruktive Operation, um einen großen Defekt zu bedecken. Gleichzeitig wurde eine orthopädische Operation durchgeführt, um die Kniebeugekontraktur zu korrigieren. In der frühen postoperativen Phase benötigten 4 Patienten mit verzögerter Heilung eine längere Wundversorgung. Einer dieser Patienten benötigte eine fokale oberflächliche Operation. Das Physiotherapieprogramm war für alle Patienten gleich. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten war bei 74 % der Patienten ein deutlicher Rückgang von Schmerzen zu verzeichnen, 60 % hatten normale Beweglichkeit des Knies. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten (Bereich: 14 bis 55 Monate) berichteten 77 % (27 Patienten) von keinen Schmerzen und 23 % von intermittierenden Schmerzen. Bezüglich der Beweglichkeit hatten 91 % (32 Patienten) eine normale Beweglichkeit des Knies und 9 % hatten anhaltende Folgen. Zwei Patienten benötigten in diesem Zusammenhang eine zusätzliche Operation mit VM des Knies; die erste, nach 6 Monaten symptomatische Rest-VM, eine weitere nach 24 Monaten, nach einer spontanen Hämarthrose aufgrund einer verbleibenden fokalen VM, nachdem sie 2 Jahre lang klinisch symptomfrei war.
- **Méndez-Gallart et al., 2011** schließt 10 Patienten im Kindesalter mit zystischen Lymphangiomen ein, die eine komplette chirurgische Exzision erhielten. Die Autoren berichten, dass während der Nachuntersuchung kein Wiederauftreten des zystischen Lymphangioms festgestellt wurde. In einem Fall kam es ein Jahr nach der Operation zu einem Darmverschluss aufgrund von Darmverklebungen.
- **Nagano et al., 2017** untersucht pulmonale arteriovenöse Malformationen in 996 Kindern und Erwachsenen und vergleicht Chirurgie mit perkutaner Transkatheter-Embolisation (PTE). Die Autoren berichten, dass die PTE für PAVM hinsichtlich der Komplikationen („composite complication“) und der Verweildauer der Operation überlegen ist; die Wahrscheinlichkeit, dass eine Operation endgültig ist, ist jedoch größer. Patienten in der Operationsgruppe hatten einen deutlich höheren Anteil an zusammengesetzten Komplikationen (6,9 % vs. 2,0 %), obwohl das Auftreten jeder Komplikation und der Tod im Krankenhaus in beiden Gruppen gering und nicht signifikant unterschiedlich war. In der Operationsgruppe betrug die Anzahl der Risikopatienten nach 18 Monaten 124 und nach 36 Monaten 59. In der PTE-Gruppe waren 108 nach 18 Monaten gefährdet und 52 nach 36 Monaten. Patienten, die sich einer Operation unterzogen, hatten im Vergleich zu Patienten, die sich einer PTE unterzogen, eine geringere Re-interventionsrate (2,1 % vs. 8,3 % nach 2 Jahren), und der Unterschied war signifikant.

- **Peng et al., 2021** schließt insgesamt 27 Kinder mit venösen Malformationen im kolorektalen Bereich ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer „transanal endorectal pull-through (TEPT)“ mit (n=18) oder ohne (n=9) Laparotomie und berichten, dass TEPT effektiv für die Behandlung von VM des Kolorektums war und TEPT ohne Laparotomie besser geeignet war für kurze Läsionen.
- **Prasetyono et al., 2015** berichten über slow-flow Malformationen der Hand und oberen Extremitäten in 4 Kindern und Erwachsenen mit der Gabe von 1:1.000.000 Tumeszenzlösung zur Resektion von Gefäßmissbildungen an Hand und Oberarm Extremitäten ohne Tourniquet-Anwendung. Die Autoren berichten, dass nur eine geringfügige Komplikation festgestellt wurde, nämlich eine 2 x 0,5 cm große Hautnekrose, die sekundär abheilte. Alle Patienten erzielten ein gutes Ergebnis mit deutlicher Massenreduktion, keinem Rezidiv, voller Funktion der Hand und der oberen Extremität ohne motorische und sensorische Störungen.
- **Su et al., 2007** schließt 17 Erwachsene mit intra-abdominalen (treoperitoneal und mesenterisch) zystischen Lymphangiomen ein, die mittels chirurgischer Resektion behandelt wurden.
Laut den Autoren erfordert der mesenteriale Typ häufig eine Darmresektion und der Krankenhausaufenthalt ist für eine optimale Genesung des Patienten länger. Keiner der Patienten litt unter Fieber, Gewichtsverlust oder Magen-Darm-Blutungen. Ein Patient mit einem mesenterialen zystischen Lymphangiom hatte vor dem chirurgischen Eingriff eine Leukozytose. Die Konzentrationen der Tumormarker karzinoembryonales Antigen, Alpha-Fetoprotein und Krebsantigen 125 lagen im Normbereich. Alle Patienten wurden operiert und das kurzfristige Ergebnis war gut. Die viszerale Organe blieben erhalten und die Tumoren konnten ohne Marsupialisation sicher entfernt werden. Postoperative Drainagen zeigten klare Flüssigkeit ohne chylösen Aszites. Das Langzeit-Follow-up verlief zufriedenstellend, ohne dass es sonographisch zu Rezidiven kam. Bei einem Patienten war jedoch eine ventrale Hernie operiert worden, und bei einem Patienten hatte sich bei der Nachuntersuchung ein Adhäsionsileus entwickelt.
- **Tark et al., 2011** schließt insgesamt 15 Patienten im Erwachsenenalter mit Portweinflecken im Gesicht ein und untersucht den Einfluss von (totaler) Exzision hinsichtlich pathologischer Parameter. Bei 7 Patienten wurde eine vollständige Exzision durchgeführt und dementsprechend eine vollständige Heilung erreicht. Bei fünf Patienten wurde eine nahezu vollständige Exzision durchgeführt, bei den übrigen drei Patienten wurde eine teilweise Exzision durchgeführt. Von den Patienten, die sich einer nahezu vollständigen oder teilweisen Exzision unterzogen, wurden bei vier Patienten alle verbleibenden Läsionen durch eine sekundäre Operation entfernt. Letztendlich erreichten 11 von 15 Patienten (73 %) durch chirurgische Methoden eine vollständige Heilung. Während der Langzeitnachsichtszeit berichtete keiner der Patienten über Komplikationen. Darüber hinaus gab es keine Fälle, in denen die Läsionen an der Resektionsstelle erneut auftraten, und die Langzeitergebnisse waren relativ zufriedenstellend.
- **Tran et al., 2012** schließt 47 Kinder mit abdominalen lymphatischen Zysten (mesenterisch (MC) oder omental (OC)) ein, die mittels laparoskopischer Chirurgie behandelt wurden. Die Ergebnisse der pathologischen Untersuchung zeigten in allen Fällen ein gutartiges zystisches Lymphangiom. Während der Nachbeobachtungszeit zwischen einem Monat und vier Jahren wurde bei einem Patienten (2,1 %) ein Rezidiv mit komplexer Mesenterialzyste beobachtet. Alle anderen Patienten blieben bei guter Gesundheit.
- **Vignes et al., 2010** schließt insgesamt 8 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit Lymphangiom der Vulva ein, die chirurgische Exzision erhalten. Die erste Operation wurde nach einem mittleren Zeitraum von 5,4 Jahren nach Beginn der VLC durchgeführt. Die kutane Resektion umfasste bei allen

Frauen die großen Schamlippen, in fünf Fällen die kleinen Schamlippen und in vier Fällen die Klitorisvorhaut. Bei fünf Frauen traten rasch wieder Bläschen auf, die mit einem Austreten von Lymphe einhergingen, was einen erneuten Eingriff erforderlich machte. Die nächste Hautresektion umfasste nur die neuen lymphödematösen Läsionen. Die zweite Operation wurde 4 bis 6 Monate nach der ersten durchgeführt, während die dritte 1 bis 6 Jahre nach der zweiten durchgeführt wurde. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet, mit Ausnahme von Beckenschmerzen bei einer Frau, deren kutane Resektion einen kleinen Teil des lymphödematösen Gewebes des *Mons veneris* umfasste. Fünf Frauen stellten in weniger als drei Wochen nach der Operation eine mäßige und vorübergehende Lymphexsudation fest. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten nach der letzten Operation waren sieben der acht Frauen beschwerdefrei. Ein Patient mit primärem Lymphödem hatte schnell wiederkehrende Bläschen mit unangenehmem und anhaltendem Lymphausfluss.

- **Weissler et al., 2017** schließt insgesamt 3 Patienten im jungen Erwachsenenalter mit verschiedenen Krankheitsbildern (Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal abnormalities, CLOVES syndrome) lokalisiert am oberen Rücken ein die Resektion erhielten. Drei der vier Debulking-Eingriffe benötigten eine Resektion benachbarter Muskeln wie des Rhomboidmuskels, des Trapezmuskels und der Interkostalmuskulatur, wobei keiner davon zu einer postoperativen Funktionsbeeinträchtigung führte. Bei allen Patienten wurden intraoperativ mindestens drei Jackson-Pratt-Drainagen gelegt. Bei einem Patienten trat zwei Jahre nach der ersten Resektion ein Rezidiv der Raumforderung im rechten oberen Rückenbereich auf, weshalb er sich einem weiteren Debulking-Eingriff unterzog.
- **Xiao et al., 2020** schließt 12 Erwachsene Patienten mit abdominalen zystischem Lymphangiom ein, hauptsächlich im retroperitoneal Raum, welche eine chirurgischen Resektion erhielten (Laparotomie oder laparoskopische Operation oder Aspiration unter Computertomographie-Kontrolle). 10 Patienten wurden operiert: sechs (50 %) wurden offen operiert und vier (33 %) wurden laparoskopisch operiert. Keiner erforderte einen dringenden chirurgischen Eingriff. Bei den zehn chirurgischen Patienten wurde bei acht Patienten eine vollständige und bei zwei Patienten eine teilweise Exzision durchgeführt. Der chirurgische Blutverlust betrug bei den acht Patienten weniger als 50 ml. Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,9 Jahren wurde bei acht Patienten kein erneutes Auftreten festgestellt. Ein Patient mit teilweiser Zystektomie des vorderen Kreuzbandes mit Beteiligung der Milz berichtete über einen sich langsam vergrößernden Tumorrest. Ein anderer Patient berichtete ein Jahr nach der radikalen Entfernung einer retroperitonealen Zyste über ein Wiederauftreten der Erkrankung.
- 12 der 17 hier eingeschlossenen Studien wiesen ein erhöhtes Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Es erfolgte keine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, obwohl nicht alle inkludierten Studien die PICO-Fragestellung exakt beantworten in Bezug auf die Population (VM) oder den Vergleich. Dieser ist dennoch bei der Mehrzahl der Studien gegeben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangender Präzision erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Clinical score/ Clinical improvement als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊕⊕⊕.

Tabelle 3: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Antúnez-Conde, R. et al., (2021)	Retrospective study	Serious	Intraosseous venous malformation of the zygomatic bone, n=8, adults	4 patients were treated through standard surgery with resection and primary reconstruction of the defect with calvarial graft. 4 patients underwent resection and primary reconstruction through virtual surgical planning (VSP), cutting guides, STL models developed with CAD-CAM technology and PSI (titanium or Polyether-ether-ketone).	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Group 1: Postoperative CT scan showed a defect surface coverage of 79.75% (71–87). No recurrences were observed during follow-up. Group 2: Postoperative CT scan showed 100% coverage of the defect surface. Overall: The multi-stage implementation of virtual surgical planning with cutting guides, STL models and patient-specific implants increases the reconstructive accuracy in the treatment, reducing sequelae, operation time and average hospital stay, providing a better cover of the defect, and improving the precision of the reconstruction and the aesthetic results compared to standard technique.
Beaulieu, R. J. et al., (2021)	Retrospective study	Serious	Popliteal vein aneurysm, n=10, adults	9 closed plications and 1 open plication	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	After treatment, the average popliteal vein size was significantly reduced to 1.12 ± 0.45 cm for the closed plications (P<.001 from preprocedural size) and 1.13 cm for the open plication with 100% primary patency. Average follow-up for patients treated with closed plication was 35.0 to 25.2 months, during which seven (78%) patients had a normal popliteal vein size. One patient with recurrence was diagnosed with Klippel-Trénaunay syndrome. The other had degeneration of the popliteal vein cranial to the previous repair at 39 months after the original operation that required additional plication. The open plication patient experienced a hematoma requiring washout and resulting in a transient peroneal mononeuropathy. There was one case of cellulitis after closed plication but no hematomas within this group. Closed plication of popliteal vein aneurysms is a safe and durable approach that eliminates need for anticoagulation.

Bonilla-Velez, J. et al., (2020)	Case series with planned data collection	Serious	Macrocystic lymphatic malformations of the head and neck (the majority had de Serres stage I-III (96.8%) affecting the neck (71.4%)), n= 63, children	Surgery with the objective to achieve complete resection, prevent recurrence, reduce expected progressive growth, and allow for functional and cosmetic improvement. ("Surgical principles and technique can be reviewed from published videos of our experience" as the only notice (with reference))	Pre- Post Comparison	Clinical improvement	Surgical complications included seroma/hematoma (9.5%), transient nerve weakness (facial nerve, sympathetic chain, or phrenic nerve, 6.3%), and infection (1.6%). On long-term follow-up (median: 12 months, IQR 1–43 months), a single surgery achieved complete response rate in 90.5% of patients. Recurrence free survival was achieved in 86% of patients in our observation period of up to 15 years. Most patients requiring a second intervention failed within 6-months of initial procedure (4/5 patients, 90%); associated factors included bilaterality, advanced staging, and partial response at first follow-up.
Kang, G. C. et al., (2008)	Retrospective review	Serious	Cervicofacial vascular anomalies (haemangiomas n=9 or a variety of vascular malformations), children and adults n= 32, n total= 41.	Low-flow vascular malformations (n= 18): surgical excision (elliptically with direct closure), neck lesions were excised transcervically (some single cases required special treatment due to the situation of their malformation) High-flow vascular malformations n=14: Excision alone was used in 8 patients with discrete arteriovenous malformations. Six arteriovenous malformations (43%) were treated with superselective embolisation followed by en bloc resection after 24 hours. One patient required a radial forearm free flap for lip reconstruction and later flap debulking. The radial forearm flap was utilised again, this time for right cheek reconstruction.	Pre- Post Comparison	Clinical improvement	Low-flow vascular malformations (n= 18): there were 2 recurrences along follow-up post-excision; the recurrent lesions were again excised with no further recurrence at last follow-up. Postoperative complications were few and minor, involving mainly the cheek lymphangiomas. Case 27 was excised via a parotidectomy approach and suffered transient buccal branch palsy. All complications had resolved by the latest follow-up. The follow-up period for this group was a mean of about 2.7 years. The results were very good in 6%, good in 72% and fair in 22% of cases. High-flow vascular malformations n=14: There was recurrence upon follow-up in 1 patient who initially had been treated with resection alone; he subsequently had preoperative embolisation and excision of the recurrent (and larger than before) lesion, eventually requiring scalp tissue expansion as part of reconstruction. All other lesions were excised with direct closure. There were no recurrences for all other cases treated. The follow-up period ranged from 3 to 48 months (mean, 2 years). At latest follow-up, the results were very good in 29%, good in 57% and fair in 14% of cases.

Lang, S. S. et al., (2012)	Retrospective study	Not serious	Arteriovenous malformation, children, n= 28 most common presentation was hemorrhage in 18 (64.3%). Hemorrhage was primarily intraparenchymal in 16 and was isolated intraventricular in 2	Surgical resection of an AVM by a single neurosurgeon with radiographically following with MRI/ MRA or cerebral angiography.	Pre- Post Comparison	Recurrence	Recurrent AVMs were found in 4 children (14.3%) at 50, 51, 56, and 60 weeks from the initial resection. Recurrence risk was 0.08 per person-year. No patient with a normal angiogram at 1 year developed a recurrence on either a 5-year angiogram or an angiogram at 18 years of age. All patients with recurrence had a compactness score of 1 (diffuse AVM). Lower compactness score was associated with recurrence, p=0.0003.
Laurian, C. et al., (2021)	Retrospective, observational, single center study	Serious	Vulvar venous malformations, adults, female, n= 18 there were 5 isolated vulvar VM, 12 associated VM: 3 of the clitoral hood, 3 troncular pelvic vein insufficiency and 12 of the lower limb.	None of the patients had preoperative sclerotherapy and one patient had preoperative embolization of an incontinent ovarian vein. All patients underwent a single surgical procedure (described in the paper).	Pre- Post Comparison	Clinical improvement	In the early postoperative period , 7 patients experienced delayed healing, often at the lower part of incision. One patient had a local hematoma without reoperation. Five reported hypoesthesia around the operated area. Academic or professional activities were interrupted for 1 month for most patients. At the 6-month follow-up , 15 patients had no pain or heaviness. Local soft tissue redundancy was eliminated in all patients, but 3 had dissymmetry of the anatomical area and requested cosmetic treatment. At the final clinical visit , 3 patients were lost to follow-up after 6 months, 14 patients (93%) reported no residual pain or heaviness, no patients required additional surgery or sclerotherapy.
Laurian, C. et al., (2018)	Retrospective observational study.	Serious	Venous malformations in and around the knee joint, children and young adults (age 5-20y), n= 35	Indication for surgery was intermittent or permanent pain. Extensive surgical excision, mostly unilateral parapatellar, bilateral for 3 patients.	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Complete excision of the VM was possible in 31 patients (89%), and a partial excision in 4 patients (11%). 19 patients needed partial resection of the vastus muscle and/or patellar retinaculum. Reconstructive surgery (with locoregional fascia, fascia lata or pedicle flap of Sartorius muscle) was required in 11 patients to cover a large defect. An orthopaedic surgery (1 total arthroplasty, 1 femoral osteotomy) was performed at the same time to correct knee flexion contracture. In the early postoperative period , 4 patients with delayed healing required prolonged wound care. One of these patients

							needed focal superficial surgery. Physiotherapy program was the same for all patients. After a follow-up of 6 months, major decreasing of pain was observed in 74% of patients, 60% had normal mobility of the knee. After a mean follow-up of 32 months (range: 14 to 55mo), 77% (27 patients) had no pain and 23% had intermittent pain. In terms of mobility, 91% (32 patients) had normal mobility of the knee and 9% had persisting sequels. Two patients required additional surgery in relation with VM of the knee; the first one, at 6 months for symptomatic residual VM, another one at 24 months, after a spontaneous hemarthrosis due to residual focal VM, after being free of clinical symptoms for 2 years.
Méndez-Gallart, R. et al., (2011)	Retrospective study	Serious	Abdominal cystic lymphangiomas, children, n= 10	Complete surgical cyst excision Cystic cavity of the lymphangioma was filled with serosanguinous fluid and minimal extravasation of the content was noticed free in abdomen.	Pre- Post comparison	Clinical improvement	No recurrence of the cystic lymphangioma was noticed during follow-up. One case developed an intestinal obstruction due to bowel adhesions 1 year after surgery. This case was managed conservatively. There were no deaths or major postoperative complications in our study. No chylous leaks were noticed. The gold standard of treatment is complete surgical resection unless it gives rise to complaints or comprises the function of abdominal organs. Current approach emphasized the role of laparoscopy for minimally invasive surgical treatment.
Nagano, M. et al., (2017)	Retrospective population-based cohort study	Not serious	Pulmonary arteriovenous malformation, children and adults, n= 996	Surgery (n=211) versus percutaneous transcatheter embolization (n=785); 202 pairs were selected.	Pre- Post comparison	Clinical improvement	PTE for PAVM is superior to surgery in composite complications and length of stay, but surgery is more likely to be definitive. Patients in the surgery group had a significantly higher proportion of composite complications (6.9 % vs 2.0 %), although the occurrence of each complication and in-hospital death were low in both the groups and not significantly different. In the surgery group, the number of patients at risk was 124 at 18 months and 59 at 36 months. In the PTE group, 108 were at risk at 18 months and 52 at 36 months. Patients who underwent surgery had lower rates of reintervention compared with those who underwent PTE (2.1 % vs 8.3 % at 2 years), and the difference was significant.

Peng, C. et al., (2021)	Case series	Not serious	Vascular malformation of the colorectum that has been leading to recurrent hematochezia or rectal bleeding and anemia, children, n=27.	Transanal endorectal pull-through (TEPT) with (n=18) or without (n=9) laparotomy	Pre- Post comparison	Clinical improvement	TEPT was effective for vascular malformation of the colorectum, and TEPT without laparotomy was more suitable for the short lesions.
Prasetyono, T. O. et al., (2015)	Retrospective review	Serious	Slow flow vascular malformations in hand and upper extremity, children and adults, n=4	1:1,000,000 tumescent solution for resection of vascular malformation in hand and upper extremity without tourniquet application (Prior to incision, the solution was infiltrated subcutaneously surrounding the lesion until the skin turned pale).	Pre- Post comparison	Clinical improvement	The average length of follow up is 4.5 months. Only 1 minor complication was detected in case #1, i.e. a 2 x 0.5 cm skin necrosis, which healed secondarily. All patients have come into a good outcome with significant mass reduction, no recurrence, full function of the hand and upper extremity without motoric and sensory disturbance.
Su, C. M. et al., (2007)	Retrospective study	Serious	Intra-abdominal (retroperitoneal and mesenteric) cystic lymphangiomas, adults, n=17.	Surgical resection	Pre- Post comparison	Clinical improvement	The mesenteric type frequently requires bowel resection and that the hospital stay for optimum patient recovery is longer. No patients suffered from fever, body weight loss, or gastrointestinal bleeding one patient with a mesenteric cystic lymphangioma had leucocytosis prior to the surgical intervention. The levels of the tumor markers carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein, and cancer antigen 125 were within the normal ranges. All patients underwent surgery, and the short-term outcome was good. Visceral organs were preserved, and tumors were safely resected without marsupialization. Postoperative drains showed clear fluid without chylous ascites. The long-term follow-up was satisfactory without recurrence by sonography. However, 1 patient had undergone surgery for ventral hernia, and 1 patient had developed adhesion ileus at follow-up examination.
Tark, K. C. et al., (2011)	Retrospective study	Serious	Long-standing port-wine stain in the facial region, adults, n= 15.	Surgical total or near-total excision (after removal of the vascular lesions, the affected area was reconstructed with a radial forearm	Pre- Post comparison	Clinical improvement	Total excision was performed in 7 patients, and complete clearance was achieved accordingly. In 5 patients, a near-total excision was performed, and in the remaining three patients, a partial excision was performed. Of the patients who underwent

				free flap or a skin graft depending on cosmetic considerations).			a near-total excision or a partial excision, all the residual lesions were excised by means of secondary surgery in four patients. Eventually, 11 of 15 patients (73%) achieved complete clearance through surgical methods. During the long-term follow-up period, none of the patients reported any complications. Furthermore, there were no cases in which the lesions recurred at the site of resection, and the long-term outcomes were relatively satisfactory.
Tran, N. S. et al., (2012)	Retrospective study	Not serious	Abdominal lymphatic cyst (mesenteric n = 35 or omental n= 12), children, n= 47.	Laparoscopic surgery (Laparoscopic cyst excision n= 36, laparoscopy-assisted bowel resection en bloc with the cyst n= 8, open surgery n=3) (one umbilical port of 10 mm and up to three other 3–5-mm ports were used. Cystic fluid was aspirated prior to removal of the cyst. When possible, an OC was delivered out of the abdomen through the umbilical incision, and the cyst was excised extracorporally).	Pre- Post comparison	Clinical improvement	The results of pathologic investigation showed benign cystic lymphangioma in all cases. During follow-up ranging from 1 month to 4 years, recurrence was seen in 1 patient (2.1%) with complex mesenteric cyst. All other patients remained in good health. Laparoscopic management is safe, feasible, and effective and should be the treatment of choice for most cases of ALC in children.
Vignes, S. et al., (2010)	Retrospective study	Serious	Vulva lymphangioma circumscriptum, female, children and adults, n= 8.	Surgical resection (operative technique consisted of a large excision of the skin, mucosa and deep layer with or without a skin flap to close the defect to avoid any contractile scar. Before closing in two layers and to avoid postsurgical lymph oozing, lymphatic vessels were surgically ligated after a patent blue test. After surgery, a nurse changed the dressing daily after cleansing the wound with a povidone e iodine vaginal formulation. Prophylactic antibiotic therapy (amoxicillin e clavulanicacid, 2 g/day) was	Pre- Post comparison	Clinical improvement	First surgery was performed after a median interval of 5.4 years after VLC onset. Cutaneous resection included the labia majora for all women, the labia minora for five cases and the clitoral hood for four. For five women, vesicles reappeared rapidly associated with lymph oozing, which required re-intervention. The next cutaneous resection included only the new lymphoedematous lesions. The second surgery was performed 4 to 6 months after the first, whereas the third took place 1 to 6 years after the second. No severe adverse event was observed except pelvic pain in one woman whose cutaneous resection included a small part of lymphoedematous tissue from the mons veneris. Moderate and transitory what, in less than 3 weeks post-surgical lymph exudation was noted by five women. After a median follow-up of 53 months after the last surgery, seven of the eight women were free from symptom; one

				administered before and for 48 h after surgery.			patient with primary lymphoedema had rapidly recurrent vesicles with uncomfortable and persistent lymph oozing.
Weissler, J. M. et al., (2017)	Single-institution retrospective review.	Not serious	Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal abnormalities, CLOVES syndrome, lesions were located on the upper back or flank with various degree of muscular involvement, young adults, n=3.	Surgical excision (2 patients had 1 operation, 1 had 2 operations).	Pre- Post comparison	Clinical improvement	Overall, three of the four debulking procedures required resection of nearby muscles such as the rhomboid, trapezius, and the intercostals, none of which resulted in postoperative functional impairment. All patients had at least 3 Jackson–Pratt drains placed intraoperatively. Notably, one patient developed recurrence of the right upper back mass two years following initial resection and underwent another debulking procedure. It is our recommendation to first attempt non-surgical treatment with mTOR inhibitors, sclerotherapy, and endovascular embolization if clinically necessary.
Xiao, J. et al., (2020)	Single-center, non-interventional, retrospective study.	Serious	Abdominal cystic lymphangioma, mostly in the retroperitoneal space, adults, n=12	Surgical resection (laparotomy or laparoscopic surgery or aspiration under computed tomography guidance).	Pre- Post comparison	Clinical improvement	Ten patients underwent surgery: six (50%) underwent open surgery and four (33%) underwent laparoscopic surgery. None required urgent surgical intervention. For the ten surgical patients, complete excision was accomplished in eight patients and partial excision in two patients. Surgical blood loss was less than 50 mL in the eight patients. Two patients, who had open surgery, had relatively larger volumes of blood loss: 1600 mL and 200mL. One patient developed hypokalemia on postoperative day 1 and resolved with potassium supplementation. No other severe complications were reported. With an average 6.9 years of follow-up, no recurrence was noted among eight patients. One patient with partial cystectomy of the ACL involving the spleen reported a slowly enlarging tumor remnant. The other patient reported disease recurrence 1 year after radical excision of a retroperitoneal cyst.

Overall GRADE appraisal

Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Antúñez-Conde, R., 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).
- Beaulieu, R.J., et al., Closed plication is a safe and effective method for treating popliteal vein aneurysm. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021. 9(1): p. 187-192.
- Bonilla-Velez, J., et al., Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020. 134: p. 110013.
- Kang, G.C. and C. Song, Forty-one cervicofacial vascular anomalies and their surgical treatment--retrospection and review. Ann Acad Med Singap, 2008. 37(3): p. 165-79.
- Lang, S.S., et al., Follow-up imaging to detect recurrence of surgically treated pediatric arteriovenous malformations. J Neurosurg Pediatr, 2012. 9(5): p. 497-504.
- Laurian, C., et al., Surgical treatment of vulvar venous malformations without preoperative sclerotherapy: Outcomes of 18 patients. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021. 50(6): p. 102007.
- Laurian, C., et al., Surgical Treatment of Venous Malformations of the Knee: Treatment Outcomes for 35 Patients. J Pediatr Orthop, 2018. 38(6): p. e325-e331.
- Méndez-Gallart, R., et al., Abdominal cystic lymphangiomas in pediatrics: surgical approach and outcomes. Acta Chir Belg, 2011. 111(6): p. 374-7.
- Nagano, M., et al., Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. 154(3): p. 1137-1143.
- Peng, C., et al., Vascular Malformation of the Colorectum in Children: Case Series of 27 Patients. World J Surg, 2021. 45(10): p. 3214-3221.
- Prasetyono, T.O. and J. Gustin, One-Per-Mil Tumescant Infiltration Technique for Vascular Malformation Surgery in Hand and Upper Extremity. Hand Surg, 2015. 20(3): p. 447-52.
- Su, C.M., et al., Single-centre results of treatment of retroperitoneal and mesenteric cystic lymphangiomas. Dig Surg, 2007. 24(3): p. 181-5.
- Tark, K.C., D.H. Lew, and D.W. Lee, The fate of long-standing port-wine stain and its surgical management. Plast Reconstr Surg, 2011. 127(2): p. 784-791.
- Tran, N.S. and T.L. Nguyen, Laparoscopic management of abdominal lymphatic cyst in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2012. 22(5): p. 505-7.
- Vignes, S., M. Arrault, and P. Trévidic, Surgical resection of vulva lymphoedema circumscriptum. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. 63(11): p. 1883-5.
- Weissler, J.M., et al., Complex Truncal Masses in the Setting of CLOVES Syndrome: Aesthetic and Functional Implications. Aesthetic Plast Surg, 2017. 41(3): p. 591-599.
- Xiao, J., et al., Characteristics of adult abdominal cystic Lymphangioma: a single-center Chinese cohort of 12 cases. BMC Gastroenterol, 2020. 20(1): p. 244.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Volumenreduktion der Malformation** liegen die drei retrospektiven Kohortenstudien bzw. Chart reviews von **Laurian et al., 2018, Tark et al., 2011, und Weissler et al., 2017** vor. Zusätzlich liegt eine Fallserie von **Peng et al., 2021** vor.
In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Kohortenstudien und Fallserien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird nur in einer der vier beschriebenen eingeschlossenen Studien von einem positiven Effekt auf die Volumenreduktion berichtet** (Laurian et al., 2018), **wo in 86% der Fälle nach der Exzision keine residuelle vaskuläre Malformation mehr vorlag. Die Ergebnisse der anderen eingeschlossenen Studien drehen sich um die (histo)pathologischen Veränderungen im betroffenen Gewebe** (Peng et al 2021, Tark et al 2018) **oder die Abmessungen des exzidierten Gewebes** (Weissler et al 2017), **nicht aber um die verbleibenden Volumina und deren Reduktion.**
Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 4** entnommen werden.
- **Laurian et al., 2018** schließt insgesamt 35 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit venösen Malformationen (VM) in und um das Kniegelenk ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer Exzision hinsichtlich Volumenreduktion mittels Magnetresonanztomographie. In 86% der Fälle wurde keine residuelle vaskuläre Malformation berichtet, während 14% residuelle asymptomatische fokal Malformationen aufwiesen und bei insgesamt 8 Patienten lagen extra-artikuläre VM vor.
- **Peng et al 2021** schließt insgesamt 27 Kinder mit venösen Malformationen im kolo-rektalen Bereich ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer „transanal endorectal pull-through (TEPT)“ mit (n=18) oder ohne (n=9) Laparotomie auf pathologische Veränderungen nach der Operation mittels Ultraschall, Magnetresonanztomographie oder Kolonoskopie.
In der Ultraschalluntersuchen wiesen 23/25 (92%) der Patienten dabei typische positive Funde auf (verdickte kolorektale Wand, sowie gewundene kleine Gefäße in und darum herum. In 8 Patienten war die Verfolgung des ursprünglichen Gefäßes erfolgreich und führte zur *Vena iliaca communis* und zur *Arteria mesenterica superior*.
Nur einer der Patienten wurde mittels Magnetresonanztomographie untersucht und wies ebenfalls positive Funde auf.
22/25 Patienten wurden mittels Kolonoskopie untersucht und wiesen alle die charakteristischen Funde auf; erweiterte Gefäße in allen Patienten und Hyperämie in der Mukosa des Kolon in manchen Patienten.
- **Tark et al 2018** schließt insgesamt 15 Patienten im Erwachsenenalter mit Portweinflecken im Gesicht ein und untersucht den Einfluss von (totaler) Exzision hinsichtlich pathologischer Parameter. So zeigte sich bei 13 Patienten mit Knötchen/Nodules Präsentation eine Durchmischung von dickwandigen Gefäßen mit ergiebigen elastischen Fasern, sowie dünnwandige Gefäße ohne elastische Fasern.
In den beiden Patienten mit Pflasterstein/Cobblestone Präsentation zeigte sich keine Anzeichen einer histopathologischen arteriovenösen Malformation, nur homogene dünnwandige Vaskulatur.
- **Weissler et al 2017** schließt insgesamt 3 Patienten im jungen Erwachsenenalter mit verschiedenen Krankheitsbildern (Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal abnormalities, CLOVES syndrome) lokalisiert am oberen Rücken ein und untersucht dabei das Gewicht

und die Größe der exziierten Massen. Das Gewicht rangierte zwischen 925 und 544g. Die mittlere Länge, Breite und Höhe waren 32.9, 23.7, and 5.9 cm. Die volumetrischen Abmessungen rangierten zwischen 27 cm und 49cm für die Länge, 18.1 und 32cm für die Breite, und 3.2 und 10 cm für die Höhe.

- Zwei der drei Kohortenstudien (Laurian et al., 2018, Tark et al 2018) weisen hinsichtlich „Confounding-Factors“ ein Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten, zumal die beiden Studien auch mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten stellen.
- Es erfolgte keine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, obwohl nicht alle inkludierten Studien die PICO-Fragestellung exakt beantworten in Bezug auf die Population (VM) oder den Vergleich. Dieser ist dennoch bei der Mehrzahl der Studien gegeben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Volumenreduktion der Malformation durch Resektion als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Laurian, C. et al., (2018)	Retrospective observational study.	Serious	Venous malformations in and around the knee joint, children and young adults (age 5-20y), n= 35.	Indication for surgery was intermittent or permanent pain extensive surgical excision, mostly unilateral parapatellar, bilateral for 3 patients.	Pre- Post Comparison	Volume reduction via MRI	MRI controls were systematically performed between 6 and 12 months postoperatively. Only 33 MRIs were available (94% of all patients) and showed no residual intra-articular VM in 86% of patients, 14% had residual asymptomatic focal VM (most often in femoropatellar area). Eight patients had residual extra-articular VM.
Peng, C. et al., (2021)	Case series	Not serious	Vascular malformation of the colorectum that has been leading to recurrent hematochezia or rectal bleeding and anemia, children, n=27.	Transanal endorectal pull-through (TEPT) with (n=18) or without (n=9) laparotomy.	Pre- Post Comparison	Validating of the diagnosis	Extraluminal ultrasonography was performed for screening in 25 patients, 23 of whom (92%) had typical positive findings (thickened colorectal wall, tortuous small blood vessels in and around the wall). CT was performed in 26 patients, 25 of whom (96.2%) had positive findings including thickened and enhanced colorectal wall and pericorectal tortuous vessels. In 8 patients, tracing of the origin of the vessels was possible and led to the internal iliac vein and superior mesenteric artery. Only one patient had MR, and it showed positive findings. Twenty-two patients underwent colonoscopy in our hospital, and all presented with characteristic findings. Dilated vessels were detected in all patients, and hyperemia in large areas of colonic mucosa was detected in some patients.
Tark, K. C. et al., (2011)	Retrospective study	Serious	Long-standing port-wine stain in the facial region, adults, n= 15	Surgical total or near-total excision (after removal of the vascular lesions, the affected area was reconstructed with a radial forearm free flap or a skin graft depending on cosmetic considerations).	Pre- Post Comparison	Imaging	Histologically, Victoria blue staining of the lesions of 13 patients who developed nodules showed an intermingling of thick-walled vessels with abundant elastic fibers and thin-walled vessels without elastic fibers, which are the typical findings of arterio- venous malformation. In the other two patients who presented cobblestone change, histologic findings showed no evidence of arterio-venous malformation, but only homogeneous thin-walled vasculature.

Weissler, J. M. et al., (2017)	Single-institution retrospective review.	Not serious	Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal abnormalities, CLOVES syndrome, lesions were located on the upper back or flank with various degree of muscular involvement, young adults, n=3	Surgical excision (2 patients had 1 operation, 1 had 2 operations).	Pre- Post Comparison	Volume reduction	The excised specimen weight ranged from 925 to 544g. Additionally, the mean length, width, and height of the resected mass was 32.9, 23.7, and 5.9, respectively. The volumetric measurements for the length ranged between 27 cm and 49, 18.1 and 32 for the width, and 3.2 and 10 cm for the height.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Laurian, C., et al., Surgical Treatment of Venous Malformations of the Knee: Treatment Outcomes for 35 Patients. J Pediatr Orthop, 2018. 38(6): p. e325-e331.
- Peng, C., et al., Vascular Malformation of the Colorectum in Children: Case Series of 27 Patients. World J Surg, 2021. 45(10): p. 3214-3221.
- Tark, K.C., D.H. Lew, and D.W. Lee, The fate of long-standing port-wine stain and its surgical management. Plast Reconstr Surg, 2011. 127(2): p. 784-791.
- Weissler, J.M., et al., Complex Truncal Masses in the Setting of CLOVES Syndrome: Aesthetic and Functional Implications. Aesthetic Plast Surg, 2017. 41(3): p. 591-599.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Nebenwirkungen** liegen sechs retrospektiven Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Antúñez-Conde et al., 2021, Gasparella et al., 2023, Kalmar et al., 2021, Khanwalkar et al., 2018, Khanwalkar et al., 2020, und Mehl et al., 2022** vor. Zusätzlich liegt eine Fallserie von **Peng et al., 2021** vor.

In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Kohortenstudien und Fallserien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

- **Zusammengefasst wird ergibt sich ein uneinheitliches Bild hinsichtlich der Nebenwirkungen in den eingeschlossenen Studien.**

So werden Nebenwirkungen (AE) von **Kalmar et al., 2021** behandelt; hier berichten die Autoren von Nebenwirkungen der Parotidektomie von Malformationen verschiedenen Ursprunges, allerdings nur im Kontexte zueinander und in einer großen heterogenen Population.

Alle anderen Studien berichten Komplikationen: **Antúñez-Conde et al., 2021** vergleicht verschiedene Rekonstruktionstechniken (was nicht der PICO entspricht) und berichtet Komplikationen, allerdings wird kein statistischer Unterschied präsentiert, was bei einer Gruppengröße von 2 auch nicht möglich wäre. **Gasparella et al., 2023** untersucht Komplikationen von Exzision im prä-post Vergleich, welche in 3/29 Patienten festgestellt wurden. **Khanwalkar et al., 2018** und **Khanwalkar et al., 2020** berichten Komplikationen im Zusammenhang mit Exzision in Populationen von Patienten mit lymphatischen Malformationen, was die Fragestellung nur indirekt beantwortet. **Mehl et al., 2022** verglich Exzision von vaskulären Anomalien mit oder Sirolimusgabe, stellten allerdings keinen Unterschied zwischen den Gruppen fest. **Peng et al., 2021** untersucht **post-operative** Komplikation bei der chirurgischen Behandlung von VM bei Kindern im kolo-rektalen Bereich welche bei drei (11,1 %) der Patienten festgestellt wurden.

- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 5** entnommen werden.
- **Antúñez-Conde et al., 2021**, schließt insgesamt 8 Erwachsene Patienten mit intra-ossualen Malformationen des Jochbeins ein, bei denen vier mit einer Standardoperation mit Resektion und primärer Rekonstruktion des Defektes mit Kalvarientransplantat behandelt wurden und die zweiten Gruppe, mit ebenfalls vier Patienten, die primäre Rekonstruktion mittels virtueller chirurgischer Planung (VSP), Schnittführungen, mit CAD-CAM-Technologie entwickelten STL-Modellen und PSI (Titan oder Polyether) untersuchte.

In Gruppe 1 zeigten die Patienten eine Narbe auf der Kopfhaut als Folge der Entnahme des Kalvarientransplantats. Bei einem Patienten (25 %) „Lagophthalmus“ als Folge der Annäherung entstanden. Bei einem Patienten wurde eine lateronasale Inzision kombiniert mit einem subziliären Zugang und lateraler Kanthotomie kombiniert. Bei einem anderen Patienten (25 %) wurde mehrere Monate nach der Operation das Osteosynthesematerial aufgrund von berichteten Beschwerde teilweise entfernt.

In Gruppe 2 entwickelte ein Patient aufgrund einer möglichen versehentlichen Schädigung während des chirurgischen Eingriffs eine Parese des frontalen Gesichtsnervs.

- **Gasparella et al., 2023** schließt insgesamt 29 Kinder mit venösen Malformationen der Hand ein und untersucht dabei Komplikationen infolge von (sub)-totaler chirurgischer Resektion. Dabei wurde funktionelle Beeinträchtigung aufgrund von Vernarbung in drei Patienten, sowie eine limitierte Abduktion des zweiten und dritten Fingers gefolgt von einer totalen Entfernung des proximalen metakarpalen Tunnels aufgrund von einer massiven Infiltration durch VM berichtet.

- **Kalmar et al., 2021** schließt insgesamt 208 Patienten im Kindesalter mit Malformationen unterschiedlicher Genese (inflammatorisch, kongenital/ vaskulär/ lymphatisch) oder Neoplasmen (benigne und maligne) ein, die Parotidektomie erhalten und untersucht diese hinsichtlich Nebenwirkungen. Dabei wurden signifikante Unterschiede zwischen den Malformationen unterschiedlicher Genese festgestellt. Parotidektomien bei lymphatischen Malformationen (0%) wiesen im Vergleich die niedrigste Rate von Nebenwirkungen auf. Parotidektomien bei vaskulären Malformationen wiesen eine höhere Rate an Nebenwirkungen auf, was mit einem erhöhten Risiko von Blutungen, die Transfusionen benötigten, einherging.
- **Khanwalkar et al., 2018** schließt insgesamt 46 Patienten im jungen Kindesalter mit lymphatischen Malformationen ein, an denen maßgeschneiderte chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden und berichtet über Komplikationsraten. Die Autoren berichten über keine Assoziation zwischen Zystentypus und Stadium der Läsion oder zwischen Zystentypus und Gesamtinzidenz von Komplikationen jedweder Art. Allerdings gab es eine Assoziation zwischen höherem Stadium der Läsion und Komplikationen jeden Typs. 20 Fälle (40.8%) wiesen postoperativ residuelle zystische Malformation auf. Es gab eine Assoziation von residualer Krankheit und Stadium der Läsion oder Typus der Zyste. Zwei Patienten benötigten zusätzliche Eingriffe wegen Seromen. Es gab zwei Fälle von postoperativen Hämatomen. Es gab 2 Fälle von Wundinfektionen und einen Fall von Wunddehiszenz. In 13 Fällen (26,5 %) kam es zu einer vorübergehenden Schwäche des Gesichtsnervs. Die mittlere Zeit bis zur Besserung betrug 2 Monate (Bereich 1–14 Monate), während in einem Fall, einem Patienten mit einer rezidivierenden lymphatischen Fehlbildung im Stadium 5, eine dauerhafte Schwäche des Gesichtsnervs auftrat. Bei mikrozystischen Fehlbildungen kam es häufiger zu einer vorübergehenden Schwäche des Gesichtsnervs. Es gab auch eine erhöhte Rate in Fällen, bei denen eine Entfernung des Mundbodens und eine parapharyngeale Erkundung erforderlich waren. In einem anderen Fall kam es zu einer vorübergehenden Schwäche des akzessorischen Nervs. Vorübergehend wiederkehrende Schwäche des Kehlkopfners trat in 2 Fällen (4,1 %) auf und es dauerte durchschnittlich 1,75 Monate, bis sie abgeklungen war. Einer dieser beiden Patienten entwickelte in dieser Zeit eine Dysphagie.
- **Khanwalkar et al., 2020** schließt insgesamt 43 Patienten im jungen Kindesalter mit zervikalen lymphatischen Malformationen ein, an denen maßgeschneiderte chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden berichtet über Komplikationsraten. Die Autoren berichten über keine Assoziation zwischen Zystentypus und Stadium der Läsion oder zwischen Zystentypus und Gesamtinzidenz von Komplikationen jedweder Art. Von den 43 Patienten, die auf die Therapie ansprachen, hatten 37 (86,0 %) mindestens eines der abgefragten postoperativen Probleme an der Operationsstelle im Zusammenhang mit viralen Infektionen der oberen Atemwege (URI).
- **Mehl et al., 2022** betrachtet insgesamt 47 Patienten im jungen Kindesalter mit vaskulären Anomalien, hauptsächlich lymphetischen oder venolymphatischen Ursprungs und vergleicht Exzision bzw. Debulking der Gefäßanomalie mit versus ohne präoperativem Sirolimus hinsichtlich Komplikationen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei postoperativen Komplikationen oder Wundkomplikationen zwischen den Gruppen. In der Gruppe ohne perioperatives Sirolimus ereigneten sich zwei Wundkomplikationen, eine Reoperation und ein Chylusleck. In der Sirolimus-Gruppe kam es zu drei Wundkomplikationen und einer Re-operation aufgrund eines Pneumoperitoneums. Die postoperativen Komplikationen traten im Median 32 Tage postoperativ auf. In keiner Kohorte kam es zu peri-operativen Todesfällen.

- **Peng et al., 2021** schließt insgesamt 27 Kinder mit venösen Malformationen im kolo-rektalen Bereich ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer „transanal endorectal pull-through“ (TEPT) mit (n=18) oder ohne (n=9) Laparotomie auf post-operative Komplikationen. Bei drei Patienten (11,1 %) traten postoperative Komplikationen auf, darunter rekto-vaginale Fisteln, Ileus und Anastomosen-Dehiszenz. Die ersten beiden Patienten benötigten eine zusätzliche Operation unter Vollnarkose. Der dritte Patient hatte eine Komplikation vom Grad II und benötigte eine pharmakologische Behandlung mit Medikamenten. Mit Ausnahme von 3 Patienten, die den Kontakt verloren hatten, wurden 24 Patienten nachuntersucht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $51,9 \pm 32,8$ Monate. Vier Patienten hatten gelegentlich blutigen Stuhl, was bei trockenem Stuhl deutlich hervortrat. Ihr Hämoglobinspiegel wurde jedoch nicht beeinflusst. Keiner der 24 Patienten hatte Hämaturie oder abnormale Vaginalblutungen.
- Fünf der insgesamt sieben eingeschlossenen Studien (Antúnez-Conde et al., 2021, Khanwalkar et al., 2021, Khanwalkar et al., 2020, Kalmar et al., 2021, Mehl et al., 2022) weisen ein erhöhtes Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Es erfolgte keine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, obwohl nicht alle inkludierten Studien die PICO-Fragestellung exakt beantworten in Bezug auf die Population (VM) oder den Vergleich. Dieser ist dennoch bei der Mehrzahl der Studien gegeben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Nebenwirkungen der Resektion als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Antúñez-Conde et al., (2021)	Retrospective study	Serious	Intraosseous venous malformation of the zygomatic bone, n=8, adults	4 patients were treated through standard surgery with resection and primary reconstruction of the defect with calvarial graft 4 patients underwent resection and primary reconstruction through virtual surgical planning (VSP), cutting guides, STL models developed with CAD-CAM technology and PSI (titanium or Polyether-ether-ketone)	Pre-Post Comparison	Sequelae	Group 1: The patients presented a scar on the scalp secondary to the harvesting of the calvarial graft as a sequela. In one patient (25%), lagophthalmos resulted as a sequela caused by the approach. In one patient, a lateronasal incision was combined with a subciliary approach and lateral canthotomy. In another patient (25%), several months after surgery, the osteosynthesis material was partially removed due to discomfort reported by the patient. Group 2: One patient developed a paresis of the frontal branch of the facial nerve due to possible accidental damage during the surgical approach.
Gasparella et al., (2023)	Retrospective review	Not serious	Venous malformations of the hand in children, n = 29	In 17 patients, a complete surgical resection was performed, while in 12 children an incomplete resection of VM was deemed due to nerve sheath infiltration	Pre-Post Comparison	Complication	At am median follow up of 135 months, recurrence occurred in 11 (37,9%) patients after a median time of 22 months (range 2-36). Eight patients were reoperated because of pain, while 3 patients were treated conservatively. Postoperative complications included functional impairment due to scarring in three patients, and one limited abduction of the second and third finger following by complete removal of the proximal metacarpal muscles due to their massive infiltration by the VM.
Kalmar et al., (2021)	Retrospective cohort study	Serious	Patients with the indication inflammatory, congenital/ vascular/ lymphatic malformation or benign/ malignant neoplasm in children, n = 208	Parotidectomy	Pre- Post Comparison	Complication profiles	There was a significant difference across various malformations, with 83,3% of lymphatic malformations requiring total parotidectomy. Although lymphatic malformations required more aggressive resection, these procedures had the lowest rate of adverse events (0%). Parotidectomy performed for vascular malformations has a significantly higher risk of bleeding requiring transfusion, whereas parotidectomy for lymphatic malformations is associated with the lowest risk of medical and surgical complications.

Khanwalkar , A. et al., (2018)	Retrospective chart review	Serious	Lymphatic malformation, children, n = 46	Surgical procedures were tailored to each individual patient's extent of disease. Each case was characterized by the extent of surgery in regards to laterality as well as involvement of specific regions, including floor of mouth, submandibular gland, parapharyngeal space, and superficial skin resection. Of the 49 cases analyzed, 46 were unilateral resections while 3 were bilateral resections, and involved a breadth of anatomic areas.	Pre- Post Comparison	30 days symptom control	There was no association between cyst type and stage of lesion or between cyst type and overall incidence of complications of any type. There was, an association of higher stage lesions with overall incidence of complications of any type. 20 cases (40.8%) demonstrated evidence of residual cystic malformation postoperatively. There was no association between presence of residual disease and lesion stage or cyst type. Cases in which residual disease was noted, however, were associated with an increased rate of complications. Two patients required additional interventions for seroma. There were two cases of postoperative hematoma. There were 2 cases of wound infection and one case of wound dehiscence. Transient facial nerve weakness occurred in 13 cases (26.5%). Median time to resolution was 2 months (range 1–14 months), while permanent facial nerve weakness occurred in one case, a patient with a recurrent stage 5 lymphatic malformation. There was an increased rate of transient facial nerve weakness in microcystic malformations. There was also an increased rate in cases that involved floor of mouth excision and parapharyngeal exploration. Permanent hypoglossal nerve weakness occurred in the same patient with the permanent facial nerve weakness. Transient accessory nerve weakness occurred in one other case. Transient recurrent laryngeal nerve weakness occurred in 2 cases (4.1%), and took an average of 1.75 months to resolve. One of these two patients developed dysphagia during this time.
Khanwalkar et al., (2020)	Retrospective chart review	Serious	Cervical lymphatic malformations, children, n= 43	Surgical procedures were tailored to each individual patient's extent of disease. Patients undergoing parotidectomy as part of their surgery were excluded.	Pre- Post Comparison	Long-term symptom control	Of the 43 patients who responded, 37 (86.0%) had at least one of the queried postoperative surgical site issues in association with viral upper respiratory infections (URIs). Twenty-eight patients (65.1%) reported redness, 34 (79.1%) reported swelling, and 18 (41.9%) reported pain or a change in sensation. Patients who experienced any of these symptoms universally indicated that they developed soon after the surgical resection. Of the 37 patients with surgical site issues, 11 (29.7%) had complete resolution within 1 year, while an additional 5 (13.5%) had resolution between 1 and 3 years. Four patients (10.8%) state the issues have entirely resolved but are uncertain of the timing. However, 15 patients (40.6%) were uncertain whether the issues have definitively

							resolved as of the time of interview. Two patients (5.4%) state that they still have symptomatic surgical site issues during URIs. All patients who had a postoperative seroma experienced swelling at the surgical site during URIs, which was a significant difference from those without seroma (13/13 versus 21/30, $p = 0.04$). Older patients were more likely than younger patients to report pain at the site during URIs (13/20 versus 5/23, $p = 0.006$). While the impact of duration of drain placement did not reach statistical significance, all 8 patients with a drain for more than 2 days reported swelling at the surgical site during URIs, while only 26 of the 35 patients who had a drain for 2 or fewer days were affected. The incidence of the queried symptoms did not vary significantly based on sex, stage, histology, surgical subsite, or presence of residual disease.
Mehl et al., (2022)	Retrospective cohort study	Serious	Vascular anomalies, mostly lymphatic and venolymphatic malformations, children, $n = 47$	Excision or debulking of the vascular anomaly with versus without perioperative sirolimus (preoperatively prescribed for 408 days (median)).	Pre- Post comparison	Postoperative complications	No significant difference in postoperative complications or wound complications between the groups. In the group without perioperative sirolimus, the postoperative complications included two wound complications, one reoperation and one chyle leak. In the sirolimus group, there were three wound complications and one reoperation due to pneumoperitoneum. The postoperative complications occurred at a median of 32 days postoperatively. There were no perioperative mortalities in either cohort
Peng et al., (2021)	Case series	Not serious	Vascular malformation of the colorectum that has been leading to recurrent hematochezia or rectal bleeding and anemia, children, $n = 27$	Transanal endorectal pull-through (TEPT) with ($n = 18$) or without ($n = 9$) laparotomy	Pre- Post comparison	Side effects	Three patients (11.1%) experienced postoperative complications, including rectovaginal fistula, ileus and anastomotic dehiscence. The first two patients required additional surgery under general anesthesia. The third patient had grade II complication and required pharmacological treatment with drugs. Except for 3 patients who lost contact, follow-up was held with 24 patients. The mean follow-up time was 51.9 ± 32.8 months. Four patients occasionally had bloody stools, which was prominent when the stools were dry. However, their hemoglobin levels were not affected. None of the 24 patients had hematuria or abnormal vaginal bleeding.

Overall GRADE appraisal

Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Antúñez-Conde, R., 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).
- Gasparella, P., et al., Outcome after Surgical Treatment of Venous Malformations of the Hand in Childhood. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2023.
- Kalmar, C.L., V.A. Patel, and J.A. Taylor, Pediatric Parotidectomy: Do Surgical Indications Affect Outcomes? Ann Plast Surg, 2021. 87(1): p. 54-58.
- Khanwalkar, A., et al., Thirty-day perioperative outcomes in resection of cervical lymphatic malformations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018. 106: p. 31-34.
- Khanwalkar, A., T. Valika, and J. Maddalozzo, Long-term symptom control following resection of cervical lymphatic malformations: a case series. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. 49(1): p. 19.
- Mehl, S.C., et al., Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. J Surg Res, 2022. 280: p. 296-303.
- Peng, C., et al., Vascular Malformation of the Colorectum in Children: Case Series of 27 Patients. World J Surg, 2021. 45(10): p. 3214-3221.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Gesundheitsökonomische Aspekte** liegen 11 retrospektiven Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Antúñez-Conde et al., 2021, Kalmar et al., 2021, Khanwalkar et al., 2018, Laurian et al., 2018, Méndez-Gallart et al., 2011, Nagano et al., 2017, Prasetyono et al., 2015, Su et al., 2007, Tran et al., 2011, Weissler et al., 2017, und Xiao et al., 2020** vor. Zusätzlich liegen zwei Fallserien von **Bonilla-Velez et al., 2020** und **Peng et al., 2021** vor.

In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Kohortenstudien und Fallserien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

- **Zusammengefasst werden unter Gesundheitsökonomische Aspekte verschiedene Endpunkte behandelt, die hier infolge zusammengefasst werden.**
- **Hinsichtlich der Dauer der Operation werden in den identifizierten Studien unterschiedliche Ergebnisse berichtet, die zum Teil schwer miteinander vergleichbar sind aufgrund unterschiedlicher Populationen und Eingriffen:** 188.7 Minuten (175-210) und 121 (99-143) je nach Rekonstruktionstyp bei intra-ossualen Malformationen (Antúñez-Conde et al., 2021), totale Parotidektomie länger als subtotale Parotidektomie (Kalmar et al., 2021), 96 Minuten im Durchschnitt und höhere Dauer bei lymphatischen Läsionen im höheren Stadium im Vergleich zu niedrigeren Stadium ($p = 0.03$) (Khanwalkar et al., 2018), $180 \pm 46,72$ Minuten bei VM im kolo-rektalen Bereich ein mittels chirurgischer „transanal endorectal pull-through“ (TEPT) (Peng et al., 2021), 60 - 150 Minuten bei slow-flow Malformationen der Hand und oberen Extremitäten bei Gabe von 1:1.000.000 Tumeszzenzlösung und Reduktion und Exzision (Prasetyono et al., 2015), 79 ± 39 Minuten bei abdominalen lymphatischen Zysten (mesenterisch (MC) oder omental (OC)) die mittels laparoskopischer Chirurgie behandelt werden (Tran, N. S. et al., (2012) und 161-314 Minuten bei Operationen an verschiedenen Krankheitsbilder (darunter auch VM) (Weissler et al., 2017).

Auch für die Dauer der Aufenthaltes nach der Operation werden in den identifizierten Studien unterschiedliche Ergebnisse berichtet, die zum Teil schwer miteinander vergleichbar sind aufgrund unterschiedlicher Populationen und Eingriffen: 4.75 Tage (4-6) bzw. 1.75 Tage (1.-2) (Mean (Range)), je nach Rekonstruktionstyp bei intra-ossualen Malformationen (Antúñez-Conde et al., 2021), Entlassung am selben Tag bei 28,6% der Fälle und medianer Aufenthaltsdauer von einem Tag mit einem interquartilen Bereich (IQR) von 2 (Bonilla-Velez et al., 2020), totale Parotidektomie längerer Aufenthalt als subtotale Parotidektomie (Kalmar et al., 2021), . Aufenthaltsdauer von 2 Tagen (IQR 1–3 Tage, Bereich 0–35 Tage) und höhere Läsionsstadien mit einer längerer Verweildauer ($p = 0,0004$) (Khanwalkar et al., 2018), mittlerer Aufenthalt $7,7 \pm 2,9$ Tage bei zystischen Lymphangiomen, insbesondere bei mesenterialem Typ (Méndez-Gallart et al., 2011), Chirurgie im Vergleich mit perkutaner Transkatherer-Embolisation (PTE) bei pulmonalen arteriovenösen Malformationen Verweildauer (Median 6 Tage, Interquartilbereich 4–8 Tage vs. Median 2 Tage, Interquartilbereich 2–5 Tage, $P < 0,01$) (Nagano et al., 2017), mittlere Krankenhausaufenthalt 14 Tage (7–34 Tage) bei VM im kolo-rektalen Bereich ein mittels chirurgischer „transanal endorectal pull-through“ (TEPT) (Peng et al., 2021), erforderlicher Krankenhausaufenthalt bei mesenterialen Lymphangiomen länger als bei retroperitonealen Lymphangiomen (Su et al., 2007), mittlerer Aufenthalt nach 3,8 – 1,6 Tagen bei abdominalen lymphatischen Zysten (mesenterisch (MC) oder omental (OC)) die mittels laparoskopischer Chirurgie behandelt werden (Tran, N. S. et al., (2012) und 5.5 Tage Aufenthalt bei Operationen an verschiedenen Krankheitsbilder (darunter auch VM) (Weissler et al., 2017).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 6** entnommen werden.

- **Antúñez-Conde et al., 2021** schließt insgesamt 8 Erwachsene Patienten mit intra-ossualen Malformationen des Jochbeins ein, bei denen vier mit einer Standardoperation mit Resektion und primärer Rekonstruktion des Defektes mit Kalvarientransplatat behandelt wurden und die zweiten Gruppe, mit ebenfalls vier Patienten, die primäre Rekonstruktion mittels virtueller chirurgischer Planung (VSP), Schnittführungen, mit CAD-CAM-Technologie entwickelten STL-Modellen und PSI (Titan oder Polyether) untersuchte.
Die durchschnittliche Operationszeit betrug 188.7 Minuten (175-210) und 121 (99-143) in Gruppe 1 und 2, sowie Aufenthalte im Durchschnitt von 4.75 Tagen (4-6) und 1.75 Tagen (1.-2) („Mean (Range)“)
- **Bonilla-Velez et al., 2020** schließt insgesamt 63 Kinder mit lymphatischen Malformationen des Kopfes und Nackens ein, die Chirurgie erhielten mit dem Ziel der kompletten Resektion und Rezidivvermeidung. Die Autoren berichten von Entlassung am selben Tag (der Operation) in 28,6% der Fälle und einer medianen Aufenthaltsdauer von einem Tag mit einem interquartilen Bereich (IQR) von 2.
- **Kalmar et al., 2021** schließt insgesamt 208 Patienten im Kindesalter mit Malformationen unterschiedlicher Genese (inflammatorisch, kongenital/ vaskulär/ lymphatisch) oder Neoplasmen (benigne und maligne) ein, die Parotidektomie erhalten.
Im Vergleich mit der sub-totalen Parotidektomie war die totale Parotidektomie von längerer Operations- und Aufenthaltsdauer gekennzeichnet.
- **Khanwalkar et al., 2018** schließt insgesamt 46 Patienten im jungen Kindesalter mit lymphatischen Malformationen ein, an denen maßgeschneiderte chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden.
Die mittlere Operationszeit betrug 96 Minuten und variierte nicht signifikant je nach Geschlecht, Alter, Zystentyp, vorheriger Resektion, Aspiration oder Sklerotherapie, Vorliegen einer zervikalen Lymphadenopathie oder Nekrose, Ausmaß der Operation und dem Zurückbleiben von Restmasse. Allerdings waren Läsionen im höheren Stadium im Vergleich zu Läsionen im niedrigeren Stadium mit einer längeren Operationszeit verbunden ($p = 0,03$). Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 2 Tage (IQR 1–3 Tage, Bereich 0–35 Tage). Höhere Läsionsstadien waren mit einer längeren Verweildauer verbunden ($p = 0,0004$). Die Assoziation makrozystischer Läsionen mit einer kürzeren Verweildauer näherte sich der Signifikanz ($p = 0,06$). Die mittlere Dauer der Drainage betrug 2 Tage (IQR 1–2 Tage, Bereich 0–14 Tage). Höhere Läsionsstadien waren mit einer längeren Dauer der Drainageanlage verbunden ($p = 0,0002$). Insgesamt benötigten drei Patienten in den ersten 30 Tagen eine Rückkehr in den OP. Bei einem Patienten mit subklavikulärer Erkrankung kam es zu einer intraoperativen Blutung, die einen frühzeitigen Abbruch der Resektion erforderlich machte. Der Patient blieb postoperativ zur Atemwegskontrolle intubiert, blieb 12 Tage im Krankenhaus und benötigte insgesamt 14 Tage Antibiotika zur Kontrolle einer Infektion der Operationsstelle.
- **Méndez-Gallart et al., 2011** schließt 10 Patienten im Kindesalter mit zystischen Lymphangiomen ein, die eine komplette chirurgische Exzision erhielten.
Die Lage der Läsion hatte dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis, aber die Operation war schwieriger (Operationszeit über drei Stunden) bei Patienten mit Lymphangiomen, die das Mesenterium des Jejunums betrafen, da bei zwei Patienten eine Darmresektion erforderlich war. Der mittlere Krankenhausaufenthalt nach der Operation betrug $7,7 \pm 2,9$ Tage. Patienten mit mesenterialem Typ hatten längere postoperative Verweildauern.
- **Nagano et al., 2017** untersucht pulmonale arteriovenöse Malformationen in 996 Kindern und Erwachsenen und vergleicht Chirurgie mit perkutaner Transkatheter-Embolisation (PTE).

Die postoperative Verweildauer war in der Operationsgruppe deutlich länger als in der PTE-Gruppe (Median 6 Tage, IQR 4–8 Tage vs. Median 2 Tage, IQR 2–5 Tage, $P < 0,01$). Der postoperative Aufenthalt war in der Operationsgruppe deutlich länger als in der PTE-Gruppe (Median 6,0 Tage, IQR 4,0–8,0 Tage vs. Median 2,5 Tage, IQR 1,0–5,0 Tage, $P < 0,01$).

- **Peng et al., 2021** schließt insgesamt 27 Kinder mit venösen Malformationen im kolo-rektalen Bereich ein und untersucht den Einfluss von chirurgischer „transanal endorectal pull-through“ (TEPT) mit ($n=18$) oder ohne ($n=9$) Laparotomie.
Die mittlere Operationszeit betrug $180 \pm 46,72$ Minuten. Die mittlere Länge des resezierten Darms betrug $15,39 \pm 7,75$ cm. Der mittlere intraoperative Blutverlust betrug 73 ml (5–288 ml). Der mittlere Krankenhausaufenthalt betrug 14 Tage (7–34 Tage). Im Vergleich zur TEPT mit Laparotomie waren die Länge des resezierten Darms und die Operationszeit bei der TEPT ohne Laparotomie signifikant kürzer ($p = 0,001$ und $p = 0,004$). Es gab keinen statistischen Unterschied für den intraoperativen Blutverlust.
- **Prasetyono et al., 2015** berichten über slow-flow Malformationen der Hand und oberen Extremitäten in 4 Kindern und Erwachsenen mit der Gabe von 1:1.000.000 Tumescenzlösung zur Resektion von Gefäßmissbildungen an Hand und Oberarm Extremitäten ohne Tourniquet-Anwendung.
Der Eingriff zur Reduktion und Exzision dauerte zwischen 60 und 150 Minuten. Aufgrund des ausgedehnten Operationsgebiets wurde der erste Patient einer Vollnarkose unterzogen. Im dritten und fünften Fall wurde aufgrund des jungen Alters und der Angst vor einem medizinischen Eingriff eine Vollnarkose durchgeführt. Zwei Fälle wurden unter reiner Lokalanästhesie mittels Tumescenz-Infiltrationstechnik behandelt. Es wurden weder intraoperative Schmerzen noch Auffüllungen der Tumescenz-injektionen berichtet; Daher erfolgte keine Umstellung von Lokalanästhesie auf Vollnarkose. In 3 Fällen wurde eine minimale Blutung erreicht, 1 Fall wurde als akzeptable Blutung kategorisiert und der letzte Fall war völlig blutlos.
- **Su et al., 2007** schließt 17 Erwachsene mit intra-abdominalen (treoperitoneal und mesenterisch) zystischen Lymphangiomen ein, die mittels chirurgischer Resektion behandelt wurden. Zwei Patientinnen in der Gruppe mit mesenterialen zystischen Lymphangiomen hatten einen Darmverschluss und eine Patientin in der Gruppe mit retroperitonealen zystischen Lymphangiomen hatte eine Ovarialtorsion, die eine Notoperation erforderlich machte. Der erforderliche Krankenhausaufenthalt war bei der Gruppe mit mesenterialen Lymphangiomen ebenfalls länger als bei der Gruppe mit retroperitonealen Lymphangiomen.
- **Tran et al., 2012** schließt 47 Kinder mit abdominalen lymphatischen Zysten (mesenterisch (MC) oder omental (OC)) ein, die mittels laparoskopischer Chirurgie behandelt werden. Die mittlere Operationszeit betrug 79 ± 39 Minuten. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer nach laparoskopischer Behandlung betrug $3,8 \pm 1,6$ Tage. Die mittlere Operationszeit und der postoperative Aufenthalt waren in der OC-Gruppe im Vergleich zur MC-Gruppe deutlich kürzer (60 Minuten und 2,7 Tage gegenüber 85 Minuten bzw. 4,1 Tagen; $P < .05$).
- **Weissler et al., 2017** schließt insgesamt 3 Patienten im jungen Erwachsenenalter mit verschiedenen Krankheitsbildern (Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal abnormalities, CLOVES syndrome) lokalisiert am oberen Rücken ein.
Die Operationsdauer lag zwischen 161 und 314 Minuten. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 5,5 Tage.

- Neun von der dreizehn Studien wiesen (alle bis auf Nagano, M. et al., (2017), Peng, C. et al., (2021), Tran, N. S. et al., (2012) und Weissler, J. M. et al., (2017)) wiesen ein erhöhtes Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Es erfolgte keine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, obwohl nicht alle inkludierten Studien die PICO-Fragestellung exakt beantworten in Bezug auf die Population (VM) oder den Vergleich. Dieser ist dennoch bei der Mehrzahl der Studien gegeben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder mangelnde Präzision erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Gesundheitsökonomische Aspekte der Resektion als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 6: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Gesundheitsökonomische Aspekte”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Antúñez-Conde, R. et al., (2021)	Retrospective study	Serious	Intraosseous venous malformation of the zygomatic bone, n=8, adults	4 patients were treated through standard surgery with resection and primary reconstruction of the defect with calvarial graft 4 patients underwent resection and primary reconstruction through virtual surgical planning (VSP), cutting guides, STL models developed with CAD-CAM technology and PSI (titanium or Polyether-ether-ketone)	Pre-Post Comparison	Health economics	Group 1: The average operation time for this group of patients was 188.7 min (range 175–210). The average hospital stay was 4.75 days (range 4–6). Group 2: The average operation time was 121 min (range 99–143). The average hospital stay was 1.75 days (range 1–2).
Bonilla-Velez, J. et al., (2020)	Case series with planned data collection	Serious	Macrocystic lymphatic malformations of the head and neck (the majority had de Serres stage I-III (96.8%) affecting the neck (71.4%)), n= 63, children.	Surgery with the objective to achieve complete resection, prevent recurrence, reduce expected progressive growth, and allow for functional and cosmetic improvement. ("Surgical principles and technique can be reviewed from published videos of our experience" as the only notice (with reference)).	Pre- Post Comparison	Health economics	Patients were discharged the same day (28.6%) or had a 1 day median length-of-stay (interquartile range (IQR) = 2).
Kalmar, C. L. et al., (2021)	Retrospective cohort study	Serious	Patients with the indication inflammatory, congenital/ vascular/ lymphatic malformation or benign/ malignant	Parotidectomy	Comparison between different treatments	Health economics	Total parotidectomies took significantly longer and remained in the hospital significantly longer than superficial parotidectomies.

			neoplasm children, n = 208				
Khanwalkar , A. et al., (2018)	Retrospec tive chart review	Serious	Lymphatic malformation, children, n = 46	Surgical procedures were tailored to each individual patient's extent of disease. Each case was characterized by the extent of surgery in regards to laterality as well as involvement of specific regions, including floor of mouth, submandibular gland, parapharyngeal space, and superficial skin resection. Of the 49 cases analyzed, 46 were unilateral resections while 3 were bilateral resections, and involved a breadth of anatomic areas.	Pre- Post Compariso n	Health economics	The median operative time was 96 min. Operative time did not vary significantly by sex, age, cyst type, previous resection, aspiration, or sclerotherapy, presence of cervical lymphadenopathy or necrosis, extent of surgery, or whether residual mass was left behind. However, higher stage lesions were associated with a longer operative time compared with lower stage lesions ($p = .03$). Median length of stay was 2 days (interquartile range 1–3 days, range 0–35 days). Higher stage lesions were associated with a greater length of stay ($p = .0004$). The association of macrocystic lesions with a shorter length of stay approached significance ($p = .06$). The median duration of drain placement was 2 days (interquartile range 1–2 days, range 0–14 days). Higher stage lesions were associated with an increased duration of drain placement ($p = .0002$). Overall, three patients required a return to the OR in the first 30 days. One patient with subclavicular disease experienced intraoperative bleeding that required early termination of the resection. The patient was kept intubated postoperatively for airway management. The patient remained in the hospital for 12 days and required 14 total days of antibiotics to control a surgical site infection.
Laurian, C. et al., (2018)	Retrospec tive observati onal study.	Serious	Venous malformations in and around the knee joint, children and young adults (age 5-20y), n= 35	Indication for surgery was intermittent or permanent pain. Extensive surgical excision, mostly unilateral parapatellar, bilateral for 3 patients.	Pre- Post Compariso n	Health economics	The median duration of the surgery was 4 hours (range: 2 to 7 h). Nineteen patients needed partial resection of the vastus muscle and/or patellar retinaculum. Reconstructive surgery (with locoregional fascia, fascia lata or pedicle flap of Sartorius muscle) was required in 11 patients to cover a large defect. An orthopaedic surgery (1 total arthroplasty, 1 femoral osteotomy) was performed at the same time to correct knee flexion contracture. The mean blood loss was 500 mL (range: 150 to 2000 mL), a cell saver device was

							used for most of these patients, only 4 patients (9%) required red blood cell transfusions.
Méndez-Gallart, R. et al., (2011)	Retrospective study	Serious	Abdominal cystic lymphangiomas, children, n= 10	Complete surgical cyst excision. Cystic cavity of the lymphangioma was filled with serosanguinous fluid and minimal extravasation of the content was noticed free in abdomen.	Pre- Post Comparison	Health economics	Location of the lesion did not influence the outcome but surgery was more difficult (operative time over three hours) in patients with lymphangioma affecting mesentery of the jejunum due to intestinal resection needed in two patients. Median hospital stay after surgery was 7.7 ± 2.9 days. Patients with mesenteric types had longer postoperative stays.
Nagano, M. et al., (2017)	Retrospective population-based cohort study	Not serious	Pulmonary arteriovenous malformation, children and adults, n= 996	Surgery (n=211) versus percutaneous transcatheter embolization (n=785); 202 pairs were selected.	Pre- Post Comparison	Health economics	Postoperative length of stay was significantly longer in the surgery group than in the PTE group (median, 6.0 days, interquartile range, 4.0-8.0 days vs median, 2.0 days, interquartile range, 2.0-5.0 days, $P < .01$). We also analyzed the total time of postoperative stay and obtained the same result (median, 6.0 days, interquartile range, 4.0-8.0 days vs median, 2.5 days, interquartile range, 1.0-5.0 days, $P < .01$).
Peng, C. et al., (2021)	Case series	Not serious	Vascular malformation of the colorectum that has been leading to recurrent hematochezia or rectal bleeding and anemia, children, n=27	Transanal endorectal pull-through (TEPT) with (n=18) or without (n=9) laparotomy.	Pre- Post Comparison	Health economics	The mean time of operation was 180 ± 46.72 min. The mean length of resected bowel was 15.39 ± 7.75 cm. The median amount of intraoperative blood loss was 73 ml (5–288 ml). The median hospital stay was 14 days (7–34 days) Compared to TEPT with laparotomy, the length of resected bowel and operative time was significantly shorter in TEPT without laparotomy ($p = 0.001$ and $p = 0.004$). There was no statistical difference for intraoperative blood loss.
Prasetyono, T. O. et al., (2015)	Retrospective review	Serious	Slow flow vascular malformations in hand and upper extremity, children and adults, n=4	1:1,000,000 tumescent solution for resection of vascular malformation in hand and upper extremity without tourniquet application (Prior to incision, the solution was infiltrated subcutaneously surrounding the lesion until the skin turned pale)	Pre- Post Comparison	Health economics	Reduction and excision procedure was performed with length of surgery ranged from 60 to 150 minutes. Due to an extensive operative area, the first patient underwent general anesthesia. In the third and fifth case, general anesthesia was done due to young age and fear of medical procedure. Two cases were managed under pure local anesthesia by tumescent infiltration technique. Neither intra-operative pain nor top ups of tumescent injection was reported; thus, there was no conversion from local to general anesthesia. Apparently, minimum

							bleeding was achieved in 3 cases, 1 case was categorized as acceptable bleeding and the last case was totally bloodless.
Su, C. M. et al., (2007)	Retrospective study	Serious	Intra-abdominal (retroperitoneal and mesenteric) cystic lymphangiomas, adults, n=17	Surgical resection	Pre- Post Comparison	Health economics	Two patients in the mesenteric cystic lymphangioma group had intestinal obstruction, and 1 in the retroperitoneal cystic lymphangioma group had ovarian torsion necessitating emergency surgery. The hospital stay required by the mesenteric lymphangioma group was also longer than that of the retroperitoneal lymphangioma group.
Tran, N. S. et al., (2012)	Retrospective study	Not serious	Abdominal lymphatic cyst (mesenteric n = 35 or omental n= 12), children, n= 47	Laparoscopic surgery (Laparoscopic cyst excision n= 36, laparoscopy-assisted bowel resection en bloc with the cyst n= 8, open surgery n=3) (one umbilical port of 10 mm and up to three other 3–5-mm ports were used. Cystic fluid was aspirated prior to removal of the cyst. When possible, an OC was delivered out of the abdomen through the umbilical incision, and the cyst was excised extracorporally.	Pre- Post Comparison	Health economics	Mean operative time was 79 ± 39 minutes. No blood transfusion was needed except in 1 case with bleeding OC. Mean length of hospital stay after laparoscopic management was 3.8 ± 1.6 days. Mean operative time and postoperative stay were significantly shorter in the OC group in comparison with the MC group (60 minutes and 2.7 days versus 85 minutes and 4.1 days, respectively; $P < .05$).
Weissler, J. M. et al., (2017)	Single-institution retrospective review	Not serious	Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and skeletal abnormalities, CLOVES syndrome, lesions were located on the upper back or flank with various degree of muscular involvement, young adults, n=3	Surgical excision (2 patients had 1 operation, 1 had 2 operations)	Pre- Post Comparison	Health economics	The operative duration ranged from 161 to 314 min. One patient underwent attempted embolization of the truncal mass; however, it was unsuccessful as no feeding vessel was identified for embolization. One case required no transfusion of blood products, and resulted in an uneventful 2-day hospital course. The remaining three operations had EBL ranging from 1500 to 6450 mL, requiring 9–13 units of packed red blood cells and 5–8 units of fresh frozen plasma during the hospital stay. The average LOS was 5.5 days.

Xiao, J. et al., (2020)	Single-center, non-interventional, retrospective study	Serious	Abdominal cystic lymphangioma, mostly in the retroperitoneal space, adults, n=12	Surgical resection (laparotomy or laparoscopic surgery or aspiration under computed tomography guidance).	Pre- Post Comparison	Health economics	The median hospital stay was 12.8 (SD 6.9) days, comprising 6.0 days before treatment and 6.8 days after treatment. Patients who underwent laparotomy and patients with ACL of the mesentery and retroperitoneum had relatively longer postoperative hospital stays (8.0 vs. 5.7, P = 0.255; 7.1 vs. 6.3, P = 0.583).

Overall GRADE appraisal						
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	
Gesundheitsökonomische Aspekte	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None	
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)						

References:

- Antúñez-Conde, R., 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).
- Bonilla-Velez, J., et al., Surgical resection of macrocystic lymphatic malformations of the head and neck: Short and long-term outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020. 134: p. 110013.
- Kalmar, C.L., V.A. Patel, and J.A. Taylor, Pediatric Parotidectomy: Do Surgical Indications Affect Outcomes? Ann Plast Surg, 2021. 87(1): p. 54-58.
- Khanwalkar, A., et al., Thirty-day perioperative outcomes in resection of cervical lymphatic malformations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2018. 106: p. 31-34.
- Laurian, C., et al., Surgical Treatment of Venous Malformations of the Knee: Treatment Outcomes for 35 Patients. J Pediatr Orthop, 2018. 38(6): p. e325-e331.
- Méndez-Gallart, R., et al., Abdominal cystic lymphangiomas in pediatrics: surgical approach and outcomes. Acta Chir Belg, 2011. 111(6): p. 374-7.
- Nagano, M., et al., Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. 154(3): p. 1137-1143.
- Peng, C., et al., Vascular Malformation of the Colorectum in Children: Case Series of 27 Patients. World J Surg, 2021. 45(10): p. 3214-3221.
- Prasetyono, T.O. and J. Gustin, One-Per-Mil Tumescant Infiltration Technique for Vascular Malformation Surgery in Hand and Upper Extremity. Hand Surg, 2015. 20(3): p. 447-52.
- Su, C.M., et al., Single-centre results of treatment of retroperitoneal and mesenteric cystic lymphangiomas. Dig Surg, 2007. 24(3): p. 181-5.
- Tran, N.S. and T.L. Nguyen, Laparoscopic management of abdominal lymphatic cyst in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2012. 22(5): p. 505-7.
- Weissler, J.M., et al., Complex Truncal Masses in the Setting of CLOVES Syndrome: Aesthetic and Functional Implications. Aesthetic Plast Surg, 2017. 41(3): p. 591-599.
- Xiao, J., et al., Characteristics of adult abdominal cystic Lymphangioma: a single-center Chinese cohort of 12 cases. BMC Gastroenterol, 2020. 20(1): p. 244.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Ästhetische Verbesserung** liegen drei retrospektiven Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Antúñez-Conde et al., 2021, Kang et al., 2008, und Tark et al., 2011** vor.

In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Kohortenstudien und Fallserien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Zusammengefasst ergibt sich ein uneinheitliches Bild hinsichtlich Ästhetischer Verbesserungen in den eingeschlossenen Studien, wodurch ein klarer Einfluss auf den Endpunkt aus unserer Sicht nicht möglich erscheint.** Antúñez-Conde et al., 2021 vergleicht die ästhetischen Ergebnisse von Resektion von intra-ossualen Malformationen und anschließenden unterschiedlichen Rekonstruktionsmethoden, wobei tendenziell die Ergebnisse der Gruppe mit primäre Rekonstruktion mittels virtueller chirurgischer Planung (VSP), Schnittführungen, mit CAD-CAM-Technologie entwickelten STL-Modellen und PSI (Titan oder Polyether), dem Standardverfahren überlegen sind. Dieses Ergebnis ist jedoch im Hinblick auf die PICO-Frage als indirekt zu betrachten. Kang et al., 2008 rät in seinem Ergebnis lediglich zur frühzeitigen Exzision von zerviko-fazialen Malformationen aufgrund ästhetischer Bedenken und der Prävention psychosozialer Notlagen. Tark et al., 2011 beschreibt die Exzision von Portweinflecken im Gesicht von Erwachsenen und beschreibt das Vorgehen im Hinblick auf die Wiederherstellung der Ästhetik, bietet allerdings keine Vergleiche an.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 7** entnommen werden.
- Antúñez-Conde et al., 2021** schließt insgesamt 8 Erwachsene Patienten mit intra-ossualen Malformationen des Jochbeins ein, bei denen vier mit einer Standardoperation mit Resektion und primärer Rekonstruktion des Defektes mit Kalvarientransplatat behandelt wurden und die zweiten Gruppe, mit ebenfalls vier Patienten, die primäre Rekonstruktion mittels virtueller chirurgischer Planung (VSP), Schnittführungen, mit CAD-CAM-Technologie entwickelten STL-Modellen und PSI (Titan oder Polyether) untersuchte.

In Gruppe 1 wurde das ästhetische Ergebnis bei einem Patienten als ausgezeichnet, bei zwei als gut und bei einem als schlecht angegeben. In Gruppe 2 wurde das ästhetische Ergebnis bei drei Patienten als ausgezeichnet und bei einem Patienten als gut angegeben.
- Kang et al., 2008** schließt insgesamt 41 Kinder und Erwachsene mit zerviko-fazialen vaskulären Malformationen die in slow und high-flow Malformationen eingeteilt und entweder per Exzision und selektiver Embolisation behandelt wurden.

Die Autoren schlussfolgern, dass ästhetische Bedenken und die Prävention psychosozialer Notlagen daraufhin deuten, dass eine frühzeitige Entfernung venöser Malformationen die Behandlung der Wahl ist.
- Tark et al., 2011** schließt insgesamt 15 Patienten im Erwachsenenalter mit Portweinflecken im Gesicht ein und untersucht den Einfluss von (totaler) Exzision.

Die große Läsion wurde so vollständig wie möglich entfernt, wobei die Ästhetik des Gesichts berücksichtigt wurden. Wenn die Läsionen durch Haare verdeckt waren, wurden sie aus ästhetischen Gründen nicht entfernt. Der resultierende Defekt wurde bei 12 Patienten mit einem radialen Unterarm-Freilappen abgedeckt, um die Gewebedefekte wiederherzustellen und eine Hautkontraktur zu verhindern. Bei den übrigen drei Patienten wurde lediglich

eine Hauttransplantation durchgeführt. Läsionen in Bereichen, die von dünner Haut umgeben sind, wie Augenlider, Lippen und der Nasenrücken wurden herausgeschnitten und mit Hauttransplantation abgedeckt. Der Grund dafür, dass bei 12 Patienten ein freier Lappen verwendet wurde, war weniger die Kontrolle arteriovenöser Fehlbildungen als vielmehr die Erzielung zufriedenstellender kosmetischer Ergebnisse durch den Ersatz der entstellten Haut und des Unterhautgewebes.

- All drei inkludierten Studien weisen Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Es erfolgte keine Abwertung aufgrund vorhandener Indirektheit, obwohl nicht alle inkludierten Studien die PICO-Fragestellung exakt beantworten in Bezug auf die Population (VM) oder den Vergleich. Dieser ist dennoch bei der Mehrzahl der Studien gegeben.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und mangelnder Präzision erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Ästhetische Verbesserung der Resektion als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 7: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Antúñez-Conde, R. et al., (2021)	Retrospective study	Serious	Intraosseous venous malformation of the zygomatic bone, n=8, adults	4 patients were treated through standard surgery with resection and primary reconstruction of the defect with calvarial graft. 4 patients underwent resection and primary reconstruction through virtual surgical planning (VSP), cutting guides, STL models developed with CAD-CAM technology and PSI (titanium or Polyether-ether-ketone).	Pre-Post Comparison	Aesthetic result	Group 1: The aesthetic result was reported as excellent in one patient, good in two patients and poor in one patient. Group 2: The aesthetic results were reported as excellent in three patients and good in one patient.
Kang, G. C. et al., (2008)	Retrospective review	Serious	Cervicofacial vascular anomalies (haemangiomas n=9 or a variety of vascular malformations), children and adults n= 32, n (total)= 41	Division in low-flow vascular malformations (n= 18): surgical excision (elliptically with direct closure), neck lesions were excised transcervically (some single cases required special treatment due to the situation of their malformation) and high-flow vascular malformations n=14: Excision alone was used in 8 patients with discrete arteriovenous malformations. Six arteriovenous malformations (43%) were treated with superselective embolisation followed by en bloc resection after 24 hours. One patient (Case 37) required a radial forearm free flap for lip reconstruction and later flap debulking. The radial forearm flap was utilised again, this time for right cheek reconstruction in Case 41.	Pre- Post Comparison	Aesthetic result	Aesthetic concerns and prevention of psychosocial distress point to early excision of venous malformation as the treatment of choice.
Tark, K. C. et al., (2011)	Retrospective study	Serious	Long-standing port-wine stain in the facial region, adults, n= 15	Surgical total or near-total excision (after removal of the vascular lesions, the affected area was reconstructed with a radial forearm free flap or a skin graft depending on cosmetic considerations).	Pre- Post Comparison	Aesthetic result	Concerning methods of surgery: The major lesion was excised as completely as possible, respecting the aesthetic units of the face. If the lesions were hidden by hair, they were not excised, considering an aesthetic view. The consequent defect was covered with a radial forearm free

						flap in 12 patients to restore the tissue defects and to prevent skin contracture. In the remaining three patients, only skin grafting was performed. Lesions in areas enveloped in thin skin such as eyelids, lips, and the dorsum of the nose were excised and covered with skin graft. The reason that a free flap was used in 12 patients was not so much to control arteriovenous malformation as to obtain satisfactory cosmetic outcomes by replacing the disfigured skin and subcutaneous tissues.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Antúñez-Conde, R., 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).
- Kang, G.C. and C. Song, Forty-one cervicofacial vascular anomalies and their surgical treatment--retrospection and review. Ann Acad Med Singap, 2008. 37(3): p. 165-79.
- Tark, K.C., D.H. Lew, and D.W. Lee, The fate of long-standing port-wine stain and its surgical management. Plast Reconstr Surg, 2011. 127(2): p. 784-791.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

PICO 8 Resection + Sclerotherapy / Embolisation

Population: Patienten mit VAL Malformationen
Intervention: Resection + Sclerotherapy / Embolisation
Comparison: Resection alone, keine Therapie, einarmig / kein vergleich

Outcome:

- 1) Lebensqualität (im Sinne eines multidimensionalen Konstrukts des somatischen/psychischen/sozialen Wohlbefindens)
- 2) clinical score/improvement
- 3) Volumenreduktion der Malformation (imaging)
- 4) Nebenwirkungen
- 5) Gesundheitsökonom. Aspekte: Hospitalisierungsrate/Länge des stationären Aufenthalts/ Wiederherstellung der Erwerbstätigkeit
- 6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) - effort justification/Dissonanztheorie
- 7) Ästhetische Verbesserung

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Die systematische Suche zu der Fragestellung **Patienten mit Venösen Malformationen und Resektion und Embolisation** wurden 18 Studien identifiziert: Darunter befindet sich eine Übersichtsarbeit (Patel, et al. 2019) und 17 retrospektive Kohortenstudien bzw. Chart reviews (Behnia, et al. 2008, 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).

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe.

Welche der untersuchten Endpunkte in welcher Studie untersucht werden kann **Tabelle 1** entnommen werden.

Der Endpunkt

6) Aufwand für den Patienten und Arzt (zeitlich und monetär im Zuge der Behandlung) – „effort justification/Dissonanztheorie“ wurde in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

PICO 8 Resection										
Eingeschlossene Studien nach Volltext-Screening										
Autor	Studientyp	Population	Intervention	1	2	3	4	5	6	7
Behnia, et al. 2008	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	12 Kinder mit mandibularen AVM	Resektion oder Osteotomie ± präop Embolisation		x					x
Bhandari, et al. 2008	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	20 Kinder und Erwachsene mit fazialen AWM	selektive Embolisation und totaler Resektion		x					x
Choi, et al. 2010	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	4 Erwachsene mit massiver nasaler VM	selektive Embolisation, Resektion, Rekonstruktion		x					x
Cil, et al. 2008	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	13 Kinder Erwachsene mit kranio-fazialen VM	Präop- Embolisation und direkte perkutane Punktion		x					x
Elbaaly, et al. 2021	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	45 Kinder mit intra- abdominalen LM	chirurgischer Resektion oder Sklerotherapie		x					
Goldenberg, et al. 2015	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	31 Kinder und Erwachsene mit extrakraniellen AVM	Resektion nach Embol oder endovask. Mikro- kathetertechnik		x	x		x		
Ghaffarpour, et al. 2018	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	7 Kinder mit LM	Sklerotherapie und Chirurgische Resektion		x			x		
Hontanilla, et al. 2013	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	17 Kinder und Erwachsene mit großen VM des Gesichtes und Rekurrenz	Resektion nach erfolgter Sklerotherapie und oder Laser		x					x
James, et al. 2011	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	24 Kinder mit VM	Chirurgische Resektion nach Sklerotherapie		x			x		
Kim, et al. 2015	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	17 Kinder und Erwachsene mit zerviko-fazialen LM	Resektion oder adjuvante Sklerotherapie		x		x	x		
MacArthur, et al. 2019	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	17 Kinder mit zerviko- fazialen VM	Intraop. Sklerotherapie oder chir. Resektion		x			x		
Markovic, et al. 2012	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	Kinder und Erwachsene mit low-flow VM	STS FS oder chirurgische Resektion		x					

Mehl, et al. 2022	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	29 Kinder mit LM	Chirurgie± Sklerotherapie, Sklerotherapie ± Sirolimus, Sirolimus, Beobachtung		x	x	x	x		
Puccia, et al. 2020	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	4 Kinder und Erwachsene mit Kopf und Nacken VM	Exzision mit präop-BCA- Klebe-Embolisation		x			x		
Richter, et al. 2010	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	10 Kinder und Erwachsene mit AVM (Kopf, Nacken)	Chirurgischer Resektion ± prä-op.Embolisationen	x	x					
Ryu, et al. 2019	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	43 Kinder und Erwachsene mit VM (Kopf, Nacken)	Chirurgie, Chirurgie nach präop. Sklerotherapie und postop.Sklerotherapie		x					
Uller, et al. 2018	Retrospekt.Kohortenstudie/ Chart review	14 Kinder mit VM	Embolisation gefolgt von Resektion		x					

Abkürzungsverzeichnis:

AWM: Arteriovenöse Malformationen

LM: Lymphatische Malformation

Bevor die Einzelstudien in Betracht gezogen wurden, wurde die Übersichtsarbeit von Patel, et al. 2019 untersucht.

Dies geschah im Hinblick auf die besserer Aussagekraft einer Meta-Analyse im Vergleich zu getrennter Betrachtung von Einzelstudien, wodurch die Einzelstudien für den untersuchten Endpunkt nicht separat bewertet werden müssen.

Die Meta-Analyse untersucht dabei den Einfluss verschiedener Medikamente und chirurgischer Verfahren auf die Behandlung bzw. Reduktion von orbitalen Lymphangiomen.

In der Arbeit konnten keine Studien identifiziert werden, die den gewählten Einschlusskriterien entsprechen, weshalb keine Studie in die Analysen aufgenommen werden konnte.

Der Vollständigkeit halber ist die Studie erwähnt und in Tabelle 2 kurz zusammengefasst.

Tabelle 2: Identifizierte Übersichtsarbeiten

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Patel, S. R. et al. (2019)	Übersichtsarbeit	Not Serious	orbital lymphangiomas in children and young adults up to 32 years	comparison of two medical and surgical interventions for the reduction/treatment	treatment options	no outcome	Keine Studien wurden in die qualitative oder quantitative Synthesis aufgenommen.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Lebensqualität** liegt eine retrospektive Kohortenstudie bzw. Chart Reviews von **Richter et al., 2010** vor.
In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Observationsstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst berichtet die Studie von Richter et al., 2010 von einem verbesserten Erscheinungsbild und einer Rückkehr zur Normalität bei allen Patienten. Bei der Beurteilung diese Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass nur eine einzelne Studie vorliegt und nicht alle der eingeschlossenen Patienten eine zusätzliche Embolisation erhielten.**
Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 3** entnommen werden.
- **Richter et al., 2010**, schließt insgesamt 10 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalters mit fortgeschrittenen arteriovenösen Malformationen im Kopf- und Halsbereich, im Stadium III oder IV ein, die mittels chirurgischer Resektion mit oder ohne prä-operativer Embolisationen behandelt wurden.
Den mündlichen Berichten von Patienten und Familienangehörigen zufolge verbesserten sich die normalen Alltagsfunktionen dieser Patienten nach der Intervention. In jedem Fall wurden diese Verbesserungen im Hinblick auf eine Verringerung der Blutungsepisoden, ein verbessertes Erscheinungsbild, die Beseitigung von Schmerzen und eine allmähliche Rückkehr zur Normalität berichtet.
Die berichtete Lebensqualität blieb bei diesen acht Patienten nach wiederholten Resektionen erhalten. Beispiel: Patient Nr. 1: Er berichtete über eine Verbesserung des täglichen Lebensstils aufgrund des Fehlens der Schmerzen und Blutungen, die bei der ersten Vorstellung festgestellt wurden. Er berichtete von einem verbesserten Selbstwertgefühl und einer Rückkehr zur Arbeit und zu normalen täglichen Aktivitäten.
- Die eingeschlossene Studie weist ein erhebliches Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Es ist zudem eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision erfolgt, da insgesamt nur 10 Patienten für dieses Outcome eingeschlossen sind.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und geringer Patientenzahl bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Lebensqualität der Resektion und Embolisation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 3: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Lebensqualität”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Richter, G. T. et al. (2010)	Retrospective review	Serious	Advanced arteriovenous malformations of the head and neck, children and adults, n= 10 (all patients reported that, prior to presentation, they had been informed that their AVMs were incurable and treatment options had been exhausted, all stage III or stage IV disease)	Surgical resection with or without preoperative embolization.	Pre- Post Comparison	Quality of life	According to patient and family verbal reports, the normal daily functions of these patients improved following intervention. In each case, these improvements were attributed to a decrease in bleeding episodes, improved appearance, elimination of pain, and a gradual return to normal daily activities. Improved quality of life, discovered by verbal responses, was maintained in these eight patients following repeat resections. for example: patient #1: He reported improved daily lifestyle due to lack of the pain and bleeding that was noted on initial presentation. He reported improved esteem, and a return to work and normal daily activities.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Lebensqualität	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Richter, G. T. et al. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: a case series. Otolaryngol Head Neck Surg. 142. 184-90. 2010

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

² Few patients were included for this outcome (n = 10), therefore we decided to downgrade the quality of evidence.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Clinical score/ clinical Improvement** liegen 17 retrospektive Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von Behnia, et al. 2008, 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 vor.

In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Observationsstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

- **Zusammengefasst wird ergibt sich ein uneinheitliches Bild hinsichtlich der klinischen Scores bzw. klinischen Verbesserungen in den eingeschlossenen Studien. Keine einzige der eingeschlossenen Arbeiten setzte sich mit klinischen Scores auseinander, allerdings beschrieben einige Artikel klinische Verbesserung bzw. klinische Endpunkte. In jedem Falle sind die Resultate auch aufgrund der geringen Fallzahlen und dem geringen Evidenzniveau sowie Biasrisiken mit Vorsicht zu interpretieren.**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 4** entnommen werden.

- **Behnia, et al. 2008** schließt insgesamt 12 Patienten im Kindesalter mit mandibularen arteriovenösen Malformationen ein, die Resektion des Segments, Kürettage der intraossären Läsion, Exzision der betroffenen Zähne und sofortige Replantation oder proximale Osteotomie, Kürettage der Läsion im Knochen und Exzision der betroffenen Zähne erhielten. Bei 4 Patienten (33 %) wurde 48 bis 72 Stunden vor der Operation eine präoperative Embolisation durchgeführt.

Der durchschnittliche Blutverlust bei Resektion (n=7) betrug durchschnittlich 1.6 l und 1.3 l bei Kürettage (n=5). Die Embolisation verringerte den Blutverlust bei unseren Patienten nicht wesentlich. Während der Nachbeobachtungszeit traten in beiden Gruppen keine Rezidive auf und bei keinem der Patienten traten Gesichtsdeformationen auf. Die Ergebnisse legen nahe, dass die transmandibuläre Kürettage mittels proximaler Osteotomie ohne vollständige Resektion eine wirksame, weniger invasive Methode zur Behandlung von AVMs des Unterkiefers ist, vorausgesetzt, die Läsion ist klein, auf den Knochen beschränkt und hat nicht in die Weichteile eingedrungen. Weniger Blutverlust, Erhalt des Knochens, günstigere postoperative Ästhetik und bessere Funktion sind die Folge zu den Vorteilen dieser Technik. In größeren Fällen und bei Beteiligung von Hart- und Weichgewebe wird eine Resektion mit sofortiger Replantation empfohlen. Beide Techniken machten eine Knochentransplantatrekonstruktion überflüssig. Diese Technik ist besser als die Resektion und Entsorgung des Segments.

- **Bhandari, et al. 2008** schließt insgesamt 20 Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit fazialen arteriovenösen Malformationen (80% in Wangen und Lippen) ein die hochselektive Embolisation gefolgt von totaler Resektion erhielten.

Postembolisationsarteriogramme zeigten, dass 14 Läsionen vollständig devaskularisiert waren und fünf effektiv devaskularisiert waren (>90 %). Bei einer Fehlbildung wurde zwar nur eine Devaskularisierung von 70 % erreicht, die Läsion konnte jedoch erfolgreich ohne nennenswerten Blutverlust reseziert werden. Bei Polyvinylalkohol oder Gelschaumpartikeln kam es zu keinen Embolisations-bedingten Komplikationen. Zwei mit NBCA behandelte Lippenläsionen entwickelten eine schwere lokale Reaktion mit Ödemen und Nekrose des Gewebes, die nach dem Debridement gut heilte. Bei 18 von 20

Läsionen war eine komplette Resektion möglich. Bei dem Patienten mit einer kombinierten Augenhöhlen- und Gesichtsfehlbildung reichte ein kleiner Teil der Läsion tief bis zum Unterkieferhals. Nach größtmöglicher chirurgischer Entfernung dieser Läsion wurde Sklerosierungsmittel in den unzugänglichen Teil der Fehlbildung injiziert. Bei einem Patienten kam es zu einer vorübergehenden Neuropraxie des 7. Nervs, die sich jedoch innerhalb einer Woche besserte. Die postoperativen Ergebnisse waren mit einer Verbesserung sowohl der Kosmetik als auch der Funktion zufriedenstellend. Im Nachbeobachtungszeitraum, der zwischen fünf Monaten und 3,5 Jahren lag, wurden keine Rezidive beobachtet.

- **Choi, et al. 2010** schließt insgesamt 4 Patienten im Erwachsenenalter massiver nasaler VM ein, die präoperative superselektive Embolisation, umfangreiche Malformationsresektion und Nasenrekonstruktion mittels paramedianem Stirnlappen erhielten.
Bei allen vier Patienten wurden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Es wurden keine Wiederholungen festgestellt und das war auch der Fall von einem Radiologen bestätigt. Darüber hinaus waren die Farbanpassung und die Nasenkonturierung in allen Fällen zufriedenstellend. Durch die superselektive Embolisation konnte das Ausmaß der Fehlbildung intraoperativ gemessen werden, was wiederum eine Totalresektion ermöglichte. Die präoperative superselektive Embolisation trug sowohl zu einer minimalen Blutung als auch zu einer erfolgreichen Nasenrekonstruktion bei. Kein Patient benötigte Transfusionen. Die vorliegende Technik war bei Gefäßmissbildungen erfolgreich, die von kapillären (Low-Flow) bis zu arteriovenösen (High-Flow) Missbildungen mit Ulzeration, Blutung und Ausdehnung reichten. Es gab keine schwerwiegenden Komplikationen wie schwere Infektionen, wiederkehrende Ulzerationen, postoperative Blutungen oder Lappenversagen. Alle Patienten reagierten positiv. Radiologische Berichte bestätigten eine vollständige Remission der Gefäßmalformation bei allen vier Patienten, bei denen keine weiteren Embolisationen erforderlich erschienen.
- **Cil, et al. 2008**, schließt insgesamt 13 Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit cranio-fazialen venösen vaskulären Malformationen ein, die mittels präoperativer Embolisation mit N-Butyl-2-cyanacrylat und direkte perkutaner Punktion behandelt wurden.
Bei 13 Patienten wurden insgesamt 18 Embolisationssitzungen durchgeführt. Die Embolisation wurde bei einem Patienten dreimal und bei drei Patienten zweimal durchgeführt. Bei den übrigen neun Patienten war nur eine Embolisationssitzung erforderlich. Das bei jeder Embolisationssitzung verwendete NBCA-Volumen schwankte zwischen 1 ml und 12 ml (Mittelwert 5,8 ml). Bei allen unseren Patienten traten unmittelbar nach dem Eingriff Schmerzen, Schwellungen und Hyperämie an den Injektionsstellen auf. Diese Symptome konnten mit oralen Steroiden und nicht-narkotischen Analgetika, die 1–3 Tage lang verabreicht wurden, gut unter Kontrolle gebracht werden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der Embolisation betrug 22 Monate (3–45 Monate). Während der Nachbeobachtungszeit wurden keine Rezidive beobachtet, und bei vier Patienten waren wiederholte Embolisationssitzungen für verbleibende Läsionen erforderlich. Bei allen Patienten wurde 10–15 Tage nach der Embolisation eine chirurgische Resektion der embolisierten Gefäßläsionen durchgeführt. Eine vollständige oder teilweise chirurgische Entfernung der Fehlbildungen war ohne Hauttransplantation möglich, da die darüber liegende Haut intakt blieb.
- **Elbaaly, H. et al. (2021)** schließt insgesamt 45 Kinder mit intra-abdominalen lymphatischen Malformationen ein, die in drei Gruppen eingeteilt wurden und mit chirurgischer Resektion oder Sklerotherapie behandelt wurden. (Gruppe A, isolierte intraabdominelle lymphatische Malformation (makrozystisch) Gruppe B, häufige lymphatische Malformation in Kontinuität mit anderen Regionen; Gruppe C, intraabdominale Beteiligung als Teil einer komplexen

Lymphanomalie oder eines damit verbundenen Syndroms.)

Gruppe A – In der chirurgischen Gruppe wurde bei neun Kindern eine Darmresektion mit einer durchschnittlichen Segmentlänge der Darmresektion von 12,6 cm durchgeführt – spontane Regression bei einem Kind (die Änderung der Diagnose in eine mesenteriale lymphatische Malformation erfolgte intraoperativ und eine vollständige Entfernung wurde laparoskopisch versucht) - Bei einem Kind mit Verdacht auf eine infizierte lymphatische Fehlbildung wurde eine Sklerosierungs-behandlung durchgeführt. Das Kind wurde einer Drainage unterzogen, gefolgt von einer Sklerotherapie-Sitzung mit 200 mg Doxycyclin, wobei es nach der Behandlung zu einer vollständigen Regression kam.

Gruppe B: – 3/7 Kinder hatten eine Resektion. Fast alle waren Teilresektionen und alle traten erneut auf. Zwei der Kinder, bei denen es nach der Operation zu einem Rezidiv kam, erhielten eine Sklerotherapie. Der dritte wurde in der Klinik für Gefäßanomalien verfolgt und zeigte einen Größenrückgang von 50 – 79 % gegenüber der ursprünglichen Größe. Die Kinder wurden 132 Monate, 75 Monate bzw. 96 Monate lang nachbeobachtet. Vier der sieben Kinder erhielten nur eine Sklerotherapie. Bei zwei kam es nach der Behandlung mit Doxycyclin zu einer Regression von 80–100 % und bei zwei kam es zu einer Regression von 50–79 % mit Doxycyclin oder Doxycyclin + Ethibloc, ohne Komplikationen

Gruppe C: Ein Rezidiv der wurde bei beiden Kindern beobachtet, die sich einer teilweisen chirurgischen Resektion unterzogen hatten. Bei beiden Kindern wurde nach einem chirurgischen Rezidiv eine Sklerosierungsbehandlung durchgeführt. Drei der Kinder mit komplexen Lymphanomalien wurden mit Sklerotherapie in Kombination mit Sirolimus behandelt. Die Sklerotherapie war bei der Behandlung makrozystischer lymphatischer Malformationen erfolgreich.

- **Goldenberg et al., 2015**, schließt insgesamt 31 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit extrakraniellen arteriovenösen Malformationen ein, die entweder mittels chirurgischer Resektion nach mehreren Embolisationen oder durch endovaskulären Zugang mit triaxialer Mikrokathetertechnik behandelt wurden, ein.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der chirurgischen Resektion betrug 42,6 Monate. - In fünf Fällen (16,1 Prozent) deutete eine hämodynamische Instabilität auf eine Bluttransfusion hin. Von den Patienten, die eine Bluttransfusion benötigten, waren zwei Säuglinge und drei Erwachsene. Sie erhielten durchschnittlich 3 Einheiten roter Blutkörperchen. In 22 Fällen (71 %) wurde eine vollständige Resektion erreicht. Zwischensummen- oder Teilresektionen wurden in neun Fällen (29,0 %) im Wesentlichen durchgeführt, um die Organfunktion aufrechtzuerhalten, wie z. B. die Erhaltung des Augapfels oder die Erhaltung des Gesichtsnervs. Die Rekonstruktion basierte auf der Größe der Läsion und der Komplexität der beteiligten Strukturen. Wann immer möglich, wurde der primäre Verschluss gewählt und in 20 Fällen durchgeführt. Die Verfeinerung sekundärer Verfahren verzögerte sich. In sieben Fällen wurden lokale Lappenplastiken eingesetzt. In zwei Fällen wurden Axillappenplastiken durchgeführt. In zwei Fällen wurden freie Lappenplastiken durchgeführt Es wurde keine Mortalität beobachtet.

- **Ghaffarpour et al., 2018** schließt insgesamt 7 Patienten im Kindesalter ein, die denen Sklerotherapie und Chirurgische Resektion erhielten (5 Patienten wurden als Erstbehandlung mit sklerosierenden Mitteln behandelt und 2 erhielten intra- und postoperativ zusätzlich eine Sklerotherapie). Bei den mit Sklerotherapie behandelten Patienten kam es im Mittel zu vier Clavien-Dindo-Komplikationen vom Grad I–II und im Mittel zu sieben Clavien-Dindo-Komplikationen vom Grad III–IV. Es gab keinen Unterschied in der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung und Beobachtung auf der

neonatologischen Intensivstation nach der Behandlung zwischen verschiedenen Sklerosierungsmitteln (Patient 1 und 5 hier ausgeschlossen). Fünf der Patienten (71 %) wurden mit Entfernung des LM im Mediastinum operiert. Bei allen Patienten wurde eine intraoperative Sklerotherapie durchgeführt. Bei den operierten Patienten traten im Mittel drei Clavien-Dindo-Komplikationen vom Grad I–II und im Mittel zwei Komplikationen vom Clavien-Dindo-Grad III–IV auf. Bei keinem Patienten traten chirurgische Komplikationen mit Funktionsverlust auf. Eine Patientin benötigte aufgrund einer Frühgeburt eine längere postoperative Neugeborenenversorgung auf der Neugeborenen-Intensivstation (NICU), bevor sie aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte, und eine Patientin erhielt eine postoperative Tracheotomie, da sie aufgrund eines Verdachts auf eine längere Beatmungsunterstützung benötigte Lungenhypoplasie. Die verbleibenden drei Patienten wurden operiert und nach 3, 5 bzw. 8 Tagen von der pädiatrischen Intensivstation (PICU) entlassen.

- **Hontanilla, et al. 2013** schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter und Erwachsenenalter mit großen (mehr als 3 cm) VM des unteren Gesichtes ein die bereits wiederaufgetreten waren ein und eine chirurgische Resektion nach erfolgter Behandlung mit Sklerotherapie und oder Laser erhielten. Bei allen Patienten war eine vollständige Resektion möglich und es wurde besondere Sorgfalt darauf verwendet, unnötigen Blutverlust zu vermeiden. Ein Patient, dessen venöse Fehlbildung den Gesichtsnerv betraf, benötigte eine Reanimation des Lächelns durch eine freie Übertragung des Gracilis-Muskels. Patienten wurden in der Regel am zweiten oder vierten postoperativen Tag entlassen, wenn keine Anzeichen eines Hämatoms auftraten. Bei der Nachuntersuchung wurden keine Komplikationen festgestellt, die eine Revision erforderlich machten. Schwellung, Schmerzen, Funktion und Kosmetik waren nach der Exzision zufriedenstellend. Der orale Schließmuskel war in allen Fällen kompetent und die Mundöffnung ausreichend (Interinzisalabstand > 35 mm). Keiner der Patienten zeigte 6, 12 und 36 Monate nach der Operation Anzeichen eines Rezidivs im seriellen MRT.
- **James et al., 2011** schließt insgesamt 24 Kinder mit VM ein, die chirurgische Resektion nach vorheriger Behandlung mit Sklerotherapie 2–3 Tage vorher (3 % Natriumtetradecyl für n=15 und 98 % dehydrierter Alkohol für n=9) erhielten. Bei 3 von 24 Studienpatienten (12,5 %) traten geringfügige periprozedurale Komplikationen auf, die umgehend behoben wurden. Bei zwei (8,3 %) Patienten wurden schwerwiegende Komplikationen festgestellt, darunter eine Astparese des Gesichtsnervs bei der Nachuntersuchung nach 30 Tagen. Bei allen Studienpatienten wurde in unserer Einrichtung eine Langzeitbeobachtung der Krankenakte über einen Zeitraum von 6,75–9,75 Jahren durchgeführt. Bei dieser Diagrammüberprüfung wurde festgestellt, dass ein Patient aus unserer Serie eine zweite kombinierte Sklerotherapie und chirurgische Resektion in unserer Einrichtung wegen eines erneuten Auftretens der Läsion in der vorherigen Phase benötigte. Bei allen Kontrollpatienten wurde über einen Zeitraum von 10,33–13,66 Jahren eine Substitution durchgeführt. Bei der Durchsicht der Krankenakten der Kontrollpatienten wurden bei 7 von 15 (46,7 %) Patienten wiederholte chirurgische Resektionsverfahren mit pathologischen Proben der Stelle der Gesichtsvenenmalformation bestätigt. Die Patienten benötigten wiederholte chirurgische Resektionen einer Gesichtsvenenfehlbildung und eine durchschnittliche Anzahl von 2,57 zusätzlichen chirurgischen Resektionseingriffen.
- **Kim et al., 2015**, schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter mit zerviko-fazialen lymphatischen Malformationen ein die entweder mittels chirurgischer Resektion oder adjuvanter Sklerotherapie (OK-432) behandelt wurden. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Operation und Sklerotherapie betrug 24.75 Tage. Die Auswertung der Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen

zeigte, dass die Veränderung des gesamten CDS in der Gruppe mit adjuvanter OK-432-Sklerotherapie im Vergleich zur Gruppe nur mit chirurgischer Resektion signifikant höher ausfiel. Insbesondere die Änderung des Progressionsparameters zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen; Die Änderung anderer CDS-Parameter zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Im Hinblick auf die postoperative Morbidität wurde in einem Fall der Gruppe mit reiner chirurgischer Behandlung und in einem Fall der Gruppe mit adjuvanter Sklerotherapie über eine Lähmung des Gesichtsnervs (marginalis mandibularis) berichtet, die 6 Monate nach der Behandlung andauerte. Die adjuvante Sklerotherapie-Gruppe zeigte keine Retention von Lymphflüssigkeit, während ein Fall in der rein chirurgischen Gruppe mehrere ambulante Aspirationen erforderte, um die Flüssigkeitsansammlung aufzulösen. Sechs Monate nach der Behandlung wurden die Patienten erneut untersucht. Patienten, die eine Sklerotherapie erhielten, zeigten im Vergleich zur rein chirurgisch behandelten Gruppe eine etwas höhere Rezidivrate und einen Bedarf an zusätzlicher Behandlung. Dieser Befund war jedoch statistisch nicht signifikant.

- **MacArthur et al., 2019** schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter ein und verglichen intraoperative Sklerotherapie (IOS) (n=11) mit sofortiger chirurgischer Resektion im Vergleich zu präoperativer Sklerotherapie (POS) (n=6) und chirurgischer Resektion.
Intraoperative Sklerotherapie (IOS): Alle Patienten hatten entweder eine vollständige Resektion ihrer fokalen venösen Malformationen oder eine Debulking/Teilresektion ihrer multifokalen VMs. Zum Zeitpunkt der IOS und der Resektion der fokalen VM hatten drei Patienten zusätzlich eine IOS an anderen Stellen im Kopf Hals-Bereich, die nicht operativ entfernt wurden. Bei der letzten Nachuntersuchung kam es bei acht Patienten zu einer vollständigen Rückbildung ihrer VM und bei drei Patienten mit multifokaler Erkrankung zu einer Besserung.
Prä-operative Sklerotherapie (POS): Bei fünf Patienten kam es zu einer vollständigen Auflösung ihrer VM und einer hatte eine weitere Sklerotherapie für eine Resterkrankung bzw. wiederkehrende Erkrankung.
- **Markovic, et al. 2012** schließt insgesamt 105 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ein die low-flow VM, hauptsächlich in den unteren Extremitäten aufwiesen, die mittels Natriumtetradecylsulfat-Schaumsklerotherapie (STS FS) oder chirurgische Resektion behandelt wurden.
Eine Verbesserung der Symptome wurde bei 26 von 28 (92.9 %) Patienten beobachtet, die mit STS FS behandelt wurden. Unter den Respondern wurde komplette Auflösung bei 7 von 28 (25 %) Patienten beobachtet, davon hatten sechs isolierte VMs und einer von ihnen wies die Diagnose KTS auf. Bei der Mehrzahl der Patienten kam es nach der ersten Sitzung mit STS FS zu einer Besserung. Nur 2 Patienten (7,1 %) reagierten nicht auf STS FS. Bei diesen Patienten konnte die Fehlbildung erfolgreich operativ entfernt werden. Polidocanol wurde bei 3 (2.9 %) der Patienten eingesetzt. Alle Patienten sprachen auf die Polidocanol-Sklerotherapie an. Bei zwei Patienten (66.7 %) kam es zu einer deutlichen Besserung der Symptome und bei einem Patienten (33.3 %) kam es zu einer vollständigen Besserung der Symptome. Während des Studienzeitraums traten keine Komplikationen im Zusammenhang mit STS FS oder Polidocanol auf.
- **Mehl et al., 2022** schließt insgesamt 29 Patienten im Kindesalter mit lymphatischen Malformationen ein und vergleicht Chirurgie (n=10 offen bzw. 4 geschlossene Eingriffe) mit Chirurgie und Sklerotherapie (n=1), Sklerotherapie alleine (n=1), Sklerotherapie und Sirolimus (n=4), Sirolimus alleine (n=4) oder Beobachtung (n=5).

Bei allen Patienten, die sich einer Behandlung unterzogen, waren bereits vor dem Eingriff Symptome vorhanden. Makrozystische Läsionen wurden mit einer Operation (n=11), einer Kombinationssklerotherapie und Sirolimus (n=4) behandelt oder beobachtet (n=3). Mikrozystische LM wurden mit einer Operation, Sirolimus behandelt oder beobachtet. Gemischte Fehlbildungen wurden mit allen Modalitäten außer der Kombinationstherapie mit Sirolimus behandelt. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten kam es bei der Mehrzahl der behandelten Patienten zu einer Verbesserung oder einem Verschwinden der Symptome (23/24). Nur ein Patient zeigte ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung mit einer Verringerung der Größe um <50 % und einem Fortbestehen der Symptome.

- **Puccia et al., 2020** schließt insgesamt vier Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit VM an Kopf und Nacken ein, die Exzision am selben Tag mittels sofortiger präoperativer n-BCA-Klebe-Embolisierung erhielten.
Indikationen für eine Behandlung waren Blutungen (1/4), Schmerzen (3/4), kosmetische Deformität (3/4) und Beschwerden beim Tragen von Prothesen (1/4). Zu den Behandlungen gehörten die vollständige Embolisation und Resektion einfacher venöser Malformationen (VM) der Mundhöhle/Lippe (2/4), die teilweise Embolisation und Resektion einer komplexen hemifazialen venösen Malformation (VM) (1/4) sowie die vollständige Embolisation und Resektion einer lymphatischen Malformation (LM) (1/4). Alle Patienten hatten eine erfolgreiche Embolisation und benötigten kein Coiling. Alle Patienten wurden mit einer einstufigen definitiven Behandlung behandelt und blieben bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 2 und 9 Monaten rezidivfrei. Bei einem Patienten kam es nach der Resektion einer großen hemifazialen Venenfehlbildung zu einer vorübergehenden Gesichtsschwäche, die nach 2 Monaten verschwand. Es gab keine weiteren kurz- oder langfristigen Komplikationen.
- **Richter et al., 2010**, schließt insgesamt 10 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter mit fortgeschrittenen arteriovenösen Malformationen im Kopf- und Halsbereich, im Stadium III oder IV ein, die mittels chirurgischer Resektion mit oder ohne prä-operativer Embolisationen behandelt wurden.
Auf die Angiographie folgte in der Behandlungsphase bei 7/10 Patienten eine Embolisation. Bei der Embolisation wurden Polyvinylalkoholpartikel verwendet. Aufgrund des Ausmaßes der Erkrankung, der großen Blutgefäßgröße und der unzureichenden Vaskularisierung des angrenzenden Gewebes kam es häufig zu intraoperativen und postoperativen Komplikationen, darunter umfangreicher Blutverlust, Wunddehiszenz und wiederkehrende Erkrankungen. Eine verbleibende oder wiederkehrende Erkrankung erforderte bei acht Patienten eine Revisionsoperation. Insgesamt wurden durchschnittlich 4,0 Resektionen pro Patient durchgeführt, mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit seit der letzten Resektion von 2,2 Jahren. Patienten mit einem höheren AVM-Stadium zum Zeitpunkt der Vorstellung benötigten typischerweise mehr als eine Resektion. Die Erkrankung im Stadium III wurde nach der endgültigen Behandlung entweder unter Kontrolle (1) oder gebessert (2), wie anhand des von Wu et al. entwickelten vorherigen Bewertungsschemas festgestellt wurde. Die Krankheit des Patienten im Stadium IV wurde durch Intervention stabilisiert. Zwei Patienten wurden zum Zeitpunkt dieser Studie mit nur einer Resektion behandelt (Follow-up: 9 Monate bis 2 Jahre). Das Wiederauftreten dieser Patienten wird durch monatliche bis vierteljährliche klinische Untersuchungen und Röntgenaufnahmen bei Verdacht auf ein Wiederauftreten engmaschig überwacht.
- **Ryu, et al. 2019** schließt insgesamt 43 Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit VM des Kopfes und Nackens ein, die mittels Chirurgie, Chirurgie nach präoperativer Sklerotherapie und postoperativer Sklerotherapie behandelt wurden.

Von den Patienten mit VM Grad 1 erzielten 24 Patienten ausgezeichnete Ergebnisse und 12 gute Ergebnisse, wobei bei keinem Patienten ein schlechtes Ergebnis zu verzeichnen war. Unter den Patienten mit Grad 2A erzielten drei Patienten gute Ergebnisse, während kein Patient hervorragende oder schlechte Ergebnisse erzielte. Unter den Patienten mit Grad 2B hatten zwei Patienten gute Ergebnisse und einer hatte ein schlechtes Ergebnis, ohne hervorragende Ergebnisse. Ein Patient mit Grad 3 hatte ein gutes Ergebnis. Bezüglich postoperativer Komplikationen kam es bei vier Patienten zu einem Läsionsrückfall, nämlich Lagophthalmus (n=1), herabhängen des Mundwinkels (n=1), partielle Wundnekrose (n=1) und Narbenverbreiterung (n=1).

- **Uller, et al. 2018** schließt insgesamt 14 Kinder mit VM an unterschiedlichen Orten (u.a. untere Extremitäten, Kniegelenk, Torso, Kopf und Nacken und Hand) ein, die präoperatives perkutanes n-Butylcyanoacrylat (nBCA; verdünnt mit jodiertem Öl im Verhältnis 1:3 bis 1:5, das pro Eingriff aufgetragene nBCA-Volumen lag im Bereich von 0,9 bis 4,5 ml (Median: 2,1 ml, Mittelwert 2 ml)) Embolisation gefolgt von Resektion erhielten.

Embolisation: In einem Zeitraum von 5 Jahren wurden insgesamt 17 Embolisationen von VMs bei 14 Patienten durchgeführt. Bei 11 Patienten wurde eine nBCA-Embolisationssitzung durchgeführt. Bei 3 Patienten wurden zwei Embolisationssitzungen durchgeführt. Bei einem Patienten wurde der Eingriff aufgrund der Größe der Läsion stufenweise durchgeführt und im Abstand von einem Monat durchgeführt. Bei den anderen beiden Patienten wurde die anfängliche Embolisation mit einer Sklerotherapie kombiniert, um den nicht artikulären Teil der Fehlbildung zu bekämpfen (n = 2). Bei diesen beiden Patienten wurde die zweite Sitzung zur Embolisierung durchgeführt. Die Restläsion erfolgte unmittelbar vor der Resektion der intraartikulären Malformation und wurde 3 Monate nach der primären Embolisation durchgeführt.

Resektion: Alle Läsionen wurden innerhalb eines Monats nach der Embolisation reseziert. Bei den übrigen Patienten wurde die Resektion bei der gleichen Aufnahme wie die letzte Embolisationssitzung durchgeführt, wobei der Zeitraum zwischen der Embolisation und der Resektion in erster Linie durch den Zeitplan und nicht durch klinische Gründe bestimmt wurde. Der mittlere Zeitraum zwischen Embolisation und Resektion betrug 3,5 Tage. Der Verlauf unmittelbar nach dem Eingriff verlief bei allen Patienten ereignislos und die Tage bis zur Entlassung nach der Resektion lagen zwischen 1 und 6 Tagen. Alle Patienten berichteten über eine Verbesserung der Symptome nach der Resektion. Bei einem Patienten kam es zu einer Verletzung des akzessorischen Nervs, wobei die Symptome im Laufe der Zeit verschwanden. Es gab keine weiteren langfristigen Komplikationen im Zusammenhang mit der Resektion.

- Insgesamt wiesen 15 von 17 Studien ein erhebliches Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnde Präzision oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Clinical score / Clinical improvement der Resektion und Embolisation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 4: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Clinical score / clinical improvement”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Behnia, H. et al. (2008)	Retrospective study	Serious	Mandibular arteriovenous malformation, n=12, Children	Resection of the segment, curettage of the intrabony lesion, extraction of involved teeth, and immediate replantation versus proximal osteotomy curettage of the lesion within the bone and extraction of involved teeth. Presurgical embolization was performed in 4 patients (33%) 48 to 72 hours before surgery.	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Resection (n=7): in average 1.6L blood loss Curettage (n=5): in average 1.3L blood loss Embolization did not significantly reduce blood loss in our patients. During the follow-up period, no recurrences were encountered in either group and none of the patients had facial deformities developed. The results suggest that transmandibular curettage via proximal osteotomy without complete resection is an effective less invasive method with which to treat AVMs of the mandible provided that the lesion is small, is confined within the bone, and has not invaded the soft tissues. Less blood loss, preservation of the bone, more favorable postoperative aesthetics, and better function are among the advantages of this technique. In more extensive cases and those involving both hard and soft tissues, resection with immediate replantation is recommended. Both techniques obviated the need for bone graft reconstruction. This technique is better than resection and discarding of the segment.
Bhandari, P. S. et al. (2008)	retrospective study	Serious	facial (80% in the cheek and lip) arteriovenous malformations, n=20, children and adults	highly selective embolisation followed by complete resection after 24-48 hours	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Postembolisation arteriograms showed that 14 lesions were completely devascularised and five were effectively devascularised (>90%). In one malformation, although only 70% devascularisation was achieved, the lesion was successfully resected with no significant blood loss. There were no embolization- related complications with polyvinyl alcohol or gel foam particles. Two lip lesions treated with NBCA developed severe local reaction with edema and necrosis of tissues that healed well after debridement. In 18 out of 20 lesions, a complete resection was possible. In the patient with a combined orbital and facial malformation, a small portion of the lesion extended deep to the neck of mandible. After maximum possible surgical excision of this lesion, Sclerosant was injected into the inaccessible portion of the malformation. Transient neuropraxia of the 7 th nerve occurred in one patient but improved in a week's time. Postoperative results were pleasing with improvement in both cosmesis and function. No recurrences were observed in the follow-up period which ranged from five months to 3,5 years.

Choi, J. W. et al. (2010)	retrospective study	Serious	massive nasal vascular malformation, n=4, adults	preoperative superselective embolisation, extensive malformation resection and nasal reconstruction using a paramedian forehead flap	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Satisfactory results were achieved for all four patients. No recurrences were noted and it was confirmed by a radiologist. Furthermore, colour matching and nasal contouring were satisfactory in all cases. The superselective embolisation allowed the extent of malformation to be measured intraoperatively, which in turn allowed for total resection. Preoperative superselective embolisation contributed to both minimal bleeding and successful nasal reconstruction. No patients required transfusions. The present technique was successful for vascular malformation cases ranging from capillary (low-flow) to arteriovenous (high-flow) malformation associated with ulceration, bleeding and expansion. There were no major complications such as serious infection, recurrent ulceration, postoperative bleeding or flap failure. All patients responded positively. Radiology reports confirmed complete vascular malformation remission in all four patients, for whom no further embolisations appeared necessary.
Cil, B. E. et al. (2008)	retrospective study	Not serious	craniofacial venous vascular malformation, n= 13, children and adults	pre-operative embolisation with N-butyl 2-cyanoacrylate and direct percutaneous puncture	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	A total of 18 sessions of embolisation were performed in 13 patients. Embolisation was performed 3 times in one patient and twice in three patients. Only one embolization session was necessary in the remaining nine patients. The volume of NBCA used at each session of embolization varied between 1ml and 12 ml (mean 5,8ml). All of our patients experienced pain, swelling and hyperaemia at the injection sites immediately after the procedure, and these symptoms were well controlled with oral steroids and non-narcotic analgesics administered for 1-3 days. One patient with a lesion affecting both her upper lip and tip of her nose experienced skin necrosis at the tip of her nose 3 days after the embolization procedure, which was believed to be secondary to superficial injection of glue into the dermis. The necrotic skin was resected and there were no complications at surgery. No other complication was observed related to the embolization procedure. Mean follow-up time after embolization was 22 months (3-45 months). No recurrences were seen during the follow-up period, and repeated sessions of embolisation were needed for residual lesions in four patients. All of the patients underwent surgical resection of the embolised vascular lesions 10-15 days after the embolization procedure. Total or partial surgical removal of the malformations was possible without the need for a skin graft, as the overlying skin was left intact.

Elbaaly, H. et al. (2021)	retrospective study	Not serious	intra-abdominal lymphatic malformations in children, n = 45 group A , isolated intra-abdominal lymphatic malformation (macrocytic) group B , common lymphatic malformation in continuity with other regions; group C , intra-abdominal involvement as part of a complex lymphatic anomaly or associated syndrome.	different combinations of surgical resection, sclerosing treatment and pharmacotherapy (as treatment options) group A (n=28) treatment was surgical resection (n=26) or sclerosing treatment (n=1), with one case of spontaneous regression; no recurrence was observed in 25 patients. In group B (n=7), three patients had partial resection and all had recurrence; four had sclerotherapy alone with good response. group C (n=10), therapeutic options included surgery, sclerosing treatment and pharmacotherapy, with variable outcomes.	Pre-Post Comparison	Clinical improvement (% of regression vs. recurrence of the lymphatic malformation.)	group A – In the surgical group, bowel resection was done in nine children with an average segment length of bowel resection of 12.6 cm- spontaneous regression in one child (change of diagnosis to mesenteric lymphatic malformation was made intraoperatively and complete excision was attempted laparoscopically) - sclerosing treatment was performed in one child who had a suspected infected lymphatic malformation; the child underwent drainage followed by one session of sclerotherapy with 200 mg of doxycycline, with complete regression following treatment. group B - three of seven children had resection. Almost all were partial resection and all recurred. Two of the children who had a post-surgical recurrence had sclerotherapy. The third was followed in the vascular anomalies clinic, with a size regression of 50 – 79% from the initial size. The children were followed up for 132 months, 75 months and 96 months, respectively. Four of the seven children had sclerotherapy alone. Two had 80 – 100% regression after treatment with doxycycline and two had 50 – 79% regression with doxycycline or doxycycline + Ethibloc, with no complications group C recurrence was observed in the two children who had partial surgical resection. For both children, sclerosing treatment was done after surgical recurrence. Three of the children with complex lymphatic anomalies were treated with sclerotherapy in combination with sirolimus Sclerotherapy is successful in treating macrocytic lymphatic malformation. Surgery is successful in treating isolated intra-abdominal common lymphatic malformation, albeit at times at the cost of intestinal resection, which could be avoided by combining surgery with preoperative sclerotherapy. With surgery there is often limited resectability, and therefore recurrence in intra-abdominal lymphatic malformations that are part of complex lymphatic anomalies associated with syndromes, or in common lymphatic malformations in continuity with other regions. Sclerotherapy is an effective modality in these instances along with pharmacotherapy.
Goldenberg, D. C. et al. (2015)	retrospective study	Serious	extracranial arteriovenous malformations (preferentially located at the orbits, cheeks, and lips),	surgical resection after multiple (means more than two) embolizations (Therapeutic embolization procedures were performed percutaneously (direct	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Mean follow-up after surgical resection was 42.6 months. - In five cases (16.1 percent), hemodynamic instability indicated blood transfusion. Of patients who required blood transfusion, two were infants and three were adults. They received, on average, 3 units of red blood cells. Total resection was achieved in 22 cases (71.%). Subtotal or partial resections nine cases (29.0 %) were performed basically to keep organ function, such as maintenance of the eye globe or facial nerve preservation.

			children and adults, n= 31	puncture) or by endovascular approach with triaxial microcatheter technique (by means of femoral artery) and were directed toward the nidus)			Reconstruction was based on lesion dimensions and complexity of involved structures. Primary closure was chosen whenever possible and was performed in 20 cases. Refinements were delayed for secondary procedures. In seven cases, local flaps were used. Axial flaps were performed in two cases. In two cases, free flaps were performed No mortality was observed in this series. After a mean follow-up of 3.5 years, the regrowth rate for the entire series was 32.2 percent (10 of 31 cases).
Ghaffarpour, N. et al. (2018)	descriptive retrospective chart review	Serious	Lymphatic malformations in the mediastinum in children, n = 7 (airway compromise in 57% of the patients)	Sclerotherapy and surgical resection (5 patients were treated with sclerosing agents as first line of treatment and 2 had sclerotherapy as an adjunctive intra- and postoperatively)	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	The patients treated with sclerotherapy experienced in median four Clavien-Dindo grade I-II complications and in median seven Clavien-Dindo grade III-IV complications. There was no difference in post-treatment need of mechanical ventilation and observation at the NICU between different sclerosing agents (Patient 1&5 excluded here) Five of the patients (71%) were operated with excision of the LM in the mediastinum. Intra-operative sclerotherapy was administered to all patients. The operated patients experienced in median three Clavien-Dindo grade I-II complications and in median two complications of Clavien-Dindo grade III-IV. No patients experienced function losing surgical complications. One patient required extended post-operative neonatal care at the neonatal intensive care unit, NICU, due to prematurity before she could be discharged from the hospital, and one patient received a postoperative tracheostomy as she was in need of a prolonged ventilatory support due to suspected pulmonary hypoplasia. The remaining three patients were operated and were discharged from the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) after 3, 5, and 8 days respectively. Postoperative care at the PICU was expected and not considered a complication. No patients were readmitted to the PICU for ventilator support after discharge. The mean follow-up time was 3.5 years. The clinical assessment at last follow up was excellent for 5 of 7 patients. Two patients that only received sclerotherapy were assessed as good and fair respectively.
Hontanilla, B. et al. (2013)	retrospective study	Serious	large (more than 3cm) venous malformations	surgical resection after previous treatment with sclerotherapy and/or laser	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Complete resection was possible in all patients and special care was taken to avoid unnecessary blood loss. One patient, whose venous malformation involved the facial nerve, required reanimation of the smile with a free gracilis muscle transfer. Patients were

			of the lower face, only patients with recurrent malformations, children and adults, n= 17				usually discharged on the second or fourth postoperative day if there were no signs of haematoma. No complications that required revision were recorded during follow-up. Swelling, pain, function, and cosmesis were satisfactory after excision. The oral sphincter was competent and mouth opening adequate (an interincisal distance of >35 mm) in all cases. None of the patients have shown any signs of recurrence on serial MRI 6, 12, and 36 months postoperatively.
James, C. A. et al. (2011)	retrospective study	Serious	facial venous malformations, children, n = 24	surgical resection after previous treatment with sclerotherapy 2-3 days beforehand (3% sodium tetradecyl for n=15 and 98% dehydrated alcohol for n=9)	Pre Post comparison & comparison with a historical control population (n=15)	Clinical improvement	Minor periprocedural complications were encountered in 3 of 24 study patients (12.5%) and promptly corrected. Major complications were detected in two (8.3%) patients, consisting of facial nerve branch paresis at 30-day follow-up. Long-term follow-up of the medical record at our institution was performed in all study patients over 6.75–9.75 years. This chart review identified one patient in our series requiring a second combined sclerotherapy and surgical resection procedure at our institution for lesion recurrence at the previously treated facial venous malformation site. Long-term follow-up of the medical record at our institution was performed in all control patients over 10.33–13.66 years. On medical record review of the control patients, repeat surgical resection procedures with pathologic specimens of the facial venous malformation site were confirmed in 7 of 15 (46.7%) patients. The patients requiring repeat surgical resection of facial venous malformation and had a mean number of 2.57 additional surgical resection procedures.
Kim, S. Y. et al. (2015)	retrospective chart review	Serious	cervicofacial lymphatic malformations, children, n= 17	only surgical resection (n=9) versus surgical resection with adjuvant OK-432 sclerotherapy (n=8)	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	The average time period between surgery and sclerotherapy was 24.75 days. Evaluation of outcomes between the two groups showed the change in total CDS to be significantly higher for the adjuvant OK-432 sclerotherapy group compared to the surgical resection only group. Specifically, change in the progression parameter showed a statistically significant difference between the two groups; however, change in other CDS parameters did not show significant difference. Among patients with stage II lesions (unilateral suprahyoid), there were statistically significant differences in total CDS change between the surgery-only and the sclerotherapy groups. With regard to postoperative morbidity, facial nerve (marginal mandibular branch) palsy lasting 6 months after treatment was reported in one case of the surgery-only group and in one case of the adjuvant sclerotherapy group. The adjuvant sclerotherapy group showed no

							retention of lymphatic fluid, while one case in the surgery-only group required several outpatient aspirations to resolve the fluid accumulation. Six months after treatment, patients were reevaluated. Patients who received sclerotherapy exhibited a slightly higher rate of recurrence and need for additional treatment compared to the surgery-only group, but this finding was not statistically significant.
MacArthur, C. J. et al. (2019)	retrospective study	Serious	cervicofacial venous malformations, children, n=17	intra-operative sclerotherapy (IOS) (n=11) with immediate surgical resection sclerotherapy agents: sodium tetradecyl sulfate 3%, absolute ethanol, bleomycin 5 units/ml versus pre-operative sclerotherapy (POS) (n=6) and surgical resection sclerotherapy agents: absolute ethanol or sodium tetradecyl sulfate 3%	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	IOS all patients had either complete resection of their focal venous malformations, or debulking/partial resection of their multi-focal VMs. At the time of IOS and resection of the focal VM, three patients additionally had IOS to other sites in the head and neck that were not surgically removed. At last follow up, eight patients had complete resolution of their VM and 3 with multifocal disease had improvement. POS Five patients experienced complete resolution of their VM and one has had further sclerotherapy for residual/recurrent disease
Markovic, J. N. et al. (2012)	retrospective study	Serious	low-flow vascular malformation, mostly in the lower extremity. children and adults, n= 105	sodium tetradecyl sulfate foam sclerotherapy (STS FS) versus surgical resection	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Improvement in symptoms was seen in 26 of 28 (92.9%) patients treated with STS FS. Among responders, complete resolution of symptoms was observed in 7 of 28 (25%) patients, 6 of whom had isolated VMs and 1 of whom carried the diagnosis of KTS. The majority of patients experienced improvement after the first session with STS FS. Only 2 patients (7.1%) did not respond to STS FS. These patients underwent successful surgical excision of the malformation. Polidocanol was used in 3 (2.9%) of the patients. All patients responded to polidocanol sclerotherapy. Two patients (66.7%) had significant improvement of symptoms, and 1 patient (33.3%) had complete resolution of symptoms. No complications associated with STS FS or polidocanol occurred during the study period.
Mehl, S. C. et al. (2022)	retrospective cohort study	Serious	abdominal lymphatic malformation, children, n= 29	surgery (n=14) (10/14 as open resection) surgery & sclerotherapy (n=1)	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	All patients who underwent treatment had symptoms present prior to the intervention. Macrocytic lesions were treated with surgery (n=11), combination sclerotherapy and sirolimus (n=4) or observed (n=3). Microcystic LM were treated with surgery, sirolimus or observed.

				sclerotherapy (n=1) sclerotherapy & sirolimus (n=4) sirolimus (n=4) Observation (n=5)			Mixed Malformations were treated with all modalities except combination therapy with sirolimus. At a median length of follow-up of 9 mo, a majority of patients who received treatment had improvement or resolution of symptoms (23/24). Only one patient had a poor treatment response with <50% reduction in size and persistence of symptoms.
Puccia, R. et al. (2020)	retrospective study	Serious	head and neck vascular malformations, children and adults, n= 4	same day excision utilizing immediate preoperative n-BCA glue embolization	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Indications for treatment included bleeding (1/4), pain (3/4), cosmetic deformity (3/4), and discomfort with denture wear (1/4). Treatments included complete embolization and resection of simple venous malformation (VM)s of the oral cavity/lip (2/4), partial embolization and resection of a complex hemifacial venous malformation (VM) (1/4), and complete embolization and resection of a lymphatic malformation (LM) (1/4). All patients had a successful embolization and did not require coiling. All patients were treated with single stage definitive treatment and remain recurrence free at follow up times ranging from 2 to 9 months. One patient experienced temporary facial weakness after resection of a large hemifacial venous malformation that resolved at 2 months. There were no other short- or long-term complications.
Richter, G. T. et al. (2010)	retrospective review	Serious	advanced arteriovenous malformations of the head and neck, children and adults, n= 10 (All patients reported that, prior to presentation to our center, they had been informed that their AVMs were incurable and treatment options had	surgical resection with or without preoperative embolization.	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Angiography was followed by embolization in the treatment phase in 7/10 patients. Polyvinyl alcohol particles were used during embolization. Due to the extent of disease, large blood vessel size, and inadequate vascularization of adjacent tissue, intraoperative and postoperative complications were common and included extensive blood loss, wound dehiscence, and recurrent disease. Residual or recurrent disease required revision surgery in eight patients. Overall, a mean 4.0 resections were performed per patient, with an average follow-up from last resection of 2.2 years. Patients with a higher AVM stage at presentation typically required more than one resection. Stage III disease following final management was either controlled (1) or improved (2), as determined by the prior evaluation scheme developed by Wu et al. Stage IV patient disease was stabilized by intervention. Two patients were managed with only one resection at the time of this study (follow-up: 9 mo to 2 yrs). Recurrence in these patients is being closely monitored with monthly to quarterly clinic evaluations and radiographic imaging when recurrence is suspected.

			been exhausted, all stage III or stage IV disease)				
Ryu, J. Y. et al. (2019)	retrospective review	Serious	venous malformations of the head and neck, children and adults, n= 43 (36 grade 1, three grade 2A, three grade 2B, and one grade 3; grading suggested by Goyal et al.)	surgery only (n=29), surgery after preoperative sclerotherapy (n=9), and postoperative sclerotherapy (n=5)	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Among patients with grade 1 VM, 24 patients had excellent outcomes and 12 had good outcomes, with no patient experiencing a poor outcome. Among patients with grade 2A, three patients had good outcomes, with no patient having excellent or poor outcomes. Among patients with grade 2B, two patients had good outcomes and one had a poor outcome, with no excellent outcomes. One patient with grade 3 had a good outcome. Regarding postoperative complications, four patients experienced a lesion relapse, namely lagophthalmos (n=1), drooping of the corner of the mouth (n=1), partial wound necrosis (n=1), and scar widening (n=1).
Uller, W. et al. (2018)	retrospective review	Serious	Venous malformations, children, n=14 (lower extremity and the knee joint (n = 7), the trunk (n =4), head and neck (n = 2), and hand (n =1).	Preoperative percutaneous n-butyl cyanoacrylate (nBCA; diluted with iodized oil at a ratio of 1:3 to 1:5, volume of nBCA applied per procedure ranged from 0.9 to 4.5 mL (median: 2.1 mL, mean 2 mL)) embolization followed by resection	Pre-Post Comparison	Clinical improvement	Embolizations: In a 5-year period, a total of 17 embolizations of VMs were performed in 14 patients. 11 patients underwent 1 nBCA embolization sessions. 3 patients underwent 2 sessions of embolizations. In 1 patient, the procedure was staged due to the size of the lesion and performed 1 month apart. In the other 2 patients, the initial embolization was combined with sclerotherapy to target the nonarticular portion of the malformation (n = 2). In these 2 patients, the second session was performed to embolize the residual lesion immediately prior to resection of the intraarticular malformation and was performed 3 months after the primary embolization. Resection: All of the lesions were resected within 1 month of embolization. In the remainder of patients, resection was performed at the same admission as the final session of embolization, with the period between the embolization and resection determined primarily by scheduling rather than clinical reasons. The mean period between embolization and resection was 3.5 days. The mean and median estimated blood loss (EBL) were 75 and 40 mL, respectively (range: 5- 350 mL). Two patients were transfused, one with packed red blood cells (50 mL) and other with 75 mL of cell salvage. For 7 patients undergoing resection of intraarticular knee malformation with

							synovectomy, the EBL was 90 mL (range: 5-350 mL). The immediate postprocedure course was uneventful in all patients and the days to discharge following resection ranged between 1 and 6 days All of the patients reported an improvement in symptoms following resection. One patient developed accessory nerve injury, with resolution of symptoms of over time. There were no other long-term complications related to resection. Residual malformation was seen in 6 patients, all of whom had disease extending beyond the area of resection. Two patients had recurrent symptoms in the area of the treated malformation. In 1 patient with recurrent knee swelling and pain, repeat resection and synovectomy were performed 2 years after initial treatment. The other patient presented 3 years after resection with painless swelling due to small residual posterior auricular malformation; this was then excised. No embolization was performed prior to the repeat procedures due to the small residual component of the malformation.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Clinical score / clinical improvement	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Behnia, H., et al., Treatment of arteriovenous malformations: assessment of 2 techniques--transmandibular curettage versus resection and immediate replantation. J Oral Maxillofac Surg, 2008. 66(12): p. 2557-65.
- Bhandari, P.S., et al., Management strategy for facial arteriovenous malformations. Indian J Plast Surg, 2008. 41(2): p. 183-9.
- Choi, J.W., et al., Total nose reconstruction using superselective embolisation and a forehead flap: overlooked in recurrent massive vascular malformations of the nose. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. 63(3): p. 423-30.
- Cil, B.E., et al., Venous vascular malformations of the craniofacial region: pre-operative embolisation with direct percutaneous puncture and N-butyl cyanoacrylate. Br J Radiol, 2008. 81(972): p. 935-9.
- Elbaaly, H., et al., Intra-abdominal lymphatic malformation management in light of the updated International Society for the Study of Vascular Anomalies classification. Pediatr Radiol, 2021. 51(5): p. 760-772.
- Ghaffarpour, N., C.M. Burgos, and T. Wester, Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. J Pediatr Surg, 2018. 53(9): p. 1820-1824.
- Goldenberg, D.C., et al., Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. Plast Reconstr Surg, 2015. 135(2): p. 543-552.

- Hontanilla, B., S.S. Qiu, and D. Marre, Surgical management of large venous malformations of the lower face. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2013. 51(8): p. 752-6.
- James, C.A., et al., Preoperative sclerotherapy of facial venous malformations: impact on surgical parameters and long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol*, 2011. 22(7): p. 953-60.
- Kim, S.Y., et al., Postoperative adjuvant OK-432 sclerotherapy for treatment of cervicofacial lymphatic malformations: an outcomes comparison. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015. 79(4): p. 570-5.
- MacArthur, C.J. and G. Nesbit, Simultaneous intra-operative sclerotherapy and surgical resection of cervicofacial venous malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019. 118: p. 143-146.
- Markovic, J.N., et al., A 6-year experience treating vascular malformations with foam sclerotherapy. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2012. 24(2): p. 70-9.
- Mehl, S.C., et al., Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. *J Surg Res*, 2022. 280: p. 296-303.
- Puccia, R., et al., Utilizing immediate preoperative n-BCA in the resection of head and neck venous and lymphatic malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020. 138: p. 110388.
- Richter, G.T. and J.Y. Suen, Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: a case series. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010. 142(2): p. 184-90.
- Ryu, J.Y., et al., Surgical approach for venous malformation in the head and neck. *Arch Craniofac Surg*, 2019. 20(5): p. 304-309.
- Uller, W., et al., Preoperative Embolization of Venous Malformations Using n-Butyl Cyanoacrylate. *Vasc Endovascular Surg*, 2018. 52(4): p. 269-274.

Foot notes:

*** Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Volumenreduktion der Malformation** liegen zwei retrospektiven Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Goldenberg et al., 2015** und **Mehl et al., 2022** vor.

In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Observationsstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- Zusammengefasst ergibt sich ein uneinheitliches Bild hinsichtlich der Volumenreduktion in den eingeschlossenen Studien, hauptsächlich dadurch bedingt, dass keine zwei der eingeschlossenen Studien dieselben Endpunkte betrachten, weshalb die Studien getrennt betrachtet werden sollten. So berichtet eine Studie über Nachwuchsraten von 32.2 % (n=10/31) der Patienten mit extrakraniellen arteriovenösen Malformationen, die sich je nach Art der (Ab)-Grenzung (präzise, ungenau), sowie der Resektionsrate (total, subtotal) statistisch signifikant voneinander unterscheiden (Goldenberg et al., 2015). In der anderen eingeschlossenen Studie wurden Durchmesser von abdominal lymphatischen Malformationen bei 29 Kindern vor und nach der Behandlung verglichen wobei die Autoren berichten, dass der mediane maximale Durchmesser sich bei allen Behandlungsmodalitäten verbesserte und 57% der Patienten eine >95% Reduktion des Durchmesser beobachtet wurden, während nur bei 8% (n=2) <50% Reduktion des Durchmesser und Bestehen der Symptome verzeichneten (Mehl et al., 2022). Zu dem Ergebnis muss man allerdings festhalten, dass nur fünf Patienten der Studie Sklerotherapie erhielten und nur eine Person exklusiv, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 5** entnommen werden.
- Goldenberg et al., 2015**, schließt insgesamt 31 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalters mit extrakraniellen arteriovenösen Malformationen ein, die entweder mittels chirurgischer Resektion nach mehreren Embolisationen oder durch endovaskulären Zugang mit triaxialer Mikrokathetertechnik behandelt wurden.

Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3.5 Jahren betrug die Nachwuchsrate für die gesamte Serie 32.2 % (n=10/31), mit signifikantem Unterschied zwischen den Nachwuchsraten ($p = 0.021$): 15.8 % der Fälle mit präzisen Grenzen beobachtet, gegenüber 58.3 % der Läsionen mit ungenauen Grenzen (die Art der Resektion war ebenfalls entscheidend für das Nachwachsen) ($p = 0.015$). In Fällen mit vollständiger Resektion betrug die Nachwuchsrate 18.2 %, verglichen mit einer Rate von 66.7 % bei der Durchführung einer Zwischentotalresektion. Bei 13 Patienten waren zusätzliche Verfahren indiziert, bei 10 zur Behandlung des Nachwachsens und bei drei Patienten für andere ergänzende Indikationen.
- Mehl et al., 2022** schließt insgesamt 29 Patienten im Kindesalter mit lymphatischen Malformationen ein und vergleicht Chirurgie (n=10 offen bzw. 4 geschlossene Eingriffe) mit Chirurgie und Sklerotherapie (n=1), Sklerotherapie alleine (n=1), Sklerotherapie und Sirolimus (n=4), Sirolimus alleine (n=4) oder Beobachtung (n=5).

Bei allen behandelten Patienten betrug der mediane maximale Durchmesser vor der Behandlung 12,5 cm (IQR 8,0–16,5) und der maximale Durchmesser nach der Behandlung 0 cm (IQR 0–5,6). Der mediane maximale Durchmesser verbesserte sich nach allen Behandlungsmodalitäten. Bei 67 % der Patienten

kam es zu einer Verringerung des maximalen LM-Durchmessers um > 95 %, während nur 8 % (n = 2) eine Verringerung der Größe um < 50 % und eine Persistenz der Symptome aufwiesen.

- Die eingeschlossenen Studien weisen ein erhebliches Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnde Präzision oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Volumenreduktion der Malformation nach Resektion und Embolisation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 5: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Volumenreduktion der Malformation”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Goldenberg , D. C. et al. (2015)	retrospective study	Serious	extracranial arteriovenous malformations (preferentially located at the orbits, cheeks, and lips), children and adults, n= 31	surgical resection after multiple (means more than two) embolizations (Therapeutic embolization procedures were performed percutaneously (direct puncture) or by endovascular approach with triaxial microcatheter technique (by means of femoral artery) and were directed toward the nidus)	Pre-Post Comparison	volume reduction	After a mean follow-up of 3.5 years, the regrowth rate for the entire series was 32.2 % (10 of 31 cases). When arteriovenous mal-formation delimitation was evaluated, there was a significant difference between regrowth rates (p = 0.021). Regrowth was observed in 15.8% of cases with precise limits versus 58.3% of lesions with imprecise limits (type of resection was also critical for regrowth) (p = 0.015). In total resection cases, the regrowth rate was 18.2 %, compared with a rate of 66.7% when subtotal resection was performed. Additional procedures were indicated in 13 patients, to treat regrowth in 10 and for other complementary indications in three patients
Mehl, S. C. et al. (2022)	retrospective cohort study	Serious	abdominal lymphatic malformation, children, n= 29	surgery (n=14) (10/14 as open resection), surgery & sclerotherapy (n=1), sclerotherapy (n=1), sclerotherapy & sirolimus (n=4); sirolimus (n=4), Observation (n=5)	Pre-Post Comparison	volume reduction	for all patients who underwent treatment, the median maximum pretreatment diameter was 12,5 cm (IQR 8,0-16,5) and maximum post treatment diameter was 0 cm (IQR 0- 5.6). The median maximum diameter improved after all treatment modalities. 67% of patients had >95% reduction in LM maximum diameter with only 8% (n=2) having <50% reduction in size and persistence of symptoms.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Volumenreduktion der Malformation	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Goldenberg, D.C., et al., Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. Plast Reconstr Surg, 2015. 135(2): p. 543-552.
- Mehl, S.C., et al., Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. J Surg Res, 2022. 280: p. 296-303.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Nebenwirkungen** liegen zwei retrospektiven Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Kim et al., 2015** und **Mehl et al., 2022** vor. In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Observationsstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst ergibt sich aus unserer Sicht ein leichter Trend einer insgesamt hohen Komplikationsrate im Zuge der Behandlungen, allerdings sind die Resultate auch aufgrund der geringen Fallzahlen und dem geringen Evidenzniveau sowie Biasrisiken mit großer Vorsicht zu interpretieren.**
So berichtet eine Studie bei 62 % (n=5) der Patienten von vorübergehenden Schwellungen und 50 % (n=4) von vorübergehenden Rötungen und Fieber (Kim et al., 2015). In der anderen Studie berichten die Autoren von Komplikationen bei drei von vier Kindern die mit einer Kombination von Sklerotherapie und Sirolimus behandelt auftraten, welche Infektionen an der Abflussstelle, Dünndarmverschluss und Aspirationsereignisse einschlossen (Mehl et al., 2022).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 6** entnommen werden.
- **Kim et al., 2015**, schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter mit zerviko-fazialen lymphatischen Malformationen ein, die entweder mittels chirurgischer Resektion oder adjuvanter Sklerotherapie (OK-432) behandelt wurden.
Nach der adjuvanten OK-432-Injektion hatten 62 % (n=5) der Patienten vorübergehende Schwellungen und 50 % (n=4) der Patienten entwickelten vorübergehende Rötungen und Fieber. Die Symptome hielten weniger als eine Woche an und wurden mit Antipyretika kontrolliert. Im Zusammenhang mit der Sklerotherapie traten keine Nervenverletzungen oder darüber liegende Hautnekrosen auf.
- **Mehl et al., 2022** schließt insgesamt 29 Patienten im Kindesalter mit lymphatischen Malformationen ein und vergleicht Chirurgie (n=10 offen bzw. 4 geschlossene Eingriffe) mit Chirurgie und Sklerotherapie (n=1), Sklerotherapie alleine (n=1), Sklerotherapie und Sirolimus (n=4), Sirolimus alleine (n=4) oder Beobachtung (n=5).
Bei Sirolimus Intervention hatten 2 Patienten Wunden im Mund, einer davon war der Patient, der ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung mit einer Verringerung der Größe um <50 % und einem Fortbestehen der Symptome zeigte. Er hatte gemischte Fehlbildungen und erhielt 7 Monate lang Sirolimus, das jedoch wegen der Nebenwirkungen abgesetzt wurde. Bei der Nachuntersuchung nach 15 Monaten hatte sie immer noch leichte Bauchschmerzen und plante, die Sirolimus-Therapie mit einer niedrigeren Dosis wieder aufzunehmen nur bei drei Kindern kam es zu Komplikationen nach der Behandlung, die nach einer Kombinationsbehandlung mit Sklerotherapie und Sirolimus auftraten. Alle Komplikationen traten nach den Sklerotherapie-Sitzungen auf und umfassten Infektionen an der Abflussstelle, Dünndarmverschluss und Aspirationsereignisse.
- Die eingeschlossenen Studien weisen ein erhebliches Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- Es erfolgte eine Abwertung aufgrund Ungenauigkeit (Imprecision), da die eingeschlossenen Fallzahlen zu niedrig sind, um belastbare Schlüsse zu ziehen. Insgesamt liegen weniger als 10 Patienten vor, die mittels Sklerotherapie behandelt wurden.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und geringer Patientenzahl bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Nebenwirkungen der Resektion und Embolisation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 6: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Kim, S. Y. et al. (2015)	retrospective chart review	Serious	cervicofacial lymphatic malformations, children, n=17	only surgical resection (n=9) versus surgical resection with adjuvant OK-432 sclerotherapy (n=8)	Pre-Post Comparison	side effects	After the adjuvant OK-432 injection, 62% (n=5) of patients had transient swelling and 50% (n=4) of patients developed transient redness and pyrexia. The symptoms lasted less than 1 week and were controlled with anti-pyretics. There was no incidence of nerve injury or overlying skin necrosis associated with the sclerotherapy.
Mehl, S. C. et al. (2022)	retrospective cohort study	Serious	abdominal lymphatic malformation, children, n=29	surgery (n=14) (10/14 as open resection) surgery & sclerotherapy (n=1) sclerotherapy (n=1) sclerotherapy & sirolimus (n=4) sirolimus (n=4) Observation (n=5)	Pre-Post Comparison	side effects	sirolimus involved: 2 patients had mouth sores. One of them was the patient who had a poor treatment response with <50% reduction in size and persistence of symptoms. He had mixed malformations and was on sirolimus for 7 mo, but it was discontinued due to the side effects. At 15 mo follow up, she still had mild abdominal pain with plans to resume sirolimus therapy at a lower dose. Only three children experienced post-treatment complications, which occurred after combination treatment with sclerotherapy and sirolimus . All complications occurred after the sclerotherapy sessions and included drain site infection, small bowel obstruction and aspiration event

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊖⊖⊖)					

References:

- Kim, S.Y., et al., Postoperative adjuvant OK-432 sclerotherapy for treatment of cervicofacial lymphatic malformations: an outcomes comparison. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015. 79(4): p. 570-5.
- Mehl, S.C., et al., Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. J Surg Res, 2022. 280: p. 296-303.

Foot notes:

*** Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ **Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.**

² **Few patients were included for this outcome (n = 10), therefore we decided to downgrade the quality of evidence.**

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Gesundheitsökonomische Outcomes** liegen sieben retrospektive Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Ghaffarpour et al. 2018**, **Goldenberg et al. 2015**, **James et al. 2011**, **Kim et al., 2015**, **MacArthur et al., 2019**, **Mehl et al., 2022** und **Puccia et al., 2020** vor. In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Observationsstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird ergibt sich aus unserer Sicht ein uneinheitliches Bild, da unter dem Aspekt vielen Endpunkte subsummiert und wenige bis keine Studien exakt dieselben Endpunkte untersuchen.**

So untersucht eine Studie die mittlere Zeit mit mechanischer Beatmung auf der Neugeborenen-Intensivstation (NICU), die nach jeder Sklerotherapie im Schnitt 11 Tage (Bereich 8–31) betrug und sich nicht unterschied je nach Sklerosierungsmittel. (**Ghaffarpour et al., 2018**).

Eine Studie untersuchten den Blutverlust, welcher geschätzt im Verhältnis zum Läsionsvolumen bei den Patienten, die eine präoperative venöse Sklerotherapie erhielten, deutlich reduziert war (James et al., 2011), eine andere Studie berichtet von fünf Fällen (16,1%) der Patienten die eine Bluttransfusionen benötigten (Goldenberg et al., 2015).

Zwei Studien untersuchten die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und berichten Aufenthalte von 3, 5 bzw. 8 Tagen nach der Operation bei drei Patienten bzw. Aufenthaltsdauer im Mittel von 2,17 Tagen nach der Operation, die bei 6 (19%) der Patienten erforderlich war (Ghaffarpour et al., 2018, Goldenberg et al., 2015). Eine andere Studie bezifferte die Dauer der Behandlung im Median mit 13 Monaten bei Sirolimus und 10 Monaten bei Kombination mit Sirolimus und Sklerotherapie und gab eine Anzahl der Behandlungen im Median von vier an (Mehl et al., 2022).

Die Dauer der Operation an sich wurde in drei Studien berichtet und betrug im Mittel $3,61 \pm 2,64$ Stunden betrug (Goldenberg et al., 2015), im Mittel 121 Minuten bei intraoperativer und 212 Minuten bei prä-operativer Sklerotherapie (MacArthur et al., 2019), und zwischen 28 und 44 Minuten bzw. bis 6 Stunden und 30 Minuten in komplexen Fällen (Puccia et al., 2020).

Eine Studie machte indirekte Angaben zur Dauer die Dauer der Embolisation in welchem Falle 97 Minuten Anästhesiezeit hinzugefügt (Bereich: 94–104 Minuten) wurden (Puccia et al., 2020).

Abschließend berichtet eine Studie über die Kostenreduktion im Hinblick auf die Dauer der Eingriffe und die benötigte Anästhesiezeit die sich bei intraoperativer auf 12.100 Dollar pro Patient und bei prä-operativer Sklerotherapie auf 21.200 Dollar beliefen, was einer Kostenreduktion von 40% entspricht (MacArthur et al., 2019).

- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 7** entnommen werden.
- **Ghaffarpour et al., 2018** schließt insgesamt 7 Patienten im Kindesalter ein die denen Sklerotherapie und Chirurgische Resektion erhielten (5 Patienten wurden als Erstbehandlung mit sklerosierenden Mitteln behandelt und 2 erhielten intra- und postoperativ zusätzlich eine Sklerotherapie). Zwei der Patienten, die mit Sklerotherapie behandelt wurden, wurden auf der pädiatrischen Intensivstation (PICU) und unter mechanischer Beatmung beobachtet, bis die maximale Schwellungsphase der Behandlung nachzulassen begann. Kurz nach der Entlassung wurden beide Patienten aufgrund einer akuten Atemwegsobstruktion und einer Mediastinaldeviation, die zu einer Beeinträchtigung des intrathorakalen Kreislaufs führte, wieder ins Krankenhaus und auf die Intensivstation eingeliefert. Ein dritter Patient erhielt vor der Sklerotherapie eine schützende Tracheotomie.

Die mittlere Zeit mit mechanischer Beatmung auf der Neugeborenen-Intensivstation (NICU) nach jeder Sklerotherapie betrug 11 Tage (Bereich 8–31). Es gab keinen Unterschied hinsichtlich der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung und Beobachtung auf der neonatologischen Intensivstation nach der Behandlung zwischen den verschiedenen Sklerosierungsmitteln.

Eine Patientin benötigte wegen Frühgeburt eine erweiterte postoperative Neugeborenenpflege auf der Intensivstation für Neugeborene, NICU, bevor sie aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte, und eine Patientin erhielt eine postoperative Tracheotomie. Die verbleibenden drei Patienten wurden operiert und nach 3, 5 bzw. 8 Tagen von der pädiatrischen Intensivstation (PICU) entlassen. Eine postoperative Versorgung auf der Intensivstation wurde erwartet und nicht als Komplikation angesehen. Nach der Entlassung wurden keine Patienten zur Beatmungsunterstützung wieder auf die Intensivstation aufgenommen.

- **Goldenberg et al., 2015** schließt insgesamt 31 Patienten im Kindes- und Erwachsenenalters mit extrakraniellen arteriovenösen Malformationen ein, die entweder mittels chirurgischer Resektion nach mehreren Embolisationen oder durch endovaskulären Zugang mit triaxialer Mikrokathetertechnik behandelt wurden.

Die mittlere Operationszeit betrug $3,61 \pm 2,64$ Stunden. In fünf Fällen (16,1 Prozent) deutete eine hämodynamische Instabilität auf eine Bluttransfusion hin. Von den Patienten, die eine Bluttransfusion benötigten, waren zwei Säuglinge und drei Erwachsene. Sie erhielten durchschnittlich 3 Einheiten roter Blutkörperchen. Bei sechs Patienten (19,3 Prozent) war eine postoperative Aufnahme auf die Intensivstation erforderlich, mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 2,17 Tagen (ein Patient mit arteriovenösen Malformationen Grad III und fünf Patienten mit arteriovenösen Malformationen Grad IV). Der Krankenhausaufenthalt lag zwischen 1 und 33 Tagen (Median 2 Tage; Durchschnitt 5,1 Tage; Standardabweichung 7,2 Tage).

- **James et al., 2011** schließt insgesamt 24 Kinder mit VM ein, die chirurgische Resektion nach vorheriger Behandlung mit Sklerotherapie 2–3 Tage vorher (3 % Natriumtetradecyl für $n=15$ und 98 % dehydrierter Alkohol für $n=9$) erhielten.

Im Vergleich zu den Kontrollpersonen waren die Patienten, die eine präoperative Venensklerotherapie erhielten, deutlich älter und hatten in allen Dimensionen deutlich größere Läsionen. Die präoperative Sklerotherapie-Gruppe wies ein signifikant größeres geschätztes VM Volumen auf, hatte jedoch ein signifikant kürzeres Verhältnis von Operationszeit zu Volumen. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des unbereinigten geschätzten Blutverlusts, der Dauer des Krankenhausaufenthalts, der Notwendigkeit einer Blutprodukttransfusion oder der Geschlechterverteilung. Allerdings war der geschätzte Blutverlust im Verhältnis zum Läsionsvolumen bei den Patienten, die eine präoperative venöse Sklerotherapie erhielten, deutlich reduziert. Patienten, die mit 3 % Natriumtetradecyl behandelt wurden, hatten im Vergleich zur Gruppe mit 98 % dehydriertem Alkohol deutlich größere Läsionen, gemessen an der Länge und dem geschätzten Volumen. Ihr geschätzter Blutverlust, der Blutverlust pro Läsionsvolumen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Operationszeit, die Operationszeit pro Läsionsvolumen oder der Bedarf an Blutprodukttransfusionen unterschieden sich jedoch nicht signifikant von denen der Patienten, die mit 98 % dehydriertem Alkohol behandelt wurden.

- **Kim et al., 2015**, schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter mit zerviko-fazialen lymphatischen Malformationen ein die entweder mittels chirurgischer Resektion oder adjuvanter Sklerotherapie (OK-432) behandelt wurden, ein.

Die Autoren berichten von keinen Unterschieden hinsichtlich post-operativer Aufenthaltsdauern zwischen den Gruppen.

- **MacArthur et al., 2019** schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter ein und verglichen intraoperative Sklerotherapie (IOS) (n=11) mit sofortiger chirurgischer Resektion im Vergleich zu präoperativer Sklerotherapie (POS) (n=6) und chirurgischer Resektion.
Bei IOS betrug die durchschnittliche Dauer der kombinierten Eingriffe, die unter einer einzigen Anästhesie durchgeführt wurden, 121 Minuten. Bei geschätzten Kosten von 100 US-Dollar/Minute für die Anästhesie im Operationssaal in unserer Einrichtung ergeben sich durchschnittliche Kosten von 12.100 US-Dollar pro Patient für die im Operationssaal verbrachte Zeit, was einer Kostenreduzierung von etwa 40 % im Vergleich zu POS entspricht. Die OP-Zeiten am POS betrugen durchschnittlich 142 Minuten. Die IR-Sklerotherapie dauerte durchschnittlich 70 Minuten. Die gesamte durchschnittliche kombinierte Anästhesiezeit für die beiden Eingriffe zusammen betrug 212 Minuten. Bei geschätzten Kosten von 100 US-Dollar pro Minute für die Anästhesie im INR oder Operationssaal in unserer Einrichtung ergeben sich durchschnittliche Kosten von 21.200 US-Dollar pro Patient für die in den beiden Behandlungsräumen verbrachte Zeit (die angegebenen Kosten beinhalten keine anderen Kosten). wie Verbrauchsmaterial, Chirurgenhonorar, Krankenhausgebühren).
- **Mehl et al., 2022** schließt insgesamt 29 Patienten im Kindesalter mit lymphatischen Malformationen ein und vergleicht Chirurgie (n=10 offen bzw. 4 geschlossene Eingriffe) mit Chirurgie und Sklerotherapie (n=1), Sklerotherapie alleine (n=1), Sklerotherapie und Sirolimus (n=4), Sirolimus alleine (n=4) oder Beobachtung (n=5).
Die mediane Länge der Behandlung betrug 13 Monate bei Sirolimus und 10 Monate bei Kombination von Sirolimus und Sklerotherapie.
Im Median wurden vier Behandlungen mit Sklerotherapie durchgeführt.
- **Puccia et al., 2020** schließt insgesamt vier Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit VM an Kopf und Nacken ein, die Exzision am selben Tag mittels sofortiger präoperativer n-BCA-Klebe-Embolisierung erhielten.
Im Durchschnitt wurden für die präoperative Embolisation 97 Minuten Anästhesiezeit hinzugefügt (Bereich: 94–104 Minuten).
Die Operationszeit lag bei einfachen Fällen zwischen 28 und 44 Minuten und bei komplexen Fällen bei 6 Stunden und 30 Minuten.
- Alle eingeschlossenen Studien weisen ein erhebliches Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnde Präzision oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Gesundheitsökonomische Aspekte der Resektion und Embolisation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 7: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Gesundheitsökonomische Aspekte”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Ghaffarpour, N. et al. (2018)	descriptive retrospective chart review	Serious	Lymphatic malformations in the mediastinum in children, n = 7	Sclerotherapy and surgical resection (5 patients were treated with sclerosing agents as first line of treatment and 2 had sclerotherapy as an adjunctive intra- and postoperatively)	Pre-Post Comparison	used resources of the hospital	Two of the patients that were treated with sclerotherapy, were observed at the pediatric intensive care unit, PICU, and on mechanical ventilation, until the maximum swelling phase of the treatment started to decline. Shortly after discharge, both patients were readmitted to the hospital and to the PICU, due to acute airway obstruction and mediastinal deviation leading to compromise of the intrathoracic circulation. A third patient received a protective tracheostomy before sclerotherapy. The median time with mechanical ventilation at the neonatal intensive care unit (NICU) after each sclerotherapy was 11 days (range 8–31). There was no difference in post-treatment need of mechanical ventilation and observation at the NICU between the different sclerosing agents. Operation: One patient required extended post-operative neonatal care at the neonatal intensive care unit, NICU, due to prematurity before she could be discharged from the hospital, and one patient received a postoperative tracheostomy. The remaining three patients were operated and were discharged from the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) after 3, 5, and 8 days respectively. Postoperative care at the PICU was expected and not considered a complication. No patients were readmitted to the PICU for ventilator support after discharge.
Goldenberg, D. C. et al. (2015)	retrospective study	Serious	extracranial arteriovenous malformations (preferentially located at the orbits, cheeks, and lips), children and adults, n= 31	surgical resection after multiple (means more than two) embolizations (Therapeutic embolization procedures were performed percutaneously (direct puncture) or by endovascular approach with triaxial microcatheter technique (by means of femoral artery)	Pre-Post Comparison	used resources of the hospital	Mean operative time was 3.61 ± 2.64 hours In five cases (16.1 percent), hemodynamic instability indicated blood transfusion. Of patients who required blood transfusion, two were infants and three were adults. They received, on average, 3 units of red blood cells. Postoperative intensive care unit admission was necessary for six patients (19.3 percent), with a mean stay of 2.17 days (one patient with grade III and five patients with grade IV arteriovenous malformations). Hospital stay ranged from 1 to 33 days (median, 2 days; average, 5.1 days; SD, 7.2 days).

				and were directed toward the nidus)			
James, C. A. et al. (2011)	retrospective study	Serious	facial venous malformation, children, n = 24	surgical resection after previous treatment with sclerotherapy 2-3 days beforehand (3% sodium tetradecyl for n=15 and 98% dehydrated alcohol for n=9)	Pre-Post comparison & comparison with a historical control population (n=15)	used resources of the hospital	Compared with controls, the patients receiving preoperative venous sclerotherapy were significantly older and had significantly larger lesions on all dimensions. The preoperative sclerotherapy group had significantly greater estimated venous malformation volume but had a significantly shorter operative time-to-volume ratio. There was no significant difference between the groups in unadjusted estimated blood loss, duration of hospital stay, requirement for blood product transfusion , or gender distribution. However, the estimated blood loss relative to lesion volume was significantly reduced in the patients receiving preoperative venous sclerotherapy. Patients treated with 3% sodium tetradecyl had significantly larger lesions as measured by length and estimated volume compared with the 98% dehydrated alcohol group. However, their estimated blood loss, blood loss per lesion volume, duration of hospital stay, operative time, operative time per lesion volume, or requirement for blood product transfusion did not differ significantly from patients treated with 98% dehydrated alcohol.
Kim, S. Y. et al. (2015)	retrospective chart review	Serious	cervicofacial lymphatic malformations, children, n= 17	only surgical resection (n=9) versus surgical resection with adjuvant OK-432 sclerotherapy (n=8)	Pre-Post Comparison	used resources of the hospital	Postoperatively, there was no difference in the length of stay between the two groups.
MacArthur, C. J. et al. (2019)	retrospective study	Serious	cervicofacial venous malformations, children, n=17	intra-operative sclerotherapy (IOS) (n=11) with immediate surgical resection versus pre-operative sclerotherapy (POS) (n=6) and surgical resection	Pre-Post Comparison	used resources of the hospital	IOS: Average duration of the combined procedures done under a single anesthetic was 121 min. With an estimated cost at our institution of being under anesthesia in the operating room of \$100/min, this results in an average cost of \$12,100 per patient for the time spent in the operating room, approximately a 40% reduction in cost compared to POS. POS: Surgical times were on average 142 min. IR sclerotherapy times were on average 70 min. Total average combined anesthesia times for the two procedures added together were 212 min. With an estimated cost at our institution of being under anesthesia in the INR or operating room of \$100/minute, this results in an average cost of \$21,200 per patient for the time spent in the two

							procedure rooms (given costs are not including any other costs like supplies, surgeon fee, hospital fees).
Mehl, S. C. et al. (2022)	retrospective cohort study	Serious	abdominal lymphatic malformation, children, n= 29	surgery (n=14) (10/14 as open resection); surgery & sclerotherapy (n=1), sclerotherapy (n=1), sclerotherapy & sirolimus (n=4), sirolimus (n=4), Observation (n=5)	Pre-Post Comparison	used resources of the hospital	median length of sirolimus treatment: sirolimus 13 months sirolimus and sclerotherapy 10 months median number of interventions with sclerotherapy: 4
Puccia, R. et al. (2020)	retrospective study	Serious	head and neck vascular malformations, children and adults, n= 4	same day excision utilizing immediate preoperative n-BCA glue embolization	Pre-Post Comparison	used resources of the hospital	On average, 97 min of anesthesia time was added for the preoperative embolization procedure (range, 94 – 104 min). Operative time ranged from 28 to 44 min for the simple cases and was 6 h and 30 min for the complex case.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Gesundheitsökonomische Aspekte	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Ghaffarpour, N., C.M. Burgos, and T. Wester, Surgical excision is the treatment of choice for cervical lymphatic malformations with mediastinal expansion. J Pediatr Surg, 2018. 53(9): p. 1820-1824.
- Goldenberg, D.C., et al., Surgical treatment of extracranial arteriovenous malformations after multiple embolizations: outcomes in a series of 31 patients. Plast Reconstr Surg, 2015. 135(2): p. 543-552.
- James, C.A., et al., Preoperative sclerotherapy of facial venous malformations: impact on surgical parameters and long-term follow-up. J Vasc Interv Radiol, 2011. 22(7): p. 953-60.
- Kim, S.Y., et al., Postoperative adjuvant OK-432 sclerotherapy for treatment of cervicofacial lymphatic malformations: an outcomes comparison. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015. 79(4): p. 570-5.
- MacArthur, C.J. and G. Nesbit, Simultaneous intra-operative sclerotherapy and surgical resection of cervicofacial venous malformations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2019. 118: p. 143-146.
- Mehl, S.C., et al., Institutional Management of Abdominal Lymphatic Malformations: Evolution of Treatment Over a Decade. J Surg Res, 2022. 280: p. 296-303.
- Puccia, R., et al., Utilizing immediate preoperative n-BCA in the resection of head and neck venous and lymphatic malformations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2020. 138: p. 110388.

Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

- Zu dem Endpunkt **Ästhetische Verbesserung** liegen fünf retrospektive Kohortenstudien bzw. Chart Reviews von **Bhandari, et al. 2008, Behnia, et al. 2008, Choi, et al. 2010, Cil, et al. 2008, und Hontanilla, et al. 2013** vor.
In der aktuellen Recherche wurden ausschließlich Observationsstudien für diesen Endpunkt identifiziert. Die Qualität der Evidenz wird daher initial als „NIEDRIG (LOW)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).
- **Zusammengefasst wird ergibt sich aus unserer Sicht ein uneinheitliches Bild da viele verschiedene Populationen, im Hinblick auf VM an unterschiedlichen Stellen berichtet werden und wenige bis keine Studien exakt dieselben Endpunkte untersuchen.**
Allerdings zeichnen die Autoren ein insgesamt ein zufriedenstellendes Bild hinsichtlich der ästhetischen Verbesserungen in vier von fünf Studien und dort bei fast allen eingeschlossenen Patienten, allerdings sind die Resultate auch aufgrund der geringen Fallzahlen und dem geringen Evidenzniveau sowie Biasrisiken mit Vorsicht zu interpretieren. (Bhandari, et al. 2008, Choi, et al. 2010, Cil, et al. 2008, Hontanilla, et al. 2013).
- Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können **Tabelle 8** entnommen werden.
- **Behnia, et al. 2008** schließt insgesamt 12 Patienten im Kindesalter mit mandibularen arteriovenösen Malformationen ein, die Resektion des Segments, Kürettage der intraossären Läsion, Extraktion der betroffenen Zähne und sofortige Replantation oder proximale Osteotomie, Kürettage der Läsion im Knochen und Extraktion der betroffenen Zähne erhielten. Bei 4 Patienten (33 %) wurde 48 bis 72 Stunden vor der Operation eine präoperative Embolisation durchgeführt.
Die Autoren schlussfolgern, dass zu den Vorteilen der transmandibularen Kürettage via proximale Osteotomie ohne komplette Resektion eine günstigere postoperative Ästhetik und eine bessere Funktion zählt.
- **Bhandari, et al. 2008** schließt insgesamt 20 Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit fazialen arteriovenösen Malformationen (80% in Wangen und Lippen) ein die hochselektive Embolisation gefolgt von totaler Resektion erhielten.
Die Autoren berichten, dass die postoperativen Ergebnisse zufriedenstellend waren mit einer Verbesserung im Hinblick auf die Kosmetik als auch die Funktion.
- **Choi, et al. 2010** schließt insgesamt 4 Patienten im Erwachsenenalter massiver nasaler VM ein, die präoperative superselektive Embolisation, umfangreiche Malformationsresektion und Nasenrekonstruktion mittels paramedianem Stirnklappen erhielten.
Bei allen vier Patienten wurden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Darüber hinaus waren die Farbanpassung und die Nasenkonturierung in allen Fällen zufriedenstellend.
- **Cil, et al. 2008** schließt insgesamt 13 Patienten im Kindes und Erwachsenenalter mit cranio-fazialen venösen vaskulären Malformationen ein, die mittels präoperativer Embolisation mit N-Butyl-2-cyanacrylat und direkte perkutaner Punktion behandelt wurden.
Alle Patienten zeigten eine bemerkenswerte Verbesserung ihrer kosmetischen Mängel nach chirurgischer Entfernung.
- **Hontanilla, et al. 2013** schließt insgesamt 17 Patienten im Kindesalter und Erwachsenenalter mit großen (mehr als 3cm) VM des unteren Gesichtes ein die bereits wiederaufgetreten waren ein und eine chirurgische Resektion nach erfolgter Behandlung mit Sklerotherapie und oder Laser erhielten.

Alle 17 Patienten, die klinisch erfolgreich waren, gaben an, mit ihrer Behandlung zufrieden zu sein. Ein Patient, dessen venöse Fehlbildung den Gesichtsnerv betraf, benötigte eine Reanimation des Lächelns durch eine freie Übertragung des Gracilis-Muskels. Bei allen Patienten wurde das Volumen reduziert und die Kontur und Funktion der Lippe verbessert. Ein Patient hatte eine leichte Hypästhesie der Unterlippe, die spontan verschwand. Bei einem anderen Patienten wurde mehrere Monate nach der Resektion eine Kommissuroplastik durchgeführt, um die kosmetische und orale Kontrolle zu verbessern. Der orale Schließmuskel war in allen Fällen kompetent und die Mundöffnung ausreichend (Interinzisalabstand > 35 mm). Darüber hinaus entwickelte der Patient, der eine Gesichtsreanimation benötigte, eine gute Kommissuralexkursion mit Symmetrie in Ruhe und beim Lächeln.

- Vier von fünf der eingeschlossenen Studien weisen ein erhebliches Bias-Risiko auf, weshalb wir auf Grund von potentiellen Bias-Risiko eine Stufe abwerten.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision oder Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für den Endpunkt Ästhetische Verbesserungen der Resektion und Embolisation als SEHR NIEDRIG (VERY LOW) ⊕⊖⊖⊖.

Tabelle 8: Narrative Summary of Findings PICO 8 Outcome “Ästhetische Verbesserung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Behnia, H. et al. (2008)	retrospective study	Serious	mandibular arteriovenous malformation, n=12, children	resection of the segment, curettage of the intrabony lesion, extraction of involved teeth, and immediate replantation versus proximal osteotomy curettage of the lesion within the bone and extraction of involved teeth. Presurgical embolization was performed in 4 patients (33%) 48 to 72 hours before surgery.	Pre-Post Comparison	Cosmesis	transmandibular curettage via proximal osteotomy without complete re- section, (...) provides more favorable postoperative aesthetics, and better function are among the advantages of this technique
Bhandari, P. S. et al. (2008)	retrospective study	Serious	facial (80% in the cheek and lip) arteriovenous malformations, n=20, children and adults	highly selective embolisation followed by complete resection after 24-48 hours	Pre-Post Comparison	cosmesis	Postoperative results were pleasing with improvement in both cosmesis and function. (detailed results in “clinical improvement”)
Choi, J. W. et al. (2010)	retrospective study	Serious	massive nasal vascular malformation, n=4, adults	preoperative superselective embolisation, extensive malformation resection and nasal reconstruction using a paramedian forehead flap	Pre-Post Comparison	cosmesis	Satisfactory results were achieved for all four patients. Furthermore, colour matching and nasal contouring were satisfactory in all cases. (detailed results in “clinical improvement”)
Cil, B. E. et al. (2008)	retrospective study	Not serious	craniofacial venous vascular malformation, n= 13, children and adults	pre-operative embolisation with N-butyl 2-cyanoacrylate and direct percutaneous puncture	Pre-Post Comparison	cosmesis	All patients demonstrated remarkable improvement in their cosmetic defects after surgical excision.
Hontanilla, B. et al. (2013)	retrospective study	Serious	large (more than 3cm) venous malformations of the lower face, only patients with recurrent	surgical resection after previous treatment with sclerotherapy and/or laser	Pre-Post Comparison	cosmesis	All 17 patients who were clinical successes reported that they were satisfied with their treatment. One patient, whose venous malformation involved the facial nerve, required reanimation of the smile with a free gracilis muscle transfer. Bulk was reduced and the contour and function of the lip were improved in all patients. One patient

			malformations, children and adults, n= 17			had mild hypoaesthesia of the lower lip, which resolved spontaneously. Another patient had a commissuroplasty several months after resection to improve cosmesis and oral control. The oral sphincter was competent and mouth opening adequate (an interincisal distance of >35 mm) in all cases. In addition, the patient who required facial reanimation developed good commissural excursion with symmetry at rest and when smiling.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Ästhetische Verbesserung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: VERY LOW (⊕⊕⊕⊕)					

References:

- Behnia, H., et al., Treatment of arteriovenous malformations: assessment of 2 techniques--transmandibular curettage versus resection and immediate replantation. J Oral Maxillofac Surg, 2008. 66(12): p. 2557-65.
- Bhandari, P.S., et al., Management strategy for facial arteriovenous malformations. Indian J Plast Surg, 2008. 41(2): p. 183-9.
- Choi, J.W., et al., Total nose reconstruction using superselective embolisation and a forehead flap: overlooked in recurrent massive vascular malformations of the nose. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010. 63(3): p. 423-30.
- Cil, B.E., et al., Venous vascular malformations of the craniofacial region: pre-operative embolisation with direct percutaneous puncture and N-butyl cyanoacrylate. Br J Radiol, 2008. 81(972): p. 935-9.
- Hontanilla, B., S.S. Qiu, and D. Marre, Surgical management of large venous malformations of the lower face. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. 51(8): p. 752-6

.Foot notes:

* Since the included studies were observational studies, the certainty of evidence was graded as LOW by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

PICO 9 Diagnostik

PICO 9 Diagnostik Pulmonale Malformationen

Population: Patienten mit Verdacht auf VAL-Malformationen
Intervention: Clinical examination AND - Ultrasonography - Magnetic resonance imaging - genetic analysis - x-ray Tomography - Computer x-ray tomography - angiography - phlebography - lymphography - scintigraphy
Comparison: Einfache Diagnostik Stufendiagnostik Kein Vergleich Head to head Vergleich der verschiedenen Optionen
Outcome: 1) Genauigkeit der Diagnosestellung 2) Strahlenbelastung? 3) Benutzerabhängige Schwankungen? 4) Nebenwirkungen

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Suche zu der Fragestellung **Diagnostik von Pulmonalen Malformationen** wurden 16 Studien identifiziert.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe. Die Diagnostik von anderen Malformationen wird in einem separaten Dokument ausgewertet.

Der Endpunkt

2 – Strahlenbelastung

wurde in den verfügbaren Studien nicht adressiert.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes			
				1	2	3	4
Al-Saleh et al. 2012	Single-center study	Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (n = 75)	Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) and chest computed tomography (CT)	x		x	
Gazzaniga et al. 2008	Prospective study	Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) in hereditary haemorrhagic telangiectasia (n = 190)	Contrast echocardiography (CE) as compared with CT	x		x	x
Hamamoto et al. 2022	Retrospective study	Pulmonary arteriovenous malformations in HHT (n = 18)	ultra-short echo time magnetic resonance imaging (UTE MRI) compared with CT	x		x	
Hamamoto et al. 2016	Retrospective study	Pulmonary arteriovenous malformations in HHT (n = 11)	Time-SLIP MRA compared to DSA	x		x	
Inarejos Clemente et al. 2016	Retrospective study	Arteriovenous malformations (pAVMs) in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (n = 39)	maximum intensity projection (MIP) images vs. conventional images	x		x	
Karam et al. 2014	Prospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 1450)	TTCE in comparison to chest CT	x			
Khan et al. 2020	Retrospective study	Pulmonary arteriovenous malformations in HHT (n = 43)	erumoxytol-enhanced MR angiography in comparison to CT angiography	x		x	x
Kijima et al. 2016	Retrospective study	Pulmonary arteriovenous malformation in HHT (n = 86)	transcranial Doppler (TCD)	x			
Kroon et al. 2020	Retrospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 437)	TTCE	x		x	
Lim et al. 2022	retrospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 1809)	transesophageal contrast echocardiography (TECE)	x		x	
Manawadu et al. 2011	Prospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 12)	TTCE and contrast transcranial Doppler (TCDc)	x			x
Nawaz et al. 2008	Retrospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 18)	Digital Subtraction Pulmonary Arteriography (PA) versus Multidetector CT	x		x	

Parra et al. 2010	Prospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 125)	TTCE in comparison to thoracic CT	x			x
Velthuis et al. 2013	Prospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 487)	Transthoracic Contrast Echocardiography	x		x	
Yanna-Schulze et al. 2015	Prospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n =124)	contrast-enhanced Doppler ultrasound (CE-US) in comparison to CE-MRA	x		x	
Zukotynski et al. 2007	Retrospective study	Pulmonary Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n =155)	Contrast Echocardiography in comparison to CT	x		x	

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Genauigkeit der Diagnosestellung

Zu dem Outcome **Genauigkeit der Diagnosestellung** liegen die prospektiven und retrospektiven Studien von Al-Saleh et al. 2012, Gazzaniga et al. 2008, Hamamoto et al. 2022, Hamamoto et al. 2016, Inarejos Clemente et al. 2016, Karam et al. 2014, Khan et al. 2020, Kijima et al. 2016, Kroon et al. 2020, Lim et al. 2022, Manawadu et al. 2011, Nawaz et al. 2008, Parra et al. 2010, Velthuis et al. 2013, Yanna-Schulze et al. 2015 sowie Zukotynski et al. 2007 vor. Da es sich bei der Mehrheit der vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.

Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) / Contrast echocardiography (CE) /

- Al Saleh et al. 2012 untersucht den Nutzen der transthorakalen Kontrastechokardiographie (TTCE) als Screening-Instrument für pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) bei Kindern mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) (n=68). Als Referenzstandard wird eine „Chest Computertomographie (Chest CT)“ eingesetzt. Die TTCE zeigte eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 82 % (Positiver prädiktiver Wert (PPV) 39 %; Negativer prädiktiver Wert (NPV) 100 %).
- Karam et al. 2014 untersucht die diagnostische Genauigkeit von TTCE bei Kindern mit HHT zur Detektion von PAVM im Vergleich zum Referenzstandard Chest CT. Die Sensitivität und Spezifität der TTCE für den Nachweis von PAVMs betrug 100 % bzw. 95,1 %. Der NPV lag bei 100 % und der PPV bei 96 %.
- Gazzaniga et al. 2008 bewertet die diagnostische Genauigkeit der Kontrast-Echokardiographie (CE) im Vergleich zur CT (Goldstandard) für das Screening von PAVM bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) (n = 190). Die diagnostische Genauigkeit der CE im Vergleich zum Goldstandard CT betrug 1,00 für die Sensitivität, 0,49 für die Spezifität, 0,32 für den PPV und 1,00 für den NPV. Der PPV der verschiedenen Shunt Grade betrug 0,00 für Grad 1, 0,56 für Grad 2 und 1,00 für Grad 3; der NPV für Grad 0 betrug 1,00.

- Kroon et al. 2021 untersucht eine neuartige Quantifizierungsmethode für die Detektion von pulmonalen „Right-to-left shunts (RTL) mittels TTCE im Vergleich zum Referenzstandard Chest CT. Die Sensitivität, Spezifität und der PPV für die Detektion behandelbarer PAVMs bei therapie-naiven Patienten (n = 334) mit dem aktuellen Grading System betrug 100 %, 87 % bzw. 47 %. Die Spezifität und der PPV für die Erkennung behandelbarer PAVMs mit der neuen Methode lagen bei 90 % und 54 %. Die Spezifität zum Nachweis behandelbarer PAVMs stieg bei Anwendung der neuen Methode von 87 % auf 90 %, ohne die Sensitivität (von 100 %) zu beeinträchtigen. Bei Verwendung des optimalen Cut-off-Werts von $p \leq 4,5$ % Anstieg der ED waren 8/74 (11 %) notwendige Thorax-CT-Untersuchungen mit einem mittelschweren oder schweren RLS - nicht mehr erforderlich, ohne dass eine behandelbare PAVM übersehen wurde.
- Lim et al. 2022 untersucht die Diagnostische Genauigkeit der „Transesophageal contrast echocardiography (TECE)“ zur Diagnostik von PAVM im Vergleich zum Chest CT oder pulmonaler Angiographie. Mit TECE bewertete PAVM-Lokalisationen, die im Vergleich zur CT korrekt waren, betrugen: Rechte Pulmonalvene: 100 %, linke Pulmonalvene: 75 % (CT rechts: 12,5 %, CT beide: 12,5 %), beide Pulmonalvenen: 20 % (CT links: 20 %, CT rechts: 60 %). Der PPV der TECE für das Vorhandensein von PAVMs betrug 9,8 % und die TECE-Gradskala erhöhte den PPV der Untersuchung. Der PPV für das Vorhandensein einer PAVM nach der TECE-Gradskala betrug 10,6 % für Grad 2, 22,8 % für Grad 3 und 55,6 % für Grad 4.
- Parra et al. 2010 untersucht TTCE im Vergleich zum Thorax CT zur Detektion von PAVM bei Patienten mit HHT (n = 95). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der zuführenden Arterie und dem TTCE-Grad wurde ausschließlich bei Patienten mit einer einzigen PAVM (n = 12) festgestellt. Je größer die Arterie, desto höher der TTCE-Grad, was gemäß der Pearson-Korrelation (0,6; p = 0,035) signifikant war. Signifikanter Zusammenhang zwischen den TTCE-Graden und dem Nachweis einer PAVM im Thorax-CT (p < 0,0001). Der PPV betrug 0 % (95 % CI 0-10,2 %) für Grad 1; 25 % (95 % CI 8,7-49,1 %) für Grad 2; 80 % (95 % CI 44,7-97,5 %) für Grad 3; und 100 % (95 % CI 59-100 %) für Grad 4. Die Sensitivität und der negative prädiktive Wert der TTCE lagen in unserer Studie bei 100 %.
- Velthuis et al. 2013 untersucht TTCE im Vergleich zu Chest CT zur Detektion von PAVM bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit HHT (n = 487). TTCE fand einen pulmonalen Shunt bei 134 Patienten (85,4%) mit HHT1, 75 (42,4%) mit HHT2 und neun (5,9 %) ohne HHT. Alle neun Personen ohne HHT hatten einen pulmonalen Shunt des Grades 1 im TTCE. Die CT-Untersuchung des Brustkorbs bestätigte das Vorhandensein von PAVMs bei 114 von 218 Patienten (52,3 %) mit einem pulmonalen Shunt im TTCE, während alle Patienten mit PAVM in der Thorax-HRCT-Untersuchung einen pulmonalen Shunt in der TTCE aufwiesen. Die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der aktuellen klinischen Curaçao-Kriterien für die Diagnose einer HHT betrugen 88,0 % (95 % CI, 0,84-0,91), 73,9 % (95 % CI, 0,66-0,80), 99,0 % (95 % CI, 0,97-0,99) bzw. 100 % (95 % CI, 0,97-1,0). Wurde das Vorhandensein eines pulmonalen Shunts in der TTCE als klinisches Curaçao-Kriterium akzeptiert, erhöhte sich die Sensitivität der Kriterien von 88,0 % (95 % CI, 0,84-0,91) auf 94,3 % (95 % CI, 0,91-0,96), während die Spezifität von 73,9 % (95 % CI, 0,66-0,80) auf 69,9 % (95 % CI, 0,62-0,77) sank. Der Gentest bestätigte das Vorhandensein von HHT bei allen Personen mit einem pulmonalen Shunt-Grad ≥ 2 beim TTCE. Die Hinzufügung von nur pulmonalen Shunt-Graden ≥ 2 auf TTCE als positives Kriterium erhöhte die Anzahl der positiven Kriterien bei 30 von 487 Personen (6,2 %), was die klinische Diagnose bei sieben von 30 (23,3 %) korrekt änderte, wobei kein Unterschied zwischen HHT1 und HHT2 bestand. Die Akzeptanz des Vorhandenseins von nur pulmonalen Shunt-

Graden ≥ 2 auf TTCE als positives klinisches Curaçao Kriterium verbesserte die Gesamtdiagnosegenauigkeit der derzeitigen Kriterien und führte zu einer Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 90,1 % (95 % CI, 0,86-0,93), 73,9 % (95 % CI, 0,66-0,80), 99,0 % (95 % CI, 0,97-0,99) bzw. 100 % (95 % CI, 0,97-1,0) bei der Diagnose von HHT.

- Zukotynski et al. 2023 untersucht die diagnostische Genauigkeit von TTCE-Graden zur Detektion von PAVM bei Patienten mit HHT (n=90). Der TTCE-Grad stand in signifikantem Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit der Entdeckung von PAVMs im CT ($p < 0,0001$) (TTCE-Grad 1: 51 Patienten (57 %), PPV = 0,02, 95 % CI 0,00-0,06, TTCE Grad 2: 19 Patienten (21 %), PPV = 0,25, 95 % CI 0,06-0,44, TTCE Grad 3: 8 Patienten (9 %), PPV = 0,56, 95 % CI 0,23-0,88, TTCE Grad 4: 12 Patienten (13 %), PPV = 1,0, 95 % CI 1,0-1,0).

Transcranial Doppler (TCD)

- Kijima et al. 2016 untersucht die diagnostische Genauigkeit von TCD als Screening-Test für die Detektion von PAVM bei Patienten mit HHT (n=86). Die Sensitivität „at rest“ lag bei 98 % und „post-Valsava“ bei 100 %. Die Spezifität lag bei 58 % „at rest“ und bei 35 % „post-Valsalva“. PPV: 69 % „at rest“, 53 % „Post-Valsalva“ NPV: 96 % „at rest“, 100 % „Post-Valsava“.
- Manawadu et al. 2011 untersucht die diagnostische Genauigkeit von TCD im Vergleich zu TTCE zur Detektion von PAVM bei Patienten HHT (n=12). TTCE wies eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 25 % für den Nachweis von PAVM auf. Die TCDc wies eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 37,5 % für den Nachweis einer PAVM auf. Die Übereinstimmung beim Nachweis von RLS zwischen TTCE und TCD betrug 92 % ($\kappa = 0,76$).

Magnetic resonance imaging (MRI) / Magnetic resonance angiography (MRA)

- Hamamoto et al. 2022 untersucht die diagnostische Genauigkeit von „Ultra-short echo time magnetic resonance imaging (UTE MRI) zur Diagnose von PAVM bei 18 Patienten. Als Referenzstandard wird die CT herangezogen. Die Sensitivität und Spezifität der UTE-MRT für die Erkennung aller PAVMs bei den Auswertern 1 und 2 betrug 89,1% und 100,0% bzw. 87,0% und 100,0%. Der minimale Durchmesser der zuführenden Arterie der Läsion, welchen die UTE-MRT erkennen konnte, betrug 1,2 mm. Bei PAVM mit einem Durchmesser der zuführenden Arterie von ≥ 3 mm lag die Sensitivität und Spezifität bei beiden Auswertern bei 100 %. Bei PAVMs mit einem Durchmesser der zuführenden Arterie von $\geq 1,5$ mm betrug die Sensitivität und Spezifität bei den Auswertern 1 und 2 94,7% und 100,0% bzw. 92,1% und 100%.
- Hamamoto et al. 2016 untersucht die diagnostische Performance von „Non-contrast-enhanced magnetic resonance angiography with time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP MRA) für die initiale Diagnose sowie Follow-Up von PAVM (n = 11). Referenzstandard ist „Digital subtraction angiography (DSA). Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit für die Diagnose der PAVM-Reperfusion durch die time-SLIP-MRA betrug jeweils 100 %.
- Khan et al. 2020 bewertet die diagnostische Genauigkeit der Ferumoxytol-verstärkten MR-Angiographie im Vergleich zur CT-Angiographie zur Erkennung von PAVM bei adulten Patienten mit HHT (n = 10). Die Bildqualität war bei der Ferumoxytol-verstärkten MRT signifikant höher als bei der CT

($3,87 \pm 0,35$ [Standardabweichung] gegenüber $3,25 \pm 0,46$, $P = .025$). Die Sensitivität für AVMs bis zu 2 mm betrug 72,7 % (16 von 22), PPV: 100 % (16 von 16). Sensitivität für AVMs größer als 2 mm: 100 % (19 von 19), PPV: 100 % (19 von 19).

- Yanna-Schulze et al. 2015 untersucht die diagnostische Genauigkeit von „Contrast-enhanced ultrasound of the common carotid artery (CE-US)“ im Vergleich zu thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) als Referenzstandard zur Detektion von PAVM bei Patienten mit HHT oder Verwandte ersten Grades von Patienten mit HHT (n=124). Die Ergebnisse von CE-US und CE-MRA stimmten bei 112 der 124 untersuchten Patienten überein. Zwölf der 124 Patienten hatten einen positiven CE-US-Befund, aber ein negatives Ergebnis im CE-MRA. Die Sensitivität betrug 100,0 % (CI 88,7 - 100,0), Spezifität: 87,1 % (CI 78,5 - 93,1), PPV: 72,1 % (CI 56,3 - 84,7) und NPV: 100,0 % (CI 95,5 - 100,0).

Multidetector computed tomography

- Inarejos Clemente et al. 2016 analysiert, ob Bilder mit maximaler Intensitätsprojektion (MIP) im Vergleich zu konventionellen axialen Schnitten die Erkennung und Abgrenzung der anatomischen Beschaffenheit von arteriovenösen Malformationen (pAVM) bei Kindern mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) verbessern. Es zeigte sich eine ähnliche Detektionsrate zwischen axialen Scans und MIP-Bildern bei der Bestimmung von definitiven PAVMs (axial: 21 vs. 29, $P = 0,0007$; MIPS: 27 vs. 35, $P = 0,01$). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Identifizierung der zuführenden Arterie und der ableitenden Vene zwischen Standard-2,5-mm-Schichten und MIP-Bildern (axial: 13 vs. 13, $P = 0,0008$; MIPS: 27 vs. 23, $P = 0,01$).
- Nawaz et al. 2008 vergleicht „Digital subtraction pulmonary arteriography (PA)“ mit „16 –multidetector row computed tomography (CT)“ bei der Diagnostik von PAVM bei Patienten mit HHT (n=18). MDCT-Analyse der gesamten Lunge: 83 % Sensitivität und 78 % Spezifität. PA-Analyse der gesamten Lunge: 70% Sensitivität und 100% Spezifität. 16 von 42 PAVMs wurden von allen drei MDCT-Lesern korrekt identifiziert, 19 von 42 wurden von allen drei PA-Lesern korrekt identifiziert. Kein einziges PAVM wurde von allen drei MDCT-Lesern übersehen, wenn die gesamte Lunge als Referenz verwendet wurde; im Gegensatz dazu wurden 14 von 42 PAVMs von allen drei PA-Lesern übersehen. Bei der MDCT gab es 13 mehr falsch-positive Befunde bei PAVMs (neun rechts und vier links) als bei der PA. MDCT-Lobar-Analyse: 72 % Sensitivität und 93 % Spezifität. 14 von 42 PAVMs wurden von allen drei MDCT-Lesern korrekt erkannt, zwei wurden von jedem Leser übersehen. PA-Lobar-Analyse: 68 % Sensitivität und 100 % Spezifität. 15 von 42 PAVMs wurden von allen drei PA-Lesern auf der lobären Ebene korrekt identifiziert. Davon entsprachen 10 denselben Läsionen, die von allen drei MDCT-Lesern identifiziert wurden. Die übrigen fünf von allen PA-Lesern, aber nicht von einem MDCT-Leser korrekt identifizierten Läsionen befanden sich im rechten Unterlappen (n = 3) und im linken Unterlappen (n = 2). Die PA-Leser identifizierten bei der lobaren Analyse 19 PAVMs falsch, einschließlich der beiden PAVMs (rechter Oberlappen und linker Oberlappen), die von jedem MDCT-Leser übersehen wurden und nur bei der Konsensanalyse erkannt wurden.

- Die identifizierten Studien zur Diagnostischen Genauigkeit weisen ein unklares oder zum Teil auch hohes Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Genauigkeit der Diagnosestellung als MODERAT (MODERATE) $\oplus\oplus\oplus\ominus$.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Genauigkeit der Diagnosestellung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Al Saleh et al., 2012	Retro-spective study (Jan 2002 – June 2010)	Not serious	n = 68 children (mean age 9.5 ± 4.2 years) with positive family history of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or present clinical manifestations of HHT, baseline screening using transthoracic contrast echocardiography (TTCE) and chest CT within the same year.	Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) TTCE: 10 mL of saline and 5 mL of CO ₂ , the solution was agitated and rapidly injected into an intravenous line in the forearm, and images were obtained in an apical 4-chamber view until contrast appeared in the right atrium. Each patient received 2 or 3 injections, with the total amount injected ranging from 2 to 10 mL, depending on such factors as acoustic windows and the peripheral line insertion site.	Chest CT CT: Helically acquired chest CT examinations using different scanners	Sensitivity, specificity, Positive prospective value (PPV), Negative prospective value (NPV)	TTCE showed a sensitivity of 100% and a specificity of 82% (PPV, 39%; NPV, 100%). Stratifying children into 3 different age groups had no effect on the sensitivity and NPV of TTCE.
Gazzaniga et al., 2008	Blinded prospective study (May 2003 – Dec 2006)	Not serious	n = 190 consecutive subjects (87 males, mean age 41, range 5–73) underwent screening for PAVMs, all conducted in the same day.	Contrast echocardiography (CE): CE: Second harmonic imaging and chest multirow with 2.0–3.5 MHz transducer (Acuson Sequoia C256, Siemens USA, Mountain View, CA, USA) and a 1.5–4.3 MHz, supine position with manual injection of 10 mL of agitated saline, apical four-chamber view.	Computer Tomography (CT) CT: without contrast medium, single breath-holding technique with a slice thickness of 1 mm, both sagittal and coronal	Sensitivity, Specificity, PPV, NPV	Overall diagnostic performance of CE, as compared with the gold standard CT, was therefore 1.00 for sensitivity, 0.49 for specificity, 0.32 for PPV, and 1.00 for NPV. PPV of different grades was 0.00 for Grade 1, 0.56 for Grade 2, 1.00 for Grade 3; NPV of Grade 0 was 1.00.

					reformats were used.		
Hamamoto et al., 2022	Retro-spective study (July 2016 – Dec 2020)	Not serious	n = 18 patients with 46 lesions who were diagnosed with PAVM by thin-section CT and underwent transcatheter embolization, definite diagnosis by digital subtraction angiography (DSA) performed for endovascular treatment.	Ultra-short echo time MRI (UTE MRI) UTE MRI: a respiratory-gated 3-dimensional radial UTE pulse sequence was acquired in the coronal plane (images were reformatted to the axial plane), and respiratory triggering was applied at the beginning of expiration, acquisition time was dependent on the respiratory rate of the subject (~ 7 min average, less than 10 min in every case).	Computer tomography (CT) CT: images were acquired during inspiration, all scans reconstructed in transverse orientations at a slice thickness of 0.5 mm and increments of 0.5 mm, non-contrast-enhanced or contrast-enhanced.	Sensitivity, Specificity Minimum feeding artery diameter detectable Inter-modality agreement	The sensitivity and specificity of UTE MRI for the detection of all PAVMs in reader 1 and 2 were 89.1 % and 100.0 %, and 87.0 % and 100.0 %, respectively. The minimum feeding artery diameter of the lesion that UTE MRI could identify was 1.2 mm. For PAVM with a feeding artery diameter ≥ 3 mm, the sensitivity and specificity were all 100 % for both readers. For PAVMs with a feeding artery diameter ≥ 1.5 mm, the sensitivity and specificity in readers 1 and 2 were 94.7 % and 100.0 %, and 92.1 % and 100 %, respectively. The inter-modality agreement between CT and UTE MRI for PAVM classification in all lesions identified by UTE MRI was substantial in readers 1 and 2 ($\kappa = 0.78$ and 0.69), respectively. Feeding artery diameter ≥ 3 mm and ≥ 1.55 mm: all $\kappa = 1$
Hamamoto et al., 2016	Pro-spective study Oct 2012 – Dec 2014	Not serious	n = 11 patients who were scheduled to undergo endovascular treatment of PAVMs, n = 5 diagnosed with HHT, age 22-81 years, 9 women, total of 38 lesions (35 untreated and 3 treated) were analyzed, n = 8	time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP) MRI time-SLIP MRI: 3D FASE scan, respiratory triggering was conducted at the beginning of expiration, interval between time-SLIP pulse application and 3D FASE image acquisition was within one cardiac cycle, image quality was scored with a 4-point scale.	digital subtraction angiography (DSA) DSA: with image intensifier fluoroscopy system, femoral vein approach (time-resolved contrast-enhanced MRA and	Visualization of lesions Minimum diameters detectable	Initial diagnosis (35 lesions): Out of the 34 (of 35) PAVMs with an image quality of ≥ 3 , simultaneous visualization of the feeding artery, aneurysmal sac, and draining vein without normal pulmonary veins on the time-SLIP image was observed in 23 untreated PAVMs of three patients whereas only the feeding artery and aneurysmal sac were simultaneously noted in other 11 lesions of seven patients. The minimum diameters detectable feeding arteries and aneurysmal sacs on time-SLIP MRA were 0.9 mm and 1.8 mm, respectively.

			patients were available for follow-up.		contrast-enhanced CT was used in 3 cases without available DSA).	Visualization of lesions	Follow-up (28 lesions): Five (17.9%) of the 28 treated PAVMs showed residue of the aneurysmal sac on time-SLIP image and the reperfusion of PAVM was confirmed by DSA in all these lesions. In another 23 (82.1%) of 28 treated PAVMs, the aneurysmal sacs were not observed on time-SLIP images. Reference standard images showed complete occlusion in all corresponding PAVMs.
						Sensitivity, specificity, accuracy	The sensitivity, specificity, and accuracy for the diagnosis of PAVM reperfusion by time-SLIP MRA were all 100%.
Inarejos Clemente et al., 2016	Retro-spective study (2000 – 2012)	Serious	n = 39 children (age, 0–18 years) with proven HHT	multidetector computed tomography (MDCT) MDCT: 3-plane, conventional 2.5-mm-thick slices, 10-mm-thick maximum intensity projections (MIP) postprocessing reconstruction, contrast material (Iodixanol (Vispaque 320) administered via pump injection through a 22 or 24 gauge intravenous catheter placed in a peripheral vein, 1 to 2mL/s) was only used at the first scan, not in follow-up studies.	Conventional axial slices (multiplanar 2.5 mm) vs. multiplanar maximum intensity projection (MIPS images)	Detection of nodules	Reader 1 (R1): Number of nodules: conventional n = 75 vs. MIPS n = 62, p = 0.05 Number of definite AVM: conventional n = 21 vs. MIPS n = 27, p = 0.0007 Number of pAVM with artery/vein traceable to source: conventional n = 13 vs. MIPS n = 27, p = 0.0008 Reader 2 (R2): Number of nodules: conventional n = 78 vs. MIPS n = 86, p = 0.05 Number of definite AVM: conventional n = 29 vs. MIPS n = 35, p = 0.01 Number of pAVM with artery/vein traceable to source: conventional n = 13 vs. MIPS n = 23, p = 0.01
Karam et al., 2014	Retro-spective study (March	Not serious	n = 92 patients (< 18 years) with clinical symptoms in favor of HHT or	Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) TTCE: injection of agitated saline solution through an upper	Chest CT	Sensitivity, specificity	All the patients found to have grade 0 or 1 on TTCE had a negative chest CT, and all patients except 2 with grade=2 had PAVMs. The sensitivity and

	2003 – June 2013)		first-degree relatives of known HHT patients who had TTCE and CT on the same day, 55 men with a mean age of 11.2 ± 4.1 years (range 18 months–18 years).	extremity vein, 1 or 2 injections of 5 mL (for children less than 10 years old) or 10 mL of saline (for those above 10 years old), apical four-chamber view until contrast appeared in the right atrium, while apical cardiac cross-sections were continuously recorded, provocative tests such as the cough test or the Valsalva maneuver were not performed.		NPV, PPV TTCE grade in PAVMs needing embolization Differential diagnosis PFO	specificity of TTCE for the detection of PAVMs were 100% and 95.1%, respectively. The NPV was 100% and the PPV was 96%. In the 13 patients who required PAVM embolization, TTCE results showed a Barzilai grade 2 in 5 (38.5%), a grade 3 in 7 (53.8%) and a grade 4 in 1 (7.7%). Finally, in the four patients with TTCE results suggestive of a PFO, the chest CT showed the presence of PAVMs in all cases.
Khan et al., 2020	Retro-spective study (Dec 2016 – June 2017)	Serious	n = 10 adult patients with HHT (2 men, 8 women; mean age, 58.8 years; age range, 42–81 years), asymptomatic from pulmonary AVMs	MRI of chest and abdomen with ferumoxytol Stock ferumoxytol formulation was diluted with normal saline by a factor of 4:6 and administered over 9 minutes outside the magnet bore, using an electronic injector to a total dose of 4 mg/kg of body weight.	Computer tomography (CT) CT: axial, coronal, and sagittal views with a slice thickness of 1.5 mm	Image quality Artifacts from coil embolization Sensitivity, PPV	Image quality scores were significantly higher for ferumoxytol-enhanced MRI than CT (3.87 ± 0.35 [standard deviation] vs 3.25 ± 0.46 , $P = .025$). CT demonstrated the metallic coils with significant beam-hardening artifact. MR images demonstrated a signal void in the region of the coil. Two AVMs were visible only at MRI because of obscuration from coil-related artifact at CT (out of 9 patients who underwent coil embolization). AVM with a feeding diameter of greater than 2 mm (n = 21) were detected with MRI and CT (n = 19), MRI only (n = 2), and CT only (n = 0). AVM with a feeding diameter of less than or equal to 2 mm (n = 22) were detected with MRI and CT (n = 16), CT only (n = 6), and MRI only (n = 0). Sensitivity for AVMs up to 2 mm: 72.7% (16 of 22), PPV: 100% (16 of 16). Sensitivity for AVMs greater than 2 mm: 100% (19 of 19), PPV: 100% (19 of 19). In subgroup analysis of previously treated AVMs, after exclusion of the AVMs that were missed at CT (n = 2), 28 AVMs were detected with CT and 28

						Accuracy (diameter)	AVMs were detected with MRI. Sensitivity: 100% (28 of 28), PPV: 100% (28 of 28). No significant difference was found between MRI and CT for average AVM sac diameter ($P = .355$), average feeding artery diameter ($P = .447$), or average draining vein diameter ($P = .284$).
Kijima et al., 2016	(July 2010 – Nov 2015)	Serious	n = 86 suspected patients with HHT and family members, requiring screening for a PAVM, 74 (86%) patients who were diagnosed with definite HHT after a complete evaluation, 40 (54%) had a PAVM on CT	Transcranial Doppler (TCD) examination for right-to-left shunt (RLS) TCD: ultrasonic probes on head frame, positioned over insonation windows on the temporal bone, individual probes located the middle cerebral artery. 8 ml normal saline solution combined with 0.5 ml of air and 1 ml of blood was agitated between 2 syringes and injected into the brachial vein; embolic tracks were then counted over the middle cerebral arteries. The degree of RLS as evaluated at rest and post-Valsalva (exhale at a sustained pressure of 40 mm Hg, aided by visual feedback with a manometer device). Spencer Logarithmic Scale (0 – 5) was used to grade results, (Grade 3 or higher (≥ 31 microbubbles/min) was considered positive.	Chest CT CT: 30 patients brought CT studies from referring institutions, 56 underwent CT at this clinic.	Sensitivity, specificity Feeding artery diameter Need for embolization therapy TCD grade	Sensitivity at rest was 98% and post-Valsalva was 100%. One patient with a small PAVM with a feeding artery of 2 mm had a TCD grade 1 at rest, which increased to grade 3 post-Valsalva. Specificity: 58 % at rest, 35 % post-Valsalva PPV: 69 % at rest, 53 % post-Valsalva NPV: 96 % at rest, 100 % post-Valsalva In 43 patients who were diagnosed with PAVMs by CT, patients with a TCD grade ≥ 5 had a significantly larger sum of artery diameters feeding the PAVM compared with those with grade 4 or less ($p = 0.01$). There were no patients with a grade 3 or less shunt who had a PAVM with a feeding artery diameter of ≥ 3 mm. Patients with TCD grade ≥ 5 were more frequently referred for embolization therapy compared with patients with TCD grade ≤ 4 ($p = 0.03$). Compared with patients with patent foramen ovale (PFO), patients with PAVMs had a higher mean TCD grade at rest. However, there was no significant difference in TCD grade post-Valsalva. The difference between TCD grade at rest and post-Valsalva was significantly smaller in patients with a PAVM compared with those with a PFO (Δ rest vs post-Valsalva; $p < 0.001$). There were 5 patients with a PAVM who had an increase in TCD grade from rest to post-Valsalva, but fewer patients with

							PAVM had an increase of TCD grade compared with patients with a PFO ($p < 0.001$).
Kroon et al., 2021	Retro-spective study (Jan 2017 – Dec 2018)	Serious	n = 437 consecutive patients [58% female, 47 years, IQR 33–60] who underwent TTCE for the detection of a pulmonary RLS; HHT was diagnosed in 326 (75%) of the patients based on clinical and/or genetic diagnosis.	TTCE for the detection of pulmonary Right-to-left shunt. Change in echo density (ED) following contrast injection was measured for each patient. Current four-point grading scale (manual count) vs. novel quantification of ED of different frames by “ImageJ” Echo contrast was created by reverse flushing a solution (consisting of 8 mL 0.9% saline, 1 mL of the patient’s own blood, and 1mL of air). Subsequently, the patient was positioned in a left lateral position and 5 mL of echo contrast was injected into a peripheral vein (preferably the right antecubital vein). Novel method to quantify the ED of different frames with processing program “ImageJ” (left ventricle, LV): absolute change in ED = ED of the frame with the maximum echo contrast – averaged baseline Measurements; converted to a corrected change in percentage. Correcting for maximum contrast availability: we quantified the	Chest CT	Correlation between methods Sensitivity, specificity, PPV Area under the curve Reduction of needed chest CTs	The correlation between both methods for all TTCE images (n= 465) was high: Spearman’s $\rho = 0.89$, $P < 0.0001$. The sensitivity, specificity, and PPV of the current grading system for detecting treatable PAVMs in treatment naïve patients (n = 334) were 100%, 87%, and 47%, respectively. The specificity and PPV for detecting treatable PAVMs with the novel method were 90% and 54%. The area under the curve for detecting treatable PAVMs of the novel method was 0.98 (95% confidence interval 0.96–0.99). Using the specificity and PPV for detecting treatable PAVMs with the novel method would reduce the number of needed chest CT scans to 66 (a reduction of 8/74 CTs; 11%) without missing any treatable PAVMs. The correcting for the maximum contrast availability in the RV led to an increase of the cut-off value to detect all treatable PAVMs to +6.1% change in corrected ED. The number of needed chest CTs was a 68 (reduction of 6 CT scans; 8%) without missing any treatable PAVM.

				maximum contrast in the right ventricle (RV) and corrected the maximum LV contrast to the maximum contrast in the RV.			
Lim et al., 2022	Retro-spective study (Dec 2000 – March 2018)	Not serious	n = 182 non-HHT patients with symptoms suggestive of RLS; divided into two groups: 18 patients with PAVMs and 164 without PAVMs.	Transesophageal contrast echocardiography (TECE) with agitated saline TECE: two-dimensional and Doppler echocardiographic, 8–9 ml of normal saline agitated with 0.5 ml of air and a small amount of blood. In the first study, the agitated saline contrast test was performed during rest in the bicaval view (110 view). The second test was performed with the Valsalva maneuver or coughing in the bicaval view or a 45 view. Then, the saline contrast test was performed without the Valsalva maneuver in the right and left pulmonary vein select view. TECE classification of shunt size was based on the grading system for patent foramen ovale, which was modified slightly to facilitate the evaluation of shunt size.	Chest CT or pulmonary angiography CT: Contrast-enhanced chest CT images with 1-mm reconstructions in the axial and 2-mm reconstructions in the coronal planes	Correlation TECE grade and detected PAVM Correct PAVM location PPV	The TECE grade scale and presence of PAVMs in chest CT or pulmonary angiography showed a significant positive correlation in a chi-square test for trend ($p < 0.001$). Also, there was a significant association between increases in the TECE shunt grade scale and PAVMs requiring embolization in chi-square test for trend ($p < 0.001$). PAVM locations assessed by TECE that were correct compared to CT: Right pulmonary vein: 100 % Left pulmonary vein: 75 % (CT right: 12.5 %, CT both: 12.5 %) Both pulmonary veins: 20 % (CT left: 20 %, CT right: 60 %) The PPV of TECE for the presence of PAVMs was 9.8% and the TECE grade scale increased the PPV of the inspection. PPV for the presence of a PAVM according to the TECE grade scale were 10.6% for grade 2, 22.8% for grade 3, and 55.6% for grade 4.
Manawadu et al., 2011	Pro-spective study	Serious	n = 12 patients (7 male, 5 female; median age, 42 years) with definite HHT (n = 10) or possible HHT (n = 2), n = 4 with PAVMs on	contrast transcranial Doppler (TCDc) TCDc: supine at 45 degrees, agitated saline (0.5 mL of air plus 0.5 mL of blood plus 9.0 mL of normal saline) was injected through the	transthoracic echocardiography (TTCE)	Sensitivity, specificity Likelihood ratio	TTCE had 100% sensitivity and 25% specificity in detecting PAVM. TCDc had 100% sensitivity and 37.5% specificity in detecting PAVM. The likelihood ratio for a positive TCD shunt test was 6.9.

			previous chest CT studies	antecubital vein. A Valsalva maneuver was performed if no micro-embolic signals (MES) were initially detected.		Intermodality agreement	The agreement for detecting RLS between TTCE and TCD was 92% ($\kappa = 0.76$).
Nawaz et al., 2008	Retro-spective study (Aug 2002 – May 2005)	Serious	n = 18 patients (five men, mean age 47.6 years (range, 26–78 y). total of n = 42 PAVMs, mean of 2.3 PAVMs per patient (range, 0 – 6).	Digital subtraction pulmonary arteriography (PA) + multidetector CT (MDCT) PA: bilateral selective PA in anteroposterior and ipsilateral 40° oblique projections; full strength nonionic contrast material (Omnipaque 350) was injected at a rate of 25 mL/sec for 1 second in the main left or right pulmonary artery. Median and mean intervals between MDCT and PA examinations were 40.5 days and 90.3 days, respectively (range, 0–756 d) MDCT: supine position and at full inspiration, 100 mL of low osmolar nonionic iodinated contrast material (Omnipaque 350), biphasic technique at a rate of 4 mL/sec, followed by 40 mL of saline solution.	Whole lung analysis	Sensitivity, specificity, correct identification rate for whole lung analysis Sensitivity, specificity, Correct identification rate for lobar analysis	MDCT whole lung analysis: 83% sensitivity and 78% specificity PA whole lung analysis: 70% sensitivity and 100% specificity 16 of 42 PAVMs were correctly identified by all three MDCT readers, 19 of 42 were correctly identified by all three PA readers. No single PAVM was missed by all three MDCT readers with the whole lung used as the reference; in contrast, 14 of 42 PAVMs were missed by all three PA readers. There were 13 more false-positive findings in PAVMs (nine right and four left) with MDCT compared with PA. MDCT lobar analysis: 72% sensitivity and 93% specificity 14 of 42 PAVMs were correctly identified by all three MDCT readers and two were missed by each reader. PA lobar analysis: 68% sensitivity and 100% specificity 15 of 42 PAVMs were correctly identified at the lobar level by all three PA readers. Of these, 10 corresponded to the same lesions identified by all three MDCT readers. The remaining five correctly identified by all PA readers but not by an MDCT reader were located in the right lower lobe (n = 3) and left lower lobe (n = 2). PA readers incorrectly identified 19 PAVMs with lobar analysis, which included the two PAVMs (right upper lobe and left upper lobe) missed by each MDCT reader that were detected only on consensus analysis.

						Confidence (scale 1 -10)	Higher correct identification rate with MDCT readers for all lobes except the left lower lobe (equivalent) and the right middle lobe (no PAVMs). PA: right upper and right lower lobes had higher numbers of total correct PAVMs identified than missed; for left lobar segments, only the left lower lobe had a higher number of correctly identified PAVMs than misses on PA. 6 of 7 PAVMs in the left lower lobe were correctly identified by all three PA readers, 1 was missed by every reader. All 5 PAVMs in the left upper lobe missed by every PA reader. Nearly identical confidence scores for each true PAVM detected (PA mean score, 9.22; MDCT mean score, 9.19). For each true PAVM detected by all three PA readers with whole-lung analysis as the reference, a confidence score of 8–10 was submitted by each reader in 55 of 57 cases. Under the same conditions, all three MDCT readers submitted confidence scores of 8–10 in 46 of 48 cases.
Parra et al., 2010	Pro-spective study (June 2003 – June 2008)	Not serious	n = 95 patients and their relatives (50.5% female; mean age 46 yrs) with HHT, 20 had PAVMs according to CT	Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) + thoracic CT (+ genetic test) TTCE: left lateral decubitus position, in the first studies agitated saline solution was used (9 mL of saline solution mixed with 0.5 mL of air and 0.5 mL of blood) without Valsalva maneuver, and in the rest with Valsalva maneuver, 10 mL agitated fluid gelatine, without mixed air.	Thoracic CT as reference standard CT: abdominal CT, then thoracic CT with nonionic contrast agent (300 mg of iodine per mL with a rate of 3 mL/s and a maximum dose	Association between feeding artery size and TTCE grade Association between TTCE grades and CT results	Significant association between feeding artery size and TTCE grade was exclusively found in patients with a single PAVM (n = 12). The bigger the size of the artery, the higher the TTCE grade, being significant according to the Pearson correlation (0.6; p = 0.035) Significant association between TTCE grades and detection of PAVM on thoracic CT (p < 0.0001). None of the patients with negative TTCE or grade 1 TTCE showed images compatible with PAVMs on thoracic CT. Five (25%) of the 20 patients with grade 2, eight (80%) with grade 3, and all (100%)

					of 2 mL/kg), section thickness of 3 mm and reconstruction thickness of 1.5 mm, axial, multiplanar, maximum intensity projection In children, no abdominal CT was performed, and no contrast agent was used.	PPV Sensitivity, NPV Association between TTCE grades and left atrium opacification	the patients with grade 4 showed PAVMs on thoracic CT. PPV was 0% (95% CI 0–10.2%) for grade 1; 25% (95% CI 8.7–49.1%) for grade 2; 80% (95% CI 44.7–97.5%) for grade 3; and 100% (95% CI 59–100%) for grade 4. The sensitivity and negative predictive values of TTCE in our study were 100%. We found a significant relationship ($p < 0.0001$) between the cardiac cycle in which the contrast flow was first detected in the left atrium and TTCE grade, so that patients with higher TTCE grade showed an earlier left atrium opacification. In grades 2 and 3 the cardiac cycle was not useful to differentiate whether PAVMs were present or not on thoracic CT.
Velthuis et al., 2013	Pro-spective study (May 2004 – Oct 2012)	Not serious	n = 487 people (first degree relatives of patients with HHT, mean age, 42.2 ± 14.7 years, 56.3% women) in whom genetic testing confirmed HHT1 in 157 (32.2%), HHT2 in 177 (36.3%), and no HHT in 153 (31.4%)	TTCE + CT + genetic testing CT: high resolution chest CT, without contrast, single breath-hold technique, slice thickness of 1 mm	HHT1 vs. HHT2 HHT1 vs. HHT2 TTCE vs. CT Current Curaçao criteria vs. adding shunts on TTCE vs.	Shunts on TTCE Grade of shunts on TTCE Shunts on TTCE, PAVMs on CT Sensitivity, specificity, PPV, NPV	TTCE documented a pulmonary shunt in 134 patients (85.4%) with HHT1, 75 (42.4%) with HHT2, and nine (5.9%) without HHT. All nine individuals without HHT had a pulmonary shunt grade 1 on TTCE. Grade 3 shunts tended to be more frequent in HHT1 (53.7% of all shunts in HHT1), whereas grade 1 shunts were predominant in HHT2 (64.0% of all shunts in HHT2). Chest HRCT scan confirmed the presence of PAVMs in 114 of 218 patients (52.3%) with a pulmonary shunt on TTCE, whereas all patients with a PAVM on chest HRCT scan demonstrated a pulmonary shunt on TTCE. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of the current clinical Curaçao criteria for diagnosing HHT were 88.0% (95% CI, 0.84-0.91), 73.9% (95% CI,

					adding shunts $\geq$ grade 2 on TTCE		0.66-0.80), 99.0% (95% CI, 0.97-0.99), and 100% (95% CI, 0.97-1.0), respectively. Accepting the presence of any pulmonary shunt on TTCE as a clinical Curaçao criterion increased criteria sensitivity from 88.0% (95% CI, 0.84-0.91) to 94.3% (95% CI, 0.91-0.96) at the expense of a decreased specificity from 73.9% (95% CI, 0.66-0.80) to 69.9% (95% CI, 0.62-0.77). Genetic testing confirmed the presence of HHT in all individuals with a pulmonary shunt grade $\geq$ 2 on TTCE. The addition of only pulmonary shunt grades $\geq$ 2 on TTCE as a positive criterion enhanced the number of positive criteria in 30 of 487 individuals (6.2%), which correctly changed the clinical diagnosis in seven of 30 (23.3%), with no difference between HHT1 and HHT2. Accepting the presence of only pulmonary shunt grades $\geq$ 2 on TTCE as a positive clinical Curaçao criterion improved the overall diagnostic accuracy of the current criteria, resulting in a sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 90.1% (95% CI, 0.86-0.93), 73.9% (95% CI, 0.66-0.80), 99.0% (95% CI, 0.97-0.99), and 100% (95% CI, 0.97-1.0), respectively, in diagnosing HHT.
Yanna-Schulze et al. 2015	Pro-spective study (Jan 1998 – April 2006)	Not serious	n = 124 patients aged 9–79 years (median 46 years, mean 47 years, standard deviation 15 years), 54 males, 70 females, diagnosed with HHT or first-degree relatives of affected individuals	Contrast-enhanced ultrasound of the common carotid artery (CE-US) CE-US: 30-degree upright position, a bolus of 10 ml D-galactose microparticulate (Echovist(R)-300) was injected over 10 seconds into an intravenous catheter placed in the median cubital vein, shunt classification was based on the quantity of crackles counted	thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) CE-MRA CE-MRA: unenhanced and dual-phase (gadobenate	Sensitivity, specificity, PPV, NPV Detection of PAVMs requiring PA	Results on CE-US and CE-MRA correlated in 112 of the 124 patients screened. Twelve of the 124 patients had positive findings on CE-US but a negative result on CE-MRA. Sensitivity: 100.0 % (CI 88.7 – 100.0) Specificity: 87.1 % (CI 78.5 – 93.1) PPV: 72.1 % (CI 56.3 – 84.7) NPV: 100.0 % (CI 95.5 – 100.0) Global (n = 21) or selective (n = 4) PA was performed in 25 of 124 patients who required treatment of PAVMs. CE-US was positive in all 25 cases. 15 PAVMs in the contralateral lung were not

					dimeglumine 0.1 mmol/kg body weight), under breath-hold, 3D gradient-echo sequence (repetition time 4.6 ms, echo time 1.8 ms; flip angle 30°; matrix 160-180 × 512; field of view 320 × 450-500 mm in coronal orientation; slab thickness 120-160 mm; reconstructed slice thickness 1.8-2.2 mm), asymmetric k-space acquisition	Detection of different shunt sizes	in the field of view, leaving 66 of 81 PAVMs shown on CE-MRA for direct comparison between CE-MRA and PA. Sixteen of these 66 PAVMs (24%) between 3 and 12 mm were not identified by PA. Matching number of PAVMs on CE-MRA and PA: Small: 1/2 Moderate: 3/8 Large: 8/13 Uncertain: 1/2
Zukotynski et al., 2023	Retro-spective study (June 2002 – Sep 2004)	Not serious	n = 90 patients who had positive TTCE and underwent thoracic CT (out if 155 screened patients, mean age 45 years, range 16	TTCE + thoracic CT TTCE: left lateral decubitus position, 10 mL of agitated saline solution (bubbles) were injected, apical four-chamber view; if the decubitus TTCE result was negative, the study was repeated in the sitting position to increase	TTCE vs. CT	Association between TTCE grade and detection of PAVMs, PPV	TTCE grade was significantly associated with the probability of detecting PAVMs on CT ($p < 0.0001$). TTCE Grade 1: 51 patients (57 %), PPV = 0.02, 95 % CI 0.00–0.06 TTCE Grade 2: 19 patients (21 %) PPV = 0.25, 95 % CI 0.06–0.44 TTCE Grade 3: 8 patients (9 %), PPV = 0.56, 95 % CI 0.23–0.88

			to 75 years, 62 % female)	the sensitivity for detection of shunting due to lower lobe PAVMs CT: noncontrast-enhanced helical acquisitions during a single breath-hold in the supine position, slice thickness of 3.75 mm with 1.8 mm of overlap in both standard soft-tissue and lung algorithms		Bubble appearance timing	TTCE Grade 4: 12 patients (13 %), PPV = 1.0, 95 % CI 1.0–1.0 The number of cardiac cycles before the appearance of bubbles in the left ventricle was not statistically significantly associated with the presence of PAVMs on CT (p > 0.05).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Genauigkeit der Diagnosestellung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious
GRADE Quality of Evidence*: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Al-Saleh, S. et al. Utility of contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformation screening in pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Pediatr. 160. 1039-43.e1. 2012
- Gazzaniga, P. et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter?. Eur J Echocardiogr. 10. 513-8. 2009
- Hamamoto, K. et al. Assessment of pulmonary arteriovenous malformation with ultra-short echo time magnetic resonance imaging. Eur J Radiol. 147. 110144. 2022
- Hamamoto, K. et al. Feasibility of Non-contrast-enhanced MR Angiography Using the Time-SLIP Technique for the Assessment of Pulmonary Arteriovenous Malformation. Magn Reson Med Sci. 15. 253-65. 2016
- Inarejos Clemente, E. J. et al. Utility of MDCT MIP Postprocessing Reconstruction Images in Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Comput Assist Tomogr. 40. 375-9. 2016
- Karam, C. et al. Reliability of contrast echocardiography to rule out pulmonary arteriovenous malformations and avoid CT irradiation in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Echocardiography. 32. 42-8. 2015
- Khan, S. N. et al. Comparison of Ferumoxytol-enhanced MR Angiography and CT Angiography for the Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Initial Results. Radiol Cardiothorac Imaging. 2. e190077. 2020
- Kijima, Y. et al. Usefulness of Transcranial Doppler for Detecting Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Am J Cardiol. 117. 1180-4. 2016
- Kroon, S. et al. The use of echo density to quantify pulmonary right-to-left shunt in transthoracic contrast echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 22. 1190-1196. 2021

- Lim, K. H. et al. Significance of transesophageal contrast echocardiography with the agitated saline test for diagnosing pulmonary arteriovenous malformations. *Front Cardiovasc Med.* 9. 975901. 2022
- Manawadu, D. et al. Screening for right-to-left shunts with contrast transcranial Doppler in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 42. 1473-4. 2011
- Nawaz, A. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol.* 19. 1582-8. 2008
- Parra, J. A. et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. *Eur Respir J.* 35. 1279-85. 2010
- Velthuis, S. et al. Role of transthoracic contrast echocardiography in the clinical diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest.* 144. 1876-1882. 2013
- Yanna-Schulze, A. et al. Carotid ultrasound for pulmonary arteriovenous malformation screening. *Open Med (Wars).* 10. 285-293. 2015
- Zukotynski, K. et al. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest.* 132. 18-23. 2007

Foot notes:

*** Since most of the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Benutzerabhängige Schwankungen

Zu dem Outcome **Benutzerabhängige Schwankungen** liegen die prospektiven und retrospektiven Studien von Al-Saleh et al. 2012, Gazzaniga et al. 2008, Hamamoto et al. 2022, Hamamoto et al. 2016, Inarejos Clemente et al. 2016, Khan et al. 2020, Kroon et al. 2020, Lim et al. 2022, Nawaz et al. 2008 und Zukotynski et al. 2007 vor. Da es sich bei der Mehrheit der vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe). Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.

Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) / Contrast echocardiography (CE)

- Al Saleh et al. 2012 untersucht den Nutzen der transthorakalen Kontrastechokardiographie (TTCE) als Screening-Instrument für pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) bei Kindern mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) (n =68). Als Referenzstandard wird eine „Chest Computertomographie (Chest CT)“ eingesetzt. Die Interobserver-Übereinstimmung zwischen den Radiologen bei der Detektion von PAVMs im Thorax-CT war die Übereinstimmung zwischen den Radiologen gut ($\kappa = 0,75$; 95% CI, 0,51-0,98). Die Interobserver-Übereinstimmung zwischen den Kardiologen bei der Detektion von Rechts-Links-Shunts im TTCE war ausgezeichnet ($\kappa = 0,92$; 95% CI, 0,83-1,0).
- Gazzaniga et al. 2008 bewertet die diagnostische Genauigkeit der Kontrast-Echokardiographie (CE) im Vergleich zur CT (Goldstandard) für das Screening von PAVM bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) (n = 190). Die Interobserver-Übereinstimmung bei der CE-Einstufung betrug 94 %.
- Kroon et al. 2021 untersucht eine neuartige Quantifizierungsmethode für die Detektion von pulmonalen „Right-to-left shunts (RTL)“ mittels TTCE im Vergleich zum Referenzstandard Chest CT. Die Korrelation zwischen zwei Messungen war hoch ($R^2 = 0,99$).
- Lim et al. 2022 untersucht die Diagnostische Genauigkeit der „Transesophageal contrast echocardiography (TECE)“ zur Diagnostik von PAVM im Vergleich zum Chest CT oder pulmonaler Angiographie. Bei der Analyse der Interobserver-Variabilität waren die Pearson-Korrelationskoeffizienten größer als 1,0 ($\kappa 1,0$).
- Zukotynski et al. 2023 untersucht die diagnostische Genauigkeit von TTCE-Graden zur Detektion von PAVM bei Patienten mit HHT (n =90). Die Übereinstimmung zwischen den Beobachtern betrug 87 %. Von den 11 Fällen, bei denen es zu Unstimmigkeiten kam, lag die Abweichung in 10 Fällen (91 %) innerhalb einer Stufe.

Magnetic resonance imaging (MRI) / Magnetic resonance angiography (MRA)

- Hamamoto et al. 2022 untersucht die diagnostische Genauigkeit von „Ultra-short echo time magnetic resonance imaging (UTE MRI) zur Diagnose von PAVM bei 18 Patienten. Als Referenzstandard wird die CT herangezogen. Die Übereinstimmung zwischen den Lesern war substantiell bis nahezu perfekt (κ -Wert, 0,79 - 1,00).
- Hamamoto et al. 2016 untersucht die diagnostische Performance von „Non-contrast-enhanced magnetic resonance angiography with time-spatial labeling inversion pulse“ (time-SLIP MRA) für die initiale Diagnose sowie Follow-Up von PAVM (n = 11). Referenzstandard ist „Digital subtraction angiography“ (DSA). Bei Erstdiagnose war die Interobserver-Übereinstimmung bei der Bildqualität mit einem gewichteten κ -Wert von 0,85 perfekt. Beide Beobachter waren in der Lage, die PAVMs auf den time-SLIP-MRA-Bildern für Läsionen mit einer Bildqualität von ≥ 3 korrekt zu lokalisieren und zu klassifizieren. Der κ -Koeffizient lag für beide bei 1,00. In Nachuntersuchung war die Übereinstimmung zwischen den Beobachtern perfekt, mit einem gewichteten κ -Wert von 1,00.

Multidetector computed tomography

- Inarejos Clemente et al. 2016 analysiert, ob Bilder mit maximaler Intensitätsprojektion (MIP) im Vergleich zu konventionellen axialen Schnitten die Erkennung und Abgrenzung der anatomischen Beschaffenheit von arteriovenösen Malformationen (pAVM) bei Kindern mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) verbessern. Die Interobserver Übereinstimmung lag für die Detektion von pAVM bei $\kappa = 0,67$ (0,40-0,93) für konventionelle Methoden sowie bei $\kappa = 0,48$ (0,19-0,76) für MIPS ($p = 0,0536$).
 - Nawaz et al. 2008 vergleicht „Digital subtraction pulmonary arteriography (PA)“ mit „16 –multidetector row computed tomography (CT)“ bei der Diagnostik von PAVM bei Patienten mit HHT (n=18). Es zeigte sich kein statistischer Nachweis einer Übereinstimmung zwischen den MDCT-Lesern für die Analyse der gesamten Lunge, erkennbar an einem negativen κ -Wert ($\kappa = -0,14$, $P = 0,863$; Kendall-Konkordanzkoeffizient 0,29, $P = 0,67$). Hingegen zeigte sich eine erhebliche Übereinstimmung zwischen den PA-Lesern für die Analyse der gesamten Lunge durch einen hohen κ -Wert ($\kappa = 0,83$, $P = 0,0001$; Kendall-Konkordanzkoeffizient 0,89, $P = 0,0001$).
- Die identifizierten Studien zur Diagnostischen Genauigkeit weisen ein unklares oder zum Teil auch hohes Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
 - In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Benutzerabhängige Schwankungen als MODERAT (MODERATE) $\oplus\oplus\oplus\ominus$.

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Benutzerabhängige Schwankungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Al Saleh et al., 2012	Retro-spective study (Jan 2002 – June 2010)	Not serious	n = 68 children (mean age 9.5 ± 4.2 years) with positive family history of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or present clinical manifestations of HHT, baseline screening using transthoracic contrast echocardiography (TTCE) and chest CT within the same year.	Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) TTCE: 10 mL of saline and 5 mL of CO ₂ , the solution was agitated and rapidly injected into an intravenous line in the forearm, and images were obtained in an apical 4-chamber view until contrast appeared in the right atrium. Each patient received 2 or 3 injections, with the total amount injected ranging from 2 to 10 mL, depending on such factors as acoustic windows and the peripheral line insertion site.	Chest CT CT: Helically acquired chest CT examinations using different scanners	Inter-observer agreement	Interobserver agreement between the radiologists For detecting PAVMs on chest CT was good ($\kappa = 0.75$; 95% CI, 0.51-0.98). Interobserver agreement between the cardiologists for detecting right-to-left shunts on TTCE was excellent ($\kappa = 0.92$; 95% CI, 0.83-1.0).
Gazzaniga et al., 2008	Blinded pro-spective study (May 2003 – Dec 2006)	Not serious	n = 190 consecutive subjects (87 males, mean age 41, range 5–73) underwent screening for PAVMs, all conducted in the same day	Clinical evaluation + pulse oximetry + standard echocardiography (CE) pulse oximetry: breathing room air, in both supine and upright positions, after 2 min of quiet breathing CE: second harmonic imaging and chest multirow, supine position with manual injection of 10 mL of agitated saline, apical four-chamber view	CT CT: without contrast medium, single breath-holding technique with a slice thickness of 1 mm, both sagittal and coronal reformats were used.	Inter-observer agreement	Interobserver agreement regarding CE grading was 94%.

Hamamoto et al., 2022	Retro-spective cohort study (Juli 2016 – Dezember 2020)	Not serious	n = 18 patients with 46 lesions who were diagnosed with PAVM by thin-section CT and underwent transcatheter embolization, definite diagnosis by DSA performed for endovascular treatment.	Ultra-short echo time MRI (UTE MRI): a respiratory-gated 3-dimensional radial UTE pulse sequence was acquired in the coronal plane (images were reformatted to the axial plane), and respiratory triggering was applied at the beginning of expiration, acquisition time was dependent on the respiratory rate of the subject (~ 7 min average, less than 10 min in every case).	UTE MRI vs. CT	Inter-reader agreement	The inter-reader agreement was substantial to almost perfect (κ value, 0.79 – 1.00) For feeding artery diameter ≥ 3 mm and ≥ 1.55 mm: $\kappa = 0.92$, $\kappa = 1.00$, $\kappa = 1.00$.
Hamamoto et al., 2016	Pro-spective study Oct 2012 – Dec 2014	Not serious	n = 11 patients who were scheduled to undergo endovascular treatment of PAVMs, n = 5 diagnosed with HHT, age 22-81 years, 9 women, total of 38 lesions (35 untreated and 3 treated) were analyzed, n = 8 patients were available for follow-up.	time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP) MRI time-SLIP MRI: 3D FASE scan, respiratory triggering was conducted at the beginning of expiration, interval between time-SLIP pulse application and 3D FASE image acquisition was within one cardiac cycle, image quality was scored with a 4-point scale.	Digital subtraction angiography (DSA) DSA: with image intensifier fluoroscopy system, femoral vein approach (time-resolved contrast-enhanced MRA and contrast-enhanced CT was used in 3 cases without available DSA).	Inter-observer agreement	Initial diagnosis: The interobserver agreement for image quality was perfect, with a weighted κ value of 0.85. Both readers were able to correctly localize and classify the PAVMs on the time-SLIP MRA images for lesions with an image quality of ≥ 3 . The κ coefficient for both was 1.00. Follow-up: The interobserver agreement was perfect, with a weighted κ value of 1.00..
Inarejos Clemente et al., 2016	Retro-spective study (2000 – 2012)	Serious	n = 39 children (age, 0–18 years) with proven HHT	multidetector computed tomography (MDCT) MDCT: 3-plane, conventional 2.5-mm-thick slices, 10-mm-thick maximum intensity	Conventional axial slices (multiplanar 2.5 mm) vs. multiplanar	Inter-observer agreement	Definite pulmonary nodules: $\kappa = 0.76$ (0.46–1.0) for conventional $\kappa = 0.62$ (0.23–0.99) for MIPS $p = 0.3675$ Definite pAVM:

				projections (MIP) postprocessing reconstruction, contrast material (Iodixanol (Vispaque 320) administered via pump injection through a 22 or 24 gauge intravenous catheter placed in a peripheral vein, 1 to 2mL/s) was only used at the first scan, not in follow-up studies.	maximum intensity projection (MIPS images)		$\kappa = 0.67$ (0.40–0.93) for conventional $\kappa = 0.48$ (0.19–0.76) for MIPS $p = 0.0536$ Identification feeding artery: $\kappa = 0.84$ (0.64–1.0) for conventional $\kappa = 0.56$ (0.28–0.83) for MIPS $p = 0.0200$
Khan et al., 2020	Retro-spective study (Dec 2016 – June 2017)	Serious	n = 10 adult patients with HHT (2 men, 8 women; mean age, 58.8 years; age range, 42–81 years), asymptomatic from pulmonary AVMs	MRI of chest and abdomen with ferumoxytol Stock ferumoxytol formulation was diluted with normal saline by a factor of 4:6 and administered over 9 minutes outside the magnet bore, using an electronic injector to a total dose of 4 mg/kg of body weight.	Computer tomography (CT) CT: axial, coronal, and sagittal views with a slice thickness of 1.5 mm	Inter-observer agreement	The AC1 statistic values indicated excellent agreement.
Kroon et al., 2021	Retro-spective study (Jan 2017 – Dec 2018)	Serious	n = 437 consecutive patients [58% female, 47 years, IQR 33–60] who underwent TTCE for the detection of a pulmonary RLS; HHT was diagnosed in 326 (75%) of the patients based on clinical and/or genetic diagnosis.	TTCE for the detection of pulmonary Right-to-left shunt Change in echo density (ED) following contrast injection was measured for each patient. Current four-point grading scale (manual count) vs. novel quantification of ED of different frames by “ImageJ” Echo contrast was created by reverse flushing a solution (consisting of 8 mL 0.9% saline,	Chest CT	Inter-observer variability	The correlation between two measurements was high ($R^2 = 0.99$), the regression line approximated the line $y = x$.

				1 mL of the patient's own blood, and 1mL of air). Subsequently, the patient was positioned in a left lateral position and 5 mL of echo contrast was injected into a peripheral vein (preferably the right antecubital vein). Novel method to quantify the ED of different frames with processing program "ImageJ" (left ventricle, LV): absolute change in ED = ED of the frame with the maximum echo contrast – averaged baseline Measurements; converted to a corrected change in percentage. Correcting for maximum contrast availability: we quantified the maximum contrast in the right ventricle (RV) and corrected the maximum LV contrast to the maximum contrast in the RV.			
Lim et al., 2022	Retro-spective study (Dec 2000 – March 2018)	Not serious	n = 182 non-HHT patients with symptoms suggestive of RLS; divided into two groups: 18 patients with PAVMs and 164 without PAVMs.	Transesophageal contrast echocardiography (TECE) with agitated saline TECE: two-dimensional and Doppler echocardiographic, 8–9 ml of normal saline agitated with 0.5 ml of air and a small amount of blood. In the first study, the agitated saline contrast test was performed during rest in the bicaval view (110 view). The	Chest CT or pulmonary angiography CT: Contrast-enhanced chest CT images with 1-mm reconstructions in the axial and 2-mm reconstructions in	Inter-observer variability	In the interobserver variability analysis, the Pearson correlation coefficients were greater than 1.0 (κ 1.0).

				second test was performed with the Valsalva maneuver or coughing in the bicaval view or a 45° view. Then, the saline contrast test was performed without the Valsalva maneuver in the right and left pulmonary vein select view. TECE classification of shunt size was based on the grading system for patent foramen ovale, which was modified slightly to facilitate the evaluation of shunt size.	the coronal planes.		
Nawaz et al., 2008	Retro-spective study (Aug 2002 – May 2005)	Serious	n = 18 patients (five men, mean age 47.6 years (range, 26–78 y). total of n = 42 PAVMs, mean of 2.3 PAVMs per patient (range, 0 – 6)	Digital subtraction pulmonary arteriography (PA) + multidetector CT (MDCT) PA: bilateral selective PA in anteroposterior and ipsilateral 40° oblique projections; full strength nonionic contrast material (Omnipaque 350) was injected at a rate of 25 mL/sec for 1 second in the main left or right pulmonary artery. Median and mean intervals between MDCT and PA examinations were 40.5 days and 90.3 days, respectively (range, 0–756 d) MDCT: supine position and at full inspiration, 100 mL of low osmolar nonionic iodinated contrast material (Omnipaque	Whole lung analysis	Inter-observer agreement for whole lung analysis Inter-observer agreement for lobar analysis	No statistical evidence of agreement among the MDCT readers for whole lung analysis shown by a negative κ value ($\kappa = -.14$, $P = .863$; Kendall coefficient of concordance, 0.29, $P = .67$). Substantial agreement among the PA readers for whole lung analysis shown by a high κ value ($\kappa = 0.83$, $P = .0001$; Kendall coefficient of concordance, 0.89, $P = .0001$) Statistical evidence of agreement among MDCT readers for lobar analysis ranged from poor agreement to substantial agreement depending on the lobe analyzed (κ: 0.06 ($P = .323$) for left upper lobe, 0.73 ($P = .0001$) for left lower lobe, 0.52 ($P = .0001$) for Lingula, 0.34 ($P = .008$) for right upper lobe, 0.33 ($P = .007$) for right middle lobe, 0.57 ($P = .0001$) for right lower lobe). Statistical evidence of agreement among PA readers lobar analysis was substantial or perfect (κ: 0.63 ($P = .0001$) for left upper lobe, 1 ($P = .0001$) for left lower lobe, 0.73 ($P = .0001$) for Lingula, 0.75 ($P = .0001$) for

				350), biphasic technique at a rate of 4 mL/sec, followed by 40 mL of saline solution.			right upper lobe, 1 (P = .0001) for right middle lobe, 0.92 (P = .0001) for right lower lobe).
Zukotynski et al., 2023	Retro-spective study (June 2002 – Sep 2004)	Not serious	n = 90 patients who had positive TTCE and underwent thoracic CT (out of 155 screened patients, mean age 45 years, range 16 to 75 years, 62 % female)	TTCE TTCE: left lateral decubitus position, 10 mL of agitated saline solution (bubbles) were injected, apical four-chamber view; if the decubitus TTCE result was negative, the study was repeated in the sitting position to increase the sensitivity for detection of shunting due to lower lobe PAVMs CT: noncontrast-enhanced helical acquisitions during a single breath-hold in the supine position, slice thickness of 3.75 mm with 1.8 mm of overlap in both standard soft-tissue and lung algorithms.	TTCE vs. CT	Inter-observer agreement	In 87 of 90 patients, attending echocardiographer TTCE grade was available and was compared to TTCE grade (by C.M.C. = usual echocardiographer), with an interobserver agreement of 87%. Of the 11 cases for which there was disagreement, the disagreement was within 1 grade in 10 cases (91%).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Benutzerabhängige Schwankungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Al-Saleh, S. et al. Utility of contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformation screening in pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Pediatr. 160. 1039-43.e1. 2012
- Gazzaniga, P. et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter?. Eur J Echocardiogr. 10. 513-8. 2009
- Hamamoto, K. et al. Assessment of pulmonary arteriovenous malformation with ultra-short echo time magnetic resonance imaging. Eur J Radiol. 147. 110144. 2022
- Hamamoto, K. et al. Feasibility of Non-contrast-enhanced MR Angiography Using the Time-SLIP Technique for the Assessment of Pulmonary Arteriovenous Malformation. Magn Reson Med Sci. 15. 253-65. 2016
- Inarejos Clemente, E. J. et al. Utility of MDCT MIP Postprocessing Reconstruction Images in Children With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Comput Assist Tomogr. 40. 375-9. 2016
- Khan, S. N. et al. Comparison of Ferumoxytol-enhanced MR Angiography and CT Angiography for the Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Initial Results. Radiol Cardiothorac Imaging. 2. e190077. 2020
- Kroon, S. et al. The use of echo density to quantify pulmonary right-to-left shunt in transthoracic contrast echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 22. 1190-1196. 2021
- Lim, K. H. et al. Significance of transesophageal contrast echocardiography with the agitated saline test for diagnosing pulmonary arteriovenous malformations. Front Cardiovasc Med. 9. 975901. 2022
- Nawaz, A. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. J Vasc Interv Radiol. 19. 1582-8. 2008
- Zukotynski, K. et al. Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. Chest. 132. 18-23. 2007

Foot notes:

*** Since most of the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die prospektiven und retrospektiven Studien von Gazzaniga et al. 2008, Khan et al. 2020, Manawadu et al. 2011 und Parra et al. 2010 vor. Da es sich bei der Mehrheit der vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.

Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) / Contrast echocardiography (CE) /

- Gazzaniga et al. 2008 bewertet die diagnostische Genauigkeit der Kontrast-Echokardiographie (CE) im Vergleich zur CT (Goldstandard) für das Screening von PAVM bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT) (n = 190). Bei drei Patienten traten Komplikationen, die möglicherweise mit der CE zusammenhängen auf. Bei den Komplikationen handelt es sich um Migräne sowie distale Parästhesien, die innerhalb weniger Minuten nach Injektion auftraten. Bei allen Fällen kam es zu einer schnellen und spontanen Genesung.
- Parra et al. 2010 untersucht TTCE im Vergleich zum Thorax CT zur Detektion von PAVM bei Patienten mit HHT (n = 95). Es traten keine Nebenwirkungen bei Patienten nach Verabreichung des Kontrastmittels auf. Einzig ein 11-jähriger Junger mit PAVM berichtete von Schwindelgefühlen.

Transcranial Doppler (TCD)

- Manawadu et al. 2011 untersucht die diagnostische Genauigkeit von TCD im Vergleich zu TTCE zur Detektion von PAVM bei Patienten HHT (n=12). TTCE wies eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 25 % für den Nachweis von PAVM auf. Es traten keine unmittelbaren Komplikationen nach der Anwendung des TCD auf.

Magnetic resonance imaging (MRI)

- Khan et al. 2020 bewertet die diagnostische Genauigkeit der Ferumoxytol-verstärkten MR-Angiographie im Vergleich zur CT-Angiographie zur Erkennung von PAVM bei adulten Patienten mit HHT (n = 10). Es traten keine Nebenwirkungen nach dem MRI-Scan auf.

- Einige der inkludierten Studien weisen ein unklares oder hohes Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als MODERAT (MODERATE) ⊕⊕⊕⊖.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Gazzaniga et al., 2008	Blinded prospective study (May 2003 – Dec 2006)	Not serious	n = 190 consecutive subjects (87 males, mean age 41, range 5–73) underwent screening for PAVMs, all conducted in the same day.	Clinical evaluation + pulse oximetry + standard echocardiography (CE) + CT pulse oximetry: breathing room air, in both supine and upright positions, after 2 min of quiet breathing. CE: second harmonic imaging and chest multirow, supine position with manual injection of 10 mL of agitated saline, apical four-chamber view CT: without contrast medium, single breath-holding technique with a slice thickness of 1 mm, both sagittal and coronal reformats were used.	CE vs. CT	Adverse events	Complications possibly related to paradoxical air embolism due to CE occurred in three patients (2%) with Grade 3 shunt, in none of control group, and they were migraine (2) and distal paresthesias (1) occurring within few minutes after saline injection, with rapid and spontaneous recovery in all cases.
Khan et al., 2020	Retro-spective study (Dec 2016 – June 2017)	Serious	n = 10 adult patients with HHT (2 men, 8 women; mean age, 58.8 years; age range, 42–81 years), asymptomatic from pulmonary AVMs	MRI of chest and abdomen with ferumoxylol Stock ferumoxylol formulation was diluted with normal saline by a factor of 4:6 and administered over 9 minutes outside the magnet bore, using an electronic injector to a total	Computer tomography (CT) CT: axial, coronal, and sagittal views with a slice	Adverse events	No adverse events were found with the use of ferumoxylol during or immediately after the MRI scan (30-minute observation period) or following the MRI scan by retrospective chart review until the time of manuscript preparation.

				dose of 4 mg/kg of body weight.	thickness of 1.5 mm		
Manawadu et al., 2011	Pro-spective study	Serious	n = 12 patients (7 male, 5 female; median age, 42 years) with definite (n = 10) or possible HHT (n = 2), n = 4 with PAVMs on previous chest CT studies.	contrast transcranial Doppler (TCDc) TCDc: supine at 45 degrees, agitated saline (0.5 mL of air plus 0.5 mL of blood plus 9.0 mL of normal saline) was injected through the antecubital vein. A Valsalva maneuver was performed if no micro-embolic signals (MES) were initially detected.	transthoracic echocardiography (TTCE)	Adverse events	There were no immediate complications with use of TCDc and all 12 patients found the TCD head frame tolerable. At 90 days, no new embolic adverse events had occurred.
Parra et al., 2010	Pro-spective study (June 2003 – June 2008)	Not serious	n = 95 patients and their relatives (50.5% female; mean age 46 yrs) with HHT, 20 had PAVMs according to CT.	Transthoracic contrast echocardiography (TTCE) + thoracic CT (+ genetic test) TTCE: left lateral decubitus position, in the first studies agitated saline solution was used (9 mL of saline solution mixed with 0.5 mL of air and 0.5 mL of blood) without Valsalva maneuver, and in the rest with Valsalva maneuver, 10 mL agitated fluid gelatine, without mixed air.	Thoracic CT as reference standard CT: abdominal CT, then thoracic CT with nonionic contrast agent (300 mg of iodine per mL with a rate of 3 mL/s and a maximum dose of 2 mL/kg), section thickness of 3 mm and reconstruction thickness of	Adverse events	No significant adverse effects were observed in the patients related to the administration of the contrast agent, except for an 11-yr-old male with a PAVM who reported dizziness after the administration of the agitated fluid gelatine (grade 4 TTCE).

					1.5 mm, axial, multiplanar, maximum intensity projection In children, no abdominal CT was performed, and no contrast agent was used.		

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Gazzaniga, P. et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter?. Eur J Echocardiogr. 10. 513-8. 2009
- Khan, S. N. et al. Comparison of Ferumoxytol-enhanced MR Angiography and CT Angiography for the Detection of Pulmonary Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Initial Results. Radiol Cardiothorac Imaging. 2. e190077. 2020
- Manawadu, D. et al. Screening for right-to-left shunts with contrast transcranial Doppler in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Stroke. 42. 1473-4. 2011
- Parra, J. A. et al. Graded contrast echocardiography in pulmonary arteriovenous malformations. Eur Respir J. 35. 1279-85. 2010

Foot notes:

* Since most of the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since some of the included studies have an unclear or a high risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

PICO 9 Diagnostik

Population: Patienten mit Verdacht auf VAL-Malformationen
Intervention: Clinical examination AND - Ultrasonography - Magnetic resonance imaging - genetic analysis - x-ray Tomography - Computer x-ray tomography - angiography - phlebography - lymphography - scintigraphy
Comparison: Einfache Diagnostik Stufendiagnostik Kein Vergleich Head to head Vergleich der verschiedenen Optionen
Outcome: 1) Genauigkeit der Diagnosestellung 2) Strahlenbelastung? 3) Benutzerabhängige Schwankungen? 4) Nebenwirkungen

Zusammenfassende Studienbewertung nach GRADE

Die Bewertung bezieht sich auf alle Studien zu einer Fragestellung (PICO-Frage) und wird Endpunkt-bezogen vorgenommen.

Im Rahmen der systematischen Suche zu der Fragestellung **Diagnostik** wurden 15 Studien (ohne pulmonale Malformationen) identifiziert.

Eine Übersicht über die Studien dieser PICO sind Tabelle 1 zu entnehmen. Die Outcome-spezifische Auswertung erfolgt daran folgend entsprechend der Methodik der GRADE-Arbeitsgruppe. Die Diagnostik von pulmonalen Malformationen wird in einem separaten Dokument ausgewertet.

Tabelle 1: Übersicht der Studien und der adressierten Outcomes

Autor	Studientyp	Population	Intervention	Untersuchte Outcomes			
				1	2	3	4
Chen et al. 2021	Single-centre retrospective study	Uterine AVM (n = 79)	Flow-void diameters on Magnetic resonance imaging (MRI) with Digital subtraction angiography (DSA) as reference standard	x		x	x
Dong et al. 2022	Retrospective study	Vascular malformations, n = 178 (41 fibro-adipose vascular anomaly and 137 common vascular malformation cases)	Radiomics-based machine learning model to differentiate fibro-adipose vascular anomaly from common venous malformations				
Guo et al. 2019	Retrospective study	Abernethy malformation (n = 14)	Multi-slice computed tomography (MSCT) with DSA as reference standard	x	x	x	
Kalin-Hajdu et al. 2018	Case-control study	Patients with non-thrombosed distensible venous malformations of the orbit and patients with other histologically-proven orbital tumors (n = 67)	Apparent diffusion coefficient (ADC) threshold measured via Magnetic resonance imaging (MRI) + Diffusion weight imaging (DWI)	x			
Kim et al. 2014	Retrospective study	Congenital Vascular Malformations (n = 137)	Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS)	x		x	
Kim et al. 2009	Retrospective study	Congenital Vascular Malformations (n = 134)	Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS) and Lymphoscintigraphy	x			
Kramer et al. 2012	Retrospective study	Peripheral high-flow vascular malformations (n = 12)	Time-resolved (TR) contrast-enhanced MR angiography (MRA)	x		x	
Li et al. 2015	Prospective study	Vascular anomalies with affluent blood flow in the head and neck of infants and children (n = 20)	High-pitch spiral CT	x	x	x	x

Lidsky et al. 2012	Retrospective study	Vascular malformations (n = 122)	Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (dceMRI)	x			
Mostardi et al. 2012	Retrospective study	Peripheral Vascular Malformations (n = 12)	3D time-resolved CE-MRA	x			
Qi et al. 2013	Prospective study	Klippel-Trenaunay syndrome (n = 59)	Colour Doppler sonography compared to phlebography	x			
Razek et al. 2019	Retrospective study	Venous malformations (n = 55)	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging	x			
Razek et al. 2013	Prospective study	Arteriovenous malformations of head and neck (n = 19)	Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography	x		x	
Sangwan et al. 2022	Cross-sectional study	soft-tissue vascular anomalies (n = 93)	CEUS in comparison to Doppler-ultrasound	x			x
Scardapane et al. 2011	Prospective study	Hepatic Arteriovenous Malformations in Patients with HHT (n = 52)	Dynamic 4D MR angiography versus multislice CT angiography	x			

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Genauigkeit der Diagnosestellung

Zu dem Outcome **Genauigkeit der Diagnosestellung** liegen die prospektiven und retrospektiven Studien von Chen et al. 2021, Dong et al. 2022, Guo et al. 2019, Kalin-Hajdu et al. 2018, Kim et al. 2014, Kim et al. 2009, Kramer et al. 2011, Li et al. 2015, Lidsky et al. 2012, Mostardi et al. 2012, Qi et al. 2013, Razek et al. 2019, Razek et al. 2013, Sangwan et al. 2023 sowie Scardapane et al. 2011 vor. Da es sich bei der Mehrheit der vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 2* entnommen werden.

Magnetic resonance imaging (MRI)

- Chen et al. 2021 (Retrospektive Studie) untersucht 79 Patienten mit schwangerschaftsassozierten Erkrankungen mit und ohne arteriovenöse Malformationen (AVM) des Uterus. Die Autoren führen mittels MRI eine Messung des myometrischen und parametrischen „Flow void diameter (fv-D)“ durch und vergleichen diese zwischen Patienten mit und ohne uterine AVM. Referenzstandard ist die digitale Substraktionsangiographie. Es zeigte sich im MRI, dass der fv-D im Myometrium und Parametrium bei Patienten mit uterinen AVM signifikant größer war im Vergleich zu Patienten ohne uterine AVM (Myometrium Uterine AVM 2.66 ± 1.65 mm vs. Kontrolle, 1.41 ± 1.27 mm, $P < 0.0001$, Parametrium Uterine AVM, 5.02 ± 2.00 mm vs. Kontrolle, 2.31 ± 1.66 mm, $P < 0.0001$). Der fv-D erreichte eine zuverlässige diagnostische Genauigkeit im Myometrium (Sensitivität 80.6%, Spezifität 60.5%, Negative predictive value 78.8%, positive predictive value 63%, cut-off: > 1.33 mm) und Parametrium (Sensitivität 97.2%, Spezifität 67.4%, negative predictive value 96.7%, positive predictive value 71.4%, cut-off > 2.6 mm).
- Dong et al. 2022 (Retrospektive Studie) berichtet über die Konstruktion eines auf Radiomik basierenden maschinellen Lernmodells für MRI, um Radiologen bei der Abgrenzung von fibro-adipösen vaskulären Malformationen von gewöhnlichen venösen Malformationen zu unterstützen und vergleicht verschiedene Modelle. Es werden insgesamt 178 Patienten eingeschlossen. Hierbei zeigte das „Multi Sequence Model“ (basierend auf axial T1-W, axial FS T2-W and coronal FS T2-W) die beste Performance mit einer Sensitivität von $94\% \pm 12.4$ und Spezifität von $89\% \pm 9.0$.
- Kalin-Hajdu et al. 2018 (Fall-Kontroll-Studie, 9 Fälle, 58 Kontrollen) vergleicht die diffusionsgewichteten Bildgebungseigenschaften von nicht thrombosierte venösen Malformationen der Orbita mit denen anderer histologisch gesicherter Orbita-Tumoren. Das Ziel der Studie war es, festzustellen, ob ein „Apparent diffusion coefficient (ADC)“ Schwellenwert existiert der sowohl sensitiv als auch spezifisch für die genaue Vorhersage von nicht-thrombosierte orbitalen venösen Malformationen ist. Hierfür wurde MRI als auch „Diffusion weight imaging (DWI)“ eingesetzt. Die Autoren

fanden einen ADC-Schwellenwert von $2,10 \times 10^{-3}$ sec als 100% sensitiv und 100% spezifisch für die Diagnostik von nicht- thrombosierte orbitalen venösen Malformationen.

- Lidsky et al. 2012 (Retrospektive Studie) untersucht an 122 Patienten mit vaskulären Malformationen die dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (dceMRI) zur Unterscheidung von High-flow und Low-flow Malformationen. Als Referenzstandard wird Angiografie, Computertomographie oder Ultraschall angewendet. Die dceMRI konnte den Läsionsfluss bei 109 von 122 (89,3%) Patienten definitiv charakterisieren. In 68 Fällen wurden die dceMRI-Diagnosen durch einen Referenzstandard validiert. Die Sensitivität und Spezifität der dceMRI für die Diagnose von High-Flow-Läsionen in diesen 68 Fällen betrug 78,6% bzw. 85,2%. Der positive prädiktive Wert lag bei 57,9% und der negative prädiktive Wert bei 93,9% für mit dceMRI diagnostizierte High-Flow-Läsionen. Unter denselben Annahmen war die dceMRI bei der Diagnose von Low-Flow-Läsionen zu 85,2% sensitiv und zu 78,6% spezifisch, mit einem positiven prädiktiven Wert von 93,9% und einem negativen prädiktiven Wert von 57,9%.
- Razek et al. 2019 (Retrospektive Studie) untersucht den Einsatz von diffusionsgewichteter MRI zur Diagnostik venöser Malformationen (VM) mit lokalisierter intravaskulärer Koagulopathie (LIC). Insgesamt werden 55 Patienten untersucht. Die Verwendung eines Diffusionskoeffizienten von $1,45 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Unterscheidung von VMs ohne LIC von VMs mit LIC ergab eine Genauigkeit von 83,6%, eine Sensitivität von 84,6%, eine Spezifität von 82,8 %, einen positiven prädiktiven Wert von 81,5 %, einen negativen prädiktiven Wert von 85,6%.

Magnetic resonance angiography (MRA)

- Kramer et al. 2011 (Retrospektive Studie) untersucht an 12 Patienten die diagnostische Leistung der „Time resolved MR angiography (TR-MRA)“ in Kombination mit paralleler Bildgebung und Kontrastmittelgabe zur Beurteilung von peripheren high-flow vaskulären Malformationen. Als Referenzstandard wird bei 9 der 12 Patienten die Katheter Angiografie (DSA) angeführt. Die High-Flow-Komponente einer vaskulären Malformation wurde in 9/9 (100 %) Fällen während des interventionellen Behandlungsverfahrens durch eine invasive DSA bestätigt.
- Mostardi et al. 2012 (Retrospektive Studie) untersucht die Performance einer 3D time-resolved contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA) im Vergleich zum Referenzstandard DSA bei 12 Patienten mit peripheren vaskulären Malformationen. In allen Fällen wurde die Charakterisierung von high-flow bzw. low-flow und Ausmaß der Läsion während der Studie bestätigt. Die Korrelation mit dem Referenzstandard war mit einem Durchschnittswert von $3,89 \pm 0,46$ ausgezeichnet.
- Razek et al. 2013 (Prospektive Studie) untersucht das Gefäßsystem von arteriovenösen Malformationen des Kopfes und Nackens mittels „Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography (MRA)“. Die Bildqualität (1-5) der TRICKS-MRA wurde von beiden Radiologen bei 17 Patienten als ausgezeichnet (Punktzahl 5), gut (Punktzahl 4) und ausreichend für die Diagnose (Punktzahl 3) beurteilt.

Multislice Computertomographie (MSCT) / Computertomographie (CT)

- Guo et al. 2019 (Retrospektive Studie) untersucht die diagnostische Genauigkeit von MSCT im Vergleich zu DSA bei 14 Kindern mit Abernethy Malformationen. Im Vergleich zur DSA und den chirurgischen Ergebnissen wurden zwei Fälle von Abernethy-Fehlbildungen des Typs II im MSCT als Abernethy-Fehlbildungen des Typs Ib fehldiagnostiziert. Die Trefferquote dieser Methode lag somit bei 85,7% (12/14).
- Scardapane et al. 2011 (Prospektive Studie) untersucht MSCT und Dynamische kontrastverstärkte 4D-Magnetresonanzangiographie (D-MRA) zur Diagnostik einer vaskulären Leberbeteiligung bei 55 Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT). Die Bildqualität wurde bei allen Untersuchungen als ausreichend für die Diagnose angesehen. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Techniken bei der Bestimmung der Art des hepatischen Shunts war ausgezeichnet ($\kappa = 0,9$). Die Analyse der ROC-Kurve zeigte, dass bei Festlegung eines Grenzwertes von 6,5 mm für den Durchmesser der Leberarterie mit MSCTA das Vorhandensein einer hepatischen Gefäßbeteiligung (Shunts und/oder Teleangiektasien) mit einer Sensitivität und Spezifität von 58% bzw. 100% vorhergesagt wurde. Bei der D-MRA war ein Grenzwert von 6,7 mm für den Durchmesser der Leberarterie mit einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 100% (Fläche unter der ROC-Kurve 0,76) prädiktiv für eine hepatische Gefäßbeteiligung. Der Vergleich dieser beiden Kurven ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.
- Li et al. 2015 (Prospektive Studie) untersucht die Durchführung eines High-Pitch-Spiral-CT mit individualisierten Niedrigdosis-Scanprotokollen und 3D-Reformation als alternative Bildgebungsmodalität für die Diagnose und Behandlung von vaskulären Anomalien mit starkem Blutfluss im Kopf- und Nackenbereich bei Säuglingen und Kindern mit Ultraschall als Referenzstandard. Bei 7 Patienten (7/15, 46,67%) mit 7 Läsionen wurde ein Hämangiom diagnostiziert. Von den sieben Patienten wurden fünf Patienten (71,43 %) durch eine klinische Diagnose und zwei Patienten (28,57%) durch eine pathologische Diagnose bestätigt. Bei 6 Patienten (6/15, 40%) mit 10 Läsionen wurden VMs diagnostiziert. Von den sechs Patienten wurden fünf Patienten (83,33 %) durch die klinische Diagnose und ein Patient (16,67 %) durch eine pathologische Untersuchung bestätigt. Bei 2 Patienten (2/15, 13,33 %) mit 3 Läsionen wurde eine AVM diagnostiziert. Beide Patienten (2/2, 100%) wurden durch eine pathologische Diagnose bestätigt.

Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS)

- Kim et al. 2014 (Retrospektive Studie) untersucht bei 137 Patienten den Einsatz von WBBPS zur Diagnostik von kongenitalen vaskulären Malformationen. Die finale Diagnose wurde durch MRI, Angiographie oder Doppler-Ultraschall bestätigt. Die WBBPS hatte eine hohe Sensitivität von 96,8 % (120/124) für die Diagnose von vaskulären Malformationen. Die 4 Patienten mit VMs, die mittels WBBPS als negativ befunden wurden, hatten sehr kleine vaskuläre Läsionen. Bei keinem der 13 Patienten mit lymphatischen Malformationen wurde mit der WBBPS eine abnormale Blutpoolaufnahme festgestellt, was eine 100%ige Spezifität für die Diagnose von VMs ergab. Daher hatte die WBBPS eine Genauigkeit von 97,1 %.

- Kim et al. 2009 (Retrospektive Studie) untersucht die Kombination von WBBPS und Lymphscintigraphie (LS) für die Detektion von kongenitalen vaskulären Malformationen. Die finale Diagnose wurde durch physische Untersuchungen, MRI, Angiografie, Duplex Ultraschall oder Biopsie bestätigt. Die Sensitivität der Kombination von WBBPS und LS zur Charakterisierung von kongenitalen vaskulären Malformationen betrug 85,7% (12/14) für arteriovenöse Malformationen, 96,6% (28/29) für venolymphatische Malformationen, 95,0% (19/20) für lymphatische Malformationen und 88,7% (63/71) für venöse Malformationen. Die Spezifität der kombinierten WBBPS und LS zur Charakterisierung von kongenitalen vaskulären Malformationen betrug 100% (120/120) für arteriovenöse Malformationen, 91,4% (96/105) für venolymphatische Malformationen, 99,1% (113/114) für lymphatische Malformationen und 98,4% (62/63) für venöse Malformationen. Die Gesamtgenauigkeit von WBBPS und LS zur Klassifizierung von kongenitalen vaskulären Malformationen betrug 91,0% (122/134).

Sonography / Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)

- Qi et al. 2013 (Prospektive Studie) untersucht die Genauigkeit der Farbdopplersonographie im Vergleich zur Phlebographie bei Patienten mit Klippel-Trenaunay-Syndrom (KTS). Die Farbdopplersonographie als diagnostischer Test für KTS ergab eine Sensitivität von 95,4%, eine Spezifität von 94,6%, einen positiven prädiktiven Wert von 91,3% und einen negativen prädiktiven Wert von 97,2%. Die Gesamtgenauigkeit betrug 94,9%. Der Grad der Übereinstimmung zwischen Phlebographie und Farbdoppler-Sonographie für KTS betrug $\kappa = 0,892$.
 - Sangwan et al. 2023 (Querschnittsstudie) untersucht „Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)“ und Doppler-Ultraschall (Doppler-US) zur Detektion von vaskulären Weichgewebe Anomalien. Als Referenzstandard wird MRI, Phlebografie, DSA oder Biopsie zur Prüfung der Diagnosestellung herangezogen. Mit Doppler-US wurden in 91/119 Fällen der Validierungskohorte Gefäßanomalien korrekt diagnostiziert, die zusätzliche CEUS-Untersuchung ermöglichte eine korrekte Diagnose in 105/119 Fällen. MRT als Referenzstandard wurde in 77 Fällen durchgeführt. Richtige Diagnose mittels CEUS betrug 89,6% (69/77) und richtige Diagnose mittels Doppler-US betrug 76,6% (59/77).
- Die identifizierten Studien zur Diagnostischen Genauigkeit weisen ein unklares oder zum Teil auch hohes Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
 - In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Genauigkeit der Diagnosestellung als MODERAT (MODERATE) $\oplus\oplus\oplus\ominus$.

Table 2: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Genauigkeit der Diagnosestellung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Chen et al., 2021	Retro-spective study	Not serious	n = 79 patients aged 19–44 years (mean age 31 years; SD 6.19) with pregnancy-related diseases (vaginal bleeding, abdominal pain and/or masses in the uterine cavity and myometrium after abortion or parturition), including n = 36 with and n = 43 without uterine AVMs confirmed by digital subtraction angiography (DSA)	Myometrial and parametrial flow void diameter measurements on Magnetic resonance imaging (MRI) On MRI, the diameter of the most prominent “flow void” (hereinafter referred to as fv-D) was measured and compared between patients with and without uterine AVMs. The diagnostic performance of fv-D was estimated with receiver operating characteristic curves.	Digital subtraction angiography (DSA) as reference standard	Probability of flow void signs on MRI Diagnostic accuracy of MRI (sensitivity, specificity, NPV, PPV)	Probabilities of a flow void sign appearing in the myometrium: uterine AVM, 97.2% vs. control, 90.7%, $P > 0.05$. Probabilities of a flow void sign appearing in the parametrium: uterine AVM, 100% vs. control, 88.4%, $P > 0.05$. The fv-D (most prominent flow void) on MRI was significantly larger in patients with uterine AVMs than in those without AVMs in the myometrium (uterine AVM, 2.66 ± 1.65 mm vs. control, 1.41 ± 1.27 mm, $P < 0.0001$) and parametrium (uterine AVM, 5.02 ± 2.00 mm vs. control, 2.31 ± 1.66 mm, $P < 0.0001$). The fv-D achieved a reliable diagnostic performance in the myometrium (sensitivity 80.6%, specificity 60.5%, negative predictive value 78.8%, positive predictive value 63%, AUC 0.727 (95% CI 0.616 – 0.822), $p < 0.0001$ cut-off: > 1.33 mm) and parametrium (sensitivity 97.2%, specificity 67.4%, negative predictive value 96.7%, positive predictive value 71.4%, AUC 0.881 (95% CI 0.789 – 0.943), $p < 0.0001$, cut-off > 2.6 mm).
Dong et al., 2022	Retro-spective study	Serious	n = 269 lesions (178 patients, 54 % female, median age 12 years, IQR 6-21 years), n = 55 fibro-adipose vascular anomaly lesions (41 patients, 59 % female, median age	Radiomics-based machine learning models for MRI to differentiate fibro-adipose vascular anomaly from common venous malformations: We extracted radiomics features from T1-weighted images and fat-saturated (FS) T2-weighted images and further selected features through least absolute shrinkage and selection operator	histopathological results	AUC, sensitivity, specificity	Among models using the LASSO strategy, the multi-sequence model (based on axial T1-W, axial FS T2-W and coronal FS T2-W) showed the best performance with AUC of $97 \% \pm 3.8$, sensitivity of $94 \% \pm 12.4$ and specificity of $89 \% \pm 9.0$. The multi-sequence model was practically better than the coronal FS T2-W model and the axial T1-W model with a probability of 0.98 and 0.97, respectively. The performance of the multi-sequence

			15 years, IQR 11-22 years) and 214 ordinary venous malformation lesions (137 patients, 53 % female, median age 9 years, IQR 4-20 years)	(LASSO) and Boruta methods. We established eight weighted logistic regression classification models based on various combinations of feature-selection strategies (LASSO or Boruta) and sequence types (single- or multi-sequence). 10 runs of repeated k-fold (k = 10) cross-validation All lesions were imaged before sclerotherapy or surgery.			model was slightly better than that of the axial FS T2-W model with probability of 0.89. When using the Boruta strategy, the multi-sequence model was also optimal with AUC of $97 \% \pm 3.7$, sensitivity of $95 \% \pm 10.5$ and specificity of $87 \% \pm 9.0$, which was practically better than the axial FS T2-W model, coronal FS T2-W model and axial T1-W model with probabilities of 0.96, 0.96 and 0.98, respectively. No practically better/equal/worse was found among models using identical sequences and different features selection strategies (i.e. LASSO or Boruta).
Guo et al., 2019	Retro-spective study	Serious	n = 14 children with Abernethy malformations (6 female, median age 8 years, range 1-14 years)	Multi-slice computed tomography (MSCT) MSCT: 16-row CT scanner or 64-slice high-definition CT scanner, slice thickness 0.625 mm or 1.25 mm, nonionic contrast agent (2ml/kg) was injected throughout the scan via a peripheral vein by a pressure injector. All patients underwent arterial and portal phase scans. Maximum intensity projection (MIP) and multiplanar reformation (MPR) were the primary methods for visualization and evaluation.	DSA (DSA was performed using a digital subtraction angiography machine (Allura Xper FD10/10, PHILIPS, the Netherlands) or (INOVA 2100, General Electric Medical Systems, France) in all patients. After the puncture of arteries and veins from inguinal region, the catheter was placed at the shunt for angiography	Accuracy	Using MSCT, we were able to show the location of the shunt between the portal vein and systemic circulation for all 14 cases. Intrahepatic lesions were found in three patients using MSCT. All patients who received DSA had their shunt identified by DSA. Hypoplastic portal veins were visualized in patients of which two were not visualized in MSCT. Compared with DSA and surgical results, two cases of type II Abernethy malformation were misdiagnosed as type Ib Abernethy malformation in MSCT. The accuracy rate of this method was 85.7% (12/14).

					and pressure gradients were recorded. MSCT findings were compared with that of DSA.		
Kalin-Hajdu et al., 2018	Retro-spective case-control study	Serious	Group #1 cases: n = 9 patients (5 females, mean age 50.1 +/- 23.9 years) with non-thrombosed orbital distensible venous malformations (DVM) (<50% of the lesion was composed of a thrombus/phlebolith) Group #2 controls: n = 58 patients (37 females, mean age 50.6 +/- 21.0) of the authors' 200 most recent orbital biopsies with histologically proven tumors (n = 27 benign, n = 6 primary malignant, n = 2 metastatic, n = 8 lymphomatous, n = 15 inflammatory)	Apparent diffusion coefficient (ADC) threshold that was both sensitive and specific for accurately predicting non-thrombosed orbital DVM measured via Magnetic resonance imaging (MRI) + Diffusion weight imaging (DWI) MRI was performed on all subjects using 1.5 or 3 Tesla scanners from Siemens Medical Systems (Erlangen, Germany) or GE Healthcare (Chicago, USA). They typically included pre-contrast axial and coronal T1-weighted, high in-plane resolution axial T2-weighted, post-contrast fat-suppressed axial and coronal T1-weighted imaging through the orbits. Standard manufacturer imaging sequences were utilized for DWI: this typically included one non-diffusion-weighted image volume (b=0 sec/mm² 108) and one or more diffusion-weighted image volumes (b=800 or 1000 sec/mm² 109, 110 depending on the scanner). For one representative DWI sequence, imaging 111 parameters included: 3 T GE Signa HDxt scanner,	Case-control design	Sensitivity and specificity of ADC threshold	The mean ADC of group #1 ($2.80 \pm 0.48 \times 10^{-3}$ mm²/sec) was significantly greater than that of group #2 ($1.18 \pm 0.39 \times 10^{-3}$ mm²/sec) (p < 0.001). The mean ADC of group #1 was also significantly greater than every histologic category within group #2. The ADC of lesions in group #1 ranged from 2.42 to 3.94×10^{-3} mm²/sec. The ADC of lesions in group #2 ranged from 0.53 to 2.08×10^{-3} mm²/sec. Therefore, a threshold ADC value of 2.10×10^{-3} sec was 100% sensitive and 100% specific for non-thrombosed orbital DVMs. The interclass correlation coefficient for repeated ADC measurements was 0.95 (95% CI 0.92 to 0.96), indicating that repeated ADC measurements of the same lesion were highly correlated.

				axial 2D spin-echo echo 112 planar imaging, TR 6000 ms, TE 119 ms, 220 mm field of view, 256 x 256 matrix, 113 2 mm slice thickness, 25 contiguous slices through the orbit, resulting in 0.9 x 0.9 114 x 2 mm voxel dimensions.			
Kim et al., 2014	Retro-spective study	Serious	n = 137 consecutive patients (mean age: 20 ± 16 years; range: 0.3 – 68 years; 74 females) with suspected congenital vascular malformations (CVM)	Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS): Whole-body anterior and posterior images were acquired with a dual-head gamma camera twenty minutes after injection of 760 MBq ^{99m} Tc-labeled red blood cells (pediatric dose: 13 MBq/kg). Twenty-eight patients with suspected LMs on initial study underwent additional radionuclide lymphoscintigraphy.	Venous malformations vs. lymphatic malformations The final diagnosis was determined by clinical assessment of clinical findings, regional MRI (n = 137), angiography (n = 92), and Doppler ultrasonography (n = 94).	Sensitivity, specificity Accuracy Sensitivity	WBBPS had a high sensitivity of 96.8 % (120/124) for the diagnosis of VMs by the presence of abnormal blood pooling lesions. The 4 patients with VMs who were found to be negative by WBBPS had very small vascular lesions. Abnormal blood pool uptake was not observed by WBBPS in any of the 13 patients with LMs, giving a 100% specificity for diagnosis of VMs. Therefore, WBBPS had an accuracy of 97.1 % for characterizing CVMs. WBBPS detected 41 additional abnormal vascular lesions not found in the initial clinical evaluation, and these were present in 16.9% (21/124) of the patients with a VM. Additional assessment techniques, such as MRI or angiography, were performed on 17 of the 41 abnormal vascular lesions (41.5%), and 14 lesions (82.4%) were proven to be VMs.
Kim et al., 2009	Retro-spective study	Serious	n = 134 patients (64 females, mean age 19.9 years, range 4 months – 57 years) with suspected CVMs in the extremities	Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS) + Lymphoscintigraphy (LS) WBBPS: dual head gamma camera, labeling of erythrocytes was performed using the modified in vitro RBC labeling method with 740-1100 MBq of ^{99m} Tc, imaging was performed at least 10 minutes after injection Lymphoscintigraphy: same dual head gamma camera, anterior and posterior	Final diagnosis of CVM was determined by physical examination, MRI, angiography, duplex US or biopsy results.	Sensitivity Specificity	The sensitivity of combined WBBPS and LS for characterizing CVMs was 85.7 % (12/14) for AVMs, 96.6 % (28/29) for VLMs, 95.0 % (19/20) for LMs, and 88.7 % (63/71) for VMs. The specificity of combined WBBPS and LS for characterizing CVMs was 100 % (120/120) for AVMs, 91.4 % (96/105) for VLMs, 99.1 % (113/114) for LMs, and 98.4 % (62/63) for VMs. Incorrect characterization resulted from findings of LS in 11 patients and both LS and WBBPS in 1 patient.

				images of both extremities were acquired 2 hours after injecting 148 MBq (37MBq in each of 4 injection sites) ^{99m} Tc tin colloid filtered through a 200 m syringe filter (n = 104) or ^{99m} Tc antimony sulfur colloid (n = 30) was injected subcutaneously into the interdigital spaces of both hands or both feet. Hand-grip exercise or walking exercise was performed for 45 min immediately following injection.		Accuracy Sensitivity	The overall accuracy of WBBPS and LS for classification of CVMs was 91.0 % (122/134). In addition, in 5 patients (3.7 %) with VMs, WBBPS revealed additional clinically unsuspected VM lesions, which were verified by additional imaging methods.
Kramer et al., 2011	Retro-spective study	Serious	n = 12 consecutive patients (7 female, 5 male, mean age 24.7 ± 11.1 years) with known or suspected high-flow vascular malformations	Time-resolved MR angiography (3D TR-MRA) combined with parallel imaging and low contrast dose (0.05–0.1 mmol/kg of 1.0 M gadobutrol at 1.0 ml/s, followed by a 30 ml saline flush) MR imaging: Examinations were performed on a 1.5 T MR system (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany. For morphological imaging, all scans consisted of axial and/or coronal conventional turbo spin-echo T1 and short tau inversion recovery (STIR) imaging as well as fat-suppressed T2 weighted images. TR-MRA was acquired in the coronal plane using a 3D fast gradient-recalled echo (GRE) sequence which incorporates generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) and echo sharing schemes with interleaved stochastic trajectories (TWIST).	9/12 had correlative imaging including catheter angiography within 2–212 days (mean 70 ± 62 days) after MR examination	Categorization of lesion Image quality, identification of feeding arteries and venous drainage patterns	Based on TR-MRA (feeding artery, venous drainage) as well as morphological and/or functional criteria (e.g. flow voids) all lesions were categorized as high-flow VMs. Based on hemodynamic features VM were classified as predominantly arterial malformations in 5 cases (42%), or arteriovenous malformations in the remaining 7 cases (58%). The high-flow component of a VM was confirmed by invasive DSA in 9/9 (100%) cases during the interventional treatment procedure. Overall image quality (1-5) was rated as 4.4 ± 0.4 by reader 1, and 4.2 ± 0.4 by reader 2, respectively. Feeding arteries could be identified in 8/12 (67%) patients, venous drainage patterns could be observed in 12/12 (100%) patients.

				A dose of 0.05–0.1 mmol/kg of 1.0 M gadobutrol (Gadovist, Bayer HealthCare, Germany) was injected at 1.0 ml/s, followed by a 30 ml saline flush administered at the same rate using an electronic power injector.			
Li et al., 2015	Pro-spective study	Not serious	n = 15 patients (10 females, median age 11 months, range 2 months – 7 years) with suspected VAs in the head and neck	High-pitch spiral CT using individualized low-dose scan protocols and 3D reformation CT examinations were performed using a high-pitch spiral CT scanner (SOMATOM® Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) within 3 days after ultrasound. Using a dual-head power injector (Stellant®; Medrad®, Indianola, PA), a total of 1.5 ml kg21 of CM (iohexol, 350 mg/ml) pre-heated to a temperature of 37 °C was injected, followed by 1.0 ml kg21 of normal saline, through peripheral veins in the elbow or the back of the hand. The total injection time was fixed as 25 s. Bolus tracking was used to synchronize CM injection and scanning. The trigger vessel was the common carotid artery, and the arterial phase was started 4 s after the trigger threshold (120 HU) was attained. Venous phase with a scan delay of 30–40 s was acquired only if the lesions showed no obvious enhancement during the arterial phase.	Clinical diagnosis (ultrasound) with /without pathological results as the reference standard.	Image quality Diagnosis of hemangiomas Diagnosis of VMs Diagnosis of AVMs	Diagnostic CT images were obtained in all patients. The mean image quality score (1-5) was 4.13 ± 0.74, distributed as Score 3 (3/15 patients, 20%), Score 4 (7/15 patients, 46.67%) and Score 5 (5/15 patients, 33.33%). 7 patients (7/15, 46.67%) with 7 lesions were diagnosed with haemangiomas. Of seven patients, five patients (71.43%) were confirmed by clinical diagnosis and two patients (28.57%) were confirmed pathologically. 6 patients (6/15, 40%) with 10 lesions were diagnosed with VMs. Of six patients, five patients (83.33%) were confirmed by clinical diagnosis and one patient (16.67%) was confirmed pathologically. 2 patients (2/15, 13.33%) with 3 lesions were diagnosed with AVMs. Both patients (2/2, 100%) were confirmed by pathological diagnosis.
Lidsky et al., 2012	Retro-spective study	Serious	n = 122 patients (aged <1 to 70 years, mean age	dceMRI (dynamic contrast-enhanced MRI)	Gold standard: angiography,	Accuracy	The dceMRI was able to definitively characterize the lesion flow in 109 of 122 (89.3%) studies performed.

			26-5 years), 70 females (57.4%), 71.3% white, 13.9% African American and 5.5% Hispanic, average onset of symptoms at age 9.3 years	MRI: Imaging was principally performed on 1.5T scanners (78.7% on 1.5T scanners; 21.3% on 3T scanners; Avanto [Siemens Medical Systems, Malvern, Pa] or Signa hdx [General Electric Healthcare, Piscataway, NJ]). Multiplanar T1-weighted spin echo and T2-weighted fast spin echo or fast short-tau inversion recovery (STIR) images were initially obtained. Slice thickness, spatial resolution, matrix, and coil selection were dependent on the area to be imaged and the scanner used. A power injector was used to administer 5 to 20 mL (gadolinium-diethylenetriamine-pentaacetate or gadolinium benzyloxypropionictetraacetate) of contrast intravenously. Image acquisition extended from the arterial to the late venous phase using time-resolved imaging of contrast kinetics (General Electric), time-resolved echo-shared angiographic technique (Siemens), or time-resolved angiography with stochastic trajectories (Siemens) dynamic sequences. Effective image temporal resolution was 3 to 8 seconds. Finally, postcontrast T1-weighted spin echo images were acquired.	CT, US imaging, or findings during therapeutic procedures.	Sensitivity, Specificity PPV, NPV	In 68 cases, dceMRI diagnoses were validated by secondary imaging modalities (15 lesions) or more commonly at the time of intervention (53 lesions), serving as the gold standard for comparison, which is the basis of further discussion and conclusions. The sensitivity and specificity of dceMRI for diagnosing high-flow lesions in these 68 cases was 78.6% and 85.2%, respectively. The positive predictive value was 57.9% and the negative predictive value was 93.9% for high-flow lesions diagnosed by dceMRI. Using the same assumptions, dceMRI was 85.2% sensitive and 78.6% specific for diagnosing low-flow lesions, with a positive predictive value and negative predictive value of 93.9% and 57.9%, respectively.
Mostardi et al., 2012	Retro-spective study	Serious	n = 12 patients (8 female; average age, 33 years, range 14-56 years) with peripheral vascular malformations	3D time-resolved CE-MRA technique, Cartesian Acquisition with Projection-Reconstruction-like sampling (CAPR)	CE-MRA, CAPR vs. angiography	Characterization of lesion flow Image quality	In all cases, the characterization of high versus low flow and extent was corroborated during the subsequent interventional study. Scoring: 1 generally indicates nondiagnostic and 4 indicates excellent (mean $\pm$ SD). Identification of feeding vessel(s): 3.55 ± 0.67

				CE-MRA: All studies were performed on a 3 Tesla (T) scanner (Signa GE, v20.0/22.0, Waukesha, WI). Bilaterally (except one), coronal orientation for the forearms, hands, and thighs and in the sagittal plane for the feet. The patient was positioned prone, with arms extended above the head, for imaging of the upper extremity and supine for imaging of the lower extremity. Contrast-enhanced CAPR: gadolinium-based contrast agent Multihance or Ablavar, 0.1–0.2 mmol/kg or 0.03–0.06 mmol/kg, respectively, at 3 mL/s followed by 20 mL saline at 3 mL/s, contrast-free reference frames for subtraction, scan was continued for 3–4 min to acquire 36 frames postinjection. After the CAPR time-resolved scan, postcontrast single phase imaging was performed using either a single phase CAPR acquisition or a standard clinical 3D T1-weighted spoiled gradient echo sequence with fat suppression. The images were viewed as maximum intensity projections (MIPs) in the acquisition plane and as source images reformatted into arbitrary viewing planes. Additionally, 3D rotational MIPs and time-of-arrival (TOA) maps (30) were generated.		Correlation with treatment images	Identification of filling nidus: 3.41 ± 0.80 Characterization of venous outflow: 3.68 ± 0.57 Identification of normal venous structures: 3.67 ± 0.56 Demonstration of malformation extent: 3.83 ± 0.64 Identification of tissue involvement: 3.91 ± 0.29 Vessel sharpness: 3.71 ± 0.46 Presence of artifact: 3.25 ± 0.53 Quality for diagnosis and treatment planning: 3.58 ± 0.58 The correlation with treatment DSA imaging (Category 10) was also excellent with an average score of 3.89 ± 0.46.
Qi et al., 2013	Pro-spective study (Sep 2004 –	Not serious	n = 59 consecutive patients with clinically suspected Klippel-Trenaunay syndrome (KTS),	Doppler sonography + phlebography The length of the lower limb and the colour of the skin of the lower limb were first examined, and then the vein system of the low extremity was examined with	Phlebography Phlebography was performed by	Sensitivity Specificity PPV NPV	All patients with a negative diagnosis using colour Doppler sonography had negative findings on phlebography except one patient of lymphoedema, for whom colour Doppler sonography did not display the deep vein clearly, because the sound beam could

	May 2012)		57.6% female, mean age 28.3 years (range 2.5-47 years)	particular attention to the lateral vein (or sciatic vein) and its drainage path. A standing position was adopted for the examination of the superficial vein; and the deep veins were examined in the supine, decubitus, and sitting positions without the use of tourniquets. The drainage paths of the superficial veins were recorded, i.e., draining into the femoral vein, iliac vein, or great saphenous vein. The diameter of the deep veins were also recorded, especially the popliteal and femoral vein. Regurgitation of the valves of the deep veins was evaluated according to the reflux time of the Valsalva manoeuvre.	cannulating a dorsal pedal vein with a 21 G needle and rapidly injecting 50-100 ml (300 mg iodine /ml) of iodinated contrast medium (Iohexol) with the patient supine and the table tipped 30° feet downward. A tourniquet was applied above the ankle. One anteroposterior and two oblique views of the deep calf and popliteal veins were obtained. Views of the femoral and iliac veins were then obtained.	Accuracy Inter-modality agreement	not penetrate the hyperplastic soft tissue, and the hypoplastic superficial femoral vein was not found, which was testified by phlebography. Two patients with positive colour Doppler sonography diagnosis were finally proved to have Klippel-Trenaunay-Weber syndrome, but not KTS. Analysis of the internal validity parameters of colour Doppler sonography as a diagnostic test for KTS showed a sensitivity of 95.4%, specificity of 94.6%, a positive predictive value of 91.3%, and a negative predictive value of 97.2%. The overall accuracy was 94.9%. The level of agreement between phlebography and colour Doppler sonography for KTS was $\kappa = 0.892$.

Razek et al., 2019	Retro-spective study	Serious	n = 55 patients (34 male, 21 female aged 14–64 years: mean 39 years), presenting with chronic pain (n = 37), cosmetic disfigurement (n = 30), and bluish discoloration (n = 25); VMs were classified according to level of D-dimer and fibrinogen levels into VMs without LIC (n = 29) and VMs with LIC (n = 26)	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting localized intravascular coagulopathy (LIC) All patients underwent T1-weighted images (TR/TE of 800/15 ms) and T2-weighted images (TR/TE of 4500/80 ms) with a section thickness of 5 mm. Diffusion-weighted MR images were obtained using a multislice spin echo single shot echo planar imaging sequence with diffusion weighted factor, factor b of 0, 500, and 1000 s/mm ² and an apparent diffusion coefficient maps were generated for all images. Enhanced T1-weighted images (TR/TE of 800/15 ms) were obtained after an intravenous bolus injection of 0.2 ml/kg of body weight of gadopentate, dimeglumine.	Laboratory test as reference: Laboratory tests included D-dimer and fibrinogen level was collected. The VMs with LIC was diagnosed when D-dimer exceeded 1000 ng/mL and/or fibrinogen was less than 200 mg/dL.	Apparent diffusion coefficient Accuracy, sensitivity, specificity, PPV, NPV, area under the curve D-dimer, fibrinogen levels Correlation between apparent diffusion coefficient and D-dimer/fibrinogen	There was significant difference in the apparent diffusion coefficient values of both groups (without LIC: 1.60 ± 0.18 (1.06–1.82), with LIC: 1.28 ± 0.18 (1.02–1.6), $P = 0.001$). When apparent diffusion coefficient of 1.45×10^{-3} mm ² /s was used to differentiate VMs without LIC from VMs with LIC revealed an accuracy of 83.6%, sensitivity of 84.6%, specificity of 82.8%, positive predictive value of 81.5%, negative predictive value of 85.6%, and an area under the curve of 0.895. There was significant difference in D-dimer and fibrinogen levels between VMs with LIC (1973 (1080–3130) ng/mL vs. 154.5 (69–190) mg/dL, $P = 0.001$) and VMs without LIC (593 (105–954) ng/mL and 347 (234–564) mg/dL, $P = 0.001$). There was significant negative correlation of the apparent diffusion coefficient value and D dimer level ($r = -0.59$, $P = 0.006$) and positive correlation of apparent diffusion coefficient value and fibrinogen level ($r = 0.73$, $P = 0.001$).
Razek et al., 2013	Pro-spective study	Serious	n = 19 consecutive patients (age range, 12–29 years; mean age 18 years; 10 males and 9 females) with AVM of head and neck	Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography (MRA) TRICKS-MRA examinations were performed on a 1.5-T MR scanner (Signa Horizon Echo Speed, GE Healthcare), equipped with 25 mT gradient and slew rate of 70 MT/s. Supine position using head and neck phased array coil. Transverse T2 weighted 2D fast spin echo acquisition (TR = 2500 ms, TE = 85	Reference standard not specified	Image quality	Image quality (1-5) of TRICKS-MRA was judged by both radiologists to be excellent (score 5), good (score 4), and adequate for diagnosis (score 3) in 17 patients. The average TRICKS-MRA image quality score as judged by reader 1 was 3.89 ± 1.15 and that as judged by reader 2 was 3.89 ± 0.10 .

				ms) of head and neck was obtained. A three-dimensional fast gradient-echo dynamic contrast-enhanced MRA sequence (3D-FLASH) was applied. Contrast medium gadopentate dimeglumine at dose of (0.1 mmol/kg) was injected at a flow rate of 3 mL/s followed by saline flush of 25 mL. The start of the acquisition was coincided with the start of intravenous contrast bolus injection.			
Sangwan et al., 2023	Cross-sectional study	Serious	Development cohort: n = 93 Validation cohort: n = 128, divided into 7 groups on the basis of final diagnosis (venous malformation, lymphatic malformation, arteriovenous malformation, fibro-adipose vascular anomaly, vascular tumor, neurogenic tumor, miscellaneous) made using composite gold standard (MRI 40 / 77 patients respectively, Biopsy 20 / 16, DSA 11 / 6, aspiration of lymph 2 / 5, phlebogram	Gray-scale US, Doppler and contrast enhanced US (CEUS) CEUS: 2.4 mL (adults) / 0.03 mL/kg (children) SonoVue (stabilized aqueous suspension of sulfur hexafluoride microbubbles), injected on the side opposite to the side of the lesion (in case of upper extremity lesion) or in the left upper limb for all other lesions, followed by 5 mL normal saline. A cine loop was recorded for 3 min from the beginning of contrast injection.	Gold standard: MRI, phlebogram, DSA or biopsy	Correct diagnosis of lesion Confidence of diagnosis	Doppler-US correctly diagnosed vascular anomalies in 91/119 cases of the validation cohort, addition of CEUS enabled a correct diagnosis in 105/119 cases. MRI was done in 77 cases and helped in making the correct diagnosis in all. Correct diagnosis using CEUS: 89.6 % (69/77), correct diagnosis using Doppler-US: 76.6 % (59/77). The proportion of cases diagnosed with very high confidence and with high to very high confidence was significantly higher with the addition of CEUS to Doppler US: CEUS 52.4 % (55/105) vs. Doppler 13.2 % (12/91) Cases diagnosed with high to very high confidence: CEUS 96.2 % (101/105) vs. Doppler 78 % (71/91) Doppler did not show any internal vascularity in 89 % of venous malformations, CEUS showed delayed enhancement in all. Septal vascularity was seen in 17 % of cases of lymphatic malformations, septal enhancement was seen on CEUs in all. AVMs and vascular tumors showed significant internal vascularity on Doppler-US as well as intense enhancement on CEUS.

			18 / 24, CT angiogram 1 / 0)				
Scardapane et al., 2011	Pro-spective study	Serious	n = 52 consecutive HHT patients (27 men, 25 women; mean age 48.8 years; range 16–79), at the time of inclusion three Curaçao diagnostic criteria were already present in 31/52 cases, only two criteria were found in 21/52 Patients, hepatic and renal function was within normal values in all patients; no concomitant liver disease was present	Multislice computed tomography (MSCT) MSCT using a 16-slice scanner (TSX-101AAquilion, Toshiba Medical System, Tochigi, Japan). Slice thickness 1 mm, Images were acquired from the hepatic dome to the lower pole of the kidneys (scan duration 6–8 s). A triphasic enhanced CT protocol (early arterial phase, late arterial phase, venous phase) was used after i.v. injection of 1.5 ml/kg of nonionic contrast medium (Ultravist 370) in the cubital vein with a power injection of 4 ml/s, followed by a 30-ml saline flush at the same flow rate. 4D dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (D-MRA) MRI: standard unenhanced liver imaging (axial T1-weighted sequence, axial single-shot fast spin-echo (SS-FSE), T2 SS and SS–FSE, T2 spectral selection attenuated inversion recovery (SPAIR), coronal balanced turbo field echo (B-TFE)), subsequently eight consecutive dynamic MRAs were obtained in a single breath-hold after i.v. injection of 0.15 mmol/kg 0.5 M gadobenate dimeglumine using a T1-weighted 3D fast-field-echo sequence (T1-FFE)	Genetic testing	Image quality Determination of shunt type Common hepatic artery diameter, portal vein diameter ROC analysis / Sensitivity, specificity	Image quality was considered adequate for diagnosis in all examinations. Concordance between the two techniques in determining the type of hepatic shunt was excellent ($\kappa = 0.9$). Namely, agreement between MSCTA and MRA was observed regarding diagnosis of pure arteriosystemic or arteriovenous (AVS) in 6/52 cases (12%), pure arterioportal (APS) in 11/52 (21%) and 6/52 (12%) with mixed AVS and APS. The mean common hepatic artery diameter was 6.75 mm [standard deviation (SD) 3.4] for D-MRA and 6.54 mm (SD 3.2) for MSCTA, with no statistically significant difference between the two techniques ($p=0.09$); similarly, mean portal vein diameter was 12.31 mm (SD 3) for D-MRA and 12.4 (SD 3.1) for MSCTA, with no statistically significant difference between the two techniques ($p=0.22$). Mean hepatic artery diameter was significantly greater in HHT patients with hepatic vascular involvement with both modalities (7.5 vs 4.5 mm for MRA, $p<0.001$; 7.7 mm vs 4.5 mm for MSCTA; $p<0.001$). ROC curve analysis demonstrated that when establishing a cutoff of 6.5 mm for the hepatic artery diameter with MSCTA, the presence of hepatic vascular involvement (shunts and/or telangiectases) was predicted with a sensitivity and specificity of 58% and 100%, respectively (area under the ROC curve 0.76); as for D-MRA, a cutoff of 6.7 mm for the hepatic artery diameter was predictive of hepatic

				MRA acquisition was followed by an axial T1-weighted high-resolution isotropic volume examination (THRIVE) sequence in the venous phase to			vascular involvement, with a sensitivity of 61% and specificity of 100% (area under the ROC curve 0.76). Comparison of these two curves showed no statistically significant difference. Similarly, the mean portal vein was significantly greater in HHT patients with APS with both techniques (14.4 mm vs. 11.4 mm for MSCTA and 14.8 mm vs. 10.9 mm for MRA, p<0.005), and higher sensitivity and specificity values for APS prediction were achieved using a cutoff of 13 mm for both MSCTA (60% and 85%, respectively; area under the ROC curve 0.71) and MRA (64% and 91%, respectively; area under the ROC curve 0.83), with no statistically significant difference between the curves.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Genauigkeit der Diagnosestellung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Chen HZ, Zhao FM, Liu LJ, Dai XH, Li XS, Ning G, Guo YK. Accuracy of flow-void diameters on MR images in diagnosing uterine arteriovenous malformations in patients with pregnancy-related diseases. Sci Rep. 2021 Oct 6;11(1):19806. doi: 10.1038/s41598-021-99209-9. PMID: 34615908; PMCID: PMC8494937.
- Dong J, Gong Y, Liu Q, Wu Y, Fu F, Han H, Li X, Dong C, Wang M. Radiomics-based machine learning approach in differentiating fibro-adipose vascular anomaly from venous malformation. Pediatr Radiol. 2023 Mar;53(3):404-414. doi: 10.1007/s00247-022-05520-6. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36271054.
- Guo C, Zhong YM, Wang Q, Hu LW, Gu XH, Shao H, Wu W, Cao JF, Qiu HS. Diagnostic accuracy of multi-slice computed tomography in children with Abernethy malformation. BMC Med Imaging. 2019 Dec 17;19(1):97. doi: 10.1186/s12880-019-0396-3. PMID: 31847826; PMCID: PMC6918646.
- Kalin-Hajdu, E. et al. Diagnosing Distensible Venous Malformations of the Orbit With Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging. Am J Ophthalmol. 189. 146-154. 2018
- Kim YH, Choi JY, Kim YW, Kim DI, Do YS, Choe YS, Lee KH, Kim BT. Diagnosis and whole body screening using blood pool scintigraphy for evaluating congenital vascular malformations. Ann Vasc Surg. 2014 Apr;28(3):673-8. doi: 10.1016/j.avsg.2013.02.025. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24295885.
- Kim YH, Choi JY, Kim YW, Kim DI, Do YS, Hwang JH, Hyun SH, Lee KH, Kim BT. Characterization of congenital vascular malformation in the extremities using whole body blood pool scintigraphy and lymphoscintigraphy. Lymphology. 2009 Jun;42(2):77-84. PMID: 19725272.

- Kramer U, Ernemann U, Mangold S, Seeger A, Bretschneider C, Miller S, Claussen CD, Fenchel MC. Diagnostic value of high spatial and temporal resolution time-resolved MR angiography in the workup of peripheral high-flow vascular malformations at 1.5 Tesla. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Apr;28(4):823-34. doi: 10.1007/s10554-011-9887-1. Epub 2011 May 18. PMID: 21590360.
- Li HO, Huo R, Wang XM, Xu GQ, Duan YH, Nie P, Ji XP, Cheng ZP, Xu ZD. High-pitch spiral CT with 3D reformation: an alternative choice for imaging vascular anomalies with affluent blood flow in the head and neck of infants and children. *Br J Radiol*. 2015 Aug;88(1052):20150005. doi: 10.1259/bjr.20150005. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26055504; PMCID: PMC4651378.
- Lidsky, M. E. et al. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations. *J Vasc Surg*. 56. 757-64.e1. 2012
- Mostardi, P. M. et al. High temporal and spatial resolution imaging of peripheral vascular malformations. *J Magn Reson Imaging*. 36. 933-42. 2012
- Qi, H. T. et al. The role of colour Doppler sonography in the diagnosis of lower limb Klippel-Trénaunay syndrome. *Clin Radiol*. 68. 716-20. 2013
- Razek, A. A. et al. Prediction of venous malformations with localized intravascular coagulopathy with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Phlebology*. 34. 156-161. 2019
- Razek, A. A. et al. Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography of arteriovenous malformations of head and neck. *Eur J Radiol*. 82. 1885-91. 2013
- Sangwan, A. et al. Contrast enhanced ultrasound for characterization of suspected soft tissue vascular anomalies. *Eur J Radiol*. 153. 110370. 2022
- Scardapane, A. et al. Dynamic 4D MR angiography versus multislice CT angiography in the evaluation of vascular hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Radiol Med*. 117. 29-45. 2012

Foot notes:

*** Since most of the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Strahlenbelastung

Zu dem Outcome **Strahlenbelastung** liegen die retrospektive Studie von Guo et al. 2019 und die prospektive Studie von Li et al. 2015 vor. Da es sich bei den vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 3* entnommen werden.

- Guo et al. 2019 (Retrospektive Studie) untersucht die diagnostische Genauigkeit von MSCT im Vergleich zu DSA bei 14 Kindern mit Abernethy Malformationen. Das mittlere DLP (Dosis-Längen-Produkt) für die Patienten mit dem 16-Zeilen-CT-Scanner betrug $371,353 \pm 176,583$ mGy-cm, der mittlere CT-Dosis-Index (CTDI) $14,49 \pm 5,973$ mGy, woraus sich eine geschätzte mittlere effektive Dosis (ED) von $6,948 \pm 4,561$ mSv ergab. Die DLP, der CTDI und die berechnete ED für die Patienten, die mit dem hochauflösenden 64-Slice-CT-Scanner behandelt wurden, betrugen $106,100 \pm 48,312$ mGy-cm, $4,50 \pm 2,155$ mGy und $2,593 \pm 1,490$ mSv.
- Li et al. 2015 (Prospektive Studie) untersucht die Durchführung eines High-Pitch-Spiral-CT mit individualisierten Niedrigdosis-Scanprotokollen und 3D-Reformation als alternative Bildgebungsmodalität für die Diagnose und Behandlung von vaskulären Anomalien mit starkem Blutfluss im Kopf- und Nackenbereich bei Säuglingen und Kindern mit Ultraschall als Referenzstandard. Die mittlere DLP einer einzelnen Phase betrug $10,07 \pm 3,07$ mGy cm (Bereich, 3-15 mGy cm), was zu einer geschätzten mittleren ED von $0,27 \pm 0,08$ mSv (Bereich, 0,10-0,41 mSv) führte. Die mittlere DLP des gesamten Verfahrens betrug $32,13 \pm 9,52$ mGy cm (Bereich, 11- 49 mGy cm), was zu einer geschätzten mittleren ED von $0,86 \pm 0,21$ mSv (Bereich, 0,37-1,25 mSv) führte. Die mittlere Scandauer einer einzelnen Phase betrug $0,46 \pm 0,09$ s (Bereich, 0,29-0,63 s).
- Die Studie von Guo et al. 2019 zur Diagnostischen Genauigkeit weist ein unklares Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
- Es ist zudem eine Abwertung aufgrund von mangelnder Präzision erfolgt, da insgesamt nur 29 Patienten für dieses Outcome eingeschlossen sind.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale und mangelnder Präzision bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Strahlenbelastung als NIEDRIG (LOW) ⊕⊕⊖⊖.

Table 3: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Strahlenbelastung”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Guo et al., 2019	Retro-spective study	Serious	n = 14 children with Abernethy malformations (6 female, median age 8 years, range 1-14 years)	Multi-slice computed tomography (MSCT) MSCT: 16-row CT scanner or 64-slice high-definition CT scanner, slice thickness 0.625 mm or 1.25 mm, nonionic contrast agent (2ml/kg) was injected throughout the scan via a peripheral vein by a pressure injector. All patients underwent arterial and portal phase scans. Maximum intensity projection (MIP) and multiplanar reformation (MPR) were the primary methods for visualization and evaluation.	16-row CT scanner vs. 64-slice high-definition scanner	Radiation dose (DLP)	The mean DLP (Dose length product) for cases using the 16-row CT scanner was 371.353 ± 176.583 mGy-cm, mean CT dose index (CTDI) was 14.49 ± 5.973 mGy, resulting in an estimated mean effective dose (ED) of 6.948 ± 4.561 mSv. The DLP, CTDI and calculated ED for cases using the 64-slice high-definition CT scanner were 106.100 ± 48.312 mGy cm, 4.50 ± 2.155 mGy and 2.593 ± 1.490 mSv.
Li et al., 2015	Pro-spective study	Not serious	n = 15 patients (10 females, median age 11 months, range 2 months – 7 years) with suspected VAs in the head and neck	High-pitch spiral CT using individualized low-dose scan protocols and 3D reformation CT examinations were performed using a high-pitch spiral CT scanner (SOMATOM® Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) within 3 days after ultrasound. Using a dual-head power injector (Stellant®; Medrad®, Indianola, PA), a total of 1.5 ml kg21 of CM (iohexol, 350 mgI ml21) pre-heated to a temperature of 37 °C was injected, followed by 1.0 ml kg21 of normal saline, through peripheral veins in the elbow or the back of the hand. The total injection time was fixed as 25 s. Bolus tracking was used to synchronize CM injection and scanning. The trigger vessel	Clinical diagnosis (ultrasound) with /without pathological results as the reference standard.	Radiation dose (DLP)	The mean DLP of a single phase was 10.07 ± 3.07 mGy cm (range, 3–15 mGy cm), resulting in an estimated mean ED of 0.27 ± 0.08 mSv (range, 0.10–0.41 mSv). The mean DLP of the entire procedure was 32.13 ± 9.52 mGy cm (range, 11– 49 mGy cm), resulting in an estimated mean ED of 0.86 ± 0.21 mSv (range, 0.37–1.25 mSv). The mean scanning duration of a single phase was 0.46 ± 0.09 s (range, 0.29– 0.63 s).

				was the common carotid artery, and the arterial phase was started 4 s after the trigger threshold (120 HU) was attained. Venous phase with a scan delay of 30–40 s was acquired only if the lesions showed no obvious enhancement during the arterial phase.			

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Strahlenbelastung	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ²	None
GRADE Quality of Evidence: LOW (⊕⊕⊖⊖)					

References:

- Guo C, Zhong YM, Wang Q, Hu LW, Gu XH, Shao H, Wu W, Cao JF, Qiu HS. Diagnostic accuracy of multi-slice computed tomography in children with Abernethy malformation. BMC Med Imaging. 2019 Dec 17;19(1):97. doi: 10.1186/s12880-019-0396-3. PMID: 31847826; PMCID: PMC6918646.
- Li HO, Huo R, Wang XM, Xu GQ, Duan YH, Nie P, Ji XP, Cheng ZP, Xu ZD. High-pitch spiral CT with 3D reformation: an alternative choice for imaging vascular anomalies with affluent blood flow in the head and neck of infants and children. Br J Radiol. 2015 Aug;88(1052):20150005. doi: 10.1259/bjr.20150005. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26055504; PMCID: PMC4651378.

Foot notes:

* Since the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since the study of Guo et al. 2019 has an unclear risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

² Few patients were included for this outcome (n = 29), therefore we decided to downgrade the quality of evidence.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Benutzerabhängige Schwankungen

Zu dem Outcome **Benutzerabhängige Schwankungen** liegen die prospektiven und retrospektiven Studien von Chen et al. 2021, Guo et al. 2019, Kim et al. 2014, Kramer et al. 2011, Li et al. 2015 und Razek et al. 2013 vor. Da es sich bei der Mehrheit der vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 4* entnommen werden.

Magnetic resonance imaging (MRI)

- Chen et al. 2021 (Retrospektive Studie) untersucht 79 Patienten mit schwangerschaftsassozierten Erkrankungen mit und ohne arteriovenöse Malformationen (AVM) des Uterus. Die Autoren führen mittels MRI eine Messung des myometrischen und parametrischen „Flow void diameter (fv-D)“ durch und vergleichen diese zwischen Patienten mit und ohne uterine AVM. Referenzstandard ist die digitale Substraktionsangiographie. Der Intraclass correlation coefficients (ICC) für die Intraobserver-Variabilität lag bei 0,93 (95 % Konfidenzintervall 0,91-0,95) und der ICC für die Interobserver-Variabilität bei 0,87 (95 % Konfidenzintervall 0,82-0,90).

Magnetic resonance angiography (MRA)

- Kramer et al. 2011 (Retrospektive Studie) untersucht an 12 Patienten die diagnostische Leistung der „Time resolved MR angiography (TR-MRA)“ in Kombination mit paralleler Bildgebung und Kontrastmittelgabe zur Beurteilung von peripheren high-flow vaskulären Malformationen. Als Referenzstandard wird bei 9 der 12 Patienten die Katheter Angiografie (DSA) angeführt. Die Interobserver-Übereinstimmung bei der Erkennung von zuführenden Arterien in High-Flow-VM war bei der TR-MRA ausgezeichnet ($k = 0,9$).
- Razek et al. 2013 (Prospektive Studie) untersucht das Gefäßsystem von arteriovenösen Malformationen des Kopfes und Nackens mittels „Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography (MRA)“. Die durchschnittliche TRICKS-MRA-Bildqualität (1-5) wurde von Leser 1 mit $3,89 \pm 1,15$ und von Leser 2 mit $3,89 \pm 0,10$ bewertet, was eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den Untersuchern ergab ($k = 0,85$, 95% CI = 0,62-1, $r = 0,93$, $P = 0,001$). Bei 16 (84,2 %) von 19 AVMs im Kopf- und Halsbereich stimmten die beiden Untersucher bei der Bestimmung der arteriellen Zubringer überein, was zu einer ausgezeichneten Übereinstimmung zwischen den Untersuchern führte ($k = 0,81$, 95 % CI = 0,57-1,00, $r = 0,83$, $P = 0,001$). Bei 18 (94,7 %) der 19 AVMs stimmten die beiden Untersucher über den Nidus überein, was zu einer ausgezeichneten

Übereinstimmung zwischen den Untersuchern ($k = 0,91$, 95 % CI = 0,75-1,00, $r = 0,92$, $P = 0,001$) bei der Beurteilung des Nidus führte. Die beiden Untersucher stimmten bei 15 (78,9) der 19 AVMs über den venösen Abfluss überein, was zu einer guten Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bei der Beurteilung des venösen Abflusses führte ($k = 0,77$, 95% CI = 0,53-0,98, $r = 0,78$, $P = 0,001$).

Multislice Computertomographie (MSCT) / Computertomographie (CT)

- Guo et al. 2019 (Retrospektive Studie) untersucht die diagnostische Genauigkeit von MSCT im Vergleich zu DSA bei 14 Kindern mit Abernethy Malformationen. Die MSCT-Diagnose der beiden Radiologen war übereinstimmend.
- Li et al. 2015 (Prospektive Studie) untersucht die Durchführung eines High-Pitch-Spiral-CT mit individualisierten Niedrigdosis-Scanprotokollen und 3D-Reformation als alternative Bildgebungsmodalität für die Diagnose und Behandlung von vaskulären Anomalien mit starkem Blutfluss im Kopf- und Nackenbereich bei Säuglingen und Kindern mit Ultraschall als Referenzstandard. Die Übereinstimmung bei der Gesamtbewertung der Bildqualität zwischen den beiden Beobachtern war ausgezeichnet ($\kappa = 50,84$).

Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS)

- Kim et al. 2014 (Retrospektive Studie) untersucht bei 137 Patienten den Einsatz von WBBPS zur Diagnostik von kongenitalen vaskulären Malformationen. Die finale Diagnose wurde durch MRI, Angiographie oder Doppler-Ultraschall bestätigt. Beide Auswerter kamen zu einem übereinstimmenden Ergebnis.
- Die identifizierten Studien zur Diagnostischen Genauigkeit weisen ein unklares oder zum Teil auch hohes Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Benutzerabhängige Schwankungen als MODERAT (MODERATE) $\oplus\oplus\oplus\ominus$.

Table 4: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Benutzerabhängige Schwankungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Chen et al., 2021	Retro-spective study	Not serious	n = 79 patients aged 19–44 years (mean age 31 years; SD 6.19) with pregnancy-related diseases (vaginal bleeding, abdominal pain and/or masses in the uterine cavity and myometrium after abortion or parturition), including n = 36 with and n = 43 without uterine AVMs confirmed by digital subtraction angiography (DSA)	Myometrial and parametrial flow void diameter measurements on Magnetic resonance imaging (MRI) On MRI, the diameter of the most prominent “flow void” (hereinafter referred to as fv-D) was measured and compared between patients with and without uterine AVMs. The diagnostic performance of fv-D was estimated with receiver operating characteristic curves.	Digital subtraction angiography (DSA) as reference standard	Intra-/Inter-observer variability	The ICC for intraobserver variability was 0.93 (95% confidence interval 0.91–0.95), and the ICC for interobserver variability was 0.87 (95% confidence interval 0.82–0.90).
Guo et al., 2019	Retro-spective study	Serious	n = 14 children with Abernethy malformations (6 female, median age 8 years, range 1-14 years)	Multi-slice computed tomography (MSCT) MSCT: 16-row CT scanner or 64-slice high-definition CT scanner, slice thickness 0.625 mm or 1.25 mm, nonionic contrast agent (2ml/kg) was injected throughout the scan via a peripheral vein by a pressure injector. All patients underwent arterial and portal phase scans. Maximum intensity projection (MIP) and multiplanar reformation	DSA	Inter-observer variability	The two radiologists’ MSCT diagnosis was the same.

				(MPR) were the primary methods for visualization and evaluation.			
Kim et al., 2014	Retro-spective study	Serious	n = 137 consecutive patients (mean age: 20 ± 16 years; range: 0.3 – 68 years; 74 females) with suspected congenital vascular malformations (CVM)	Whole-body blood pool scintigraphy (WBBPS): Whole-body anterior and posterior images were acquired with a dual-head gamma camera twenty minutes after injection of 760 MBq ^{99m} Tc-labeled red blood cells (pediatric dose: 13 MBq/kg). Twenty-eight patients with suspected LMs on initial study underwent additional radionuclide lymphoscintigraphy.	The final diagnosis was determined by clinical assessment of clinical findings, regional MRI (n = 137), angiography (n = 92), and Doppler ultrasonography (n = 94).	Inter-observer variability	There was no difference between the 2 interpreters in terms of the presence of abnormal blood pooling lesions.
Kramer et al., 2011	Retro-spective study	Serious	n = 12 consecutive patients (7 female, 5 male, mean age 24.7 ± 11.1 years) with known or suspected high-flow VM	Time-resolved MR angiography (3D TR-MRA) combined with parallel imaging and low contrast dose (0.05–0.1 mmol/kg of 1.0 M gadobutrol at 1.0 ml/s, followed by a 30 ml saline flush) MR imaging: Examinations were performed on a 1.5 T MR system (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany. For morphological imaging, all scans consisted of axial and/or coronal conventional turbo spin-echo T1 and short tau inversion recovery (STIR) imaging as well as fat-suppressed T2 weighted images. TR-MRA was acquired in the coronal plane using a 3D fast gradient-recalled echo (GRE) sequence which incorporates generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) and echo sharing schemes with interleaved stochastic trajectories (TWIST).	9/12 had correlative imaging including catheter angiography within 2–212 days (mean 70 ± 62 days) after MR examination	Inter-observer agreement	Interobserver agreement for the detection of feeding arteries in high-flow VM were excellent on TR-MRA (k = 0.9).

				A dose of 0.05–0.1 mmol/kg of 1.0 M gadobutrol (Gadovist, Bayer HealthCare, Germany) was injected at 1.0 ml/s, followed by a 30 ml saline flush administered at the same rate using an electronic power injector	(		
Li et al., 2015	Pro-spective study	Not serious	n = 15 patients (10 females, median age 11 months, range 2 months – 7 years) with suspected VAs in the head and neck	High-pitch spiral CT using individualized low-dose scan protocols and 3D reformation CT examinations were performed using a high-pitch spiral CT scanner (SOMATOM® Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) within 3 days after ultrasound. Using a dual-head power injector (Stellant®; Medrad®, Indianola, PA), a total of 1.5 ml kg²¹ of CM (iohexol, 350 mgI ml²¹) pre-heated to a temperature of 37 °C was injected, followed by 1.0 ml kg²¹ of normal saline, through peripheral veins in the elbow or the back of the hand. The total injection time was fixed as 25 s. Bolus tracking was used to synchronize CM injection and scanning. The trigger vessel was the common carotid artery, and the arterial phase was started 4 s after the trigger threshold (120 HU) was attained. Venous phase with a scan delay of 30–40 s was acquired only if the lesions showed no obvious enhancement during the arterial phase.	Clinical diagnosis (ultrasound) with /without pathological results as the reference standard.	Inter-observer agreement image quality	The agreement on the overall image quality scoring between the two observers was excellent ($\kappa = 50.84$).
Razek et al., 2013	Pro-spective study	Serious (unclear risk of bias)	n = 19 consecutive patients (age range, 12–29 years; mean age 18 years; 10 males and 9 females) with AVM of head and neck	Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography (MRA) TRICKS-MRA examinations were performed on a 1.5-T MR scanner (Signa Horizon Echo Speed, GE Healthcare), equipped with 25 mT gradient and slew rate of 70 MT/s. Supine position using head and neck phased array coil. Transverse T2 weighted 2D fast spin echo acquisition (TR = 2500 ms, TE = 85 ms) of head and neck was obtained. A three-dimensional fast gradient-echo dynamic contrast-enhanced MRA sequence (3D-FLASH) was applied.	Reference standard not specified	Interobserver agreement	The average TRICKS-MRA image quality score (1-5) as judged by reader 1 was 3.89 ± 1.15 and that as judged by reader 2 was 3.89 ± 0.10, which yielded excellent interobserver agreement ($k = 0.85$, 95% CI = 0.62–1, $r = 0.93$, $P = 0.001$). The 2 readers agreed the arterial feeders in 16 (84.2%) of

				Contrast medium gadopentate dimeglumine at dose of (0.1 mmol/kg) was injected at a flow rate of 3 mL/s followed by saline flush of 25 mL. The start of the acquisition was coincided with the start of intravenous contrast bolus injection.			19 head and neck AVMs, resulting in excellent interobserver agreement (k = 0.81, 95% CI = 0.57–1.00, r = 0.83, P = 0.001). The arterial feeders were single (n = 14) and multiple (n = 5). The 2 readers agreed the nidus in 18 (94.7%) of the 19 AVMs, resulting in excellent interobserver agreement (k = 0.91, 95% CI = 0.75–1.00, r = 0.92, P = 0.001) in evaluation of the nidus. The 2 readers agreed the venous drainage in 15 (78.9) of the 19 AVMs, resulting in good interobserver agreement between both readers in evaluation of the venous drainage (k = 0.77, 95% CI = 0.53–0.98, r = 0.78, P = 0.001).

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Benutzerabhängige Schwankungen	Serious ¹	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence*: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Chen HZ, Zhao FM, Liu LJ, Dai XH, Li XS, Ning G, Guo YK. Accuracy of flow-void diameters on MR images in diagnosing uterine arteriovenous malformations in patients with pregnancy-related diseases. Sci Rep. 2021 Oct 6;11(1):19806. doi: 10.1038/s41598-021-99209-9. PMID: 34615908; PMCID: PMC8494937.

- Guo C, Zhong YM, Wang Q, Hu LW, Gu XH, Shao H, Wu W, Cao JF, Qiu HS. Diagnostic accuracy of multi-slice computed tomography in children with Abernethy malformation. BMC Med Imaging. 2019 Dec 17;19(1):97. doi: 10.1186/s12880-019-0396-3. PMID: 31847826; PMCID: PMC6918646.
- Kim YH, Choi JY, Kim YW, Kim DI, Do YS, Choe YS, Lee KH, Kim BT. Diagnosis and whole body screening using blood pool scintigraphy for evaluating congenital vascular malformations. Ann Vasc Surg. 2014 Apr;28(3):673-8. doi: 10.1016/j.avsg.2013.02.025. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24295885.
- Kramer U, Ernemann U, Mangold S, Seeger A, Bretschneider C, Miller S, Claussen CD, Fenchel MC. Diagnostic value of high spatial and temporal resolution time-resolved MR angiography in the workup of peripheral high-flow vascular malformations at 1.5 Tesla. Int J Cardiovasc Imaging. 2012 Apr;28(4):823-34. doi: 10.1007/s10554-011-9887-1. Epub 2011 May 18. PMID: 21590360.
- Li HO, Huo R, Wang XM, Xu GQ, Duan YH, Nie P, Ji XP, Cheng ZP, Xu ZD. High-pitch spiral CT with 3D reformation: an alternative choice for imaging vascular anomalies with affluent blood flow in the head and neck of infants and children. Br J Radiol. 2015 Aug;88(1052):20150005. doi: 10.1259/bjr.20150005. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26055504; PMCID: PMC4651378.
- Razek, A. A. et al. Time resolved imaging of contrast kinetics (TRICKS) MR angiography of arteriovenous malformations of head and neck. Eur J Radiol. 82. 1885-91. 2013

Foot notes:

*** Since most of the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.**

¹ Since most of the included studies have an unclear or a high risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

Bewertung der Studienqualität pro Endpunkt (nach GRADE):

Nebenwirkungen

Zu dem Outcome **Nebenwirkungen** liegen die prospektiven und retrospektiven Studien von Chen et al. 2021, Li et al. 2015 und Sangwan et al. 2023 vor. Da es sich bei der Mehrheit der vorliegenden Studien um „Diagnostic accuracy“ Studien handelt, wird die Qualität der Evidenz daher initial als „HOCH (HIGH)“ eingestuft und entsprechend definierter Kriterien ggf. herabgestuft (entsprechend der Vorgaben der GRADE Arbeitsgruppe).

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden im Folgenden kurz dargestellt und weitere Details der Studien können *Tabelle 5* entnommen werden.

Magnetic resonance imaging (MRI)

- Chen et al. 2021 (Retrospektive Studie) untersucht 79 Patienten mit schwangerschaftsassozierten Erkrankungen mit und ohne arteriovenöse Malformationen (AVM) des Uterus. Die Autoren führen mittels MRI eine Messung des myometrischen und parametrischen „Flow void diameter (fv-D)“ durch und vergleichen diese zwischen Patienten mit und ohne uterine AVM. Referenzstandard ist die digitale Substraktionsangiographie (DSA). Bei der Durchführung der DSA kam es zu keinen unerwünschten Ereignissen.

Multislice Computertomographie (MSCT) / Computertomographie (CT)

- Li et al. 2015 (Prospektive Studie) untersucht die Durchführung eines High-Pitch-Spiral-CT mit individualisierten Niedrigdosis-Scanprotokollen und 3D-Reformation als alternative Bildgebungsmodalität für die Diagnose und Behandlung von vaskulären Anomalien mit starkem Blutfluss im Kopf- und Nackenbereich bei Säuglingen und Kindern mit Ultraschall als Referenzstandard. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Sonography / Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)

- Sangwan et al. 2023 (Querschnittsstudie) untersucht „Contrast-enhanced ultrasound (CEUS)“ und Doppler-Ultraschall (Doppler-US) zur Detektion von vaskulären Weichgewebe Anomalien. Als Referenzstandard wird MRI, Phlebografie, DSA oder Biopsie zur Prüfung der Diagnosestellung herangezogen. Während der Studie traten keine unerwünschten Wirkungen der Ultraschallkontrastinjektion auf.
- Die Studie von Sangwan et al. 2023 weist ein unklares Bias Risiko in Hinblick auf den Referenzstandard auf. Daher werten wir aufgrund von potentiellen Bias Risiko um eine Stufe herab.
- In Bezug auf die Aussagesicherheit der Effekte ist keine Abwertung hinsichtlich Heterogenität, mangelnder Präzision und Indirektheit erfolgt.

Auf Grund der moderaten Risiken hinsichtlich Verzerrungspotentiale bewerten wir die Qualität (in Anlehnung an das Vorgehen der GRADE Arbeitsgruppe) für das Outcome Nebenwirkungen als MODERAT (MODERATE) ⊕⊕⊕⊖.

Table 5: Narrative Summary of Findings PICO 9 Outcome “Nebenwirkungen”

Author	Study type	Risk of bias	Study characteristics				Effects
			Patients	Intervention	Comparison	Outcome	
Chen et al., 2021	Retro-spective study	Not serious	n = 79 patients aged 19–44 years (mean age 31 years; SD 6.19) with pregnancy-related diseases (vaginal bleeding, abdominal pain and/or masses in the uterine cavity and myometrium after abortion or parturition), including n = 36 with and n = 43 without uterine AVMs confirmed by digital subtraction angiography (DSA)	Myometrial and parametrial flow void diameter measurements on Magnetic resonance imaging (MRI) On MRI, the diameter of the most prominent “flow void” (hereinafter referred to as fv-D) was measured and compared between patients with and without uterine AVMs. The diagnostic performance of fv-D was estimated with receiver operating characteristic curves.	Digital subtraction angiography (DSA) as reference standard	complications	There were no adverse events from performing DSA.
Li et al., 2015	Pro-spective study	Not serious	n = 15 patients (10 females, median age 11 months, range 2 months – 7 years) with suspected VAs in the head and neck	High-pitch spiral CT using individualized low-dose scan protocols and 3D reformation CT examinations were performed using a high-pitch spiral CT scanner (SOMATOM® Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) within 3 days after ultrasound. Using a dual-head power injector (Stellant®; Medrad®, Indianola, PA), a total of 1.5 ml kg21 of CM (iohexol, 350 mgI ml21) pre-heated to a temperature of 37 °C was injected, followed by 1.0 ml kg21 of normal saline, through	Clinical diagnosis (ultrasound) with /without pathological results as the reference standard.	Adverse events	All 15 patients successfully completed the high-pitch spiral CT scans. No adverse effects were recorded.

				peripheral veins in the elbow or the back of the hand. The total injection time was fixed as 25 s. Bolus tracking was used to synchronize CM injection and scanning. The trigger vessel was the common carotid artery, and the arterial phase was started 4 s after the trigger threshold (120 HU) was attained. Venous phase with a scan delay of 30–40 s was acquired only if the lesions showed no obvious enhancement during the arterial phase.			
Sangwan et al., 2023	Cross-sectional study	Serious	Development cohort: n = 93 Validation cohort: n = 128, divided into 7 groups on the basis of final diagnosis (venous malformation, lymphatic malformation, arteriovenous malformation, fibro-adipose vascular anomaly, vascular tumor, neurogenic tumor, miscellaneous) made using composite gold standard (MRI 40 / 77 patients respectively, Biopsy 20 / 16, DSA 11 / 6, aspiration of lymph 2 / 5, phlebogram 18 / 24, CT angiogram 1 / 0)	Gray-scale US, Doppler and contrast enhanced US (CEUS) CEUS: 2.4 mL (adults) / 0.03 mL/kg (children) SonoVue (stabilized aqueous suspension of sulfur hexafluoride microbubbles), injected on the side opposite to the side of the lesion (in case of upper extremity lesion) or in the left upper limb for all other lesions, followed by 5 mL normal saline. A cine loop was recorded for 3 min from the beginning of contrast injection.	Gold standard: MRI, phlebogram, DSA, biopsy	Adverse events	No adverse effects to ultrasound contrast injection were encountered during the study.

Overall GRADE appraisal					
Outcome	Overall risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
Nebenwirkungen	Serious	Not serious	Not serious	Not serious	None
GRADE Quality of Evidence: MODERATE (⊕⊕⊕⊖)					

References:

- Chen HZ, Zhao FM, Liu LJ, Dai XH, Li XS, Ning G, Guo YK. Accuracy of flow-void diameters on MR images in diagnosing uterine arteriovenous malformations in patients with pregnancy-related diseases. Sci Rep. 2021 Oct 6;11(1):19806. doi: 10.1038/s41598-021-99209-9. PMID: 34615908; PMCID: PMC8494937.
- Li HO, Huo R, Wang XM, Xu GQ, Duan YH, Nie P, Ji XP, Cheng ZP, Xu ZD. High-pitch spiral CT with 3D reformation: an alternative choice for imaging vascular anomalies with affluent blood flow in the head and neck of infants and children. Br J Radiol. 2015 Aug;88(1052):20150005. doi: 10.1259/bjr.20150005. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26055504; PMCID: PMC4651378.
- Sangwan, A. et al. Contrast enhanced ultrasound for characterization of suspected soft tissue vascular anomalies. Eur J Radiol. 153. 110370. 2022

Foot notes:

* Since most of the included studies are diagnostic accuracy studies, the certainty of evidence was graded as HIGH by default and then downgraded based on pre-specified criteria.

¹ Since the study of Sangwan et al. 2023 has an unclear or a high risk of bias regarding the reference standard, we downgraded the quality of evidence for potential risk of bias.

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

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

Patienteninformation

Version 1.0

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

in der vorliegenden Patienteninformation finden Sie die Empfehlungen und Erläuterungen der „AWMF S3-Leitlinie für die Gruppe der seltenen Venösen, Arterio-Venösen und Lymphatischen, angeborenen Gefäßmalformationen“ in eine patientenfreundliche Sprache übersetzt. Sie ist Teil des gesamten Leitlinienprojektes. Leitlinien dienen dazu, Ärzte und Patienten bei der Entscheidungsfindung zu unterstützen. Individuelle Abweichungen von der Leitlinie sind möglich.

Mit der S3-Leitlinie gibt es endlich die für Diagnose und Therapie wichtigen einheitlichen Bezeichnungen der verschiedenen Gefäßmalformationen und vor allem die auf wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden, praktischen Handlungsanweisungen für diese seltenen Erkrankungen.

Erarbeitet haben diese S3-Leitlinie 23 Fachgesellschaften und vier Patienten und Angehörige des Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V. Finanziell ermöglicht wurde sie durch die kontinuierliche finanzielle Förderung durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses GBA.

Vier Jahre intensiver Arbeit mit strukturiertem Vorgehen, systematischer Literaturrecherche, Vorarbeiten in interdisziplinär besetzten Fachgruppen und Diskussionen und Abstimmungen im Gesamtplenum liegen hinter uns. Nun freuen sich alle Beteiligten, erstmals dieses Wissen zusammengetragen zu haben. Es ermöglicht vielen Patienten eine verbesserte Behandlung und Begleitung im Alltag.

Wir sind dankbar für diese Möglichkeit der Mitwirkung. Wir bedanken uns bei allen unermüdlich Beteiligten der S3-Leitlinie.

Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V.

Oktober 2025

Autorinnen und Autoren der Patientenleitlinie

Maria Bäumer, Andrea Dittler, Werner Holtkamp, René Strobach, Ronja Pfeiderer, Prof. Dr. Dr. Walter Wohlgemuth

Federführende Fachgesellschaften:

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

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)

Kontaktadresse

Ronja Pfeiderer

Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Geschäftsstelle

Ernst-Grube-Straße 40

06120 Halle (Saale)

Telefon: 0345 5574264

E-Mail: geschaeftsstelle@diggefa.de

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

Grundlage dieser Patientenleitlinie ist die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen (LL VALM), AWMF-Reg.-Nr. 003-007. Die vorliegenden Empfehlungen sind aus dieser Leitlinie übernommen.

Die Patientenleitlinie wurde nach der inhaltlichen Fertigstellung der S3-Leitlinie als zusammengefasste Version mit der Intention, Patientenbedarfe hier besonders hervorzuheben, erstellt. Dies geschah unter Federführung des Patientenbeirats mit anschließender Abstimmung der finalen Fassung mit der Leitliniengruppe. Die Interessen aller Beteiligten sind im Leitlinienreport der zugrundeliegenden Leitlinie dargelegt (Leitlinienreport, S. 28 ff.).

Inhaltsverzeichnis

1. ISSVA-Klassifikation	4
2. Genetische Untersuchungen	4
3. Interdisziplinäre Zentren	5
4. Basisdiagnostik	6
5. Ultraschall-Diagnostik	6
6. Weiterführende Bildgebung	7
7. Primäre Therapieziele	7
8. Individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung	8
9. Dauerhafte konservative Therapie	8
10. Kompressionstherapie	9
11. Lymph- und Ödemtherapie	9
12. Thromboseprophylaxe bei venösen Malformationen	10
13. Schmerztherapie	10
14. Medikamentöse Therapie	11
15. Behandlung chronischer Wunden	11
16. Berücksichtigung von Begleiterkrankungen	12
17. Sklerosierungstherapie	12
18. Lebenslanger Verlauf Arterio-Venöser Malformationen	13
19. Psychosoziale Unterstützung	13
20. Information und Selbsthilfe	14

1. ISSVA-Klassifikation

Die ISSVA-Klassifikation in der jeweils aktuellen Fassung soll als Basis für die Benennung und Einteilung von Gefäßmalformationen verwendet werden.

Erläuterung

Die International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) hat eine Klassifikation entwickelt, die Gefäßanomalien systematisch benennt und einteilt. Sie wird regelmäßig aktualisiert.

Durch die Verwendung dieser internationalen Systematik stellen Ärztinnen und Ärzte sicher, dass alle Beteiligten dieselbe Sprache sprechen. Für Sie bedeutet das, dass Ihre Diagnose eindeutig benannt werden kann, unabhängig davon, ob Sie in Aachen, Zwickau oder im Ausland behandelt werden. Erst die richtige Diagnose ermöglicht die Wahl geeigneter Behandlungsstrategien, denn jede Malformation hat besondere Eigenschaften und mögliche Komplikationen. So werden beispielsweise Venöse Malformationen anders behandelt als Arterio-Venöse Malformationen.

Die ISSVA-Klassifikation unterscheidet zwischen Tumoren (z.B. Hämangiomen) und Malformationen. Malformationen werden weiter unterteilt in einfache Formen (arteriell, venös, lymphatisch, kapillär), kombinierte Formen (zwei oder mehr Gefäßarten betroffen) oder mit anderen Anomalien verknüpfte Formen (meist Großwuchs von Weichteil- oder Knochengewebe). Innerhalb der Kategorien wird noch die Geschwindigkeit des Blutflusses (fast-flow, slow-flow) unterschieden. Namen aus der ISSVA Klassifikation definieren die Erkrankung also genau, anders als die ungenauen, klassischen Namen. Ein Beispiel: Kombinierte Kapillär-Venolymphatische Malformation (CVLM) anstatt Klippel-Trenaunay-Syndrom (KTS).

2. Genetische Untersuchungen

Genetische Untersuchungen können zur Abklärung der Diagnose sowie zur Wahl einer individuellen Therapie und Prognose hilfreich sein, besonders bei syndromalen Gefäßmalformationen. Bei Verdacht auf eine vererbte Form sollte eine genetische Untersuchung gemeinsam überlegt werden.

Erläuterung

Ursache für Gefäßmalformationen sind Veränderungen im Erbgut (Mutationen). Sie führen zu Störungen in der Entwicklung von Gefäßstrukturen. Die meisten Gefäßmalformationen basieren auf Mutationen nur im betroffenen Gewebe (Mosaikmutationen) und nicht auf Mutationen der Keimbahn. Sie sind damit nicht vererbbar und werden daher nicht an die Kinder weitergegeben.

In einigen Fällen ist es hilfreich, die zugrundeliegenden Mutation zu kennen. Das kann zur Sicherung der Diagnose beitragen wenn die Art der Malformation nicht eindeutig zu erkennen ist. Moderne genetische Untersuchungsmethoden können diese Veränderungen

im Blut oder direkt aus dem betroffenen Gewebe nachweisen. Die Untersuchungen der entnommenen Proben sollten in einem hierauf spezialisierten Labor durchgeführt werden, das über die notwendigen Methoden und Erfahrungen verfügt.

Bei syndromalen Malformationen – also wenn neben den Gefäßen auch andere Gewebe betroffen sind - können die Ergebnisse einer genetischen Abklärung hilfreich sein für die Abschätzung des persönlichen Krankheitsverlaufs. Sie können auch zu eventuell weiteren notwendigen Untersuchungen führen .

Mit Kenntnis der genetischen Ursache ist bei einigen Krankheitsbildern je nach Ort oder Schwere der Ausprägung der gezielte Einsatz von speziellen Medikamenten möglich (siehe Empfehlung 14, E 14).

Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung kann auch Hinweise darauf geben, ob Ihre Kinder oder Geschwister ein Risiko haben. Eine genetische Beratung ist dabei wichtig. Fachärzte für Humangenetik erklären Ihnen die möglichen Vor- und Nachteile einer Untersuchung und helfen Ihnen, die beste Entscheidung zu treffen.

3. Interdisziplinäre Zentren

Aufgrund der Komplexität, Seltenheit und Vielfalt der Erkrankung sollten Betroffene, insbesondere mit Arterio-Venösen Malformationen, in interdisziplinären Zentren für Gefäßanomalien vorgestellt werden.

Erläuterung

Venöse, Lymphatische und Arterio-Venöse Malformationen können nahezu jedes Organ betreffen und äußern sich ganz unterschiedlich: von leichten Verfärbungen der Haut über Schwellungen bis hin zu Funktionsbeeinträchtigungen oder Schmerzen. Kein einzelnes Fachgebiet der Medizin deckt alle Aspekte ab. In interdisziplinären Zentren arbeiten daher Ärztinnen und Ärzte aus unterschiedlichen Fachgebieten eng zusammen - beispielsweise Radiologie, Gefäßchirurgie, Dermatologie (Erkrankungen der Haut), Orthopädie (Erkrankungen des Bewegungsapparates), Pädiatrie (Kinderheilkunde) und Genetik.

Als Patient oder Patientin profitieren Sie davon, dass Diagnose, Behandlung und Nachsorge abgestimmt erfolgen. Zudem können dort komplexe Eingriffe wie Katheterv Verfahren oder operative Eingriffe unter einem Dach durchgeführt werden. Interdisziplinäre Zentren haben außerdem Erfahrung mit dieser seltenen Erkrankung und Zugang zu aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen, da sie als Zentren mehr Patienten sehen und behandeln. Wenn Sie weit entfernt wohnen, kann ein regionales Zentrum in Ihrer Nähe eine Mitbetreuung übernehmen. Scheuen Sie sich nicht, eine Vorstellung in einem solchen Zentrum anzuregen – sie erhöht Ihre Versorgungssicherheit.

4. Basisdiagnostik

Die gründliche Basisdiagnostik bildet die wichtigste Grundlage zur Beurteilung von Gefäßmalformationen und sollte bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt und dokumentiert werden.

Erläuterung

Bevor technische Untersuchungen zum Einsatz kommen, sind ein ausführliches Gespräch über Ihre Krankheitsgeschichte und eine sorgfältige körperliche Untersuchung unverzichtbar. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt fragen Sie und gegebenenfalls Ihre Angehörigen nach Symptomen, Veränderungen im Verlauf, Begleiterkrankungen und familiären Auffälligkeiten. Bei Kindern können Wachstumsschübe Auswirkungen auf Malformationen haben, weshalb sie regelmäßig zur Kontrolle zu Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt gehen sollten.

Bei der körperlichen Untersuchung betrachtet, ertastet und hört die Ärztin oder der Arzt die betroffene Region ab. Dabei werden unter anderem Größe, Farbe, Temperatur, das pulssynchrone Schlagen der Gefäße und Schmerzempfindung beurteilt. Auch einfache Messungen wie der Umfang des betroffenen Körperteils im Vergleich zum nicht betroffenen Körperteil werden dokumentiert. Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität runden die Untersuchung ab.

Diese gründliche Diagnostik bildet die Grundlage für alle weiteren Schritte und ermöglicht einen objektiven Vergleich bei späteren Kontrollen.

5. Ultraschall-Diagnostik

Bei allen Patientinnen und Patienten sollte eine Ultraschalluntersuchung mit Duplexsonographie durchgeführt werden, um Art, Ausdehnung, Schweregrad und mögliche Differentialdiagnosen zu beurteilen.

Erläuterung

Die Ultraschalluntersuchung (Sonographie) ist ein schonendes und strahlenfreies bildgebendes Verfahren. Dank moderner Geräte können Ärztinnen und Ärzte nicht nur die Gefäßstruktur, sondern auch den Blutfluss sichtbar machen (Duplexsonographie). Dadurch lassen sich Venöse, Arterielle oder Lymphatische Malformationen voneinander abgrenzen. Zudem erkennt man, wie ausgedehnt die Veränderung ist, wie schnell das Blut fließt und ob andere Gefäße beteiligt sind.

Auch für die Verlaufskontrolle ist der Ultraschall gut geeignet, weil er ohne Strahlenbelastung und ohne Narkose beliebig oft wiederholt werden kann. Besprechen Sie mit Ihrem Ärzteteam, ob der Ultraschall ausreicht oder ob weitere Bildgebungen (z.B. MRT oder CT) notwendig sind.

6. Weiterführende Bildgebung

Zusätzliche bildgebende Verfahren sind sinnvoll bei unklarer Diagnose, zur Beurteilung der Tiefenausdehnung, zur Planung von Therapien, zur Therapiekontrolle und bei Verdacht auf Beteiligung innerer Organe oder weiterer Fehlbildungen.

Erläuterung

Die zusätzlichen bildgebenden Verfahren wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) liefern hochauflösende Bilder des Körperinneren. Während die MRT besonders gut weiches Gewebe wie Muskeln, Nerven und Gefäße, aber auch Knochen darstellt und ohne Strahlenbelastung arbeitet, ist die CT schneller und zeigt gut Gewebe mit hoher Dichte wie Lunge und Knochenstrukturen, arbeitet aber anders als die MRT mit Strahlenbelastung. Notwendig werden MRT oder CT wenn die Diagnose noch nicht eindeutig ist, die Ausdehnung der Malformation in die Tiefe unklar ist oder Organe betroffen sind oder wenn eine Operation geplant wird.

Auf den Bildern können die Ärztinnen und Ärzte den Gefäßverlauf sehen, welche Gefäße verbunden sind, wo ein Gefäßknäuel (Nidus) liegt und welche Strukturen geschont werden müssen.

Da die Untersuchung bei kleinen Kindern manchmal nur unter Sedierung oder in Vollnarkose möglich ist, wägt das Behandlungsteam sorgfältig ab, ob der diagnostische Zusatznutzen die Risiken überwiegt.

7. Primäre Therapieziele

Die wichtigsten Therapieziele bei Gefäßmalformationen sind die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (psychisch, körperlich und sozial), die Vermeidung von Komplikationen und eine nachhaltige Symptommelinderung.

Erläuterung

Gefäßmalformationen sind chronische, meistens lebenslange Begleiter. Die Erkrankung hat je nach Ausprägung körperliche und seelische Auswirkungen im familiären, sozialen und beruflichen Alltag.

Daher bilden die notwendige medizinische Therapie und Ihre bestmögliche Lebensqualität die Grundlage Ihrer Behandlung. Die Therapieziele werden gemeinsam von Ihnen und Ihrem Behandlungsteam festgelegt. Sie berücksichtigen sowohl kurzfristige Verbesserungen wie das Verringern von Schmerzen, als auch langfristige Aspekte wie die Vermeidung bleibender Schäden. Dazu gehören auch psychologische Unterstützung, soziale und berufliche Teilhabe und die Förderung Ihrer Selbstständigkeit.

8. Individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung

Bei der Wahl diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen soll gemeinsam mit Ihnen eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung erfolgen, insbesondere im Hinblick auf die Invasivität.

Erläuterung

Jede Untersuchung oder Behandlung hat neben Nutzen auch Risiken und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen. Daher ist es wichtig, dass Sie gemeinsam mit Ihrem Ärzteteam abwägen, welche Schritte notwendig und sinnvoll sind. Bei operativen oder invasiven Eingriffen oder bei medikamentösen Therapien sollten die Erfolgsaussichten den möglichen Schaden deutlich überwiegen.

Für diese Abwägung sind ein gutes Vertrauensverhältnis und eine offene Kommunikation unerlässlich. Stellen Sie Fragen, wenn Ihnen etwas unklar ist und äußern Sie Ihre Wünsche und Bedenken. Zusammen mit Ihrem Team entscheiden Sie, welche Maßnahmen für Sie die beste Balance aus Sicherheit und Wirksamkeit bieten.

9. Dauerhafte konservative Therapie

Auch nach invasiven Behandlungen sind konservative Maßnahmen wie Kompression, physikalische Therapie und unterstützende Medikamente oft dauerhaft erforderlich.

Erläuterung

Viele Gefäßmalformationen lassen sich durch Eingriffe wie Sklerosierungen, Embolisierungen oder Operationen deutlich verkleinern oder in seltenen Fällen auch beseitigen. Um ein gutes Behandlungsergebnis zu erreichen, sind anschließende nicht-operative, sogenannte konservative Maßnahmen, fester Bestandteil der Langzeittherapie. Dazu gehören je nach Patient oder Patientin eine spezielle Wundversorgung (s. E 15), Kompressionstherapie (s. E 10), Lymphdrainage (s. E 11) , physiotherapeutische Übungen und eine angepasste Schmerztherapie (s. E 13).

Sie selbst tragen aktiv dazu bei, den Behandlungserfolg zu sichern: Das konsequente Tragen von Kompressionsstrümpfen, die tägliche Durchführung von Bewegungsübungen und der verantwortungsvolle Umgang mit Medikamenten fördern einen stabilen Zustand. Ihr Ärzteteam wird Sie dabei begleiten, die für Sie passende Kombination zu finden und regelmäßig anzupassen.

10. Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie spielt im Langzeitverlauf eine zentrale Rolle. Kompressionsversorgungen sollten individuell angepasst werden und wegen Wachstum, Volumenveränderungen, nachlassender Elastizität und aus hygienischen Gründen innerhalb von sechs Monaten überprüft und erneuert werden.

Erläuterung

Kompressionsstrümpfe, -verbände oder -manschetten sind ein wichtiger Bestandteil der Behandlung und werden an die individuellen Körpermaße angepasst (Maßanfertigung). Sie üben von außen Druck auf die betroffenen Regionen aus, unterstützen so den Rückfluss von Blut und Lymphe und mindern Schwellungen. Bei Venösen Malformationen können sie zudem Thrombosen vorbeugen.

Meistens wird Rundstrick-Kompressionsware verordnet. Flachstrick-Kompressionsware wird empfohlen bei Arterio-Venösen Malformationen, lymphatischen Stauungsbeschwerden oder bei Erkrankungen der äußeren Nerven. Bei Kindern muss die Versorgung regelmäßig angepasst werden, weil sich Körpergröße und Umfang verändern. Auch bei Erwachsenen sind Veränderungen der Umfangsmaße, Gewichtszu- oder -abnahme und ein Nachlassen der Elastizität der Materialien Gründe für einen rechtzeitigen Austausch.

Fachgeschäfte für medizinische Kompressionsware helfen Ihnen bei der Auswahl. Achten Sie darauf, die Kompressionsversorgung wie empfohlen zu tragen und zu pflegen, denn nur dann entfaltet sie ihre volle Wirkung.

11. Lymph- und Ödemtherapie

Die konservative Behandlung von begleitenden chronischen Venen-/Lymphödemen sollte durch regelmäßige Lymphdrainage, Bewegungstherapie und ergänzende physikalische Verfahren unterstützt werden.

Erläuterung

Wenn sich Flüssigkeit im Gewebe ansammelt, entstehen chronische Schwellungen (Ödeme), die zu Schweregefühl, Schmerzen, Hautveränderungen und Bewegungseinschränkungen führen können.

Manuelle Lymphdrainage ist eine sanfte Massage, die den Abtransport der Flüssigkeit über die Lymphgefäße verbessert. Ergänzend können spezielle Geräte eingesetzt werden. Entstauend wirken auch Kompressionstherapie und angeleitete Bewegungstherapie, zum Beispiel Aquafitness, durch die Zusammenarbeit von Muskulatur und Venenklappen (Venenpumpe). Auch Hautpflege ist wichtig: Ödeme führen zu trockener oder rissiger Haut, die anfälliger für Infektionen ist. Ihr Behandlungsteam kann Ihnen geeignete Cremes empfehlen und Ihnen Übungen zeigen, die Sie zu Hause durchführen können. Zusammen

tragen diese Maßnahmen dazu bei, die Schwellungen nachhaltig zu reduzieren und Ihren Alltag zu erleichtern.

12. Thromboseprophylaxe bei venösen Malformationen

Bei Patienten und Patientinnen mit ausgedehnten Venösen Malformationen der unteren Extremitäten und bei syndromalen Malformationen sollten Maßnahmen zur Vorbeugung von Thrombosen, Embolien und schwerwiegenden Gerinnungsstörungen erwogen werden.

Erläuterung

In ausgedehnten Venösen Malformationen mit großen, schwammartigen Gefäßen fließt das Blut so langsam, dass es ständig zu Blutgerinnung kommt. Dabei entstehen vor Ort in der Malformation Blutgerinnsel (Thromben). Diese werden in der Regel immer wieder von selbst aufgelöst, können aber verkalken (Phleboliten) und zu Schmerzen und Schwellungen führen. In sehr seltenen Fällen kann die geordnete Bildung und Auflösung von Blutgerinnseln in eine schwerwiegende Gerinnungsstörung des ganzen Körpers umschlagen. Embolien werden überwiegend bei Venösen und Syndromalen Malformationen beobachtet.

Ab einer bestimmten Größe der Malformation oder bei bestimmten Symptomen sowie zur Verringerung von Schmerzen empfiehlt sich daher eine vorbeugende Behandlung mit blutverdünnenden Medikamenten (Antikoagulanzen).

Nehmen Sie Hinweise auf eine Thrombose, zum Beispiel schmerzhaft angeschwollene Gliedmaßen, plötzliche Atemnot oder Schmerzen in der Brust, ernst und suchen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe auf.

13. Schmerztherapie

Chronische und wiederkehrende Schmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen bei Gefäßmalformationen und sollten mit einer bedarfsorientierten, stufenweisen Schmerztherapie behandelt werden.

Erläuterung

Schmerzen sind bei Gefäßmalformationen ein häufiges Symptom. Sie können aus unterschiedlichen Gründen auftreten: Druck durch Schwellungen, Entzündungen, Blutgerinnsel oder Reizungen von Nerven, Gelenken oder Knochen. Sollte die Ursache der Schmerzen nicht zu beheben sein, z.B. durch Sklerotherapie, Embolisation, Kompressionstherapie oder gerinnungshemmende Medikamente, ist eine individuelle Schmerztherapie wichtig.

Diese ist in der Regel stufenweise aufgebaut. Die Basis bildet die Anwendung einfacher Schmerzmittel wie Paracetamol oder schmerz- und entzündungshemmender Mittel (NSAR) wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS), Ibuprofen und Diclofenac, ergänzt durch lokale Maßnahmen wie Kühlung, Hochlagerung und Schonung. Wenn diese Maßnahmen nicht

ausreichen, können stärkere Schmerzmittel, zum Beispiel Opioide, oder Kombinationstherapien notwendig sein. In manchen Fällen helfen auch gezielte Blockaden von Nerven. Entspannungstechniken, Achtsamkeit oder kognitive Verhaltenstherapie unterstützen zusätzlich, die Schmerzwahrnehmung zu beeinflussen. Ihr Behandlungsteam wird gemeinsam mit Ihnen ein passendes Konzept erarbeiten.

14. Medikamentöse Therapie

Bei einigen Patienten und Patientinnen mit schwerwiegenden Malformationen kann eine Therapie mit Medikamenten erwogen werden.

Erläuterung

Bei schweren Krankheitsverläufen kann eine medikamentöse Therapie unter Kontrolle erwogen werden. Dazu sollte möglichst die genetische Ursache der Gefäßmalformation bekannt sein. Erste Therapieerfolge zeigen sich, sie sind aber zum Teil mit Nebenwirkungen verbunden. Auch gibt es noch keine Langzeiterfahrungen über Nebenwirkungen.

Venöse und Lymphatische Malformationen sowie Malformationen mit Überwuchs sprechen z.B. auf Sirolimus an, Arterio-Venöse Malformationen z.B. auf Trametinib oder Thalidomid.

15. Behandlung chronischer Wunden

Bei chronischen Wunden sollten neben der fortgeführten Grundtherapie spezielle Verfahren zum Wundverschluss oder zur Verkleinerung des Wundvolumens eingesetzt werden.

Erläuterung

Schlecht heilende Wunden können lange bestehen, Schmerzen verursachen und das Risiko für Infektionen erhöhen. Eine gründliche Wundpflege und moderne Verbandsmaterialien unterstützen die Heilung und verhindern Komplikationen.

Die Kombination aus Sklerosierung oder Embolisation und chirurgischer Sanierung kann dazu beitragen, die Wundumgebung zu verbessern. Spezielle Verfahren wie die Unterdruck-Wundtherapie (Vakuum-Therapie), moderne Wundauflagen oder bioaktive Therapien mit körpereigenen Substanzen können wirksam eingesetzt werden. Bei größeren Defekten können Hauttransplantationen oder Lappenplastiken notwendig werden, bei denen intakte Haut auf die Wunde verpflanzt oder verschoben wird. Die Wahl der für Sie geeigneten Maßnahmen besprechen Sie mit Ihrer behandelnden Ärztin oder Ihrem behandelnden Arzt, speziell ausgebildete Wundmanager können unterstützend hinzugezogen werden.

16. Berücksichtigung von Begleiterkrankungen

Bei Patienten und Patientinnen mit Gefäßmalformationen gibt es spezifische Begleiterkrankungen. Dazu gehören zum Beispiel Nagelbettentzündungen, Hauterkrankungen wie Erysipele, Erkrankungen des Bewegungsapparates, Blutungsneigung und Herzbeteiligung. Sie sollten berücksichtigt und gegebenenfalls vorbeugende und therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Erläuterung

Gefäßmalformationen betreffen nicht nur das betroffene Gefäßsystem, sondern können den gesamten Organismus beeinflussen. Häufige Begleiterkrankungen sind wiederkehrende Entzündungen der Haut (z.B. Erysipel), Nagelbettentzündungen, chronische Schmerzen des Bewegungsapparates, Blutgerinnungsstörungen. Manche Betroffene entwickeln Längenunterschiede der Beine oder Arme, Schiefstellungen der Wirbelsäule (Skoliosen), vorzeitiger Gelenkverschleiß (Arthrose), Gelenkfehlstellungen oder eine größere Herzbelastung. Eine erhöhte Blutungsneigung kann durch innere oder äußere Verletzungen zu Problemen führen.

Eine regelmäßige Kontrolle, Vorbeugung oder frühzeitige und professionelle Behandlung dieser Begleiterkrankungen ist wichtig. Dazu gehören konsequente Hautpflege, eine angepasste Schmerztherapie sowie physiotherapeutische Unterstützung. In einigen Fällen wird Ihr Ärzteteam Ihnen Vorsorgeuntersuchungen bei einem Herzspezialisten (Kardiologen) empfehlen, um frühzeitig Herzveränderungen zu erkennen. Eine enge Zusammenarbeit der Fachdisziplinen hilft, alle Aspekte im Blick zu behalten und Komplikationen zu vermeiden.

17. Sklerosierungstherapie

Die Injektion von speziellen Verödungsmitteln in die Malformation (Sklerosierungstherapie) führt bei Venösen und Lymphatischen Malformationen meist zu einer Besserung der Symptome und der Lebensqualität und sollte bei störenden Beschwerden oder zur Vorbeugung von Komplikationen erwogen werden.

Erläuterung

Bei der Sklerosierung von Venösen und Lymphatischen Malformationen wird eine Flüssigkeit oder ein Schaum direkt in die Malformation injiziert. Durch die gewollte Entzündung schrumpft sie langsam und kann sich im Laufe einiger Zeit zurückbilden. Die Sklerosierung wird unter Bildgebung durchgeführt, um umliegendes Gewebe zu schonen. In einigen Fällen kann auch eine Bleomycin-Elektro-Sklerotherapie (BEST) angewendet werden, bei der eine geringere Menge des Sklerosierungsmittels Bleomycin ausreicht.

Je nach Erkrankungsverlauf sind mehrere Sitzungen notwendig, um eine deutliche Besserung zu erreichen. Vor dem Eingriff bespricht das Team mit Ihnen mögliche Risiken

wie Schmerzen, Schwellungen oder seltene Komplikationen (z.B. Nerven- oder Hautschäden) sowie den voraussichtlichen Erfolg. Die Sklerosierungstherapie kann Ihre Lebensqualität erhöhen, indem sie Schmerzen, Schwellungen und Beeinträchtigungen reduziert.

18. Lebenslanger Verlauf Arterio-Venöser Malformationen

Arterio-Venöse Malformationen zeigen meist einen lebenslangen Verlauf. Heilung ist durch korrekt indizierte und durchgeführte Therapie möglich, doch bei vielen Betroffenen kommt es trotz adäquater Behandlung erneut zu einem Fortschreiten. Dies sollte bei der Risiko-Nutzen-Abwägung berücksichtigt werden.

Erläuterung

Arterio-Venöse Malformationen (AVMs) begleiten Betroffene meistens ihr ganzes Leben lang. Bei vielen Patientinnen und Patienten kommt es zur Verschlechterung der Arterio-Venösen Malformation. In einigen Fällen kann eine vollständige Entfernung des Krankheitsherdes (Nidus) zu einer Heilung führen. Bei vielen Betroffenen kann es im Verlauf zu einem erneuten Wiederauftreten kommen.

Deshalb ist eine realistische Erwartungshaltung wichtig. Eingriffe können wiederholt notwendig sein. Ein direkter Verschluss von Gefäßen beispielsweise durch Klebstoffe (Embolisation) kann als Therapie durchgeführt werden oder eine chirurgische Operation vorbereiten. Einige AVMs bleiben über Jahre stabil, andere wachsen schubweise, zum Beispiel in der Pubertät oder während einer Schwangerschaft. Regelmäßige Kontrollen in einem Zentrum helfen, Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Gemeinsam mit Ihrem Team können Sie dann abwägen, ob und wann ein erneuter Eingriff sinnvoll ist. Auch begleitende konservative Maßnahmen wie Kompression, Schmerzmanagement und psychologische Unterstützung spielen im Langzeitverlauf eine zentrale Rolle.

19. Psychosoziale Unterstützung

Für Maßnahmen zur Unterstützung in seelischen und sozialen Bereichen gibt es keine systematischen Studien. Dennoch sollte aufgrund des frühen Auftretens und des lebenslangen Verlaufes der Erkrankung eine Aufklärung der Patientinnen und Patienten über ihre Erkrankung in verständlichen Worten erfolgen und frühzeitig an Maßnahmen zur seelischen und sozialen Unterstützung gedacht werden.

Erläuterung

Gefäßmalformationen können Auswirkungen auf die seelische Gesundheit haben. Sichtbare Veränderungen der Haut oder des Körpers können zu Scham, Selbstzweifeln und Rückzug führen. Chronische Schmerzen und die Ungewissheit über den Krankheitsverlauf können Angst und Depressionen begünstigen. Psychosoziale

Unterstützung bedeutet, dass Betroffene und ihre Angehörigen lernen, die Erkrankung zu verstehen, anzunehmen und damit zu leben.

Psychoedukation vermittelt Wissen über die Erkrankung, den Umgang mit Symptomen und die Möglichkeiten der Behandlung. Psychotherapeutische Maßnahmen können helfen, Sorgen zu verarbeiten, Selbstwertgefühl zu entwickeln und Bewältigungsstrategien zu finden. Es gibt keine speziellen wissenschaftlichen Studien bei Gefäßmalformationen im seelischen und sozialen Bereich, aber viele Betroffene profitieren von Gesprächstherapien, Familien- oder Paartherapie, Entspannungsübungen sowie Selbsthilfeprogrammen. Auch der Austausch mit anderen Betroffenen, z.B. in Selbsthilfegruppen, kann entlastend wirken. Sprechen Sie Ihr Behandlungsteam frühzeitig auf solche Angebote an.

20. Information und Selbsthilfe

Die Vermittlung von Wissen über die Erkrankung in verständlicher Form kann die Verarbeitung und Bewältigung der chronischen Erkrankung unterstützen. Der Kontakt zu Patientenselbsthilfegruppen kann dabei sehr hilfreich sein.

Erläuterung

Gut verständliche Informationen über Ihre Erkrankung geben Ihnen und Ihren Angehörigen Sicherheit im Umgang mit der Malformation. Ein solides Grundwissen erleichtert es Ihnen, ärztliche Empfehlungen nachzuvollziehen und Entscheidungen zu treffen.

Selbsthilfegruppen bieten die Möglichkeit, Erfahrungen auszutauschen, Fragen zu stellen, von anderen Betroffenen zu lernen. Diese Vereine bieten Beratung, vermitteln Kontakte zu Fachleuten und vertreten die Interessen der Betroffenen gegenüber Politik und Öffentlichkeit. Scheuen Sie sich nicht, Kontakt aufzunehmen. Durch Online-Treffen oder telefonische Beratung können Sie unabhängig von Ihrem Wohnort Unterstützung finden.

Der Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V. (www.angiodysplasie.de) organisiert deutschlandweit Treffen und stellt Informationsmaterial zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es weitere Selbsthilfevereine, die sich auf bestimmte Krankheitsbilder spezialisiert haben, Beispiele hierfür sind: das Naevus Netzwerk e.V. (naevus-netzwerk.de) für Menschen mit Pigmentnävi, die Morbus Osler Selbsthilfe (www.morbus-osler.de) für hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie sowie den Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V. (www.hippel-lindau.de).

Der Austausch in Selbsthilfegruppen kann Ihnen helfen, sich weniger allein zu fühlen, praktische Tipps für den Alltag zu bekommen.