



**ENDOVENÖSE LASERTHERAPIE
(EVLT)
BEI STAMMVARIKOSE
(Kurzassessment)**

Für den Inhalt verantwortlich: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
A-1031 Wien, Kundmangasse 21, Tel. +43.171132-3616,
e-mail: ewg@hvb.sozvers.at

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Kurzbericht	3
3	Einleitung.....	4
3.1	Therapiemöglichkeit der Varikose.....	4
3.2	Endovenöse Lasertherapie (EVLT).....	4
4	Methodik	6
4.1	Strukturierte Frage (PICO).....	6
4.2	Literaturauswahl	6
4.3	Literatursuche.....	6
4.4	Beurteilung der Qualität der Studien.....	8
5	Ergebnisse.....	9
5.1	Studienpool	9
5.2	Überprüfung der Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten.....	9
5.3	Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten	10
5.4	Charakteristika der kontrollierten Primärstudien	14
6	Evidenz Langzeitergebnisse.....	19
7	Zusammenfassung.....	20
8	Schlussfolgerung	22
	Literatur	23

2 Kurzbericht

Methodik

Es wurde April 2011 eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien oder systematischen Übersichtsarbeiten in den Datenbanken von Medline/ PubMed, Cochrane Library und CRD und eine manuelle Suche in den Quellenverzeichnissen relevanter Literatur über den Zeitraum 2006-2011 (Update) durchgeführt. Nach Auswahl der Referenzen gemäß den dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine formale und inhaltliche Synopsis erstellt und in weiterer Folge eine Bewertung der kurz- und langfristigen Effektivität von endovenöser Lasertherapie bei Stammvarikose im Vergleich zu Stripping vorgenommen.

Ergebnisse

2 HTA-Bericht, 2 Metaanalysen und 3 RCTs wurden als relevant identifiziert. Die inkludierten Publikationen waren heterogen hinsichtlich Design, Fallzahl, Intervention (Laserenergie, Begleittherapie, kombinierte Behandlung), Beobachtungszeitraum, untersuchter Endpunkte (Rezidiv, Reflux, gepoolte Erfolgsrate, GSV- Verschlussrate, venöse Symptome, Rekanalisation/ Revaskularisation etc.), daher sind die vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Es konnte sowohl in aktuellen inkludierten Einzelstudien (RCT) als auch in systematischen Übersichtsarbeiten (Metaanalysen und HTA-Berichte) für beide Behandlungsmethoden (EVLT und Stripping mit oder ohne hohe Ligatur) eine hohe klinische Effektivität hinsichtlich Venenverschluss und Linderung der venösen Symptomatik und keine statistisch signifikanten Unterschiede kurzfristig wie langfristig gefunden werden. Genesung und Rückkehr zur normalen Aktivität nach EVLT war signifikant schneller als nach einer operativen Sanierung (EVLT 4 Tage, Stripping 17 Tage). Langzeituntersuchungen weisen nach 2 Jahren eine Erfolgsrate (GSV-Verschluss, kein Rezidiv, gepoolte Erfolgsrate) von 77-84% für EVLT auf, für Stripping 63-99% (4 RCTs). Nach 3 Jahren lag die Erfolgsrate nach EVLT bei 93-95%, nach Stripping bei 77-78% (2 Metaanalysen).

Schlussfolgerung

EVLT ist eine komplikationsarme, minimal-invasive Technik zur Ausschaltung pathologischer Refluxes in Stammvenen, die langfristig (3 Jahre) mindestens so effektiv ist wie Stripping, aber nicht mit schweren Komplikationen wie tiefe Beinvenenthrombose, Nervenschäden, Wundinfektionen einhergeht.

Autorin Mag. Bettina Maringer

Peer-Review Mag. Wilbacher Ingrid, PhD

3 Einleitung

Varizen (Krampfadern) sind ausgeweitete, oberflächliche Venen der Beine. Je nach befallenen Venenabschnitt unterscheidet man verschiedene Formen: die Stammvarikose, bei der die Vena saphena magna (GSV) und die Vena saphena parva (SSV) betroffen sind (oberflächliche Stammvenen), oder kleine Varizen wie die Seitenastvarizen, Perforansvarizen und retikuläre Varizen.

Ca. 1/3 der westlichen Bevölkerung leidet unter Varizen Frauen 3-mal häufiger als Männer. Weitere Risikofaktoren sind höheres Alter, Familienanamnese, zahlreiche Schwangerschaften, stehende Tätigkeit und höheres Körpergewicht bei Frauen¹.

Die Symptome sind Spannungs-Schwergefühl, Schmerzen, Juckreiz, Ödem, Hautverfärbungen, Blutung, Ulkus, Entzündung, Thrombose.

3.1 Therapiemöglichkeit der Varikose

Es stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, die in unterschiedlichem Ausmaß auch gemeinsam zur Anwendung kommen:

- Kompressionstherapie
- Operation (Stripping mit oder ohne hohe Ligatur)
- Sklerotherapie (Verödung)
- Endovenöse thermische Verfahren (Obliteration mittels Laser oder Radiofrequenz)

Ziel der Therapie ist eine Besserung oder wenn möglich Normalisierung der gestörten venösen Hämodynamik.

3.2 Endovenöse Lasertherapie (EVLT)

Bei der EVLT wird in Tumescenzanästhesie (eine Form der Lokalanästhesie) die Vene unter Ultraschallkontrolle punktiert, die Laserfaser mit Hilfe eines Führungskatheters oder Schleusensystems platziert und die Vene mittels Laserenergie verschlossen. Es stehen verschiedene Laserwellenlängen und unterschiedliche Behandlungsprotokolle zur Verfügung (gepulste oder kontinuierliche Energieabgabe, getakteter oder kontinuierlicher Rückzug, 3 - 30 Watt Laserleistung). Eine Energiedichte von ca. 10 J pro mm Venendurchmesser sind für einen sicheren Verschluss der Vene erforderlich².

Der Vorteil dieses Verfahrens im Vergleich zur Operation ist die geringe Invasivität und damit verbunden geringe perioperative Beschwerden. Als Nachteil sind die Perforationen anzuführen, die zum häufigen Auftreten von Hämatomen und Ekchymosen (kleinflächige Blutungen) führen (in Tierversuchen traten diese bei

Lasern mit hoher Wellenlänge nicht auf³).

EVLT verursacht hohe Materialkosten, ermöglicht aber eine ambulante Therapie⁴.

4 Methodik

Da vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2008 eine Übersichtsarbeit zu diesem Thema verfasst wurde⁵, wird nun ein Update (Publikationen der letzten 5 Jahre) erstellt.

4.1 Strukturierte Frage (PICO)

Es wird nach der Evidenz für EVLT verglichen mit operativer Sanierung hinsichtlich Sicherheit, Effektivität und Nachhaltigkeit geforscht.

- P Menschen mit Varikose
- I EVLT
- C Operation (Stripping mit oder ohne hoher Ligatur)
- O Genesungszeit, Venenverschluss, Linderung der Symptomatik, Rezidiv etc.

4.2 Literatursuche

Einschlusskriterien

- systematische Reviews, Metaanalysen ab 2006
- Randomisiert kontrollierte Studien (RCT) oder kontrollierte klinische Studien (CCT)
- Publikationssprache: Deutsch, Englisch

Ausschlusskriterien

- Primärstudien ohne Kontrollgruppe
- Studien, die unterschiedliche Laserarten (Technikstudien) oder Anästhesie-Methoden vergleichen
- Vergleichende Studien vs. Radiofrequenz
- Kosten-Effektivitätsstudien

4.3 Literatursuche

Es wird in den Datenbanken PubMed, CRD und Cochrane gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien April 2011 nach relevanter Literatur gesucht, die seit 2006 publiziert wurde. Zusätzlich wird eine Handsuche in den Literaturverzeichnissen relevanter Studien und Sekundärpublikationen durchgeführt.

Search	SUCHSTRATEGIE PUBMED Most Recent Queries	Result
#18	Search (#15) AND #16 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German, published in the last 5 years	25
#17	Search (#15) AND #16 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	48
#16	Search (((((#9) OR #12) OR #13) OR #11) OR #14) OR #10 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	2565
#15	Search (((#1) OR #4) OR #6) OR #7 Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	506
#14	Search endovenous laser therapy Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	28
#11	Search endovenous laser ablation Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	29
#13	Search endovenous laser varicose veins Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	23
#12	Search endovenous laser treatment varicose Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	25
#10	Search endovenous laser treatment Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	29
#9	Search laser therapy Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	2564
#7	Search varicose vein Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	504
#6	Search varicose Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	506
#4	Search varicosity Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	490
#1	Search varicose veins Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, German	490

ID	SUCHSTRATEGIE COCHRANE Search	Hits
#1	(#13), from 2006 to 2011	38
#2	(endovenous laser therapy):ti,ab,kw	15
#3	(laser thaerapy):ti,ab,kw	0
#4	(laser therapy):ti,ab,kw	3243
#5	(varicose veins):ti,ab,kw	638
#6	(varicosis):ti,ab,kw	117
#7	(varicosities):ti,ab,kw	39
#8	(#7 OR #6 OR #5)	700
#9	(#1 OR (#2 AND or#3) OR #4)	3245
#10	(#8 AND #9)	52
#11	(EVLT):ti,ab,kw or (endovenous laser therapy):ti,ab,kw or (laser therapy):ti,ab,kw	3246
#12	(varicose veins):ti,ab,kw or (varicosis):ti,ab,kw or (vericosities):ti,ab,kw	694
#13	(#11 AND #12)	53

4.4 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Qualitätsbeurteilung der RCTs wird nach CONSORT⁶ durchgeführt, systematische Reviews und Metaanalysen werden nach PRISMA⁷ (vormals QUORUM) geprüft.

5 Ergebnisse

5.1 Studienpool

Die systematische Literatursuche in PubMed ergab 25 Treffer, von denen 5 auf Abstractebene inkludiert, 20 exkludiert wurden (1x keine klinische Studie, 1x Anästhesiemethoden, 1x Produktvergleich, 2x technische Studie, 2x Tapetechnik, 1x Zellstudie, 3x Kontrollgruppe Radiofrequenz, 1x keine chirurgische Kontrollintervention, 8 Einzelstudien in Übersichtsarbeiten enthalten).

Die Suche in Cochrane lieferte 38 Treffer, von denen 2 inkludiert, 36 exkludiert wurden (2 Referenzen waren nicht erhältlich⁸, 18 Duplikate, 2x andere Sprache, 3x Technikstudien, 2x andere Erkrankung, 2x Kontrollgruppe Radiofrequenz, 1x Anästhesiemethode, 6 RCT in Übersichtsarbeiten bereits enthalten).

Die Suche in der CRD- Datenbank (Centre for Reviews and Dissemination) ergab 5 Treffer, die jedoch bereits in Pubmed oder Cochrane enthalten waren.

Aufgrund des Vorliegens von aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten (HTA, systematischer Review, Metaanalyse), werden Primärstudien, deren Ergebnis in diesen Übersichtsarbeiten bereits berücksichtigt wurde, nicht nochmals dargestellt, sondern nur die Primärstudien, die noch nicht bewertet oder nachkommend publiziert wurden.

Es liegen somit 7 Treffer, davon 4 systematische Übersichtsarbeiten und 3 RCTs (siehe Abbildung 1).

5.2 Überprüfung der Qualität der wissenschaftlichen Arbeiten

Für die Überprüfung der Qualität der systematischen Reviews und Metaanalysen wurde die PRISMA-Checkliste herangezogen, die RCTs wurden mit der CONSORT-Checkliste geprüft.

Bei den Übersichtsarbeiten erreichte die Arbeit der Gruppe van den Bos⁹ 18 Punkte (von 27), Brar et al.¹⁰ erreichten 12 Punkte.

Bei den RCTs erreichten Pronk et al.¹¹ mit 20 (von 25 Punkten) die höchste Qualität, die Publikation von Rasmussen et al.¹² 19 Punkte und Christenson et al.¹³ 16 Punkte.

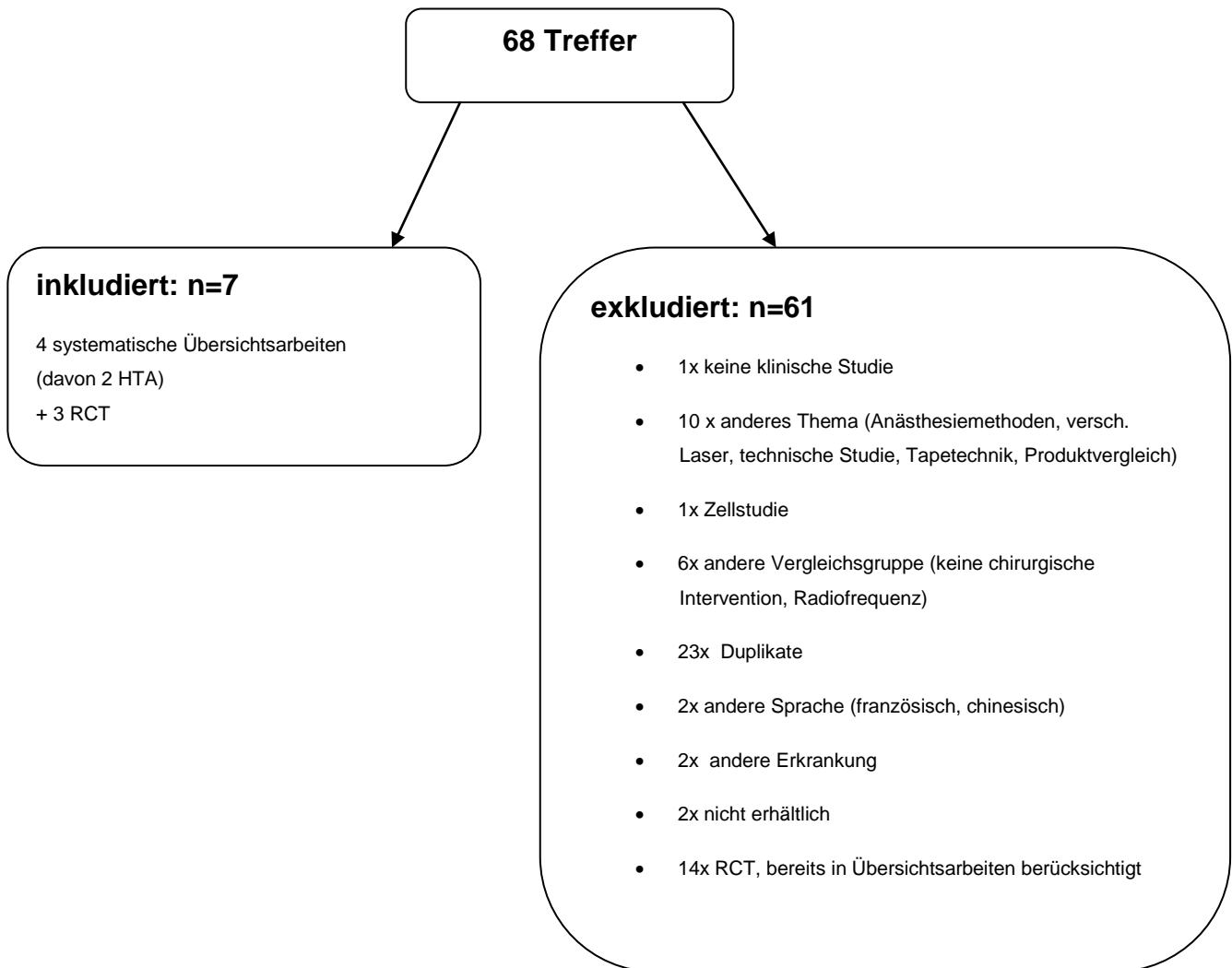


Abbildung 1: Studienselektionsprozess

5.3 Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten

Es wurden 2 Metaanalysen und 2 HTAs gefunden, die Ergebnisse in Tabelle 2 dargestellt.

HTA Australien 2008¹⁴

Die Effektivität von EVLT im Vergleich zu Ligatur und Stripping bei großen und kleinen Venen wurde in 5 vergleichenden Studien (davon 2 RCT) untersucht. Follow up-Untersuchungen über 6-12 Monate lagen vor, sie zeigten keinen Reflux bei 94,1-95,5% der Beine nach EVLT, nach Stripping 94,4-100%. 1 Studie konnte nach 12 Monaten keinen Reflux bei 95,5% nach EVLT, nach Stripping bei 94,4% feststellen.

Die klinische Effektivität kurze Zeit nach EVLT ist ähnlich zur operativen Sanierung, es kam nach Laserbehandlung jedoch zu weniger Nebenwirkungen (generell und seltener schwere Nebenwirkungen) und kürzerer Genesungszeit. Die Sicherheit von EVLT wurde anhand von 57 Studien untersucht und als mindestens so gut wie hohe Ligatur + Stripping bezeichnet.

Metaanalyse van den Bos et al. 2009

Es wurden u.a. 13 Studien zu Stripping (5 RCT, 8 prospektive und retrospektive Fallserien) und 30 Fallserien zu EVLT analysiert und gepoolt (2804 PatientInnen für Stripping, 4876 PatientInnen zu EVLT). Für Berechnung der Erfolgsrate wurden ultraschall-basierte Ergebnisparameter definiert. Die geschätzte gepoolte Erfolgsrate (Metaregression, 95% Konfidenzintervall) lag für Stripping nach 3 Monaten bei 80,4% (72,3-86,5), nach 5 Jahren bei 75,7% (67,9-82,1). Bei EVLT lag die Erfolgsrate nach 3 Monaten bei 92,9% (90,2-94,8), nach 5 Jahren bei 95,4% (79,7-99,1), wobei die Ursache im Anstieg der Erfolgsrate unklar ist.

Metaanalyse, Brar et al. 2010

Die Gruppe von Brar analysierte Studien über offene und endovaskuläre Behandlungsmethoden von Varikosität, 6 RCTs wurden für die Metaanalyse über Verschlussrate nach EVLT (unterschiedliche Wellenlänge) und Stripping inkludiert, in 55 weitere Studien werden Ultraschallergebnisse (bis 4 Jahre Follow up) nach EVLT berichtet.

Nach 3 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen EVLT und Stripping hinsichtlich Rezidiv festgestellt werden (RR 2,19, 95% KI 0,99-4,85), nach 2 Jahren lag die (gepoolte) GSV-Verschlussrate bei 91,5% (95% KI 85,9-97%), nach 3 Jahren bei 93% mit EVLT, 77% mit Stripping.

Die Rückkehr zum Arbeitsplatz (2 Studien) war nach EVLT 5 Tage schneller als nach Stripping (95% KI 6,52-3,52).

HTA Canada, 2010¹⁵:

Dieser Bericht analysierte 14 systematische Reviews, 29 Kohortenstudien hinsichtlich Sicherheit und Effektivität, 3 Kosteneffektivitätsstudien und 12 RCTs, die zwischen 2007-2009 zu EVLT bei (großen und kleinen) Stammvenen publiziert wurden. Sechs dieser Arbeiten verglichen EVLT mit hoher Ligatur und Stripping (Evidenz moderat bis hoch). Es waren 5 Publikationen mit Follow-ups von 3-4 Jahren nach EVLT verfügbar.

Die gepoolte Rate der unerwünschten Ereignisse nach EVLT (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Hautverbrennungen oder Nervenschäden) lag bei 0,63% (69/10 883 PatientInnen).

Die Genesung nach Behandlung mit EVLT im Vergleich zu Ligatur und Stripping (OP) war signifikant schneller (Rückkehr an den Arbeitsplatz 4 vs. 17 Tage, $p=0,005$). Schwere Nebenwirkungen kamen nach einer Operation häufiger vor (nicht signifikant). Die Effektivität (Gefäßverschluss, Linderung der Symptomatik, Lebensqualität) war bei beiden (EVLT oder chirurgische Sanierung) vergleichbar und zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung in diesen Parametern. Ein erneutes Auftreten von Varizen war nach beiden Behandlungen niedrig, aber die Neovaskularisation (Prädiktor für die Nachhaltigkeit der Maßnahme) war nach chirurgischem Eingriff signifikant höher (18% vs. 1%; $p=0,001$). Die Zufriedenheit der PatientInnen war sowohl bei der endovenösen als auch operativen Sanierung hoch (>80). Die Evidenz wurde Tabelle 1 in dargestellt.

Zusammenfassung der AutorInnen

hinsichtlich patientenrelevanter Zielparameter:

- nach EVLT kam es zu einer schnelleren Erholung (weniger Schmerzen, weniger Nebenwirkungen, Verwendung von Lokalanästhesie bei unmittelbarer ambulanter Behandlung)
- EVLT ist kurzfristig hinsichtlich anatomisches Ergebnis, Linderung der Schmerzen und Lebensqualität so effektiv wie operative Sanierung
- Die Genesung ist ähnlich von EVLT und Operation, aber die Neovaskularisation ist signifikant höher nach operativer Sanierung.
- Die Zufriedenheit der PatientInnen ist bei beiden gleich hoch, aber ihre Präferenz liegt mehr bei EVLT.

hinsichtlich klinischer oder technischer Vorteile:

- Mit der endovaskulären Methode kann einfacher und genauer behandelt werden.
- EVLT ist eine effektive und wenig invasive Behandlungsmethode für ältere Menschen mit Varikose oder venösen Beinulcera.

mögliche organisatorische Vorteile:

- Die Behandlung kann im ambulanten Setting durchgeführt werden, benötigt keinen Operationssaal oder Vollnarkose, geringere Wartezeit bis zur Behandlung durch schneller verfügbare ambulante Termine.
- Möglicherweise reduzierte Kosten durch weniger erforderliche präoperative Untersuchungen, reduzierter Bedarf an AnästhesistInnen, weniger Krankenhausaufenthalte, weniger Folgekosten durch Behandlung von schweren Komplikationen.

Tabelle 1: Evidenz aus HTA Canada 2010

Zielparameter	Zusammenfassung der Ergebnisse	GRADE Evidenzstufen	Vergleich EVLT vs. Chirurgie (hohe Ligatur + Stripping)
Genesung	Nach EVLT signifikant schneller als nach Stripping- Rückkehr zum Arbeitsplatz 4 vs. 17 Tage (p=0,005)	Moderat (4 RCT)	EVLT < Chirurgie
Venenverschluss	EVLT vergleichbar mit Stripping mit Verschlussrate >95%	Hoch (4 RCT)	EVLT ~ Chirurgie
Linderung der venösen Symptomatik	Signifikante Verbesserung der venösen Symptomatik in beiden Gruppen, kein Unterschied zwischen den Gruppen	Moderat (3 RCT)	EVLT ~ Chirurgie
Lebensqualität	Signifikante Verbesserung hinsichtl. Venen-bezogener Lebensqualität (Aberdeen Varicose Vein Symptom Score) in beiden Gruppen, kein Unterschied zwischen den Gruppen	Moderat (3 RCT)	EVLT ~ Chirurgie
Rezidiv	Geringe Rezidivraten in beiden Gruppen, limitierte Langzeitergebnisse (max. 2 Jahre). Rezidiv eher nach Stripping (Neovaskularisation)	Gering bis moderat (4 RCT)	EVLT ~ Chirurgie
Patientenzufriedenheit	Ähnlich und hoch bei beiden (EVLT und Stripping)	Gering bis moderat (3 RCT)	EVLT ~ Chirurgie

~ gleich, < weniger

Definition der Evidenzstufen nach GRADE Working Group:

- High** Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect
- Moderate** Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate
- Low** Further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
- Very Low** Any estimate of effect is very uncertain

Tabelle 2: Ergebnisse aller inkludierten systematischen Übersichtsarbeiten

AutorInnen/ Jahr	inkludierte Studien	Komplikationen	Ergebnisse
Van den Bos 2009	13 Studien zu Stripping (5 RCT, 8 Fallserien) 30 Studien zu EVLT (Fallserien)	Stripping+ Ligatur: Wundinfektion, Hämatom, Lymphorrhagie, hypertrophe Narbe. 7% Nervenschäden, <2% tiefe Beinvenenthrombose endovenöse Behandlung: Dysästhesie, Phlebitis, kleine Hautverbrennungen. <1% tiefe Beinvenenthrombose	Geschätzte gepoolte Erfolgsrate : Stripping: nach 3 Monaten bei 80%, nach 3 Jahren 78% EVLT: nach 3 Monaten 93% , nach 3 Jahren 94,5%
Brar 2010	6 RCT EVLT (810 nm oder 980 nm) vs- Chirurgie	Signifikant weniger Embolie mit EVLT, höhere Inzidenz an Wundinfektionen bei offener Chirurgie, 0,5% Verbrennungen bei EVLT.	Kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtl. Rezidiv nach 3 Monaten: RR 2,19 (95% KI 0,99-4,85) Gepoolte GSV-Verschlussrate nach 2 Jahren: 91,5% mit EVLT (95% KI 85,9-97) GSV-Verschluss nach 3 Jahren: 93% mit EVLT, 77% mit Chirurgie
HTA Australien 2009	40 Studien zu EVLT, 5 vergleichende Studien vs. Stripping, davon 2 RCT	Oberflächliche + ausgeprägte Blutergüsse, Verhärtung, postoperativer Schmerz, selten Pulmonalembolie , tiefe Beinvenenthrombose (0,4%), Nervenschädigung (0.8%). Schwere Nebenwirkungen scheinen nach Stripping höher zu sein als nach EVLT.	Follow ups von 6-12 Monaten zeigten keinen Reflux bei 94,1-95,5% der Beine nach EVLT, nach Stripping 94,4-100%. Längstes Follow-up 12 Monate (1 Studie): EVLT 95,5%, Stripping 94,4% kein Reflux. Kein sign. Unterschied zwischen EVLT und Stripping
HTA Canada 2010	14 systematische Reviews, 29 Kohortenstudien, 12 RCTs zu EVLT, 6 davon Vergleich zu Ligatur+Stripping.	EVLT (versch. Lasertypen): Ereignisrate für schwere Nebenwirkungen 0,63% (tiefe Beinvenenthrombose, Verbrennungen, Lungenembolie, Nervenschäden, Infektionen) Kleinere Nebenwirkungen: Schmerz, oberflächlicher Bluterguss, Parästhesie, Phlebitis	6 Monate: 95% EVLT, 100% Stripping kein GSV- Reflux 2 Jahre kein Rezidiv:2 Studien 77% EVLT, 66% Stripping bzw. in beiden Gruppen 93%. Unterschied nicht stat. signifikant. Rezidiv kommt nach EVLT um 6 Monate früher (Rekanalisation), bei Stripping ca. 1 Jahr nach OP (Neovaskularisation)

5.4 Charakteristika der kontrollierten Primärstudien

Es wurden 3 RCTs gefunden, die noch nicht in den vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten inkludiert waren: Christenson 2010, Pronk 2010, Rasmussen 2010 (Follow up Ergebnisse der Studie von 2007¹⁶).

Die Studienqualität lag zwischen 16-20 (von 25) Punkten, die höchste Qualität bei Pronk 2010. Die ProbandInnengruppen waren unterschiedlich groß (130- 200 Beine).

Alle Studien vergleichen EVLT vs. hohe Ligatur+Stripping der Vena saphena magna (GSV). In der Studie von Pronk wurde nach diesen Behandlungen bei verbliebenen Varizen zusätzlich eine Sklerotherapie (Verödung) durchgeführt.

In der Studie von Christenson wurde den PatientInnen 48 Stunden post-OP das Tragen einer Bandage empfohlen, anschließend 3 Wochen tagsüber ein elastischer Strumpf. Bei Pronk wurde 1 Woche lang das ganze Bein bandagiert, in der 2. Woche war die Bandage nur tagsüber zu tragen. Bei Rasmussen war 48 Stunden nach der OP eine Kompressionsbandage erforderlich, weitere 2 Wochen tagsüber das Tragen eines Kompressionsstrumpfes.

In 2 Studien wurde sowohl hohe Ligatur+Stripping als auch EVLT in Tumescenz-Anästhesie durchgeführt, bei Christenson wurde Ligatur+Stripping mit genereller- oder Spinalanästhesie, die Art der Anästhesie für EVLT ist unklar beschrieben (Tumescenz-Anästhesie oder generelle- bzw. Spinalanästhesie).

Die Laserwellenlängen lagen zwischen 810-980 nm.

Als Komplikationen wurden bei EVLT kleine Hautverbrennungen, vorübergehend Parästhesien, Thromben, oberflächliche Blutergüsse, Hämatome oder Phlebitis beschrieben, in den Gruppen mit Ligatur+ Stripping kam es zu Phlebitis, vorübergehend Parästhesien, postoperativen Blutungen, oberflächliche Blutergüsse, Hämatome und Infektionen. Schmerz als Outcome wurde in 2 Studien erhoben: Christenson konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen erkennen, bei Pronk war Stripping während des Eingriffs schmerzhafter als EVLT, allerdings litten postoperativ (Tag 7/ 10/ 14) die PatientInnen der EVLT-Gruppe mehr an Schmerzen als in der Stripping- Gruppe.

Von Christenson und Pronk liegen Follow up-Untersuchungen 1 Jahr nach Behandlung vor, von Christenson und Rasmussen Ergebnisse 2 Jahre nach Behandlung. In der Studien von Christenson waren nach 1 Jahr an 2 Beinen (2 %) die Stammvene neuerlich offen, an 3 Beinen (3 %) die Stammvene teilweise offen, an 2 Beinen (2%) war eine Reoperation erforderlich, an 4 Beinen (4%) war neuerlich Reflux entstanden, an 5 Beinen (5%) neuerlich Symptome. Nach Ligatur + Stripping wurde nach 1 Jahr bei 1 Bein Reflux (1%) festgestellt, bei einem Bein neuerlich Symptome (1%). Das Follow up nach 2 Jahren zeigt in der EVLT-Gruppe an 2 Beinen die Stammvene teilweise offen, bei 1 Bein war eine Reoperation erforderlich, 4 Beine mit Reflux, 4 Beine mit Symptomen, in der Chirurgie-Gruppe 1 Bein mit Reflux (siehe Tabelle 3). Die Scores zur Feststellung von Symptomen und Schweregrad waren bei beiden Methoden sowohl nach 1 Jahr als auch nach 2 Jahren signifikant reduziert im Vergleich zu den Werten vor der Operation.

Rasmussen konnte in der Follow up- Untersuchung 2 Jahre nach der OP keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen. Die Rezidivrate lag in der Stripping-Gruppe bei 37%, in der EVLT-Gruppe bei 26%; in der Strippinggruppe wurden 21 Refluxquellen entdeckt, in der EVLT-Gruppe 15.

Tabelle 3: Follow-up Ergebnisse Christenson 2010

Follow up/ 1 Jahr	Follow-up / 2 Jahre
EVLT: 2 Beine GSV neuerlich offen 3 Beine GSV teilweise offen 2 Beine GSV Reoperation 4 Beine Reflux 5 Beine mit Symptomen	EVLT: 2 Beine GSV teilweise offen 1 Bein GSV Reoperation 4 Beine Reflux 4 Beine mit Symptomen
Stripping: 1 Bein Reflux 1 Bein mit Symptomen	Stripping: 1 Bein Reflux

Bei Pronk wurde nach 1 Jahr sowohl nach EVLT als auch nach Stripping eine signifikante Verbesserung der chronisch-venösen Symptomatik und CEAP-Klassifikation feststellen, auch hinsichtlich Rezidiv gab es keinen Unterschied nach 1 Jahr zwischen den beiden Gruppen. Venöser Reflux trat bei 9% in der Stripping-Gruppe und bei 10% in der EVLT-Gruppe auf. Eine komplette Rekanalisation wurde bei 2 Personen, eine partielle bei einer Person nach EVLT festgestellt.

Tabelle 4: Datenextraktion RCT

AutorInnen/ Jahr	Anzahl Personen/ Beine	Vene	Studien- qualität Punkte (max.)	EVLТ	Chirurgie
Christenson 2010	200 Beine	GSV	16 (25)	Anästhesie unklar (Tumeszenz- Anästhesie oder Anästhesie generell/ spinal) 980 nm Diode Laser 10-12 W 48 Stunden Bandage, anschließend 3 Wochen elastischer Strumpf tagsüber Je nach Gewicht Thromboseprophylaxe	Anästhesie generell oder spinal Hohe Ligatur + Stripping 48 Stunden Bandage, anschließend 3 Wochen elastischer Strumpf tagsüber Je nach Gewicht Thromboseprophylaxe
Pronk 2010	122/ 130	GSV	20 (25)	Tumeszenz- Anästhesie 980 nm Diode Laser 12 W kontinuierlich EVLТ + Verödung der oberflächlichen Varizen 1 Woche Bandage ganzes Bein, 2. Woche Bandage tagsüber	Tumeszenz- Anästhesie Hohe Ligatur + Stripping + Verödung der oberflächlichen Varizen 1 Woche Bandage ganzes Bein, 2. Woche Bandage tagsüber
Rasmussen 2010	121/ 137	GSV	19 (25)	Tumeszenz- Anästhesie 980 nm Diode Laser 12 W 48 Stunden Kompressionsbandage, anschl. tagsüber Kompressionsstrumpf mind. 2 Wochen	Tumeszenz- Anästhesie Hohe Ligatur + Stripping 48 Stunden Kompressionsbandage, anschl. tagsüber Kompressionsstrumpf mind. 2 Wochen

Tabelle 5: Ergebnisse RCT

AutorInnen/ Jahr	Komplikationen	Schmerz	Follow up/ 6 Monate	Follow up/ 1 Jahr	Follow-up / 2 Jahre
Christenson 2010	<p><u>EVL</u>: kleine Hautverbrennung, Phlebitis, vorübergehend Parästhesie.</p> <p><u>Stripping</u>: Phlebitis, vorübergehende Parästhesie.</p> <p>Oberflächlicher Bluterguss nach EVLT, mehr ausgeprägte Hämatome nach Stripping.</p>	<p>OP-Tag 12:</p> <p>Kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen</p>	Nicht durchgeführt	<p>EVL:</p> <p>2 Beine GSV neuerlich offen</p> <p>3 Beine GSV teilweise offen</p> <p>2 Beine GSV Reoperation</p> <p>4 Beine Reflux</p> <p>5 Beine mit Symptomen</p>	<p>EVL:</p> <p>2 Beine GSV teilweise offen</p> <p>1 Bein GSV Reoperation</p> <p>4 Beine Reflux</p> <p>4 Beine mit Symptomen</p>
				<p>Stripping:</p> <p>1 Bein Reflux</p> <p>1 Bein mit Symptomen</p>	<p>Stripping:</p> <p>1 Bein Reflux</p>
Pronk 2010	<p><u>EVL</u>:</p> <p>5% vorübergehend Thrombus (nach 1 Woche)</p> <p>3% vorübergehende Parästhesie</p>	<p>während OP:</p> <p>EVL < Chirurgie (sign.)</p> <p>Tag 7/10/14:</p> <p>Chirurgie < EVLT (sign.)</p>	Beide Gruppen sign. kosmetische Verbesserungen	<p>chronisch-venöse Symptomatik und CEAP-Klassifikation:</p> <p>beide Gruppen sign. Verbesserungen, kein Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>Rezidiv:</p> <p>Kein Unterschied zwischen den Gruppen</p> <p>Venöser Reflux:</p> <p>Chirurgie 9% (5,4% sichtbar)</p> <p>EVL 10% (6% sichtbar)</p> <p>Rekanalisation:</p> <p>EVL: 2 Personen komplett, 1 Person partiell</p> <p>Nervenschäden:</p> <p>Chirurgie: 1 %</p>	Nicht durchgeführt
	<p><u>Stripping:</u></p> <p>3% post-OP Blutung</p> <p>1% vorübergehende Parästhesie</p>				
Rasmussen 2010	<p><u>EVL</u> (Tag 12 nach OP):</p> <p>3% Phlebitis, 11% oberflächlicher Bluterguss, 5% ausgeprägtes Hämatom</p>	Nicht durchgeführt	EVL: 2% Parästhesie	Nicht durchgeführt	<p>Kein sign. Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p>Rezidiv: Stripping 37%, EVL 26%</p> <p>Refluxquellen: Stripping 21, EVL 15</p>
	<p><u>Stripping</u> (Tag 12 nach OP):</p> <p>2% Infektion, 3% Phlebitis, 25% oberflächlicher Bluterguss, 8% ausgeprägtes Hämatom</p>				

6 Evidenz Langzeitergebnisse

Die Erfolgsrate der Behandlungen (gepoolte Erfolgsrate, kein Rezidiv, GSV-Verschluss etc.) liegt nach 2 Jahren in dem HTA von Canada bei 77-93 % nach EVLT, 66-93% nach Stripping, in den aktuellen RCTs von Rasmussen bei 74% vs. 63% und im RCT von Christenson bei 84% vs. 99%.

Nach 3 Jahren weist die Metaanalysen von van den Bros eine Erfolgsrate von 95% nach EVLT und 78% nach Stripping auf, die Metaanalyse von Brar 93% (EVLT) vs. 77% (Stripping).

Die Langzeitergebnisse wurden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Langzeitergebnisse

Erfolgsrate nach 2 Jahren			
Referenz	EVLT (%)	Chirurgie (%)	Anmerkungen der Autorin
HTA Canada 2010	77 93	66 93	2 RCT, 120-127 Personen, Unterschiede n.s.
Rasmussen 2010	74	63	RCT, 121 Personen/ 137 Beine, Unterschiede n.s.
Christenson 2010	84	99	RCT, 200 Beine, Unterschiede n.s.

n.s. nicht signifikant

Erfolgsrate nach 3 Jahren			
Referenz	EVLT (%)	Chirurgie (%)	Anmerkungen der Autorin
van den Bos 2009	95	78	gepoolte Daten aus 38 Fallserien und 5 RCT
Brar 2010	93	77	gepoolte Daten, nicht genauer definiert.

7 Zusammenfassung

Es wurde die Effektivität von EVLT im Vergleich zu Stripping (mit oder ohne hohe Ligatur) nach derzeitiger wissenschaftlicher Evidenz auf Basis von 3 randomisierten kontrollierten Studien, 2 Metaanalysen und 2 HTAs dargestellt.

Die inkludierten Publikationen waren heterogen hinsichtlich Design, Fallzahl, Intervention (Laserenergie, Begleittherapie, kombinierte Behandlung), Beobachtungszeitraum, untersuchter Endpunkte (Rezidiv, Reflux, gepoolte Erfolgsrate, GSV- Verschlussrate, venöse Symptome, Rekanalisation/ Revaskularisation etc.), daher sind die vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Es konnte sowohl in den eingeschlossenen RCTs als auch in den Metaanalysen und HTA-Berichten kurzfristig wie langfristig (RCTs bis 2 Jahre, längstes Follow up in Fallstudien über EVLT bis 3 Jahre) eine hohe klinische Effektivität hinsichtlich Venenverschluss und Linderung der venösen Symptomatik sowohl von EVLT als auch Stripping und geringe Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Sowohl in den Übersichtsarbeiten als auch in aktuellen RCTs waren die Unterschiede zwischen EVLT und Stripping hinsichtlich Rezidiv, Reflux, Rekanalisation etc. auch bei Follow up- Untersuchungen nach 2 Jahren statistisch nicht signifikant. Van Rij et al.¹⁷ (in: HTA aus Australien) vermuteten nach Auswertung der Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie höhere Rezidivraten nach Stripping der kleinen im Vergleich zu den großen Stammvenen (Untersuchung 3-6 Wochen und auch 3 Jahre nach OP). Dies kann mit den aktuellen vorliegenden RCTs weder bestätigt noch widerlegt werden, da ausschließlich die großen Stammvenen behandelt wurden, in den Metaanalysen wurde bei der Verfassung der Conclusio auf diesen Aspekt nicht eingegangen. Möglicherweise wird das Ergebnis der Behandlung auch durch Dauer und Art der begleitenden Kompressionsbehandlung beeinflusst, was auf Basis vorliegender Publikationen nicht beantwortet werden kann. Falls es nach EVLT zu Rekanalisation (Rezidiv) kommt, dann 6 Monate früher als zu Neovaskularisation nach Stripping (ca. 1 Jahr nach OP)¹⁵.

Langzeituntersuchungen weisen nach 2 Jahren eine Erfolgsrate (GSV-Verschluss, kein Rezidiv, gepoolte Erfolgsrate) von 77-84% für EVLT auf, für Stripping 63-99% (4 RCTs). Nach 3 Jahren lag die Erfolgsrate nach EVLT bei 93-95%, nach Stripping bei 77-78% (2 Metaanalysen). Diese großen Unterschiede im Ergebnis sind möglicherweise zurückzuführen auf Unterschiede hinsichtlich Studiendesign (Fallserien, RCT), Datenanalyse (gepoolte Daten, Einzelstudien Daten), technische Ausstattung, Behandlungsgebiet (große oder kleine Stammvenen), additive Behandlungen (mit oder ohne hohe Ligatur, postoperative Kompression), Gruppengröße und somit statistische Power, Patientencharakteristika und Schweregrad der Varikose sowie Erfahrung der behandelnden ÄrztInnen. Bei 4 (von 5) Studien ist EVLT langfristig mindestens so effektiv ist wie Stripping, aber mit weniger schweren Komplikationen einhergehend.

Das Vorkommen von Komplikationen wie postoperativer Schmerz, Hämatome, Ödeme und Infektionen war nach EVTL geringer als nach operativen Eingriffen. Laut australischem HTA-Bericht (2008) scheinen schwere Folgen wie postoperative Wundinfektionen, Thrombosen oder Nervenschäden nach EVLT ebenfalls geringer zu sein, die Studien waren aber klein und haben daher eine geringe Power. In den vorliegenden RCTs wurde von Pronk et al. (2010) an 3 PatientInnen (5%) nach EVLT ein Thrombus im sapheno- femoralen Kreuzungsbereich gesichtet, der – unbehandelt- nach 6 Wochen verschwunden war, und von Nervenschäden bei einem Patienten (1%) 1 Jahr nach Stripping berichtet. Rasmussen et al. (2010) berichtet am Tag 12 nach der OP von 1 PatientIn der Strippinggruppe mit Infektion im Bereich der Leiste. Die Metaanalyse von van den Bos (2009) berichtet von 7% Nervenschäden und <2% tiefer Beinvenenthrombose bei der PatientInnen nach Stripping + Ligatur, <1% tiefe Beinvenenthrombose nach endovenöser Behandlung der Varizen.

Der kanadische HTA-Bericht (2010) stellte fest, dass die Genesung und Rückkehr zur normalen Aktivität nach EVLT schneller war als nach einer operativen Sanierung (EVLT 4 Tage, Stripping 17 Tage).

Ein Zusammenhang zwischen Outcome (Effektivität, Komplikationen oder Langzeitergebnissen) und Behandlung von großer oder kleiner Stammvene oder mit unterschiedlichen Laserwellenlängen ist anhand vorliegender Literatur nicht zu analysieren.

Der ökonomische Aspekt wurde keiner Prüfung unterzogen, es wurden im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit keine Kostenberechnungen für eine Behandlung mit EVLT oder Stripping durchgeführt (Art der Anästhesie, ambulantes oder stationäres Setting, räumlicher oder personeller Bedarf etc.).

8 Schlussfolgerung

Es konnte sowohl in aktuellen inkludierten Einzelstudien (RCT) als auch in systematischen Übersichtsarbeiten (Metaanalysen und HTA-Berichte) für beide Behandlungsmethoden (EVLT und Stripping mit oder ohne hohe Ligatur) eine hohe klinische Effektivität hinsichtlich Venenverschluss und Linderung der venösen Symptomatik und keine statistisch signifikanten Unterschiede kurzfristig wie langfristig (RCTs bis 2 Jahre, längstes Follow up in Fallstudien mit EVLT bis 3 Jahre) gefunden werden.

EVLT ist eine komplikationsarme, minimal-invasive Technik zur Ausschaltung pathologischer Refluxes in Stammvenen. Schwere Nebenwirkungen treten eher nach Stripping auf.

Die inkludierte Literatur war heterogen hinsichtlich Design, Fallzahl, Untersuchungsparameter, Intervention (Anwendung der Laserenergie, Begleittherapie, kombinierte Behandlung) und Beobachtungszeitraum, daher sind die vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

EVLT ist nach derzeitiger Evidenzlage eine erfolgversprechende Maßnahme mit geringerer Komplikationsrate und schnellerer Genesung. Die Effektivität ist mittlerweile auch durch (derzeit wenige) Langzeituntersuchungen zu belegen.

Literatur

- ¹ Noppene T, Nüllen H Varikose Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010
- ² Noppene T, Nüllen H Therapie der primären Varikosis. Internist 2010, 51: 344-350
- ³ Vuylsteke M, Van Dorpe J, Roelens J et al. Endovenous laser treatment: a morphological study in an animal model. Phleology 2009, 24: 166-175
- ⁴ Polterauer P evidenzbasierte Therapie des Krampfaderleidens Z Gefässmed 2007, 4: 4-9
- ⁵ Wilbacher I, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger 2008: Laserobliteration zur Behandlung der Varikosis der Vena saphena magna und Vena saphena parva. Abgerufen am: http://www.hauptverband.at/mediaDB/626739_Laser%20Obliteration%20Varikosis.pdf
- ⁶ <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/#checklist>, abgerufen am 02.05.2011
- ⁷ <http://www.prisma-statement.org/2.1.2%20-%20PRISMA%202009%20Checklist.pdf>, abgerufen am 02.05.2011
- ⁸ Endovenous laser therapy for varicose veins due to great saphenous vein reflux (Structured abstract) + Endovenous laser therapy for varicose veins due to small saphenous vein reflux (Structured abstract) HAYES, Inc 2009
- ⁹ van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: A meta-analysis, J Vasc Surg 2009;49:230-9
- ¹⁰ Brar R, Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Vascular. Surgical management of varicose veins: meta-analysis. 2010 Jul-Aug;18(4):205-20.
- ¹¹ Pronk P, Gauw SA, Mooij MC, Gaastra MT, Lawson JA, van Goethem AR, van Vlijmen-van Keulen CJ. Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: one year results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Nov;40(5):649-56
- ¹² L.H. Rasmussen, L. Bjoern, M. Lawaetz, B. Lawaetz, A. Blemings, B. Eklöf Randomised Clinical Trial Comparing Endovenous Laser Ablation with Stripping of the Great Saphenous Vein: Clinical Outcome and Recurrence: after 2 Years Eur J Vasc Endovasc Surg (2010): 1-6
- ¹³ Christenson JT, Gueddi S, Gemayel G, Bounameaux H. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up J Vasc Surg. 2010 Nov;52(5):1234-41
- ¹⁴ Commonwealth of Australia 2008. *Endovenous laser therapy (ELT) for varicose veins. Assessment Report*. March 2008. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/115CC907F00447B3CA2575AD0082FD6C/\\$File/1113report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/115CC907F00447B3CA2575AD0082FD6C/$File/1113report.pdf), abgerufen am 07.04.2011
- ¹⁵ Medical Advisory Secretariat: Endovascular laser therapy for varicose veins: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2010 April [cited 2011-04-07]; 10(6) 1-92. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_EVLT_20100422.pdf
- ¹⁶ Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Blemings A, Lawaetz B, Eklöf B. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. J Vasc Surg. 2007 Aug;46(2):308-15. Epub 2007 Jun 27
- ¹⁷ van Rij AM, Jiang P et al. Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. Journal of Vascular Surgery 2003, 38(5): 935-943.