

Invasieve behandelingen van varices in de benen: verschil in levenskwaliteit na 6 maanden?

Achtergrond

Varices in de benen kunnen worden verwijderd door een klassieke heelkundige ingreep, de zogenaamde stripping. Er bestaan echter nieuwe en minder invasieve methoden zoals een echografisch geleide sclerotherapie met schuim of een endoveneuze thermische ablatie met laserlicht. Momenteel bestaat er echter nog veel onzekerheid over de onderlinge doeltreffendheid en de veiligheid van deze behandelopties¹.

Samenvatting

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Brittenden J, Cotton SC, Elders A, et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *N Engl J Med* 2014;371:1218-27.

Klinische vraag

Bestaat er na zes maanden een verschil in effect op de levenskwaliteit tussen sclerotherapie met schuim, laserbehandeling en heelkunde als invasieve behandeling van primaire symptomatische varices in de benen bij volwassenen?

Bestudeerde populatie

- 798 volwassenen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 49 (SD 14) jaar); 57% vrouwen; met een gemiddelde BMI van 27 (SD 4,5) kg/m²; met unilaterale of bilaterale primaire symptomatische varices in de benen \geq graad C₂ volgens de **CEAP-classificatie** en met reflux in de vena saphena parva of magna op duplex echografie; tussen november 2008 en oktober 2012 gerekruteerd in 11 centra voor vasculaire heelkunde in het V.K.
- exclusiecriteria: diepe veneuze trombose (1,4 tot 3,1% van de deelnemers had ooit wel een DVT doorgemaakt), oppervlakkige tromboflebitis, een diameter van <3 mm of >15 mm van de stamvarix van de vena saphena magna of parva, tortueuze varices; contra-indicaties voor schuim of voor algemene of regionale anesthesie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie met drie studiegroepen:
 - ~ sclerotherapie met schuim (n=292): via een endoveneuze katheder spuit men een schuimvormige emulsie op in de venae saphenae en in de bijhorende insufficiënte oppervlakkige venen waardoor een ontstekingsreactie tot occlusie leidt
 - ~ laserbehandeling (n=212): via een endoveneuze dunne optische vezel verschrompelt men de wanden van de venae saphenae; deze behandeling mocht na 6 weken eventueel gevolgd worden door een schuimsclerose van de residuele varices
 - ~ klassieke heelkundige ingreep (n=294) met proximaal afbinden en strippen van de vena saphena magna en de bijhorende insufficiënte oppervlakkige venen
- follow-up na 6 weken en 6 maanden behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: door de patiënt gerapporteerde ziektespecifieke en globale levenskwaliteit na 6 maanden, respectievelijk gemeten met de **AVVQ**- en met de EQ-5D- en de SF-36-vragenlijst
- secundaire uitkomstmaten: klinisch succes (aandeel patiënten met blijvende varices, beoordeeld door de patiënt en de verpleegkundige), veneuze klinische ernstscore (bestaande uit 9 categorieën gerelateerd met symptomen en tekens van veneuze ziekte en 1 categorie gerelateerd met het gebruik van compressie; variërend van 0=geen veneuze ziekte tot 30=meest ernstige veneuze ziekte) en complicaties (beoordeeld door de chirurg of de verpleegkundige) na 6 weken en 6 maanden;

AVVQ, EQ-5D en SF-36 na 6 weken, de VAS van de EQ-5D en de 8 domeinen van de SF-36 na 6 weken en 6 maanden; aandeel patiënten met volledige ablatie van de venae saphenae volgens duplex echo na 6 weken en 6 maanden

- **intention to treat analyse** voor sclerotherapie met schuim versus heelkunde en voor laserbehandeling versus heelkunde
- post-hocanalyse voor laserbehandeling versus sclerotherapie met schuim.

Resultaten

- studie-uitval na 6 maanden: 6% in de sclerotherapie-, 11% in de heelkunde- en 4% in de lasergroep; onvolledig ingevulde vragenlijsten na 6 maanden: 17% in de sclerotherapie-, 26% in de heelkunde- en 17% in de lasergroep
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ na 6 maanden was de AVVQ-score statistisch significant beter met heelkunde dan met sclerotherapie (effectgrootte -1,74 met 95% BI van -2,97 tot -0,50; p=0,006); er was geen verschil tussen heelkunde en laserbehandeling
 - ~ geen statistisch significante verschillen na 6 maanden tussen de 3 groepen voor EQ-5D en SF-36
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ aantal procedurale complicaties statistisch significant minder in de laser- (1%) dan in de heelkundegroep (7%) (p<0,001); geen verschil tussen de heelkunde- en de sclerotherapiegroep (6%)
 - ~ geen verschil in ernstige ongewenste effecten tussen de verschillende groepen (telkens 3%)
 - ~ na 6 weken en 6 maanden statistisch significant meer ongewenste effecten (vooral harde 'bolletjes' en huidverkleuring) in de sclerotherapiegroep dan in de laser- of heelkundegroep
 - ~ gelijke mate van klinisch succes tussen de groepen; statistisch significant minder deelnemers met volledige ablatie van de venae saphena in de sclerotherapie- versus de heelkundegroep (54,6% versus 84,4%; p<0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de levenskwaliteit niet verschilde tussen de studiegroepen met uitzondering van een lichtjes slechtere ziektespecifieke levenskwaliteit in de sclerotherapie- versus de heelkundegroep. Alle behandelingen hadden een vergelijkbaar klinisch effect, maar ongewenste effecten waren wel minder frequent na laserbehandeling en het aantal patiënten met volledige ablatie van de vena saphena was lager na sclerotherapie met schuim.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie in deze RCT verliep op een correcte en geblindeerde manier. De aard van de interventie liet echter niet toe om de studie dubbelblind uit te voeren. Aangezien men voor de primaire uitkomstmaat gebruik maakte van door de patiënt in te vullen vragenlijsten is er evenmin sprake van blinding van de effectbeoordeelaars. De AVVQ-vragenlijst was voldoende gevalideerd om een verandering in ziekte-specifieke levenskwaliteit aan te tonen². De berekening van de steekproefgrootte baseerde men op een verschil van 0,25 SD in AVVQ-score tussen sclerotherapie met schuim en heelkunde en tussen laserbehandeling en heelkunde. Dit verschil is echter een algemene statistische afkapwaarde³ en het is niet duidelijk of een verschil van 0,5 punten zich ook zal vertalen in een klinisch relevant verschil in ziektespecifieke levenskwaliteit. De analyse van het verschil in effect tussen sclerotherapie met schuim en laserbehandeling gebeurde post-hoc en de resultaten van deze analyse zijn bijgevolg slechts hypothesevormend. Jammer dat er niet vergeleken werd met een echte controlegroep, zoals "conservatieve behandeling" of eventueel met een sham procedure. Het is ook niet duidelijk waarom men niet vergeleek met radiofrequente ablatie. Bij de analyse hield men rekening met de mogelijke storende invloed van confounders (zoals een verschil in voorgeschiedenis van DVT), alsook met de baselinescores voor AVVQ, AQ-5D en SF-36. De auteurs voerden een intention to treat analyse uit.

Interpretatie van de resultaten

Naast het feit dat de minder invasieve technieken even doeltreffend bleken te zijn dan een klassieke ingreep, ging men er tot nu toe ook van uit dat ze beter waren voor de levenskwaliteit van de patiënt⁴. De hier besproken studie toont aan dat er na 6 maanden geen verschillen zijn in levenskwaliteit tussen sclerotherapie met schuim

of laserbehandeling enerzijds versus een heelkundige ingreep anderzijds. De verbetering in levenskwaliteit ten opzichte van de beginwaarde voor alle behandelingsgroepen was vergelijkbaar met eerdere studies¹. Na 6 maanden was er tussen de groepen bovendien weinig verschil in ziektespecifieke levenskwaliteit. Het is moeilijk te beoordelen of de statistisch significante kleinere toename in ziektespecifieke levenskwaliteit van 1,74 punten op een schaal van 0 tot 100 in de sclerotherapie- versus de heelkundegroep klinisch relevant is. Op basis van de hier besproken publicatie weten we immers niet voor welke items men minder goed scoorde in de sclerotherapiegroep. Wat we wel weten is dat men, niettegenstaande geen verschil in voorkomen van ernstige ongewenste effecten, na 6 weken en 6 maanden statistisch significant wel meer mineure ongewenste verschijnselen zoals harde "bolletjes" en huidverkleuring zag in de sclerotherapie- versus de heelkunde- en lasergroep.

Als belangrijke secundaire uitkomstmaat stelde men na 6 maanden geen verschil vast in veneuze klinische ernstscore tussen de 3 groepen, ook al waren er na sclerotherapie duidelijk minder geslaagde ablaties echografisch zichtbaar dan na heelkunde. Deze contradictie tussen klinisch en echografisch succes werd ook waargenomen in andere studies¹. Het is momenteel wel gissen of het lager percentage van geslaagde ablaties in de sclerotherapiegroep zich later niet zal vertalen in een hogere recidiefkans. Om dit te weten is een langere opvolgduur noodzakelijk.

Referenties

1. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby C. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.
2. Garratt AM, Macdonald LM, Ruta DA, et al. Towards measurement of outcome for patients with varicose veins. *Qual Health Care* 1993;2:5-10.
3. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
4. Allen F, Kroes M, Mitchell S, Mambourg F, Paulus D. Diagnose en behandeling van spataders in de benen. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 164A. D/2011/10.273/50.
5. Walma EP, Eekhof JAH, Nikkels J, et al. NHC-Standaard Varices (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2009;52:391-402.
6. Veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen. *Duodecim Medical Publications Ltd*. Laatste update: 3-3-2010.

Financiering van de studie Health Technology Assessment Programme (National Institute for Health Research).

Belangenconflicten van de auteurs 9 van de 19 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van het NIHR in de loop van de studie; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Besluit van Minerva

Uit deze open-label, multicenter RCT kunnen we besluiten dat er na 6 maanden geen klinisch relevant verschil is in ziektespecifieke en globale levenskwaliteit tussen laserbehandeling, sclerotherapie met schuim en heelkunde voor de behandeling van varices in de benen van volwassen patiënten.

Voor de praktijk

Bij klachten van varices (zoals pijn, vermoeidheid, zwaar of gespannen gevoel in de benen) of van chronische veneuze insufficiëntie zijn elastische kousen klasse II tot III aanbevolen^{5,6}. Wanneer de patiënt dit zelf wenst, bij onvoldoende effect van elastische kousen en in het geval van een actief of genezen ulcus en/of progressieve huidveranderingen is verwijzing naar de tweede lijn aanbevolen. Sclerocompressietherapie, ambulante flebectomie (na uitsluiten van staminsufficiëntie), endoveneuze laserbehandeling, radiofrequentie ablatie, echogeleide schuimsclerose en chirurgisch strippen en/of crossectomie zijn gangbare behandelingen in de tweede lijn^{5,6}. De hier besproken studie kon na 6 maanden geen relevant verschil in levenskwaliteit tussen laserbehandeling en schuimsclerose enerzijds en chirurgisch strippen anderzijds aantonen. Of er een verschil bestaat in recidiefkans op lange termijn is echter nog niet duidelijk.