

Ultrasound-guided foam sclerotherapy for treating varicose veins

Citation for published version (APA):

Shadid, N. (2013). *Ultrasound-guided foam sclerotherapy for treating varicose veins*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2013

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary

The fast introduction of UGFS in many medical centres prompted the need for evaluation of the cost-effectiveness and safety of this technique when compared to surgery. This thesis addresses the results of a large multi-centre randomized controlled trial that was initiated to evaluate non-inferiority of UGFS compared to stripping with ligation and the volume of cost savings that could be achieved by implementation of UGFS in clinical practice. Secondary objectives were to explore safety in terms of the effect of foam injection on coagulability of bloods and to identify predictors of treatment success after foam sclerotherapy.

Chapter 1 describes the aims of this thesis. As an introduction it provides a short overview of prevalence, pathogenesis and diagnosis of CVI and reviews the development of minimally invasive interventions aimed at obliterating reflux in veins.

Chapter 2 presents a Dutch foam consensus based on literature and clinical experience of various medical specialists such as dermatologists, vascular surgeons and radiologists, which was organized to achieve standardization of UGFS. Important recommendations concerned the preparation of foam (concentration of sclerosant and volume of foam), location of injection and duration of compression therapy after treatment. The foam that is used is a mixture of 1 ml sclerosant (polidocanol) and 4ml of air (1:5). Regarding long term results in achieving occlusion of the treated vein it could be shown that 1% polidocanol is as effective as 3% polidocanol. Therefore it was decided to use 1% polidocanol. A maximum volume of 10cc for the GSV and 5cc for the SSV is recommended. A slow injection is preferred and the treatment is considered to be successful when venospasm is achieved. The best location to insert a varicose vein with a needle or a 18-Fr intravenous cannula is just above the knee in case of a great saphenous vein (GSV) or as distal as possible when a small saphenous vein (SSV) is treated. After treatment, compression therapy during a period of 4 weeks with a foam pad over the treated area for 1 week was recommended.

Chapter 3 presents the results of a multicentre randomized clinical trial that was designed with the underlying hypothesis that UGFS is not inferior to surgery in treating the incompetent great saphenous vein (GSV) when re-treatment sessions are allowed. Patients with one or more venous symptoms in combination with incompetence of the saphenofemoral junction and GSV with a reflux time $>0.5s$ (measured over a distance of at least 20 cm in the upper leg) were included at three different hospitals in the south of the Netherlands. From October 2005 to December 2007, a total of 460 patients were enrolled and eventually 430 patients underwent the assigned treatment. Withdrawal after randomization and before start of treatment occurred mainly in the surgery group. The primary outcome measure of this study was the cumulative probability of recurrent varicose veins at 2 years after treatment. Recurrence was defined as reflux combined with venous symptoms and

the non-inferiority margin was set at 10%. Secondary outcomes were presence of recurrent reflux (irrespective of symptoms), reduction of symptoms, health-related quality of life (EQ-5D), adverse events and direct hospital costs. Outcomes were evaluated at 3 months, 1 year and two years post treatment.

The probability of recurrence in the UGFS group was 11.3% compared with 9% in the surgery group after two years with a difference of 2.3% (95% CI: -4.3 to 8.1%). The proportion of patients with reflux irrespective of venous symptoms was significantly higher after UGFS than after surgery: 35% and 21%, respectively. The difference was 14.0 % (95% CI: 4.4 to 22.3%). Mean changes in Venous Clinical Severity Score (VCSS) and EQ-5D utility score and symptom relief did not differ significantly between treatment groups. The most frequently observed adverse events after GFS were thrombophlebitis and hyperpigmentation (7.4% and 5.6%), parasthesia was most often observed in the surgery group (3%). One deep venous thrombosis and one pulmonary embolism occurred in the UGFS group. Cost analysis showed mean hospital costs per patient of €774 for UGFS and €1824 for surgery. In conclusion UGFS is not inferior to surgery in treating GSV reflux associated with venous symptoms and can lead to cost savings of about €1000 per patient.

Chapter 4 compares the frequency of symptoms that are commonly attributed to venous disease between 76 patients with CVI and reflux and 74 patients with other leg disease such as arthrosis, spinal disc herniation and peripheral arterial disease (25 arthrosis, 23 spinal disc herniation, 26 peripheral arterial disease). The VEINES-QOL/Sym questionnaire was used to measure symptom frequency and severity. This questionnaire includes nine items on venous symptoms (heavy legs, aching legs, swelling, night cramps, heat or burning sensation, restless legs, throbbing, itching, tingling sensation) which are rated on a five-point scale of frequency (1=every day, 2=several times a week, 3=about once a week, 4=less than once a week, 5=never). Higher proportions in the CVI group were observed for six symptoms, but between-group differences were small and non-significant. Severity of CVI as classified by the CEAP classification was not associated with higher proportions of patients reporting symptoms except for swelling and itching. The largest difference between the CVD and non-CVI group was observed for time of the day at which symptoms were most intense; patients with CVI were more likely to experience symptoms at the end of the day. These results suggest that these symptoms may be less specific for patients with refluxing veins than is usually assumed. This finding implies that venous symptom questionnaires that address only type and frequency of these symptoms may not be specific enough to identify patients with CVI and reflux. There may be need for improvement of venous symptom questionnaires with more attention for circumstances that exacerbate and alleviate symptoms.

Chapter 5 illustrates, based on a case report, an event of a deep venous thrombosis following a superficial thrombophlebitis. A few days after UGFS of the distal GSV a female patient developed a superficial thrombophlebitis of the venous dorsal arch which was treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and compression hosiery. Six weeks after weekly follow-up with color duplex sonography, a deep venous thrombosis of the popliteal vein was revealed. Oral anticoagulant therapy was started. The occurrence of a superficial thrombophlebitis that is not located close to the treated vein should be an indication for regular follow-up examinations to prevent missing the occurrence of disease progression and a possible involvement of the deep venous system.

Chapter 6 describes the results of a study with the objective to evaluate whether UGFS induces changes in coagulation parameters, which when compared with baseline may be indicative of an increased risk of thrombotic events. Two other studies have previously reported on in vivo effects of UGFS, but this is the first the study which uses Calibrated Automated Thrombography (CAT). A thrombogram shows thrombin generation over time and relevant CAT parameters are the endogenous thrombin potential (ETP), lag time, peak height (Peak). Lag time is defined as the time to initial thrombin formation in minutes, ETP is the area-under-the-curve representing the presence of thrombin in time and peak height represents the maximal concentration of thrombin formed in plasma in nM. These CAT parameters and more traditional parameters such as thrombin anti-thrombin complexes (TAT), d-dimers, fibrinogen, Von Willebrand (vWf Ag) factor and platelet derived microparticles (MIPA's) were measured in eight patients before and after treatment with UGFS. Significant changes over time were observed for fibrinogen, D-dimers, vWfAg and TAT complexes and these changes are suggestive of initiation of coagulation pathways. An interesting finding was that ETP and peak height decreased over time, which may be suggestive of a compensatory mechanism. It was concluded that foam sclerotherapy initiates coagulation pathways, but there is no evidence that this activation results in an increased thrombosis risk.

The aim of **Chapter 7** was to investigate which clinical characteristics at baseline are predictive variables for recurrence of GSV reflux after one single session of ultrasound-guided foamsclerotherapy (UGFS). Data of patients treated for GSV incompetence with UGFS were derived from the randomized clinical trial described in chapter 3. A total of 225 patients were available for analysis. Treatment after one single session was successful in 120 patients and recurrence of reflux was observed in 105 patients within 2 years of follow-up. Baseline characteristics which were considered as potential predictors of treatment success were gender, age, clinical class of CEAP classification, diameter of GSV, amount of injected foam, presence of distal GSV reflux, presence of AASV reflux and VCSS. Larger GSV diameters

in the thigh, reflux of the distal GSV and a higher C of the CEAP classification (CEAP 4-5 compared to CEAP 2-3) were associated with increased 2-year cumulative probability of failure. The results provide arguments that a refluxing GSV with extended reflux below the knee needs to be treated both proximally and distally in one session. Leaving distal reflux untreated may promote further reflux that can be essential for developing signs and symptoms of CVI. Furthermore, we can conclude that UGFS treatment for the proximal GSV is less effective for patients with a vein $>6\text{mm}$ and might not be the first choice treatment for these patients.

Chapter 10

Samenvatting

De snelle introductie van foamechosclerose voor behandeling van chronisch veneuze insufficiëntie (CVI) in vele medische centra noodzaakt evaluatie van de kosteneffectiviteit en veiligheid van deze techniek in vergelijking met chirurgie. Dit proefschrift behandelt de resultaten van een groot multicentre gerandomiseerd onderzoek dat geïnitieerd werd om aan te tonen dat foamechosclerose niet minder effectief is dan crossectomie en te bepalen welke kostenreductie haalbaar is door de foam behandeling toe te passen in de klinische praktijk. Daarnaast behandelt dit proefschrift andere relevante aspecten van foamechosclerose zoals het effect van foam injectie op de bloedstolling en identificatie van patiënt- en ziektekenmerken die de kans op succesvolle verwijdering van reflux door foamechosclerose vergroten.

Hoofdstuk 1 beschrijft de doelstellingen van dit proefschrift. Ter introductie biedt het een overzicht van de prevalentie, pathogenese en diagnose van CVI en bespreekt het de opkomst en de ontwikkeling van minimaal invasieve interventies gericht op het verwijderen van reflux van in venen.

Hoofdstuk 2 behandelt een Nederlandse foam consensus, die werd georganiseerd om standaardisatie te bereiken in de foam behandeling en gebaseerd is op de klinische expertise van diverse medisch specialisten zoals dermatologen, vaatchirurgen en radiologen. Belangrijke aspecten betreffen de bereiding van foam (concentratie sclerosans en volume van foam), locatie van de injectie en duur van de compressie therapie na de behandeling. De foam die wordt gebruikt is een mengsel van 1 ml sclerosant (polidocanol) en 4ml lucht (1:5). Gebruik van 1% polidocanol wordt geadviseerd op basis van vergelijkbare lange termijn resultaten van 1% en 3% polidocanol in het behalen van occlusie van de behandelde vene. Een maximaal volume van 10cc voor de vena saphena magna (VSM) en 5cc voor de vena saphena parva (VSP) wordt aanbevolen. Een langzame injectie is te prefereren en de behandeling wordt als succesvol beschouwd als venospasme wordt bereikt. De beste locatie om een spatader met een naald of een 18-gauge venflon aan te prikken is net boven de knie in het geval van de VSM of zo distaal mogelijk als de VSP wordt behandeld. Na behandeling wordt compressie therapie gedurende 4 weken met een foam pad over het behandelde gebied voor 1 week aanbevolen.

Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten van een multicentre gerandomiseerd klinisch onderzoek dat is opgezet met de onderliggende hypothese dat foamechosclerose niet inferieur is aan chirurgie voor de behandeling van de insufficiënte vena saphena magna (VSM) als daarnaast ook herbehandelingen zijn toegestaan. Patiënten met één of meer veneuze symptomen in combinatie met insufficiëntie van de saphenofemorale crosse en VSM met een reflux tijd van $>0.5s$ (gemeten over een afstand van minstens 20 cm in

het bovenbeen) werden geïncludeerd in drie ziekenhuizen in Zuid Nederland. Tussen oktober 2005 en december 2007, werden in totaal 460 patiënten geïncludeerd. Uiteindelijk ondergingen 430 patiënten de toegewezen behandeling. Terugtrekking na randomisatie en voor de start van de behandeling deed zich met name voor in de chirurgie groep. De primaire uitkomstmaat van deze studie was de cumulatieve kans op recidief varicositas binnen 2 jaar na behandeling. Een recidief werd gedefinieerd als reflux gecombineerd met de aanwezigheid van veneuze symptomen. Een toename van maximaal 10% recidiefkans werd als acceptabel beschouwd (non-inferiority marge van 10%). Secundaire uitkomstmaten waren de aanwezigheid van recidief reflux (ongeacht de aanwezigheid van veneuze symptomen), vermindering van symptomen, gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (EQ-5D), bijwerkingen en directe ziekenhuis kosten. Resultaten werden geëvalueerd bij 3 maanden, 1 jaar en twee jaar na behandeling.

De kans op recidief in de foamechosclerose groep was 11,3% vergeleken met 9% in de chirurgie groep na twee jaar met een verschil van 2.3% (95% CI: -4.3 to 8.1%). Het aantal patiënten met reflux ongeacht de aanwezigheid van veneuze symptomen was significant hoger na foamechosclerose dan na chirurgie: respectievelijk 35% en 21%. De gemiddelde verandering in de VCSS en EQ-5D utiliteit-score en symptoom verlichting verschilden niet significant tussen de twee behandelde groepen. De meest frequent geobserveerde negatieve effecten na foamechosclerose waren thromboflebitis en hyperpigmentatie (7.4% en 5.6%), paresthesie werd het meest frequent geobserveerd in de chirurgie groep (3%). Eén diep veneuze trombose en één longembolie traden op in de foamechosclerose groep. Kostenanalyse toonde aan dat de gemiddelde ziekenhuis kosten per patiënt €774 waren voor foamechosclerose en €1824 voor chirurgie. Concluderend kan gezegd worden dat UGFS niet inferieur is aan chirurgie voor de behandeling van VSM reflux in patienten met veneuze symptomen en een kostenbesparing van circa €1000 per patiënt kan opleveren.

Hoofdstuk 4 vergelijkt de frequentie van symptomen die vaak worden toegeschreven aan veneuze ziekte tussen 76 patiënten met CVI en reflux en 74 patiënten met andere beenziektes zoals artrose, wervel hernia en perifere arteriële ziekte (25 artrose, 23 wervelhernia, 26 perifere arteriële ziekte). The VEINES-QOL/Sym-vragenlijst werd gebruikt om symptoom frequentie en ernst van symptomen te meten. Deze vragenlijst bevat 9 items van veneuze symptomen (zware benen, pijnlijke benen, zwelling, nachtelijke krampen, kloppend, jeukend, tintelend gevoel) die worden gescoord op een 5-puntsschaal van frequentie (1=elke dag, 2=meerdere malen per week, 3=ongeveer eenmaal per week, 4=minder dan eenmaal per week 5=nooit). Hogere proporties in de CVI groep werden gevonden voor zes symptomen, maar de verschillen tussen de groepen waren klein en niet significant. Behalve voor de symptomen zwelling en jeuk, was de ernst van CVI volgens de CEAP classificatie

niet geassocieerd met hogere proporties patiënten die symptomen rapporteerden. Het grootste verschil tussen de CVI en niet-CVI groep werd geobserveerd voor het tijdstip van de dag waarop de symptomen het meest intens waren; patiënten met CVI hebben meer kans op het ervaren van klachten aan het einde van de dag. Deze resultaten suggereren dat deze symptomen mogelijk minder specifiek zijn voor patiënten met veneuze reflux dan over het algemeen wordt aangenomen. Vragenlijsten voor veneuze symptomen die alleen het type en de frequentie van de symptomen betreffen zijn dus wellicht niet specifiek genoeg om patiënten met CVI en reflux te identificeren. Dit impliceert dat er behoefte is aan een verbetering van vragenlijsten met meer aandacht voor omstandigheden die de klachten verergeren of verlichten.

Hoofdstuk 5 illustreert, gebaseerd op een case report, het optreden van een diep veneuze trombose na een oppervlakkige tromboflebitis. Een paar dagen na foamechosclerose van de distale VSM ontwikkelde een vrouwelijke patiënt een oppervlakkige tromboflebitis van de arcus venosum dorsalis pedis. Deze werd behandeld met ontstekingsremmers (NSAID's) en steunkousen. Zes weken na een wekelijkse follow-up met veneus duplexonderzoek, werd een diepe veneuze trombose van de vena poplitea vastgesteld. Orale anticoagulatie therapie werd gestart. Een oppervlakkige thromboflebitis die niet in de buurt zit van de behandelde vene is een indicatie voor frequent follow-up onderzoek. Dit om te voorkomen dat ziekte progressie en de mogelijke betrokkenheid van het diep veneuze systeem worden gemist.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een studie met als doel te beoordelen of foamechosclerose veranderingen teweeg brengt in coagulatie parameters, die indicatief zijn voor een verhoogd risico op trombotische aandoeningen. Twee andere studies hebben eerder gerapporteerd over in vivo effecten van foamechosclerose, maar dit is de eerste studie die gebruik maakt van gekalibreerde geautomatiseerde trombografie (CAT). Een thrombogram toont thrombine generatie over de tijd en relevante CAT parameters zijn de endogeneous thrombin potential (ETP), lag time en peak height. Lag time wordt gedefinieerd als initiële tijd tot de formatie van thrombine, ETP is het gebied onder de curve dat de aanwezigheid van thrombine in de tijd aangeeft, peak height vertegenwoordigt de maximale concentratie van thrombine die wordt gevormd in plasma. Deze CAT parameters en ook andere parameters zoals thrombine anti-thrombine complexen (TAT), d-dimeren, fibrinogeen, de Von Willebrand (vWf Ag) factor en van bloedplaatjes afgeleide micropartikels (MIPA's) werden gemeten in acht patiënten voor en na behandeling met foamechosclerose. Significante veranderingen over de tijd werden geobserveerd voor fibrinogeen, d-dimeren, vWfAg en TAT complexen en suggereren de initiatie van de stollingscascade. Een interessante bevinding is dat de CAT parameters ETP en peak height

juist daalden wat suggestief kan zijn voor een compenserend mechanisme. Deze resultaten tonen aan dat foamechosclerose de stollingscascade initieert, maar er is geen aanwijzing dat deze activatie resulteert in een toegenomen risico op trombose.

Het doel van **Hoofdstuk 7** is om na te gaan welke klinische karakteristieken voorspellend zijn voor recidief reflux van de VSM na een enkele foamechosclerose sessie. De hiervoor benodigde gegevens waren afkomstig uit de gerandomiseerde trial die in hoofdstuk 3 wordt beschreven. In totaal waren 225 patiënten beschikbaar voor analyse. Behandeling na één enkele sessie was succesvol bij 120 patiënten en een recidiverende reflux binnen 2 jaar na behandeling werd waargenomen in 105 patiënten. Baseline kenmerken die als potentiële voorspellers van een succesvolle behandeling werden meegenomen waren geslacht, leeftijd, C van de CEAP classificatie, diameter van de VSM, volume geïnjecteerde foam, aanwezigheid van distale VSM reflux, aanwezigheid van reflux in de VSM accessoria anterior en VCSS. Grotere kans op recidief werd geobserveerd voor patiënten met grotere GSV diameters in het dijbeen, reflux van de distale VSM en een hogere C van de CEAP classificatie (CEAP 4-5 versus CEAP 2-3). De resultaten wijzen erop dat een VSM met reflux tot onder de knie zowel proximaal als distaal behandeld dient te worden in één sessie. Theoretisch kan het onbehandeld laten van distale reflux verdere reflux in de hand werken en leiden tot de ontwikkeling van verdere tekenen en symptomen van CVI. Andere conclusies zijn dat de UGFS behandeling minder effectief is voor patiënten met een vene diameter van >6mm en daarom wellicht niet de voorkeursbehandeling is voor deze patiënten.

