



Behandeling van varices bij ulcus cruris

D. van der Zwaan

Huidveranderingen en ulcus cruris is een frequent voorkomend verschijnsel bij chronisch veneuze insufficiëntie, leidt tot significante ziektelast en hospitalisatie en genereert hoge kosten.

Disfunctionerende kleppen in het afvoerende veneuze stelsel kunnen de oorzaak zijn van een onevenredig hoge druk in de vene, wat schade kan geven aan structuren in de huid. Chirurgisch of endoveneus saneren van gelijktijdig bestaande varices en dus (deels) opheffen van veneuze hypertensie zou een gunstig effect kunnen hebben op de huidveranderingen en ulcusgenezing.

Los van de uitkomstmaat ulcusgenezing wordt in de literatuur ook gesproken over de kans op een ulcusrecidief en ulcusvrij interval; betreffende de twee laatstgenoemde uitkomstmaten werd reeds eerder evidence geleverd.

Het eerste grote systemische review dat de invloed van *chirurgisch saneren* van onderliggende veneuze insufficiëntie bij behandeling van ulcus cruris venosum (UCV) beschrijft, is uit 2008. [1] Hierin worden vijf RCTs [2-6] geïncludeerd, de bekendste is de ESCHAR. [2,3]

ESCHAR

Barwell houdt in de ESCHAR al rekening met de vergelijkbaarheid door onderscheid te maken in drie groepen UCV; geïsoleerd superficiael, superficiael en segmentaal diep en superficiael en totaal diepe veneuze insufficiëntie. [2] Ook zorgt hij dat de groepen qua comorbiditeit onderling vergelijkbaar zijn. Hij vindt geen significante verschillen in ulcusgenezing na 24 weken tussen enerzijds chirurgie samen met compressie en anderzijds compressie alleen, in alle drie de groepen. Wel worden er significante verschillen gezien in recidiefkans na twaalf maanden in het voordeel van de chirurgie, echter alleen bij de eerste twee groepen. Bij de groep met onderliggend totaal diepe veneuze insufficiëntie laat chirurgie geen significant toegevoegde waarde zien. [1] Na vier jaar blijft het significante voordeel van chirurgie aanhouden, ulcusrecidief treedt in de geopereerde groep bij 31% en in de conservatief behandelde groep bij 56% op. [3]

INVASIEVE EN NON-INVASIEVE BEHANDELING

Een RCT van eigen bodem uit 2006 laat tussen invasieve en non-invasieve behandeling van insufficiënte perforatoren

geen verschillen zien ten aanzien van genezing en recidiverend optreden van het veneuze ulcus. [4] Echter, de groep die subfasciaal endoscopisch behandeld was aan insufficiënte perforatoren en gelijktijdig behandeling van staminsufficiëntie, genoot een significant langere ulcusvrije periode.

ABLATIETECHNIKEN

Niet alleen de evidence voor effect van interventie op UCV-genezing bleef lang achterwege, ook de eventueel toegevoegde waarde van endoveneuze ablatietechnieken liet lang op zich wachten (figuur 1). The Cochrane collaboration concludeert dan ook dat er gebrek is aan goed gerandomiseerd onderzoek (dat zou leiden tot level 1-evidence) voor gebruik van deze nieuwe technieken bij behandeling van UCV. [7]

VROEGE EN UITGESTELDE INTERVENTIE

Een recent verschenen RCT brengt hier overtuigend verandering in. [8] Het betreft een groot opgezette multicenter (20 centra) trial, waarin uiteindelijk 450 patiënten met UCV worden geïncludeerd en gerandomiseerd. Voor inclusie moest UCV minimaal 6 weken en maximaal 6 maanden aanwezig zijn.

Na randomisatie zijn er twee groepen patiënten, de vroege-interventiegroep (n = 224) en de uitgestelde-interventiegroep (n = 226). Bij de vroege-interventiegroep wordt er binnen twee weken na randomisatie endoveneuze ablatie of foamsclerocompressie verricht van de superficiële insufficiëntie. Bij de uitgestelde-interventiegroep wordt er pas na ulcusgenezing of minimaal zes maanden na randomisatie, als het ulcus nog niet is genezen, een interventie uitgevoerd. Beide groepen ontvangen tevens ambulante compressietherapie en zijn vergelijkbaar qua comorbiditeit en ulcusomvang.

Ook niet onbelangrijk; er zijn geen significante verschillen in doorgemaakte diepe veneuze trombose in het aangedane been en het gelijktijdig bestaan van diepe veneuze insufficiëntie in het aangedane been tussen beide groepen (tabel 1). [8]

Alle eerder bovengenoemde uitkomstmaten werden gebruikt; de primaire uitkomstmaat was uiteraard de tijdsduur tot

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Flevoziekenhuis, Almere/Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, mede namens de Domeingroep vaten



Figuur 1. Endoveneuze laserablatie van insufficiënte perforerende vene mediaal ulcus. Rechtsonder: een week na behandeling toename granulatieweefsel in het ulcus.

ulcusgenezing. Secundaire uitkomstmaten waren percentage ulcusgenezen na 24 weken, ulcusrecidief, ulcusvrije periode tijdens eerste jaar na randomisatie en als laatste ziektespecifieke en algehele door patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven. De mediane tijd tot ulcusgenezing in de vroege-interventiegroep bedroeg 56 dagen en 82 dagen in de uitgestelde-interventiegroep. Na correctie voor verschillen in onder andere ulcusomvang en ulcusduur voor interventie bleven de resultaten consistent, met significant snellere genezing in de vroege-interventiegroep (figuur 2). [8]

Van de 450 geïncludeerde gerandomiseerde patiënten had 89,7% na 1 jaar een genezen ulcus, 93,8% van de vroege-interventiegroep en 85,8% van de uitgestelde-interventiegroep, een verschil van 8% tussen beide groepen. [8]

Van de totaal 404 patiënten (van de 450) bij wie de ulcus uiteindelijk was genezen binnen 1 jaar na randomisatie was de

mate van ulcusrecidief voor het einde van het jaar 11,4% voor de vroege-interventiegroep versus 16,5% in de uitgestelde-interventiegroep. Dit verschil was significant.

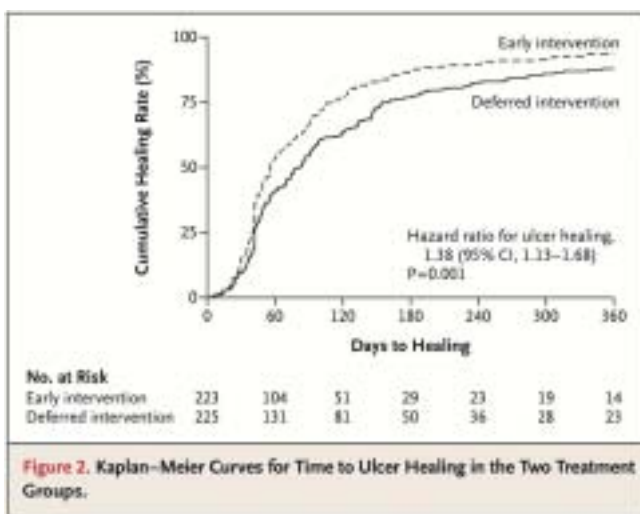
De mediane ulcusvrije periode was 306 dagen (bij 204 patiënten) in de vroege-interventiegroep versus 278 dagen (bij 203 patiënten) in de uitgestelde-interventiegroep. Ook als er rekening werd gehouden met verschillen tussen de beide groepen was het bij patiënten in de vroege-interventiegroep waarschijnlijker om een langere ulcusvrije periode te ervaren. [8]

De endoveneuze technieken die wij tegenwoordig in ons behandelarsenaal hebben, geven mogelijkheid tot selectieve ablatie van onderliggende varices, met daardoor een laag risico op complicaties. Welke endoveneuze techniek hiervoor op dit moment het meest geschikt is, blijft onduidelijk. [8]

Echogeleide foamsclerocompressietherapie is minimaal invasief, breed toepasbaar en geeft zelden complicaties. Resultaten van grote gerandomiseerde studies suggereren dat de mate van technisch succes (totale occlusie van de varix) bij (echogeleide) foamsclerocompressietherapie mogelijk lager is dan bij de endoveneuze thermale ablatietechnieken. [9,10]

TOT SLOT

De hierboven beschreven RCTs vonden plaats in gespecialiseerde centra, waarbij verondersteld mag worden dat er consequent hoogwaardige ambulante compressietherapie wordt gegeven. De realiteit is echter dat de kwaliteit van ambulante compressie in een andere setting nogal eens te wensen overlaat. Dit zou kunnen impliceren dat de daadwerkelijke verschillen tussen behandeling met interventie ten opzichte van een conservatieve behandeling (alleen ambulante compressie) ten aanzien van duur van ulcusgenezing veel groter zou kunnen zijn in het voordeel van de behandeling met interventie. UCV-patiënten die alleen behandeld worden met ambulante compressie zijn immers afhankelijk van de continuïteit in kwaliteit hiervan, waardoor er bij hen een grotere variabiliteit



Figuur 2. Snelheid ulcusgenezing tussen beide groepen. Uit Gohel et al. [8]

Tabel 1. Karakteristieken van de vroege- versus de uitgestelde-interventiegroep.
Uit Gohel et al. [8]

Table 1. Baseline Characteristics of the Trial Participants.*		
Characteristic	Early Intervention (N = 224)	Deferred Intervention (N = 226)
Age — yr	67.0 ± 15.5	68.9 ± 14.0
Body-mass index†	30.1 ± 7.8	30.4 ± 7.4
Sex — no. (%)		
Female	97 (43.3)	106 (46.9)
Male	127 (56.7)	120 (53.1)
Smoking status — no. (%)		
Current	23 (10.3)	19 (8.4)
Former	86 (38.4)	101 (44.7)
Never	115 (51.3)	106 (46.9)
Race — no. (%)‡		
White	206 (92.0)	208 (92.0)
Asian	11 (4.9)	12 (5.3)
Black	3 (1.3)	5 (2.2)
Other	4 (1.8)	1 (0.4)
History of deep-vein thrombosis in the reference leg — no. (%)§	15 (6.7)	15 (6.6)
Diabetes — no. (%)	34 (15.2)	28 (12.4)
Previous leg ulceration in the reference leg — no. (%)¶	118 (52.7)	117 (52.0)¶¶
Ulcer duration — mo	3.2 (2.3–4.2)	3.0 (1.7–4.2)
Reference leg — no. (%)§§		
Right	107 (47.8)	115 (50.9)
Left	117 (52.2)	111 (49.1)
Ulcer location		
Medial	116 (51.8)	118 (52.2)
Lateral	92 (41.1)	93 (41.2)
Circumferential	9 (4.0)	7 (3.1)
Not recorded	7 (3.1)	8 (3.5)
Median ulcer size (interquartile range) — cm ² **	2.4 (1.0–7.1)	2.9 (1.1–8.2)
Median score on Venous Clinical Severity Score assessment tool at baseline (interquartile range)††	15 (14–18)	16 (14–18)
Presence of deep venous reflux‡‡	74 (33.0)	69 (30.5%)

- * Plus-minus values are means ±SD. Patients assigned to the early-intervention group received compression therapy and underwent early endovenous ablation of superficial venous reflux within 2 weeks after randomization, and the patients assigned to the deferred-intervention group received compression therapy, with consideration of endovenous treatment deferred until after the ulcer had healed or until 6 months after randomization if the ulcer was unhealed. No significant differences were identified between the treatment groups in any baseline variable. Percentages may not total 100 because of rounding.
- † The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data were missing for 43 patients in the early-intervention group and 7 patients in the deferred-intervention group.
- ‡ Race was determined by a member of the local research team.
- § In patients with venous leg ulcers in both legs, the leg with more severe disease (as determined by the patient) was designated as the "reference leg" and was included in the outcome analyses.
- ¶ Information on previous leg ulceration was missing for 1 patient in the deferred-intervention group.
- || The length of time that the ulcer had been present (ulcer duration, also known as ulcer chronicity) was reported by the patient.
- ** Ulcer size was evaluated in a blinded manner by an assessor with the use of digital planimetry on standardized digital photographs.
- †† Scores on the Venous Clinical Severity Score assessment tool range from 0 to 30, with higher scores indicating more severe venous disease. The Venous Clinical Severity Score assessment at baseline was missing for 1 patient in the early-intervention group.
- ‡‡ Deep venous reflux was defined as a duration of retrograde flow of more than 1 second in common femoral, femoral, or popliteal veins after augmentation.

bestaat in de effectiviteit waarin de veneuze hypertensie wordt opgeheven dan bij patiënten waarbij deze veneuze hypertensie is opgeheven door een interventie. [6,8]

Bij de besproken laatste RCT bleken met regelmaat UCV-patiënten niet te includeren omdat het ulcus langer bestond dan zes maanden of al was genezen ten tijde van randomisatie. [8] Dit reflecteert mogelijk de delay in verwijzing van de eerste lijn naar wondexpertisecentra in de tweede of derde lijn.

Een andere interessante bevinding betreft een hemodynamische parameter. Zelfs als er gelijktijdig diepe veneuze insufficiëntie bij een UCV bestaat, is er een voordeel van een interventie bij een insufficiënt superficieel systeem. [3,11,12] Het rendement van deze interventie lijkt in sterke mate afhankelijk van de mate van bestaande diepe veneuze insufficiëntie. Een segmentaal insufficiënt diep veneus systeem kan zelfs herstellen na interventie aan het insufficiënte superficieel systeem. [2]

CONCLUSIE

Concluderend kan worden gesteld dat er inmiddels goede evidence bestaat om in vroege fase van UCV-interventie te rechtvaardigen aan gelijktijdig bestaande superficiële insufficiënte (stam)venen of perforatoren die relevantie hebben voor het ulcus. Dit zou kunnen leiden tot significante daling in ziektelast voor patiënten, hospitalisatie van patiënten en grote kostenreductie kunnen opleveren.

LITERATUUR

1. Howard DJ, Howard A, Kothari A, et al. The role of superficial venous surgery in the management of venous ulcers: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:458-65.
2. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;363:1854-9.
3. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83-7.
4. Van Gent WB, Hop WC, van Praag MC, Mackaay AJ, de Boer EM, Wittens CH. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: A prospective, randomized, multicenter trial. *J Vasc Surg* 2006;44:563-71.
5. Zamboni P, Cisno C, Marchetti F, et al. Minimally invasive surgical management of primary venous ulcers vs. compression treatment: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:337-8.
6. Guest M, Smith JJ, tripuraneni G, et al. Randomized clinical trial of varicose vein surgery with compression versus compression alone for the treatment of venous ulceration. *Phlebology* 2003;18:130-6.
7. Samuel N, Carradice D, Wallace T, Smith GE, Chetter IC. Endovenous thermal ablation for healing venous ulcers and preventing recurrence (Review). *The Cochrane Library* 2013;10:1-19.
8. Gohel MS, Heatley F, Liu X, et al. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *New Eng J Med* 2018;378:2105-14.
9. Brittenden J, Cotton SC, Elders A, et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *New Eng J Med* 2014;371:1218-27.
10. Rasmussen L, Lawaetz M, Serup J, et al. Randomized clinical trial

comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great saphenous varicose veins with 3-year follow-up. *J vasc surg venous lymphat disord* 2013;1:349-56.

11. Padberg FT Jr, Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW II. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration. *J vasc surg* 1996;24:711-8.
12. Adam DJ, Bello M, Hartshorne T, London NJ. Role of superficial venous surgery in patients with combined superficial and segmental deep venous reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:469-72.

SAMENVATTING

Adequate ambulante compressietherapie kan veneuze hypertensie opheffen bij veneuze ziekte met als doel ulcusgenezing te bevorderen, echter het verhelpt niet de onderliggende oorzaken van de veneuze hypertensie. Eerder werd al aangetoond dat de kans op recidief ulcus significant vermindert als ook de onderliggende varices chirurgisch worden behandeld. Er is dus toegevoegde waarde van interventie boven alleen conservatief beleid bij ulcus cruris venosum. Een recent gerandomiseerd onderzoek laat zien dat vroege behandeling middels endoveneuze ablatie en/of echogeleide foamsclerocompressietherapie van tevens bestaande superficiële veneuze reflux een snellere ulcusgenezing bewerkstelligt, de ulcusvrije periode verlengt en de kans op ulcus recidief na een jaar significant vermindert.

TREFWOORDEN

ulcus cruris venosum – ulcusgenezing – ulcusrecidief – ulcusvrij interval – ablatie superficiële veneuze reflux

SUMMARY

Although compression therapy improves venous ulcer healing, it does not treat the underlying causes of venous hypertension. Treatment of superficial venous reflux has been shown to reduce the rate of ulcer recurrence. Ulcer patients can benefit from additional intervention apart from conservative compression therapy alone. A recent randomized trial shows that early endovenous ablation and/or treatment with foamsclerotherapy of the superficial venous reflux results in faster healing of venous leg ulcers and more time free from ulcers than deferred endovenous ablation. Also, the rate of ulcer recurrence after one year was lower in the early-intervention group compared with the deferred-intervention group.

KEYWORDS

venous ulcer – ulcer healing – ulcer recurrence – ulcer-free time – treatment superficial venous reflux

CORRESPONDENTIEADRES

Dave van der Zwaan

E-mail: DvdZwaan@flevoziekenhuis.nl