

Effektivität der Sklerosierungstherapie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten

B. Kahle¹; K. Denk²; D. Schliephake³; A. Recke¹

¹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck;

²Universitäts-Hautklinik Heidelberg; ³Chemische Fabrik Kreussler, Wiesbaden

Keywords

Sclerotherapy, efficacy, spider veins, age of the patients

Summary

In clinical practice sclerotherapy of intradermal varicose veins seems to be more effective in elderly patients. **Patients, methods:** After prior duplex-sonographic investigation 48 patients with intradermal varicose veins (diameter 1–2 mm, C₁, E_B, A_S, P_R) were included. 24 patients (group 1) received Polidocanol (0.25% Aethoxysklerol®) injection sclerotherapy and 24 patients (group 2) received sodium chloride injections. In all subjects an area of 100 square centimetres of the lower limb was treated. The borders of each area were marked and photo documented. The injections were performed by an examiner who was unaware of which liquid had been injected. Compression therapy was performed for one week after the treatment. One and four weeks later the results were controlled by the physician who performed the injections and documented by an independent photographer. The glossy prints of the areas before and four weeks after the treatment were sent to two blinded independent external reviewers. The reviewers noted their evaluation

on a visual analogue scale (VAS). The reviewers received each anonymous photodocument twice within 3 weeks. **Results:** The VAS of both experts showed a significant difference between the results in group 1 and group 2 ($p < 0.0001$). Median of efficacy was 58.5% in group 1 (verum) and 0.5% in group 2 (placebo). Both experts had a stable intraindividual reliability of 85% and further both raters didn't differ concerning their ratings. In group 1 (verum) the Pearson correlation coefficient showed a significant correlation between the therapeutic outcome and the age of the treated patients. **Conclusions:** Injection sclerotherapy of intradermal varicose veins using 0.25 %Polidocanol (Aethoxysklerol) is an efficient treatment that leads to a good aesthetic outcome. In elderly patients sclerotherapy is more efficient.

Schlüsselwörter

Sklerosierungstherapie, Besenreiservarizen, Effektivität, Patientenalter

Zusammenfassung

Klinische Beobachtungen legen nahe, dass die Sklerosierung von intradermalen Varizen bei älteren Patienten schneller zum gewünschten Ergebnis führt. **Patienten, Methoden:** 48 Patien-

ten mit intradermalen Varizen mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm C₁, E_B, A_S, P_R wurden in zwei Gruppen randomisiert. Behandelt wurde ein definiertes 10 × 10 cm großes Testareal am Oberschenkel. Patienten der Gruppe 1 wurden mit 0,25%-igem Polidocanol sklerosiert (0,25% Aethoxysklerol®), Patienten der Kontrollgruppe erhielten 0,9%-NaCl-Injektionen. Die Areale wurden auf der Haut markiert und fotodokumentiert. Die Sklerosierung erfolgte doppelblind. Die Patienten erhielten anschließend eine Kompression mit Kompressionsstrümpfen der Klasse 2 für eine Woche. Nach 1 und 4 Wochen fanden Kontrolluntersuchungen mit Fotodokumentation des Behandlungsareals statt. Die 4-Wochen-Fotographien wurden zwei unabhängigen Gutachtern zweimal – jeweils mit unterschiedlicher Nummerierung zur Beurteilung vorgelegt. Beide Gutachter beurteilten den Therapieerfolg mittels einer visuellen Analogskala. **Ergebnisse:** Die VAS-Auswertung beider Gutachter zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo ($p < 0,0001$). Der Erfolg in Gruppe 1 war im Median 58,5% und für Placebo 0,5%. Allerdings zeigte sich eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Alter der Patienten. Der Pearson Korrelationskoeffizient für Alter ist bei Verum signifikant ($p = 0,00504$) bei ca. 0,56, für Placebo nicht. Die intraindividuelle Reliabilität der Gutachter war 85% (Konfidenzintervall 0,79–0,90). **Schlussfolgerung:** Die Sklerosierung von intrakutanen Varizen mit 0,25%igem Polidocanol ist eine effektive Therapie, wobei der Erfolg der jeweiligen Behandlung mit dem Alter der Patienten korreliert.

Correspondence to:

Priv.-Doz. Dr. med. Birgit Kahle
UKSH Campus Lübeck, Klinik für Dermatologie
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel. 0451/500 67 25, Fax 04 51/500 51 61
E-Mail: Birgit.Kahle@uk-sh.de

Efficacy of sclerotherapy in relation to the patient's age

Phlebologie 2010; 39: 202–207

Received: June 9, 2010

accepted in revised form: June 17, 2010

Die Sklerosierungstherapie von Besenreiservarizen mit dem Wirkstoff Polidocanol (Aethoxysklerol® 0,25%, 0,5% und 1%, Chemische Fabrik Kreussler & Co GmbH, Wiesbaden) ist seit Jahren etabliert und

kann als „Goldstandard“ bzw. Therapie der Wahl im Behandlungskonzept dieser kleinen Varizen angesehen werden (2).

Zum Nachweis der Wirksamkeit von 0,25%igem Polidocanol hinsichtlich der

gewünschten Okklusion von Varizen, wurde eine doppelblinde randomisierte Studie mit dem Titel „Effizienz der Sklerosierungstherapie von Besenreiservarizen – eine prospektive, randomisierte, doppelblind-

de, placebokontrollierte Studie“ durchgeführt. Darin sollte der Effekt der Sklerosierung – nämlich das Verschwinden der behandelten Besenreiservarizen infolge der Injektion eines Sklerosierungsmittels (Polidocanol = Aethoxysklerol 0,25%) vier Wochen nach der Sklerosierung untersucht werden.

Patienten, Methoden

Studiendesign, Ethik

Es handelte sich um eine prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung in zwei Gruppen (Verum und Placebo) erfolgte mit Hilfe des Zufallsprogramms von Microsoft Excel in 4-er Randomblöcken.

Das Studienprotokoll mit der Patientinformation und Einverständniserklärung wurden der Ethikkommission der Universität Heidelberg (Vorsitzender: Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki) vorgelegt. Die Studie wurde nach Erhalt des zustimmenden Ethikvotums L-396–2003 entsprechend den darin formulierten ethischen Grundsätzen durchgeführt.

Patienten, Diagnostik

Nach phlebologischer Diagnostik (digitale Photoplethysmographie, Duplexsonographie) wurden 48 Patienten (46 Frauen, 2 Männer; Altersdurchschnitt 47,1 Jahre, Minimum: 19 Jahre, Maximum: 68 Jahre) mit intrakutanen Varizen im klinischen Stadium C₁, E_p, A_S, P_R eingeschlossen. Die Varizen wiesen einen Maximaldurchmesser von 1 mm auf. Durch die Randomisierung waren je 24 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

- Gruppe 1 (Verumgruppe): 24 weibliche Patienten; Durchschnittsalter: 45,8 Jahre (20–68 Jahre),
- Gruppe 2 (Placebogruppe): 22 weibliche und 2 männliche Patienten; Durchschnittsalter: 46,4 Jahre (18–67 Jahre).

Die Behandlung erfolgte mit 0,25%-igem Polidocanol (Aethoxysklerol 0,25%) in Gruppe 1 und NaCl 0,9%ig in Gruppe 2. Die Patienten stellten sich insgesamt in 4 Visiten vor.

Visite 1

Einschluss in die Studie nach phlebologischer Abklärung und dokumentierter Aufklärung und Einverständnis des Patienten. Terminvergabe Visite 2, Randomisierung.

Visite 2

Es erfolgte eine Fotodokumentation des 10×10 cm großen Studienareals (Foto 1: Übersichtsfoto, Foto 2: Detailfoto), Durchführung der Sklerosierungsbehandlung entsprechend der erfolgten Randomisation mit anschließender Kompression (Anlage eines Kompressionsverbandes über 24 Stunden, danach Tragen eines Kompressionsstrumpfes, KKL2 über eine Woche). Eventuell aufgetretene UEs wurden abgefragt.

Die Sklerosierung selbst erfolgte entsprechend der Leitlinien zur Sklerosierung von Varizen der deutschen Gesellschaft für Phlebologie (AWMF Leitlinienregister Nr.037/015 Stand 06/2001), entweder mit Aethoxysklerol 0,25% (Gruppe 1) oder physiologische 0,9% NaCl-Lösung (Gruppe 2). Terminvergabe Visite 3.

Visite 3

Eine Woche (ggf. ±2 Tage) nach der Sklerosierung erfolgte die klinische Kontrolluntersuchung, Abfrage eventuell aufgetretener UEs und eine Fotodokumentation zur Behandlungsdokumentation des behandelten Studienareals, die nicht zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen wurde. Terminvergabe Visite 4.

Visite 4

Vier Wochen (±3 Tage) nach der Sklerosierung erfolgte erneut die klinische Kontrolle, Abfrage eventuell aufgetretener UEs sowie die Fotodokumentation (Foto 1, Foto 2). Bei dieser Visite wurde die Patientenzufriedenheit (PZ) ermittelt und der Therapieerfolg (TE) durch die verblindete Prüffärztin beurteilt.

Fotodokumentation zur Wirksamkeitsbewertung

Bei allen Teilnehmern wurde vor der Sklerosierung sowie ein und vier Wochen nach der Sklerosierung eine Fotodokumentation durchgeführt. Die Fotos nach einer Woche



Abb. 1 Markiertes Behandlungsareal vor (a) und 2–4 Wochen nach Therapie (b)

lich des Therapieerfolgs zwischen Gruppe 1 und 2 ($p < 0,002$). (►Abb. 2)

Die Analyse der Einschätzung des Therapieerfolgs in Abhängigkeit vom Alter des Patienten ergab deutlich bessere VAS Werte bei älteren Patienten ($p < 0,01$). Demnach wird das Ergebnis bei älteren Menschen eher besser. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zwischen Alter und Therapieerfolg war für das Verum signifikant ($p = 0,00504$) bei ca. 0,56, für Placebo nicht (►Abb. 3).

Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient der beiden Gutachter (Interrater-Reliabilität) betrug 0,75. ICC3 (Single_fixed_raters) 0,75, 95%-Konfidenzintervall: 0,59–0,85. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intrarater-Reliabilität) war 0,85. Im Einzelnen 0,86 bei Gutachter 1 und 0,80 bei Gutachter 2.

- Gesamt: ICC3 (Single_fixed_raters) 0,85, 95%-Konfidenzintervall: 0,78–0,90,
- nur Rater 1: Single_fixed_raters ICC3 0,86, 95%-Konfidenzintervall: 0,77–0,92,
- nur Rater 2: Single_fixed_raters ICC3 0,80, 95%-Konfidenzintervall: 0,67–0,89.

Univariate Varianzanalyse (Anova)

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gutachtern und keine signifikante Wechselwirkung zwischen den Gutachtern und der Medikation (Verum versus Placebo). Allerdings besteht eine Tendenz von Gutachter 2, den Erfolg der Therapie etwas schlechter zu beurteilen

(einseitiger Wilcoxon-signed-rank-Test: $p = 0,002303$) (►Abb. 4).

Diskussion

Intradermale Varizen oder Besenreiservarizen sind als pathologisch dilatierte Venen der subpapillären Gefäßplexus definiert (18). Häufig werden Beschwerden wie Juckreiz, Brennen oder auch Schmerzen im Bereich von Besenreiservarizen angegeben (5, 14). Vielfach steht allerdings der Wunsch der Patienten nach einer Verbesserung des individuellen ästhetischen Erscheinungsbildes im Vordergrund. Auch wenn viele junge, meist weibliche Patienten mit dem Wunsch nach effektiver Therapie ihrer Besenreiser in die phlebologische Behandlung kommen, geben ältere Patienten

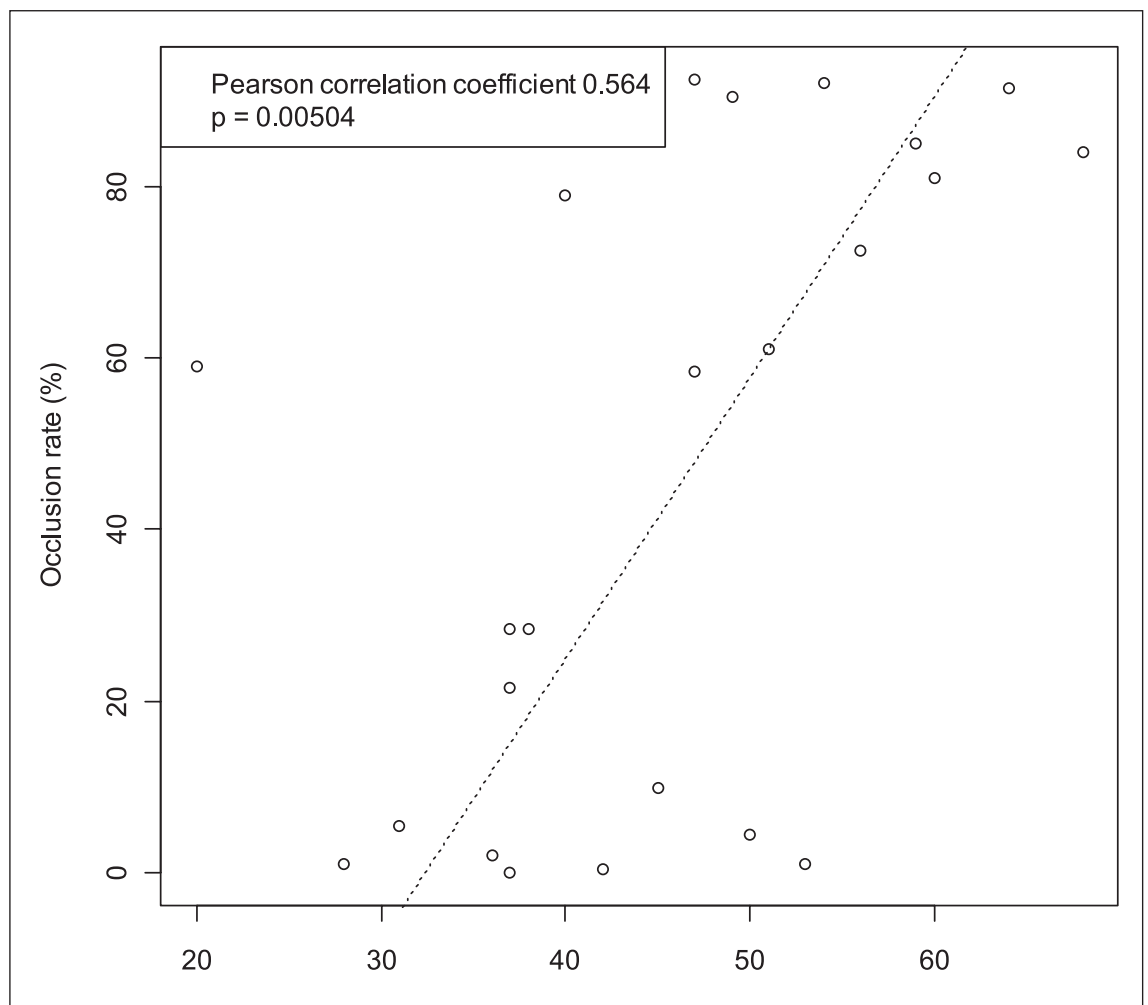


Abb. 3
Korrelation Therapieerfolg (Okklusionsrate) in der Verumgruppe mit dem Alter der Patienten

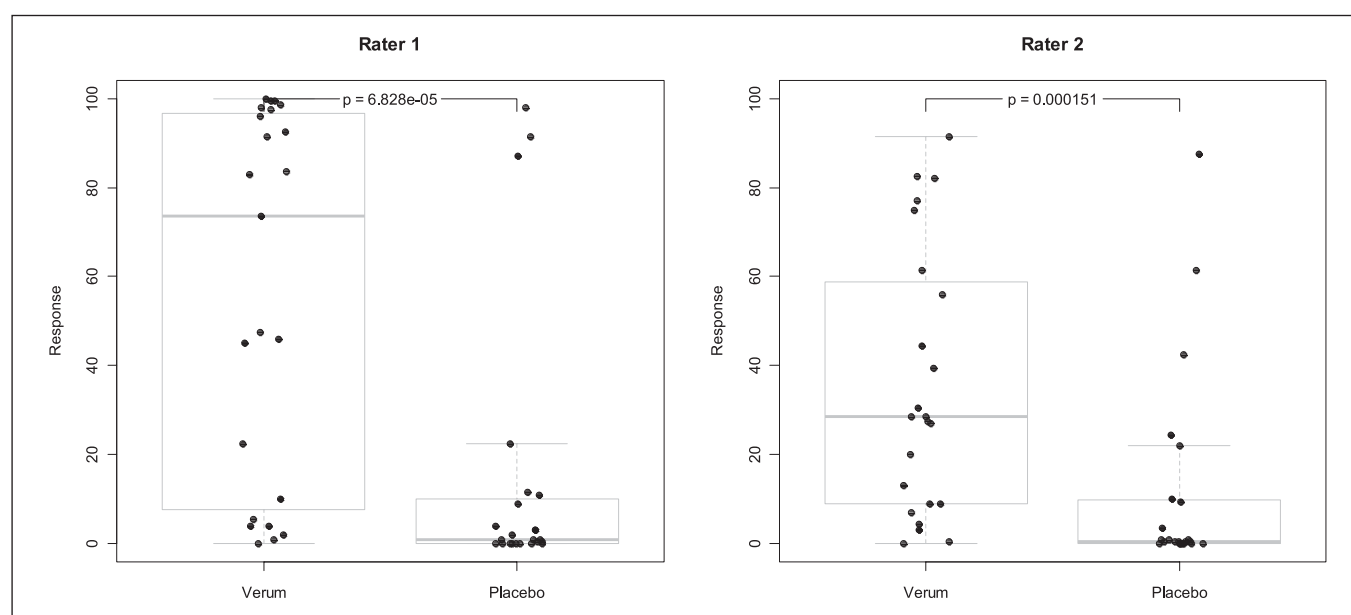


Abb. 4 Beurteilung des Therapieerfolgs (Response) Verum im Vergleich zu Placebo der einzelnen Gutachter (Rater)

an, unter dem Aussehen ihrer Beine zu leiden. Dabei werden in erster Linie Besenreiservarizen als störend empfunden.

Nach wie vor gilt für diese Varizen die Sklerosierungstherapie, basierend auf den Beschreibungen von Sigg, Fegan und Tournay (7, 16, 17) als Methode der ersten Wahl (3, 6, 15).

Ein klar definiertes Ziel der Sklerotherapie ist, sowohl ein funktionell als auch ästhetisch gutes Ergebnis zu erreichen (1).

Das gilt in besonderem Maße für die Behandlung der kleinkalibrigen intradermalen Venen (8). Für das ästhetische Ergebnis gilt vor allem, das Risiko von postinterventionellen Hyperpigmentierungen so gering wie möglich zu halten. Durch die Verwendung von niedrig konzentriertem Wirkstoff kann zwar dieses Risiko minimiert werden, allerdings möglicherweise auf Kosten eines schnellen Therapieerfolgs. Aus diesem Grund erschien uns wichtig, die Effizienz der Sklerosierung von Besenreisern mit 0,25%igem Polidocanol in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie zu überprüfen.

Für die effektive Sklerosierung von intrakutanen Varizen ist die Ausschaltung übergeordneter Varizen nach sorgfältiger Diagnostik Voraussetzung. In der vorlie-

genden Studie wurden nur Patienten im Stadium C₁, Ep, As, Pr eingeschlossen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und einen Selektionsbias möglichst auszuschließen.

Die Kompressionstherapie mit medizinischen Kompressionsstrümpfen verbessert möglicherweise das Ergebnis der Sklerosierung von Besenreisern (10, 11). Die Häufigkeit von Pigmentierungen nimmt darunter signifikant ab (19). In unserer Studie wurde postinterventionell für eine Woche eine Kompressionstherapie mit Kompressionsstrümpfen der Kompressionsklasse 2 durchgeführt. Zusätzlich wurde unmittelbar nach der Behandlung für 24 Stunden eine exzentrische Kompression mit Watteröllchen an den Injektionsstellen angelegt.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studien zeigten eine signifikante Überlegenheit der einmaligen Sklerosierungstherapie mit 0,25%igem Polidocanol gegenüber Placebo. Beide Gutachter erhielten die Fotodokumente jeweils zweimal zur Evaluation. Beide beurteilten die Ergebnisse der Verumgruppe signifikant besser als die der Placebogruppe. Dabei wiesen beide Experten eine hohe intra-

personelle Reliabilität auf, was bedeutet, dass sie in der zweiten Beurteilung ihrer ersten Einschätzung treu geblieben sind.

Bemerkenswert ist die Analyse der Varianzen, die eindeutig eine Korrelation zwischen gutem Therapieergebnis und dem Alter des Patienten zeigte (►Abb. 4).

Dabei fiel auf, dass Patienten, die älter als 50 Jahre sind, bessere Erfolgsraten nach der einmaligen Sklerosierung hatten.

Dieses Phänomen wurde bislang nicht in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie gezeigt. Die Ergebnisse sind auch relevant für die Erstellung eines Behandlungsplans. Ob bei älteren Patienten insgesamt weniger Sklerosierungssitzungen notwendig sind als bei jungen Patienten, oder ob bei älteren Patienten im Vergleich niedrigere Dosierungen den gewünschten Therapieerfolg erbringen, müssen weitere Untersuchungen klären.

Danksagung

Die Durchführung der doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde von der Firma Chemische Fabrik Kreussler GmbH, Wiesbaden unterstützt.

Interessenkonflikt

Ein Interessenkonflikt besteht nicht.

Literatur

1. Alos J, Carreno P, Lopez JA et al. Efficacy and safety of sclerotherapy using Polidocanol foam: A controlled clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 101–107.
2. Baccaglioni U, Spreafico G, Castoro C, Sorrentino P. Consensus Conference on Sclerotherapy or Varicose Veins of the Lower Limbs. *Phlebologie* 1997; 12: 2–16.
3. Bergan JJ, Weiss RA, Goldman MP. Extensive tissue necrosis following high concentration sclerotherapy for varicose veins. *Dermatol Surg* 2000; 26: 535–542.
4. Bock J. Bestimmung des Stichprobenumfangs. München, Wien: Oldenbourg 1998.
5. Duffy DM. Small vessel sclerotherapy: an overview, *Adv Dermatol* 1988; 221–242.
6. Dover J, Sadick N, Goldman MP. The role of lasers and light sources in the treatment of leg veins. *Dermatol Surg* 1999; 25: 328–336.
7. Fegan WG. Varicose veins: Compression sclerotherapy. London: Heinemann Medical Books 1967.
8. Goldman MP. Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic veins. 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book 1995.
9. Kern P, Ramelet AA, Wütschert R et al. Single-blind, randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg* 2004; 30: 367–372.
10. Kern P, Ramelet AA, Wütschert R, Hayoz D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins. A randomized controlled study. *J Vas Surg* 2007; 45: 1212–1216.
11. Massey RA. Regarding the use of compression stockings after sclerotherapy. *Dermatol Surg* 1999; 25: 517.
12. McCoy S, Evans A, Spurrier N. Sclerotherapy for leg telangiectasia – A blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline. *Dermatol Surg* 1999; 25: 381–386.
13. Norris MJ, Carlin MC, Ratz JL. Treatment of essential telangiectasia: Effects of increasing concentrations of polidocanol. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 643–649.
14. Ouvrey PA. Teleangiectasia and sclerotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 111: 751–755.
15. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu FX, Guggenbichler S, Zabel M. Sklerosierungsbehandlung der Varikose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie* 2003; 32: 101–106.
16. Sigg K. Varizen, Ulcus cruris und Thrombose. Berlin, New York: Springer 1976.
17. Tournay R. La sclérose des varices. Paris: Expansion Scientific Francaise 1985.
18. Wienert V, Simon HP, Böhler U. Angioarchitecture of spider veins. Scanning electron microscope study of corrosion specimens. *Phlebologie* 2006; 35: 24–29.
19. Weiss RA, Sadick NS, Goldman MP, Weiss MA. Post-sclerotherapy compression: controlled comparative study of duration of compression and its effects on clinical outcome. *Dermatol Surg* 1999; 25: 105–108.