

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Direktor: Prof. Dr. Matthias Augustin

## **Therapeutische Verfahren bei chronischen Venenerkrankungen der unteren Extremität**

–

**Systematische Übersichtsarbeit zu der verfügbaren Datenlage  
mit methodischer Bewertung publizierter Primärstudien und Meta-Analysen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Elisa Katharina Zielke  
aus Hamburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.09.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Matthias Augustin**

**Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Priv.-Doz. Dr. Renate B. Schnabel**

## Inhaltverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Hintergrund</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1 Chronisch venöse Insuffizienz und Krampfadernleiden</b> .....	<b>8</b>
2.1.1 Definition und Klassifikation .....	8
2.1.2 Anatomie und Pathophysiologie.....	9
2.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	11
2.1.4 Klinik und Auswirkungen.....	11
2.1.5 Diagnostischer Prozess .....	12
2.1.6 Krankheitskosten und Versorgungssituation .....	12
2.1.7 Möglichkeiten der Prävention.....	13
<b>2.2 Therapeutische Verfahren</b> .....	<b>15</b>
2.2.1 Therapieindikationen und Therapieziele .....	15
2.2.2 Das therapeutische Prinzip .....	15
<b>3. Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>21</b>
<b>4. Projektablauf</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Material und Methoden</b> .....	<b>23</b>
<b>5.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>23</b>
5.1.1 Beschreibung der Studienpopulation, der Interventionen und der Studientypen .....	23
5.1.2 Zielgrößen .....	24
<b>5.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>29</b>
5.2.1 Die Medline Datenbank .....	29
5.2.1.1 Festlegung der Suchbegriffe.....	29
5.2.1.2 Entwicklung des Suchalgorithmus und Durchführung der Suche .....	30
5.2.1.3 Überprüfung und Eingrenzung des Suchalgorithmus .....	31
5.2.2 Durchführung der Handsuche in der Zeitschrift Phlebologie .....	32
<b>6. Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
<b>6.1 Ergebnisse der Literaturrecherche</b> .....	<b>33</b>
<b>6.2 Allgemeine Merkmale der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>35</b>
6.2.1 Zeitlicher Verlauf der Publikationen .....	35
6.2.2 Publikationsländer .....	36
6.2.3 Studiendesigns .....	36
<b>6.3 Untersuchte Therapieverfahren</b> .....	<b>37</b>
<b>6.4 Outcomes</b> .....	<b>40</b>
6.4.1 Verwendung der CEAP-Klassifikation .....	40
6.4.2 Untersuchte Studienendpunkte.....	42
6.4.3 Verwendete Messinstrumente .....	43
6.4.4 Untersuchtes Hauptstammgefäß .....	44
<b>6.5 Berichtsqualität</b> .....	<b>45</b>
6.5.1 Beobachtungsstudien .....	46
6.5.2 Klinische Studien .....	48
6.5.3 Vergleichende Zusammenfassung.....	52
<b>6.6 Beschreibung und Bewertung bereits publizierter Metaanalysen</b> .....	<b>54</b>

6.6.1 Metaanalyse von van den Bos et al. (2009) .....	55
6.6.2 Metaanalyse von Murad et al. (2011).....	58
6.6.3 Metaanalyse von Siribumrungwong et al. (2012) .....	60
6.6.4 Metaanalyse von Brar et al. (2010) .....	62
6.6.5 Metaanalyse von Nesbitt et al. (2011).....	63
6.6.6 Metaanalyse von Luebke et al. (2008a) .....	65
6.6.7 Metaanalyse von Luebke et al. (2008b) .....	67
<b>7. Diskussion.....</b>	<b>68</b>
<b>7.1 Ergebnisdiskussion .....</b>	<b>69</b>
7.1.1 Diskussion der Studienmerkmale.....	69
7.1.2 Diskussion der untersuchten Outcomeparameter .....	70
7.1.3 Diskussion der Studien- und Berichtsqualität der Primärstudien .....	71
7.1.4 Diskussion der Merkmale und Berichtsqualität der publizierten Metaanalysen.....	74
<b>7.2 Aktualisierte Suche und Ausblick .....</b>	<b>76</b>
<b>7.3 Diskussion der Methodik.....</b>	<b>78</b>
<b>7.4 Schlussfolgerungen, Implikationen und Ausblick .....</b>	<b>80</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>83</b>
<b>8.1 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>
<b>8.2 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>8.3 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>8.4 Untersuchte Publikationen .....</b>	<b>91</b>
<b>8.5 PRISMA-Checkliste .....</b>	<b>106</b>
<b>8.6 Charakteristika der eingeschlossenen Metaanalysen .....</b>	<b>108</b>
<b>8.7 Ergebnistabelle: Bewertung der Metaanalyse anhand des PRISMA-Statements .....</b>	<b>112</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>120</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>122</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>124</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>125</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AVVQ	Aberdeen varicose veins questionnaire
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Beob.	Beobachtungsstudie
CCT	Controlled clinical trial
CHIVA	Cure conservatrice et hémodynamique de l'Insuffisance veineuse en ambulatoire (französisch für: ambulante, blutflusskorrigierende Behandlung der Chronisch venösen Insuffizienz)
CIVIQ-20	Chronic venous insufficiency quality of life questionnaire
CT	Clinical trial
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DGP	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie
EQ-5D	Lebensqualitäts-Fragebogen der EuroQol Group
EVLA(T)	Endovenous laser ablation/(therapy)
GSV	Great saphenous vein (englisch für: VSM)
I <sup>2</sup>	Statistischer I <sup>2</sup> Test auf Heterogenität
ICD	International classification of diseases and related health problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
J	Jahr
k	Anzahl der Studien
LEED	Linear endovenous energy density
MA	Metaanalyse
MeSH	Medical subject headings
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
N	Anzahl an Patienten
Nm	Nanometer
OR	Odds Ratio
PRISMA	preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
Q	Q-Test auf Homogenität in metaanalytischen Effektstärken
QoL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
RFA	Radiofrequency ablation

RFITT	Radiofrequency induced thermotherapy
RR	Relatives Risiko
SF-36	36-Item short form health survey
SSV	Small saphenous vein (englisch für: VSP)
STROBE	The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SÜ	Systematische Übersichtsarbeit
SVS	Steam vein sclerosis
UGFS	Ultrasound-guided foam sclerotherapy
VAS	Visuelle Analogskala
VCSS	Venous clinical severity score
VSDS	Venous segmental disease score
VSM	Vena saphena magna
VSP	Vena saphena parva

# 1. Einleitung

Chronische Venenerkrankungen der unteren Extremität gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland. Die chronisch venöse Insuffizienz und das Krampfaderleiden sind Volkskrankheiten mit immenser medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung. In der Bonner Venenstudie untersuchten Rabe et al. (2003) ein großes Probandenkollektiv mittels farbkodierter Duplexsonographie und konnten zeigen, dass bei ca. 20 % der Probanden ein pathologischer Reflux im oberflächlichen Venensystem besteht. Durch die demographische Entwicklung wird die Relevanz der Erkrankung zukünftig noch weiter steigen, da Venenleiden in Häufigkeit und Schweregrad mit fortschreitendem Alter zunehmen.

Eine frühe therapeutische Intervention kann den Krankheitsprogress aufhalten, Komplikationen wie das Ulcus cruris venosum verhindern und Beschwerden subjektiv und objektiv deutlich verbessern. Der Markt an therapeutischen Verfahren hat sich dabei in den letzten Jahren stetig vergrößert. Insbesondere etablieren sich zunehmend katheterinterventionelle endovenöse Therapieverfahren, die als wenig invasive Methoden in Konkurrenz zu der klassischen Varizenoperation mit Stripping und Krossektomie treten und bereits vielfach Anwendung in der Praxis finden. Trotz der zahlreichen Therapieansätze ist der Stellenwert der Alternativverfahren sowohl im Vergleich zu dem klassischen Goldstandard der Varizenoperation als auch im Vergleich untereinander bislang nicht eindeutig geklärt.

Ziel dieser Arbeit ist deswegen die systematische Untersuchung und Darstellung des aktuellen Forschungsstandes unter besonderer Berücksichtigung der Publikationsqualität der identifizierten Literatur.

In dem folgenden Kapitel sollen einleitend zunächst die wichtigsten Aspekte zu den Krankheitsbildern und den therapeutischen Verfahren erläutert werden. Nach der Skizzierung des Projektablaufes und der methodischen Konzeption der Untersuchung folgt in dem sechsten Kapitel die Ergebnisdarstellung. Die Arbeit mündet in einem Resümee, in dem die erhobenen Ergebnisse diskutiert, sowie Implikationen für zukünftigen Forschungsbedarf gegeben werden.

## 2. Hintergrund

### 2.1 Chronisch venöse Insuffizienz und Krampfadernleiden

#### 2.1.1 Definition und Klassifikation

Das Krampfadernleiden ist eine degenerative Erkrankung der Venenwand, welche das oberflächliche Venensystem der unteren Extremität betrifft. Das Krankheitsbild ist durch die Ausbildung von Varizen<sup>1</sup> gekennzeichnet. Varizen stellen pathologisch erweiterte, häufig geschlängelte epifasziale, also im Unterhautfettgewebe gelegene Venen dar. Der deutsche Begriff Krampfader geht auf das Alt-Hochdeutsche Wort *krimpfan* für krümmen und biegen zurück. Entsprechend des makroskopischen Aspektes der Elongation und Dilatation findet sich als histologisches Korrelat eine Intimaverdickung mit einem erhöhten Kollagengehalt und bindegewebigen Umbauvorgängen (Porto et al. 2002).

Erweiterte Venen sind kein rein ästhetisches Problem, sondern führen durch den Verlust ihrer Klappenfunktion zu einer venösen Stauung der unteren Extremität. Es resultiert das klinische Bild der chronisch venösen Insuffizienz mit Ödemen und charakteristischen Hautveränderungen. Als schwerste Komplikation kann im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein Unterschenkelgeschwür, das *Ulcus cruris venosum* auftreten. Das *Ulcus cruris venosum* stellt den dekompensierten Zustand der chronisch venösen Insuffizienz und der Stammvarikosis dar und ist durch ein erhebliches Maß an Morbidität gekennzeichnet.

Pathophysiologisch lässt sich die sehr viel häufigere primäre von der sekundären Varikose unterscheiden. Sekundär meint, dass das Varizenleiden Spätfolge einer anderen Pathologie des venösen Systems ist. Dies ist meist der Folgezustand nach einer Thrombose des tiefen Venensystems. Varizen lassen sich weiterhin nach ihrem morphologisch-anatomischen Aspekt in Stamm-, Seitenast- und Perforansvarizen einteilen. Klinisch wichtig und folgenschwer ist vor allem die Stammvarikose, bei der die Vena saphena magna oder parva betroffen sind. Zusätzlich beschreibt man retikuläre Varizen und Besenreiser mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm.

Die chronisch venösen Erkrankungen werden international durch die 1995 von Porter und Moneta etablierte CEAP-Klassifikation beschrieben. Neben der im Alltag gebräuchlichsten Einteilung des klinischen Stadiums mittels der C-Kategorien von C0 bis C6 betrachtet die Klassifikation gleichfalls auch ätiologische, pathophysiologische und anatomische Aspekte (Porter et al. 1995), welches die Tabellen 2.1 und 2.2 veranschaulichen.

*Tabelle 2.1: CEAP-Klassifikation der CVI nach Porter und Moneta*

---

<sup>1</sup> Varix = lat. Knoten



<b>C</b>	Clinical signs
<b>E</b>	Etiologic classification
<b>A</b>	Anatomic distribution
<b>P</b>	Pathophysiologic dysfunction

(Eigene Darstellung basierend auf Porter et al. 1995)

Tabelle 2.2: Klinische Ausprägung der Varikose nach der CEAP-Klassifikation

<b>C0</b>	Keine sichtbaren Zeichen einer Venenkrankheit
<b>C1</b>	Besenreiser und retikuläre Varizen
<b>C2</b>	Varikose ohne Zeichen einer CVI
<b>C3</b>	Ödem
<b>C4</b>	Hautveränderungen
<b>C4a</b>	Pigmentierung, Ekzem
<b>C4b</b>	Dermatoliposklerose, Atrophie blanche
<b>C5</b>	Abgeheiltes Ulcus cruris
<b>C6</b>	Florides Ulcus cruris

(Eigene Darstellung basierend auf Porter et al. 1995)

Neben der CEAP-Klassifikation existieren weitere Einteilungsmöglichkeiten. Im deutschsprachigen Raum ist hier auf die Klassifikation nach Widmer hinzuweisen, welche die primäre Varikose nach Lokalbefund und klinischem Beschwerdebild in drei Stadien einteilt.

### 2.1.2 Anatomie und Pathophysiologie

Das Venensystem der unteren Extremität besteht aus drei Hauptgruppen. Neben dem oberflächlichen System differenziert man das tiefe Leitvenensystem und die Gruppe der perforierenden Venen. Das oberflächliche, auch epifasziale Venensystem, beinhaltet Venen oberhalb der Fascia lata in der Subkutis. Als perforierende Venen bezeichnet man Venen, die die Muskelfaszie durchbrechen und mit ihrer Mündung die Verbindung zum tiefen Venensystem schaffen. Die Perforansvenen besitzen Gefäßklappen und schützen damit das oberflächliche System vor Reflux aus den tiefen Leitvenen.

Die wichtigsten Vertreter des oberflächlichen Venensystems sind die Vena saphena magna (VSM) und die Vena saphena parva (VSP). Wichtigster Vertreter des tiefen Venensystems ist die Vena femoralis, welche auf Kniehöhe aus der Vena poplitea entsteht und in die große Beckenvene, die Vena iliaca externa mündet.

Die VSM nimmt ihren Ursprung aus zahlreichen kleinen Hautvenen des Fußrückens und verläuft vom Innenknöchel aus am medialen Unterschenkel entlang Richtung Knie, wo sie auf

Höhe des Epicondylus femoris mediales von dem Nervus saphenus begleitet wird. Am ventromedialen Oberschenkel verläuft sie bis zu ihrem terminalen Abschnitt im Trigonum femorale, bei dem sie die Fascia lata durchbrechend in die Vena femoralis mündet und hierbei eine Reihe von sternenförmig zulaufenden Hautvenen aufnimmt. Klinisch hat sich für diese Region der Begriff Venenstern oder Krosse durchgesetzt. Die VSP hingegen verläuft von dem lateralen Fußrand kommend am dorso-lateralen Unterschenkel und mündet, nachdem sie die Fascia poplitea durchbrochen hat, in die Vena poplitea.

Das pathophysiologische Konzept der Varikose und der daraus entstehenden CVI sind Rezirkulationskreisläufe<sup>2</sup>. Rezirkulation meint, dass ein Teil des Blutes aus dem tiefen Venensystem nicht herzwärts transportiert wird, sondern zurück in das insuffiziente oberflächliche Venensystem sackt. In den meisten Fällen ist die VSM betroffen. Durch den sogenannten proximalen Insuffizienzpunkt fließt das Blut retrograd aus dem tiefen Venensystem in die Stammvene (VSM oder VSP) zurück bis zum distalen Insuffizienzpunkt und gelangt dann über eine konjugierende Seitenastvarikose in das tiefe Venensystem nach proximal. Im Bereich des oberen Insuffizienzpunktes kann es dann zu Anteilen erneut in den Rezirkulationskreislauf eintreten.

Der proximale und distale Insuffizienzpunkt definieren bei der Stadieneinteilung der Stammvarikose nach Hach (1994) den Typ und die Ausdehnung der Stammvarikose. Wie die Tabelle 2.3 zeigt, liegt bei einer kompletten Stammvarikose der proximale Insuffizienzpunkt in Leistenhöhe, bei einer inkompletten Stammvarikose weiter peripher.

Tabelle 2.3: Stadien Einteilung der Stammvarikose

Vena saphena magna (VSM)	Stadium	Vena saphena parva (VSP)
Insuffizienz der Mündungskappen	I	Insuffizienz der Mündungskappen
Insuffizienz der Venenklappen mit retrogradem Blutstrom bis oberhalb des Knies	II	Insuffizienz der Venenklappen mit retrogradem Blutstrom bis zur Wadenmitte
Insuffizienz der Venenklappen mit retrogradem Blutstrom bis unterhalb des Knies	III	Insuffizienz der Venenklappen mit retrogradem Blutstrom bis zur Knöchelregion
Insuffizienz der Venenklappen mit retrogradem Blutstrom bis zur Knöchelregion	IV	

(Eigene Darstellung nach Hach 1994)

Das tiefe Venensystem wird durch das rezirkulierende Blutvolumen überlastet, es kommt zu einer venösen Hypertonie in deren Folge die tiefen Venen dilatieren und klappeninsuffizient werden. Dieses Stadium entspricht der sogenannten sekundären Leitveneninsuffizienz (Wagner 2010).

<sup>2</sup> Begründet wurde dieses Konzept durch Trendelenburg (1891) und in Weiterentwicklung durch Hach (1994).

### **2.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren**

Venöse Gefäßkrankungen gehören in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Es existieren zahlreiche epidemiologische Untersuchungen. Die Bonner Venenstudie von Rabe et al., die in einem Zeitraum von 2000-2002 die Prävalenz und Ausprägung von chronischen Venenerkrankungen an rund 3072 Probanden untersuchte, zeigte, dass jeder sechste Mann und jede fünfte Frau an einer chronisch venösen Insuffizienz gemäß den CEAP-Stadien C3-C6 leiden. Rund 14,3 % der Untersuchten wiesen Varizen ohne Zeichen eines Ödems auf (C2 nach CEAP-Kategorie). Ein fortgeschrittenes Stadium der CVI (C4-C6) fand sich bei 3,8 % der Männer und 3,4 % der Frauen. Lediglich 9,6 % der Gruppe zeigten keinerlei sicht- oder tastbaren venösen Veränderungen, welches dem C0 Stadium nach CEAP-Kategorie entspricht (Rabe et al. 2003).

Für die primäre Varikosis wird eine genetische Disposition angenommen. Als Realisations- und Risikofaktoren werden weibliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, Schwangerschaften sowie eine positive Familienanamnese genannt (Ruckley et al. 2002).

Mit zunehmendem Alter steigt sowohl der Schweregrad als auch die Häufigkeit der Erkrankung. Die demographische Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland lässt deswegen zukünftig eine deutliche Zunahme der Prävalenz von chronischen Venenerkrankungen erwarten.

### **2.1.4 Klinik und Auswirkungen**

Während kleine variköse Veränderungen zunächst ein ästhetisches Problem darstellen, führt ein unbehandeltes Varizenleiden über die Störung der venösen Hämodynamik zu zahlreichen Beschwerden und mitunter schweren Komplikationen (Noppeney et al. 2010).

Als subjektive Symptome treten im Frühstadium Spannungs- und Schweregefühle der Beine auf. Bei länger bestehender chronisch venöser Insuffizienz der unteren Extremität entwickeln sich als Folge der venösen Abflussbehinderung Mikrozirkulationsstörungen und es kommt zu einer Ausbildung eines interstitiellen Ödems mit charakteristischen Hautveränderungen sowie entzündlichen Exsudaten. Hierbei handelt es sich häufig um bräunliche Hautveränderungen durch Pigmentablagerungen sowie eine bindegewebige Umwandlung der Haut und des Unterhautfettgewebes, die sogenannte Dermatoliposklerose. Als Atrophie blanche fasst man eine Verdünnung der oberen Hautschicht auf, die durch den Verschluss kleiner Hautgefäße entsteht. Trophische Hautveränderungen münden häufig in ein dekompensiertes Stadium mit dem Auftreten von chronischen Unterschenkelgeschwüren, dem Ulcus cruris venosum.

Das Varizenleiden an sich, vor allem aber eine assoziierte Phlebitis erhöhen das Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose (Guex 1996). Eine zusammenfassende Übersicht über das Spektrum der möglichen Komplikationen liefert Tabelle 2.4.

*Tabelle 2.4: Mögliche Komplikationen der Varikose und der CVI*

• Sichtbare und kosmetisch störende Varikosis
• Unterschenkel- und Knöchelödeme
• Varikophlebitis (ggf. mit assoziierter Thrombose)
• Varizenruptur und Varizenblutung
• Atrophie blanche (Capillaritis alba)
• Corona phlebectatica paraplantaris
• Arthrogenes Stauungssyndrom
• Ulcus cruris venosum

*(Eigene Darstellung)*

Mit der Fülle an Beschwerden und Komplikationen führen die chronischen Venenerkrankungen zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Die Einschränkung der Lebensqualität ist dabei stadienabhängig und nimmt mit der Schwere der Erkrankung zu. Die Lebensqualität wird nicht nur durch die körperlichen Beschwerden an sich reduziert, sondern auch durch die Einschränkungen im Alltags- und Sozialleben (Augustin et al. 1999). Bereits die Tübinger Venenstudie aus 1981 zeigte die Bedeutung für das Berufsleben der betroffenen Patienten. In der Studie klagten 5 % der Betroffenen über größere Beeinträchtigungen im Beruf, davon gaben 45 % eine Arbeitsunfähigkeit von mehr als sechs Wochen an (Fischer 1981).

### **2.1.5 Diagnostischer Prozess**

Da die Folgen der Varikose für die Betroffenen und auch die Gesellschaft gravierend sind, ist eine genaue Einteilung in Stadien sehr wichtig. Die Ziele der Diagnostik sind daher die Identifizierung des Krankheitsstadiums, das Feststellen von Komplikationen und die Erarbeitung eines stadiengerechten Therapiekonzeptes. In der Regel beginnt die Diagnostik der Varikose und der chronisch venösen Insuffizienz mit einer ausführlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung mit Funktionstests. Vor invasiven therapeutischen Maßnahmen wird ein bildgebendes Verfahren gefordert. Dafür hat sich die Farbduplexsonographie als nicht invasives Verfahren etabliert, welches die simultane Erfassung morphologischer und hämodynamischer Daten ermöglicht. In Einzelfällen werden ergänzende Verfahren wie die Phlebographie oder Phlebodynamometrie angewendet (Noppeney 2010).

### **2.1.6 Krankheitskosten und Versorgungssituation**

Chronische Venenerkrankungen der unteren Extremität sind mit einem fortlaufenden Bedarf an medizinischer Versorgung und hohen Krankheitskosten assoziiert.

Die direkten Krankheitskosten für die Diagnosegruppe ICD-10 I80-89 („Erkrankungen der Venen, der Lymphgefäße und Lymphknoten“) wurden 2006 in der Krankheitskostenrechnung des statischen Bundesamtes auf 2,18 Mrd. Euro geschätzt. Davon entfallen rund 37 % auf das Krampfaderleiden (ICD-10 I83), was ungefähr 800 Mio. Euro bedeutet. Anders veranschaulicht betrug der Kostensatz für die Diagnosegruppe des Krampfaderleidens zehn Euro pro Einwohner für das Jahr 2006. Bei ca. 80 Mil. Einwohner läuft dieses wiederum auf geschätzte 800 Mil. Euro direkte<sup>3</sup> Krankheitskosten hinaus (Statistisches Bundesamt 2008 und Rabe et al. 2009).

Patienten mit Krampfaderleiden und chronisch venöser Insuffizienz werden von mehreren Fachdisziplinen betreut. Das Fachgebiet der Phlebologie ist interdisziplinär und wird durch Dermatologen, Gefäßchirurgen und internistische Angiologen vertreten. Sowohl die kosmetischen Beeinträchtigungen, als auch die variantenreichen Beschwerden und Komplikationen der Patienten mit chronischen Venenerkrankungen führen zu einem fortwährenden Bedarf an phlebologischer Versorgung. Die Bonner Venenstudie zeigte, dass sich rund 6,9 % der Befragten mindestens einem operativen Eingriff am Venensystem in der Vorgeschichte unterzogen haben. Gleichzeitig deckte die Studie einen geschlechtsspezifischen Versorgungsunterschied auf. Frauen lassen sich häufiger operieren als Männer. Die Inanspruchnahme phlebologischer Therapien ist stadienabhängig. Nur etwa 40 % derjenigen mit Unterschenkelödemen (entspricht CEAP-Stadium C3) nahmen eine spezifische Therapie wahr. Bei einem abgeheilten Unterschenkelgeschwür lag hingegen die Rate bei 100 % (Rabe et al. 2003).

Insgesamt sind viele Fragen aus dem sich etablierenden Bereich der Versorgungsforschung in der Phlebologie über Art und Umfang der Inanspruchnahme von Versorgungsmaßnahmen, sowie über die Qualität und den Bedarf an Versorgung noch nicht bearbeitet. Begrüßenswert sind in diesem Zusammenhang zukunftsweisende Bestrebungen aus der Gefäßmedizin mit der Gründung des Deutschen Instituts für Gesundheitsforschung in der Gefäßmedizin (DIGG), durch das eine akademische Versorgungsforschung koordiniert geleistet werden kann.

### **2.1.7 Möglichkeiten der Prävention**

Die Möglichkeiten der Prävention des Krampfaderleidens sind limitiert. Eine nachweislich wirksame primäre Prävention von Varizen ist bis dato nicht bekannt. Auch wenn die

---

<sup>3</sup> Zuverlässige Berechnungen mit Einschluss der indirekten Krankheitskosten liegen nicht vor, dennoch wird die hohe volkswirtschaftliche Relevanz des Themas bereits aus den enormen direkten Kosten deutlich.

Entstehung von Varizen selbst nicht verhindert werden kann, existieren dennoch praktische allgemeine Präventionsmaßnahmen in Bezug auf chronische Venenleiden, die Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung lindern oder bremsen können (Rabe et al. 2009). Eine Aktivierung der Muskelvenenpumpe kann durch Mobilisierung, förderliche Sportarten (Walking, Radfahren) und Anti-Stase Übungen erreicht werden. Kaltwasseranwendungen und das Tragen von Kompressionsstrümpfen bei überwiegend stehender Tätigkeit erweitern das Spektrum.

## **2.2 Therapeutische Verfahren**

### **2.2.1 Therapieindikationen und Therapieziele**

Grundsätzlich sollte bei jeder klinisch apparenten Varikose die Indikation für einen varizenentfernenden Eingriff geprüft werden, um das Fortschreiten zu einer komplizierten chronisch venösen Insuffizienz aufzuhalten. Auch wenn der Spontanverlauf des Krampfaderleides im Einzelnen nicht vorhersehbar ist, ermöglicht eine frühzeitige Korrektur der Hämodynamik die Inzidenz von Komplikationen der venösen Hypertonie zu senken (Noppeney et al. 2010). Es besteht Konsens darüber, die Therapie vor dem Auftreten von Hautkomplikationen einzuleiten. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns sollte neben dem klinischen Venenbefund auch andere Faktoren wie die Einschränkung der Lebensqualität oder die subjektive Symptomatik des Patienten berücksichtigen (Kügler 2011).

In Abhängigkeit von Krankheitsausprägung und individuellen Patientenfaktoren, wie Begleiterkrankungen und Narkosefähigkeit, stehen konservative und operative Maßnahmen zur Verfügung. Konservative Optionen, wie das Tragen von phlebologischen Kompressionsverbänden oder Bewegungstherapien, können grundsätzlich in allen Stadien der Erkrankung angewendet werden. Auch wenn Kompressionsmaßnahmen Varizen nicht beseitigen können, fördern sie dennoch die venöse Flussrate, mindern den Effekt der venösen Hypertonie und führen sogar zu einer signifikant besseren Abheilungsrate eines Ulcus cruris venosum (Mayberry et al. 1991). In den folgenden Abschnitten werden die gängigen Therapien vorgestellt. Ausgangspunkt der Darstellung bildet hierbei das Prinzip einer Behandlung. Neben der Verbreitung in der Praxis, soll auch auf Aspekte wie Komplikationen und postulierte Vorteile der Verfahren eingegangen werden.

### **2.2.2 Das therapeutische Prinzip**

Das therapeutische Prinzip der invasiven Verfahren beinhaltet die Entfernung insuffizienter epifaszialer Venenabschnitte aus dem Blutkreislauf. Durch die Ausschaltung pathologischer Rezirkulationskreisläufe kann die Überlastung des tiefen Venensystems behoben werden. In der klassischen Varizenoperation werden die betroffenen Venenabschnitte aus dem Körper entfernt. Die sich zunehmend etablierenden Alternativverfahren arbeiten mit einer funktionellen Varizenausschaltung. Die krankhaften Venenabschnitte werden dabei durch ein Sklerosierungsmittel oder einen thermischen Schaden obliteriert. Eine Sonderstellung im pathophysiologischen Therapiekonzept nimmt die CHIVA-Methode ein.

Tabelle 2.5 gibt einen Überblick über die therapeutischen Optionen, die nachfolgend einzeln vorgestellt werden.

*Tabelle 2.5: Überblick über die therapeutischen Verfahren*

Verfahren	Varianten	Darstellung auf Seite:
Klassische Varizenoperation	Stripping und Krossektomie	18 f.
Sklerosierung	Mit Flüssigkeit, mit Schaum	19 f.
Endoluminale Lasertherapie	810 nm, 980 nm, 1047 nm, 1064 nm, 1320 nm	20
Endovenöse Radiofrequenzobliteration	VNUS-Closure Plus™ , VNUS-Closure Fast™ , RFITT (Celon)	20 f.
CHIVA-Methode		21
Endoluminale Heißdampftherapie (SVS = Steam vein sclerosis)		22
Cyanoacrylatklebung (VenaSeal™ mit dem Sapheon Closure System)		22

## Operative Therapie

Die klassische Varizenoperation wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts durch Babcock etabliert und ist in modifizierter Form und in moderner Technik bis heute als Standardtherapieverfahren etabliert. Während Bakcock (1907) zunächst ein Stripping der VSM durchführte, erweiterten Navaro und Moro 1910 den Eingriff durch Einführung der Krossektomie im Leistenbereich. Ziel des Strippings ist die Entfernung des insuffizienten Venenabschnittes, eine darüber hinausgehende Entfernung beispielsweise der gesamten Stammvene wird nicht mehr empfohlen (Bruning 2011). Eine spezielle Sonde wird in den pathologischen Venenabschnitt vorgeschoben und am Ende der insuffizienten Strecke wieder durch die Haut ausgeführt. Beim Ziehen der Sonde wird die Vene mit herausgezogen. Für das Stripping existieren einige technische Varianten wie z.B. das Kryostripping oder das invaginierende Stripping. Der Eingriff kann bei den meisten Patienten in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Ein jüngerer Fortschritt liegt in der Einführung der Tumescenz-Anästhesie. Durch perivasale Injektion eines Lokalanästhetikums wird dabei Distanz zwischen Gefäß und umliegenden Strukturen, wie Nerven geschaffen.

Üblicherweise geht dem eigentlichen Ziehen der Vene die sogenannte Krossektomie voraus. Bei der Krossektomie wird die Stammvene an ihrer Mündung ligiert und abgesetzt, zusätzlich werden sämtliche einmündenden Seitenäste abgesetzt. Je nach betroffenem Venensegment wird entweder die Mündungsregion der VSM oder VSP ligiert.

Die publizierten Rezidivraten für die Varizenoperation im Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren sind aufgrund von Definitionsfragen sehr heterogen und werden mit 7 -14 % angegeben (Allegra et al. 2007 und Noppeney et al. 2002). Dwerryhouse et al. (1999) zeigten in einer Arbeit sogar eine Rezidivrate von knapp 35 %. Hartmann et al. (2006) veröffentlichten eine Studie mit einem Follow-up von 14 Jahren nach Varizenstripping, in der sich



demgegenüber eine klinisch relevante Rezidivrate von 7 % zeigte. Als klinisch relevant wurden dabei Rezidivgefäße mit einem Durchmesser von mehr als 3 mm definiert (Hartmann et al. 2006). Als Mechanismus der häufigen Rezidivbildung werden Neovaskularisationen aus dem Endothel im Bereich des Gefäßstumpfes der abgesetzten Stammvene diskutiert (Jones et al. 1996).

Die klassische Varizenoperation zeigt einige Nebenwirkungen. Hierzu zählen Hämatome, Nachblutungen (0,5 %), Lymphgefäßverletzungen (1 %), Wundheilungsstörungen (0,5 %), Pigmentierungsstörungen und tiefe Beinvenenthrombosen (symptomatisch < 1%) (nach Bruning 2011). Irritationen des Nervus saphenus oder suralis können zu Sensibilitätsstörungen führen und treten in ca. 4 % der Fälle auf (Noppeney et al. 2002). Gerade in Form von Neuralgien können sie eine große Belastung für die Betroffenen darstellen. Insgesamt betrachtet, belegen Studien aber, dass die Lebensqualität von Patienten nach dem Eingriff signifikant verbessert werden kann (MacKenzie et al. 2002).

Das über 100 Jahre alte therapeutische Prinzip der Varizenoperation wird bis dato als Goldstandard betrachtet und weist in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens den höchsten Evidenzempfehlungsgrad auf. Während das pathophysiologische Konzept der Operation als sehr gut fundiert gilt, liegen hingegen für die einzelnen Operationsschritte an sich (Krossektomie, Entfernung nur erkrankter Stammvenenabschnitte und Entfernung erkrankter Seitenäste) keine Studien vor, die eine Evidenz auf höchstem Niveau ergeben würden (Noppeney et al. 2010).

### **Sklerosierungsbehandlung mittels Schaum**

Die Schaumsklerosierung ist eine in der Praxis häufig angewandte Methode der Varizentherapie und hat die Sklerosierung mit flüssigen Verödungsmitteln vielfach abgelöst. Bei der Verödungsbehandlung von Varizen mittels Schaum wird eine aufgeschäumte Flüssigkeit (Polidocanol zwischen 0,5 % und 3 %) in das Gefäß injiziert. Der Schaum wird im Vergleich zu flüssigen Detergenzien langsamer verdünnt und zeigt einen besseren Kontakt zu der Gefäßwand. Durch den hohen Luftgehalt des Schaumes ist dieser sonographisch darstellbar und kann unter einer periinterventionellen Ultraschallkontrolle (UGFS) sicher und exakt intravasal platziert werden.

Die injizierte Substanz führt über eine fibrosierende Schädigung der Gefäßwand zu einem Verschluss der Varize. Ziel des Verfahrens ist die endgültige Obliteration des Gefäßes. Die endgültige Obliteration des Gefäßes soll funktionell einer operativen Entfernung der Varizen entsprechen. Die Sklerosierungsbehandlung mittels Schaum hat sich in den letzten Jahren aus der Flüssigsklerosierung entwickelt und zeigt unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur auch im Follow-up von bis zu 24 Monaten bessere Obliterationsraten (Ouvry et al. 2008).

Das Verfahren kann unter Beachtung der Kontraindikationen (siehe unten) bei nahezu allen Formen der Varikose angewendet werden und wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie zur „Sklerosierungsbehandlung der Varikose“ ausführlich besprochen und als effektiv eingestuft (Noppeney et al. 2010).

Als wichtige Kontraindikationen sind unter anderem ein bekanntes offenes Foramen ovale und ein hohes Risiko für thrombo-embolische Ereignisse zu nennen. Insgesamt sind die Nebenwirkungen als moderat einzustufen. Nach Kobus et al. (2010) treten vor allem eine lokale Phlebitis und Schmerzen mit jeweils 13 %, sowie Pigmentierung (9 %) und Verhärtungen (7 %) auf. Eine Besonderheit der Sklerosebehandlung sind neurologische Komplikationen z.B. in Form von Migräneattacken und transienten neurologischen Funktionsstörungen wie Skotomen, die bei bis zu 1,4 % der behandelten Patienten auftreten und pathophysiologisch noch nicht abschließend erklärt sind (Forlee et al. 2006).

### **Die endovenöse Lasertherapie**

Die endovenöse Lasertherapie zählt zu den sog. thermischen Verfahren, da hier durch eine Laser induzierte Wärme die Gefäßwand so geschädigt werden soll, dass sich das Gefäß verschließt und fibrosiert.

Unter Ultraschallkontrolle wird ein Laserlichtleiter in den entsprechenden Venenabschnitt vorgeschoben und Laserlicht einer bestimmten Wellenlänge abgegeben. Der Eingriff erfolgt in der Regel unter Tumeszensanästhesie. Durch dieses Anästhesieverfahren wird das perivasale Gewebe vor thermischen Schäden geschützt.

Es existieren verschiedene technische Varianten mit Lasern der Wellenlängen 810 nm, 980 nm und 1470 nm, wobei der 1470 nm Laser mit einer radiären Sonde die neuste Einführung darstellt. Sowohl postoperative Komplikationen als auch die Okklusionsraten scheinen durch Verwendung der Wellenlänge mit 1470 nm positiv beeinflusst zu werden, welches Studien von Doganci et al. (2010) und Pannier et al. (2009) nahelegen.

Neben der verwendeten Wellenlänge ist die applizierte Energie (J/cm) eine wichtige Zielgröße, die allerdings sehr unterschiedlich gehandhabt wird.

Unerwünschte Nebenwirkungen treten selten auf. Es wird vor allem über Hyperpigmentierungen, Ekchymosen und Hämatome berichtet (Mekako et al. 2007), wobei die Hämatome mitunter zu länger anhaltenden postoperativen Schmerzen führen können. Die endovenöse Laserwellenlänge ist in der Praxis ein verbreitetes und etabliertes Verfahren.

### **Die Radiofrequenzablation**

Die Radiofrequenzablation (RFA) stellt ein weiteres endoluminales Verfahren in der Therapie des Varizen Leidens dar. Mittels eines Katheters wird in dem Gefäß eine Hochfrequenzenergie generiert. Unter Rückzug der Elektrode kommt es durch lokale Erhitzung zu einer Kontraktion des Gefäßendothels und somit zu einem sukzessiven Verschluss der Varize. Es stehen

verschiedene Kathetersysteme zur Verfügung. Auf der einen Seite steht die VNUS™ Technologie mit dem VNUS-Closure™ und dem VNUS-Closure-Fast™ Katheter; auf der anderen Seite die RFITT Technologie. Unabhängig von dem gewählten technischen Verfahren wird zu meist eine Tumescenzanästhesie angewendet.

Bei dem VNUS-Closure-Fast™ Gerät wird die Hochfrequenzenergie über ein größeres Segment abgegeben, so dass die Operationszeiten im Vergleich zu dem VNUS™-Closure Verfahren deutlich kürzer sind (Noppeney et al. 2007).

Sowohl für das VNUS™ als auch das RFITT Kathetersystem sind die periprozeduralen Komplikationsraten gering. Als Nebenwirkung treten in knapp 6 % der Fälle Ekchymosen auf. Hyperpigmentierungen (2,4 %), Hämatome (1,4 %), Schmerzen (1 %) und Phlebitis (1 %) werden in der Literatur ebenfalls beschrieben (Proebstle et al. 2010).

Als wenig invasives Verfahren hat sich die Radiofrequenzobliteration in der Praxis mittlerweile etabliert. Hervorzuheben ist, dass die Lebensqualität und assoziierte Parameter (wie die Rückkehr zu täglichen Aktivitäten) im Vergleich zur klassischen Operation aber auch zur Lasertherapie signifikant besser zu sein scheinen (Lurie et al. 2005 und Almeida et al. 2009).

### **Die CHIVA-Methode**

CHIVA ist ein Akronym für französisch „Cure Conservatrice et Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire“ und bedeutet übersetzt ambulante, konservative und hämodynamische Behandlung der venösen Insuffizienz.

Vorgelegt wurde die Methode 1988 in Frankreich durch ihren Begründer Claude Franceschi. Die Anwender beschreiben die CHIVA-Methode als blutflusskorrigierende Maßnahme, bei der die insuffizienten Venenabschnitte selbst belassen werden, während die Refluxquellen (wie etwa Perforansvenen) unterbunden werden. Nach der Unterbrechung von pathologischen Zuflüssen sollen sich die varikös veränderten Venen zurückbilden (Mendoza 2002). Vor dem Eingriff steht eine ausführliche Ultraschalluntersuchung, bei der die Unterbindungsstellen festgelegt werden. Der Eingriff selbst wird in Lokalanästhesie durchgeführt.

Durch das Ziel der Venenerhaltung nimmt das Verfahren eine Sonderstellung im Vergleich zu allen anderen Verfahren ein, welche alle die betroffenen Venen entfernen oder verschließen. Das pathophysiologische Konzept der Methode wird kontrovers diskutiert und insgesamt findet die CHIVA-Methode derzeit wenig Verbreitung in der Praxis (Bruning et al. 2011).

### **Behandlung mit Heißdampf**

Die Heißdampftherapie (SVS: für steam vein sclerosis) stellt neben der endovenösen Lasertherapie und der Radiofrequenzobliteration ein weiteres endoluminales und thermisches Verfahren dar. Die Methode ist in Deutschland erst seit kurzer Zeit verfügbar. Auch

international ist die Literatur zu dem Therapieverfahren noch sehr rar. So wird v.a. eine proof-of-principle Studie aus 2011 an 19 Patienten zitiert (Van den Bos et al. 2011).

Der Heißdampf, mit einer Temperatur von etwa 120°C, wird mittels eines Generators aus sterilem Wasser erzeugt und über einen Katheter in die Vene geleitet. Über einen thermischen Schaden des Gefäßendothels kommt es zu der Obliteration des Gefäßes. Anwender berichten aus der Praxis über den Vorteil, dass mittels Heißdampf nicht nur Stammvenen, sondern auch geschlängelte Seitenastvarizen, die sonst schwer für endoluminale Verfahren zugänglich sind, behandelt werden können. Da zudem die Adventitia nicht geschädigt werde, soll das Risiko einer Gefäßwandperforation deutlich minimiert sein (Hartmann 2011).

### **Cyanoacrylatklebung mit dem Sapheon Closure System Venaseal™**

Das Sapheon Closure System ist die neueste Entwicklung auf dem Markt der Therapien und wird in Deutschland erst seit August 2012 eingesetzt. Informationen über das ambulant durchführbare Verfahren sind nur über die Homepage der Firma (aufgeführt im Literaturverzeichnis) und von einigen privaten Kliniken zu entnehmen.

Das patentierte System unter dem Handelsnamen Venaseal™ der Firma Sapheon inc. setzt für die Obliteration des Gefäßes auf die Applikation eines Gewebeklebers, welcher Katheter gestützt unter Ultraschallkontrolle in die Vene eingebracht wird. Es handelt sich um einen Cyanoacrylatkleber, für den bei anderen Indikationen in der Gefäßmedizin bereits Erfahrung besteht.

Der Vorteil dieses nicht-thermischen Verfahrens liege laut Hersteller darin, dass keine Narkose oder die Applikation eines anderen lokalen Anästhetikums notwendig sei.

### 3. Fragestellung und Zielsetzung

In den letzten zehn Jahren drängen zunehmend neue Therapieoptionen in der Behandlung der Varikosis respektive der CVI auf den Markt. Die Verfahren treten in Konkurrenz zu der konventionellen chirurgischen Behandlung bestehend aus Stripping und Krossektomie.

Therapeutische Verfahren wie die Schaumsklerosierung, die endovenöse Laserablation oder die Radiofrequenztherapie postulieren für sich eine niedrigere behandlungsassoziierte Morbidität bei gleicher Effektivität. In der Diskussion über höhere Behandlungskosten wird unter anderem auf den Vorteil der zügigeren Rekonvaleszenz der so behandelten Patienten verwiesen.

Weitere Neu- und Fortentwicklungen wie jüngst die Einführung der Heißdampftherapie oder des Klebeverfahrenes Saphenon werden folgen. Der Stellenwert der Alternativverfahren ist dabei in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Während die Leitlinien der deutschen Fachgesellschaften die Stripping Operation weiterhin als Goldstandard zur Behandlung der Stammveneninsuffizienz betrachten, favorisiert die US-amerikanische Leitlinie „The care of patients with varicose veins and associated venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum“ (Gloviczki et al. 2011) die endovenösen Verfahren (UGFS, RFA und EVLA) als Therapieoption der Wahl. Um den Stellenwert der einzelnen therapeutischen Verfahren klären zu können, bedarf es einer systematischen Analyse der gegenwärtigen Forschungslage und einer Reflexion über die Verfügbarkeit von qualitativ gut konzipierten und transparent berichteten Studien.

#### **Fragestellung:**

Wie ist die aktuell verfügbare Datenlage zu den spezifischen Therapieverfahren bei der chronisch venösen Insuffizienz und dem Krampfaderleiden einzuschätzen?

- Wie viele Studien wurden rein quantitativ zu den einzelnen Verfahren veröffentlicht?
- Welche Studiendesigns weisen diese Arbeiten auf?
- Welche klinischen und patientennahen Endpunkte wurden untersucht und welche Messinstrumente wurden dafür eingesetzt?
- Wie sind die bisher publizierten Primärstudien und Metaanalysen in ihrer Publikationsqualität einzuschätzen?
- Welche Implikationen ergeben sich für einen zukünftigen Forschungsbedarf zu dem Themenfeld?

## 4. Projektablauf

Um die vorstehend genannten Fragen zu beantworten und die verfügbare Datenlage zu den Therapien der Varikosis und der chronisch venösen Insuffizienz zu analysieren wurde eine Suchstrategie für eine Literaturrecherche entwickelt und anschließend die Recherche durchgeführt.

Die vorliegende Untersuchung beinhaltet eine Literaturrecherche, welche in ihrer Konzeption an die Methoden von Cochrane angelehnt wurde. Bei der Cochrane Kollaboration handelt es sich um ein internationales Netzwerk von Wissenschaftlern und Ärzten, die im Zuge der evidenzbasierten Medizin eine Vielzahl eigener systematischer Übersichtsarbeiten erstellen und aktualisieren. Die Cochrane Kollaboration stellt ein umfangreiches Handbuch zur Verfügung, in dem die Methodik von systematischen Literaturanalysen umfassend beschrieben wird (Higgins et al. 2011).

Im Anschluss an die systematische Literaturrecherche mit der Identifizierung relevanter wissenschaftlicher Publikationen zu dem Erkrankungsbild erfolgten die Erstellung eines Datensatzes sowie eine wissenschaftliche Aufbereitung der Literaturdatenanalyse.

Die Recherche wurde in der Datenbank Medline über den Zugang PubMed der US National Library of Medicine durchgeführt. Zudem wurden Referenzlisten potentiell relevanter Arbeiten und Reviews per Hand durchsucht. Die von der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie herausgegebene Zeitschrift *Phlebologie* wurde per Hand nach relevanten Publikationen untersucht.

## 5. Material und Methoden

### 5.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 5.1.1 Beschreibung der Studienpopulation, der Interventionen und der Studientypen

Vor der Durchführung der Suche wurden feste Kriterien definiert, nach denen Studien in die weitere Beobachtung eingeschlossen wurden oder nicht (siehe unten).

Die Überprüfung der Eignung erfolgte zunächst über den Titel und den Abstract der Publikation. Auch bei der endgültigen Analyse der Studienvolltexte wurden Publikationen ausgeschlossen. Der Prozess der Studienselektion wird im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellt.

#### **Einschlusskriterien**

Patienten: Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz und/oder Varikosis in allen C-Stadien der CEAP-Klassifikation

Intervention: Studien, die mindestens eine der unten stehenden Therapien untersuchen:

1. Schaumsklerosierung
2. Endovenöse Lasertherapie mit den Wellenlängen 980 nm oder 1047 nm
3. Radiofrequenzablation mit den technischen Verfahren VNUS Closure Plus™, VNUS Closure-Fast™ oder RFITT (Celon)
4. CHIVA-Methode
5. Heißdampftherapie
6. Behandlung mit Cyanoacrylatkleber mittels Sapheon Closure System (Venaseal™)

Studientypen: Randomisierte klinische Studien (RCTs), (nicht) kontrollierte klinische Studien ((C)CTs), Beobachtungsstudien (prospektiv und retrospektiv), Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Evaluationsstudien), Beobachtungsstudien ohne Kontrolle (Querschnittstudien, Fallserien), systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse

Sprachen: Publikation auf Deutsch oder Englisch

#### **Ausschlusskriterien**

Patienten: Patienten mit postthrombotischen Syndrom, akuter Thrombose, vaskulären Malformationen oder mit Varizen und venösen Erkrankungen außerhalb der unteren Extremität, Arbeiten in denen explizit nur Patienten mit einem rezidivierenden Leiden untersucht werden

Intervention: Sklerosierung mit flüssigen Medien, Laserablation mit allen Wellenlängen außer 980 nm und 1047 nm, Kompressionstherapie, operative Varizenentfernung mit Stripping und Krossektomie

Studientypen: Expertenmeinungen, Kommentare, Diskussionsbeiträge, Briefe, ex-vivo Studien, tierexperimentelle Studien, Fallberichte (n ≤ 2), Reviews (ohne Metaanalyse)

### 5.1.2 Zielgrößen

Für die systematische Erfassung der Publikationen wurde eine Tabelle entworfen, in der alle gefundenen Suchergebnisse erfasst und codiert wurden (siehe Tabelle 5.1).

Für jede Studie wurden zunächst die Basisdaten aufgenommen. Hierzu zählen neben Titel und Datum, die Autoren, das Journal mit Angabe von Band, Nummer und Seitenzahl und das Herkunftsland. Jeder Publikation wurde zudem eine Nummer zugewiesen.

Studien, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden auch in die Datenbank aufgenommen, entsprechend codiert und die Ausschlussgründe dokumentiert.

*Tabelle 5.1: Extrahierte Daten und Informationen aus den Publikationen*

• Autor
• Titel
• Zeitschrift (Jahrgang, Nummer, Seite)
• Jahr der Veröffentlichung
• Land der Untersuchung
• Untersuchtes Therapieverfahren
• Vergleichstherapie/Kontrollgruppe
• Untersuchte C-Stadien der CEAP-Klassifikation
• Studiendesign: RCT, CCT, CT, Kohorten Studie, Fall-Kontroll Studie, Fallserie, Querschnittstudie, Systematischer Review, Metaanalyse, Sonstige
• Center: Singlecenter oder Multicenter
• Studienendpunkte
• Messinstrumente (welche? Sono?, Scores, Fragebögen etc.)
• Anästhesieverfahren: Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Tumescenzanästhesie
• Untersuchtes Gefäß: GSV oder SSV, oder beide
• <u>Bemerkungen:</u> Einschränkungen, Mängel, fehlende Informationen etc.
• <u>Ausschlussgründe:</u> Sprache (welche?), Publikationstyp (welcher?), andere Erkrankung/Therapie (welche?), Volltext nicht verfügbar



## **Bewertung der Berichtsqualität der Primärstudien**

Die Datenlage zu den therapeutischen Verfahren sollte nicht nur quantitativ dargestellt, sondern auch qualitativ analysiert werden. Die Beurteilung des „Levels of evidence“ konnte dabei rein formal über die Bestimmung des Studiendesigns erfolgen. Alleine anhand der Hierarchisierung der Evidenz ist allerdings ein Qualitätsurteil nicht möglich: eine hochwertige konzipierte und gut präsentierte Beobachtungsstudie zum Beispiel kann von größerem Wert sein als eine fehlerhafte und schlecht publizierte randomisierte-klinische Studie. Um die Publikationsqualität differenziert einschätzen zu können, wurde deswegen eine Checkliste mit Kriterien entworfen. Diese orientiert sich in den meisten Punkten an die sogenannten „Reporting guidelines and standards“, die als wissenschaftliche Hilfestellung für gute Berichterstattung international etabliert sind. Im Einzelnen sind dieses das PRISMA-Statement für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Moher et al. 2009 und Liberati et al. 2009), das CONSORT-Statement für randomisierte-klinische Untersuchungen (Moher et al. 2001 und Altman et al. 2001) und das STROBE-Statement für Beobachtungsstudien (von Elm et al. 2007). Diese Leitlinien sind nicht nur Hilfestellung für den Publizierenden, sondern auch Leitfaden für den Leser, um Studien auf methodische Mindestanforderungen und Kohärenz hin zu analysieren. Nach Simera et al. (2008) kann durch die Einhaltung und Umsetzung der „Reporting standards“ langfristig die Studienqualität verbessert werden. Ungeachtet des Studiendesigns sollten Publikationen Angaben zur Planung, Durchführung und Auswertung transparent und nachvollziehbar berichten. Gleiches gilt für statistische Werte und Maßzahlen zur Berechnung und Interpretation von Interventionseffekten.

Für die Beurteilung der Studienqualität wurden, angelehnt an die oben beschriebenen „Reporting standards“, 18 Items zusammengetragen und definiert. Die 18 Items beziehen sich auf Aspekte des Einleitungs-, Methoden-, Ergebnis- und Diskussionsabschnittes der Publikation.

Das **Item 1** überprüft, ob die Studie eine klare Formulierung des wissenschaftlichen Hintergrundes liefert und die explizite Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit aufgeführt wird.

Für das Verständnis der Arbeit ist eine Erklärung des angewandten Studiendesigns essentiell. Dies wird durch das **Item 2** untersucht.

**Item 3** überprüft, ob wichtige Rahmenbedingungen der Studie angegeben werden. Dazu gehören relevante zeitliche Angaben und die Angabe des Ortes bzw. des Settings (z.B. Krankenhaus oder Praxis).

Soziodemografische Angaben der Teilnehmer (je Gruppe) sind essentiell für eine Einschätzung des Patientenkollektives und eine spätere Interpretation der Ergebnisse. Das **Item 4** untersucht deswegen, ob die Autoren mindestens die Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden aufführen.

Neben den soziodemographischen Angaben sind selbstverständlich auch die klinischen Charakteristika der Patienten entscheidende Determinanten für die interpretative Bewertung der Studienergebnisse. **Item 5** prüft, ob diese wichtigen Angaben im Flusstext oder zu mindestens in Tabellenform gegeben werden. Speziell bei den Erkrankungsbildern der CVI und Varikosis eignet sich hierfür die Angabe der CEAP-Stadien.

Ein gutes und transparentes Publizieren beinhaltet die Aufführung der Fallzahlen (**Item 6**: Fallzahl je Gruppe) sowie die Angabe über Studienabbrecher (**Item 7**: sog. Drop Out (je Gruppe))

Auch die Darstellung der Erhebungszeiträume, sowie der Follow-up Zeiträume sind basale Eigenschaften einer Untersuchung und sollten kurz dargestellt werden, welches in der Bewertung mit dem **Item 8** überprüft wird.

Mit dem **Item 9** wird untersucht, ob die vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie explizit aufgeführt und erläutert wurden. Falls dieser Punkt im Studiendesign wie beispielsweise bei Fallserien nicht vorgesehen ist, sollte gemäß STROBE-Statement zumindest die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl erwähnt werden (von Elm et al. 2007).

Für das Verständnis der Studie ist eine ausreichende Darstellung des untersuchten Therapieverfahrens unabdingbar. **Item 10** bewertet deshalb, ob technische Verfahren ausreichend beschrieben werden. Speziell bei den therapeutischen Verfahren beinhaltet dieser Aspekt zum Beispiel die Beschreibung der verwendeten Wellenlängen bei der EVLA.

Das **Item 11** prüft die Nennung der Variablen, sowie der Zielgrößen mit Aufführung von Definitionen.

**Item 12** vollzieht nach, ob die Anzahl der ausgewerteten Probanden transparent aufgeführt wird.

Die Outcome Messung ist auch bei Studien zu demselben Themenkomplex variantenreich. Umso entscheidender ist eine ausführliche Darstellung der Art und Durchführung der Outcome Messung, sowie die Darstellung der utilisierten Messinstrumente. Dieses Qualitätskriterium einer Studie wird anhand des **Items 13** untersucht.

Ähnliches gilt für die Angabe der exakten Definitionen der Studienendpunkte, sowie gegebenenfalls die Unterscheidung in primäre und sekundäre Endpunkte. **Item 14** prüft dieses Merkmal.

Das **Item 15** bewertet, ob die statistische Auswertungsmethode in den Publikationen ausreichend erläutert wird.

Ob eine übersichtliche Zusammenfassung der Studienergebnisse gegeben wird, prüft **Item 16**. Neben einer zusammenfassenden Darstellung ist bei jeder Studie auch eine stringente Diskussion der Ergebnisse mit Interpretation, Limitationen und Übertragbarkeit zu fordern, welches durch das **Item 17** untersucht wird.

Das **Item 18** überprüft schließlich, ob die Autoren eine Stellungnahme zu möglichen Interessenskonflikten geben. Dies beinhaltet auch das Verneinen, wenn keine Konflikte vorgelegen haben.

Alle als relevant eingestuft und im Volltext verfügbaren Publikationen wurden der Qualitätsbewertung unterzogen. Das Item wurde entweder mit erfüllt („1“) oder nicht erfüllt („0“) bewertet. Es wurde der Mittelwert der erfüllten Items errechnet. Ein Score wurde nicht gebildet.

Die randomisierten Studien wurden zusätzlich auf fünf weitere Items (**Item 19 bis 23**) untersucht.

Bei randomisierten-klinischen Studien erfolgt die Zuteilung der Studienteilnehmer zu den einzelnen Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip. Dabei sollte die Zuteilung nicht nur zufällig sondern auch unvorhersehbar sein (Kabisch et al. 2011). Als ein spezifisches Qualitätskriterium wird deshalb erfasst, ob die Randomisierungsmethode beschrieben wird (**Item 19**) und ob in der Studie eine Verblindung vorlag (**Item 20**).

In der Bewertung wird erfasst, ob ein Flussdiagramm zum Studienprozess vorliegt (**Item 21**). Das CONSORT-Statement (Altmann et al. 2001) empfiehlt die Erstellung und Publikation dieses Flussdiagrammes, welches die ein- und ausgeschlossenen Patienten in allen

Studienabschnitten beschreibt. Dieses umfasst die Aufnahme, die Behandlungszuordnung, die Nachbeobachtung und Auswertung der Patientenkollektive.

Außerdem wird bewertet, ob die randomisierten Studien als multizentrische Untersuchungen angelegt sind (**Item 22**). Bezüglich Finanzierungsquellen wird bei RCTs festgehalten, ob die Studien ohne eine Beteiligung der Industrie durchgeführt werden (**Item 23**).

### **Bewertung der Studien- und Berichtsqualität der Metaanalysen**

Die Bewertung der Studien- und Berichtsqualität bereits publizierter Metaanalysen erfolgte auf Grundlage des PRISMA-Statements. PRISMA ist ein Akronym für „Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (Moher et al. 2009 und Liberati et al. 2009). Das PRISMA-Statement besteht aus einer 27 Punkte Checkliste und einem Flussdiagramm, welches den Reviewprozess mit Studienauswahl und –einschluss transparent visualisieren soll.

Die PRISMA-Checkliste ist in sieben Bewertungseinheiten zu Titel, Abstract, Einleitung, Methoden, Ergebnisse, Diskussion und Informationen über die Studienfinanzierung aufgeteilt. (Die Originalvorlage ist im Anhang dieser Arbeit in dem Kapitel 8.5 zu finden)

Vorrangige Intention des PRISMA-Statements ist es, Autoren dabei zu unterstützen, das Berichten von systematischen Übersichten und Meta-Analysen zu verbessern. Gleichzeitig dient es als Hilfsinstrument, um publizierte Arbeiten kritisch bewerten zu können (Moher et al. 2009). Detaillierte Informationen zu dem PRISMA-Statement sind auf der PRISMA-Website frei verfügbar. Ergänzend veröffentlichten die Autoren eine detaillierte Erklärung und Begründung zu jedem der 27 Punkte und führen Beispiele für gute Berichterstattung auf (Liberati et al. 2009).

## 5.2 Informationsbeschaffung

Die Recherche in der Datenbank Medline wurde von Januar bis Mai 2013 durchgeführt. Die Arbeit umfasst somit alle Publikationen, die im Zeitraum von 1950 bis zum 30. Mai 2013 zu diesem Thema veröffentlicht worden sind. In dem Online Archiv der Zeitschrift *Phlebologie* konnte bis zu dem Jahr 1998 gesucht werden.

Zum Ende der Arbeit im September 2013 wurde mit den unten beschriebenen Methoden erneut eine Suche durchgeführt, um einen Ausblick über die zwischenzeitlich publizierten Arbeiten zum Themenfeld ermöglichen zu können.

### 5.2.1 Die Medline Datenbank<sup>4</sup>

Medline ist eine englischsprachige Datenbank und stellt eine der wichtigsten Wissensquellen im Bereich der Lebenswissenschaften, schwerpunktmäßig der Medizin und ihrer flankierenden Wissenschaften dar.

Die Datenbank umfasst mehr als 20 Millionen Verweise zu Publikationen aus ca. 5.600 internationalen Zeitschriften und deckt unter ständiger Aktualisierung einen Zeitraum von 1950 bis zur Gegenwart ab. Öffentlich erreichbar ist die Plattform über den Zugang PubMed, welcher durch das National Center for Biotechnology Information (NCBI) der US National Library of Medicine (NLM) zur Verfügung gestellt wird.

Eine PubMed-Suche liefert in der Mehrzahl der Fälle neben bibliographischen Angaben auch die prägnante Kurzzusammenfassung der Studie als Abstract, sowie teilweise eine Verlinkung zu den Volltexten. Dabei bietet die Suchoberfläche eine Vielzahl von Möglichkeiten eine Suchanfrage aufzubauen, zu spezifizieren, zu verknüpfen und schließlich Ergebnisse zu extrahieren und nach unterschiedlichsten Aspekten zu limitieren.

Eine hervorzuhebende und für diese Arbeit relevante Funktion der Datenbank ist die sogenannte Verschlagwortung von Begriffen als Medical Subject Heading (abgekürzt als Mesh). Hierbei handelt es sich um ein kontrolliertes, stetig aktualisiertes Vokabular der NLM. Es existieren über 25.000 solcher Mesh-Begriffe, die in einer integrierten MeSh-Datenbank nachzulesen sind. Jeder Publikation werden bis zu 15 thematisch passende Mesh-Begriffe zugewiesen. Eine Mesh-Suche ermöglicht somit inhaltlich bewertete Publikationen zu einer Fragestellung zu finden.

#### 5.2.1.1 Festlegung der Suchbegriffe

Zu Beginn der Arbeit stand eine breitgefaste Aufstellung der möglichen Suchbegriffe (sog. „Keywords“), sowohl für die Erkrankung als auch für die eingeschlossenen Therapien.

---

<sup>4</sup> Darstellung gemäß Angaben der NCBI: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Synonyme, verwandte Termini sowie Ober- und Unterbegriffe wurden erfasst, um die Themenfelder sinnvoll zu erweitern oder zu präzisieren.

Es wurden dabei mehrere Testsuchen durchgeführt und im zweiten Schritt geprüft, ob für einzelne Begriffe in PubMed eine passende Verschlagwortung als Mesh-Terminus existiert.

Im Bereich der zu untersuchenden Therapien wurden besonders relevante Publikationen für die einzelnen Therapieverfahren z.B. aus Literaturverzeichnissen der Metaanalysen identifiziert und die Schlüsselwörter der einzelnen Studien erfasst. Die Recherche erfolgte mit einer Kombination aus Textwörtern und Mesh-Begriffen.

### 5.2.1.2 Entwicklung des Suchalgorithmus und Durchführung der Suche

Die definierten Suchbegriffe wurden zwei Blöcken zugeteilt. Auf der einen Seite **Block A** mit der Erkrankung bzw. Diagnose und auf der anderen Seite die Therapien als **Block B**.

**Block A** mit den Suchwörtern für die Erkrankung:

- A1: Varizen
- A2: Venöse Insuffizienz

Der zweite **Block B** beinhaltet die Suchwörter zu den sechs eingeschlossenen Therapieverfahren der chronischen Venenerkrankung der unteren Extremität:

- B1: Sklerosierung mittels Schaum (In der Abb. 5.1 abgekürzt: Schaum)
- B2: Endovenöse Laser Therapie (Abgekürzt: Laser)
- B3: Radiofrequenzablation (Abgekürzt: Radiofrequenz)
- B4: CHIVA-Methode
- B5: Heißdampftherapie (Abgekürzt: Heißdampf)
- B6: Gewebeklebung mit Sapheon Closure Fast (Abgekürzt: Sapheon)

Durch die Verwendung der Bool'schen Operatoren „and“ und „or“ kann eine Suche eingegrenzt bzw. erweitert werden. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die Operatoren so angewendet, dass die Unterpunkte innerhalb eines Blockes jeweils mit „or“ verknüpft und die beiden Blöcke A und B mit „and“ verknüpft wurden, welches in Abb. 5.1 veranschaulicht wird.

Der Operator „not“ wurde nicht verwendet. Ebenfalls wurde auf die die sog. Limit Funktion bei PubMed verzichtet, mit der man z.B. bestimmt Publikationstypen apriori von der Suche ausschließen kann.

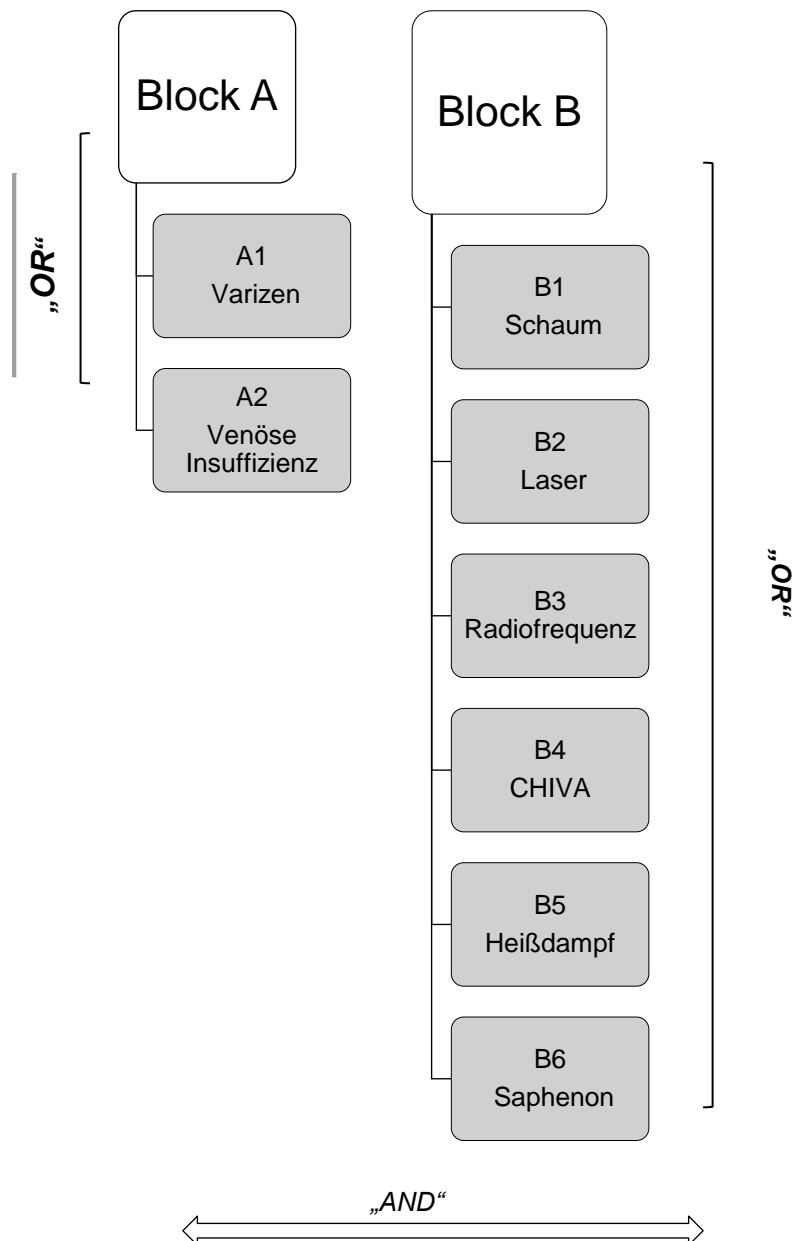


Abb.5.1: Veranschaulichung der Verknüpfung der Suchbegriffe mit den Bool'schen Operatoren (Eigene Darstellung)

Während der gesamten Suche wurden für alle Suchdurchläufe die einzelnen Schritte dokumentiert.

### 5.2.1.3 Überprüfung und Eingrenzung des Suchalgorithmus

Da der Suchalgorithmus für die Datenbanksuche selbständig entwickelt wurde, musste er stetig überprüft werden. Es sollte sichergestellt werden, dass auf der einen Seite nicht zu viele falsch-positive Studien angezeigt wurden und dass auf der anderen Seite möglichst

zuverlässig alle relevanten Publikationen durch die Suchkombination identifiziert werden konnten. Für die Überprüfung wurden einige besonders relevante Arbeiten zum Thema herausgefiltert. Diese waren zum Beispiel eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von der Cochrane Kollaboration (Nesbitt et al. 2011) oder eine sehr häufig zitierte Multicenter-Studie (Rasmussen et al. 2011). Hier wurde überprüft, ob sich in deren Literaturverzeichnissen Studien fanden, die relevant für das Thema waren, aber durch die bisherige Suche nicht erfasst worden sind. Wenn dies der Fall war, wurde nach Gründen geforscht und wenn nötig der Algorithmus erweitert.

### **5.2.2 Durchführung der Handsuche in der Zeitschrift Phlebologie**

Die Zeitschrift *Phlebologie* wird von der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Phlebologie herausgegeben und erscheint vierteljährlich in dem derzeit 42. Jahrgang im Schattauer Verlag. Die Zeitschrift widmet sich schwerpunktmäßig den Erkrankungen des venösen und lymphatischen Systems mit entsprechenden Diagnostikmöglichkeiten und Therapieverfahren. Neben Original- und Übersichtsarbeiten werden sowohl Mitteilungen als auch Leitlinien der Fachgesellschaften veröffentlicht.

*Phlebologie* ist keine PubMed gelistete Zeitschrift; was bedeutet, dass bei einer Suche über PubMed in Medline keine Publikationen aus dieser Zeitschrift angezeigt werden. Um relevante Publikationen aus dieser Zeitschrift dennoch identifizieren zu können, wurde eine Handsuche aller verfügbaren Artikel durchgeführt. Das Online Archiv der Zeitschrift bietet die Möglichkeit die Jahrgänge 27 (1998) bis 42 (2013) zu betrachten. Alle Artikel in den online verfügbaren Ausgaben wurden an Hand des Titels und des Abstracts auf Relevanz und auf die vorab definierten Einschlusskriterien geprüft. Die Publikationen konnten im Volltext herunter geladen werden und wurden systematisch in einer Auswertungstabelle erfasst.



## 6. Ergebnisse

In dem folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Literaturanalyse dargestellt. Die Abb. 6.1 zeigt das Flussdiagramm zu der Literaturrecherche. Während in Medline eine elektronische Suche bis 1950 möglich war, konnten 93 Ausgaben der Zeitschrift *Phlebologie* per Hand im Online Archiv des Schattauer Verlags durchsucht werden und somit die Jahre 1998 bis 2012 vollständig abgedeckt werden. Für das Jahr 2013 konnten die ersten drei Ausgaben der Zeitschrift berücksichtigt werden.

### 6.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche in der Datenbank Medline und in der Zeitschrift *Phlebologie* führte zu 575 potenziell relevanten Treffern. Die erste Selektion der gefundenen Studien erfolgte anhand des Titels. Hierbei wurden 40 Arbeiten ausgeschlossen, bei denen aus dem Titel ersichtlich war, dass keine der eingeschlossenen Therapien untersucht worden sind.

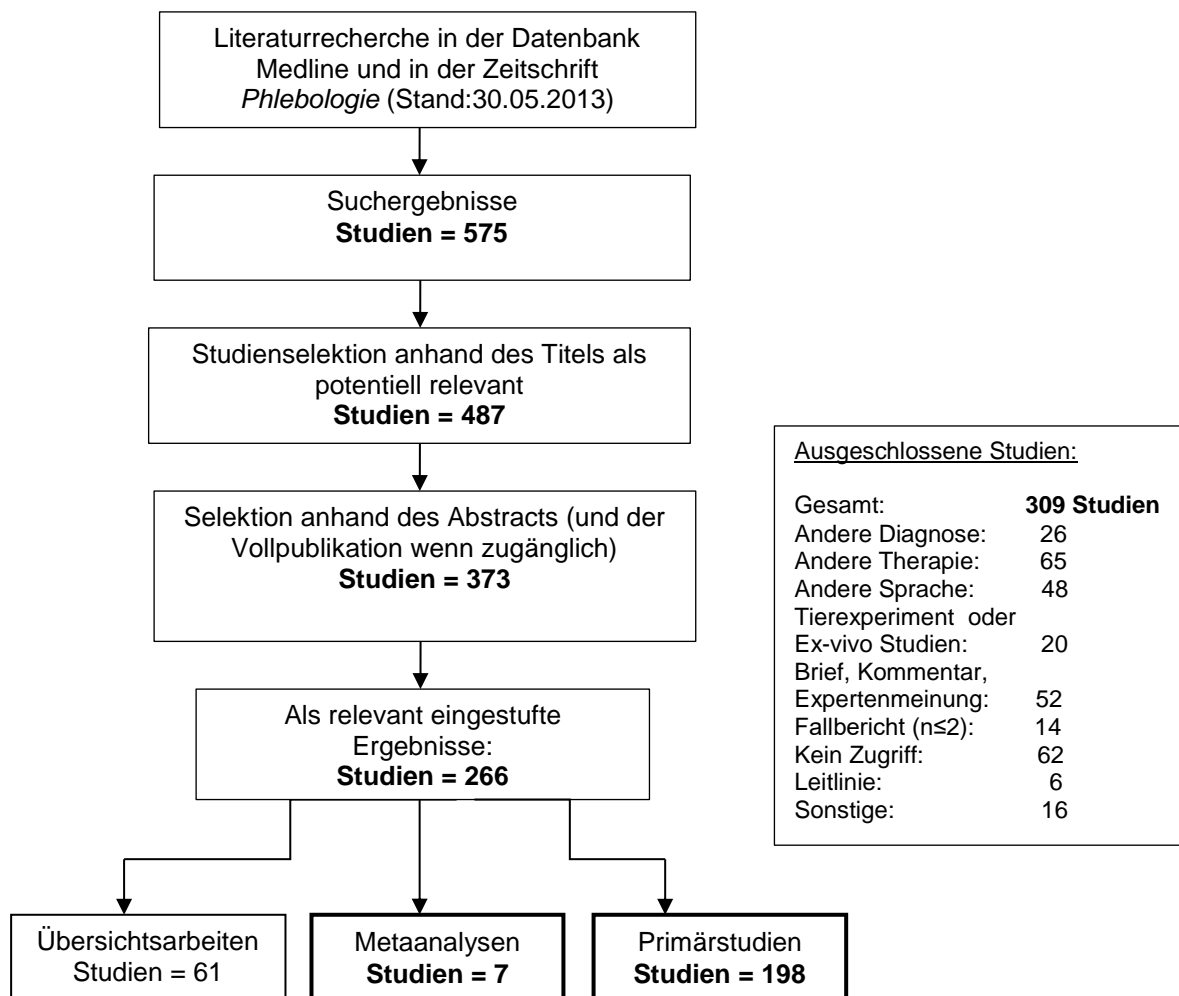


Abb. 6.1: Flussdiagramm zu der Datenbanksuche und Studienextraktion

In dem primären Schritt der Studienselektion wurden ebenfalls 48 nicht englisch- oder deutschsprachige Publikationen aus der weiteren Betrachtung aussortiert.

Die verbliebenen 487 Studien wurden als nächstes in der Abstract Ansicht betrachtet.

Auch hier wurden Studien, die andere Therapien bzw. Therapievarianten (z.B. andere Wellenlängen bei der EVLA) oder nicht eingeschlossene Erkrankungen (z.B. Arteriovenöse Malformationen) untersucht haben, ausgeschlossen. Von den als relevant eingestuften Publikationen konnten 205 als verfügbare Vollpublikationen in der Bewertung berücksichtigt werden. Darunter fielen 198 Primärstudien und sieben Metaanalysen.

Im Laufe des Reviewprozesses wurden 309 Studien aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Häufigster Ausschlussgrund auf inhaltlicher Ebene war die fehlende Betrachtung der vorab definierten Therapieverfahren oder deren Varianten. So wurden beispielsweise mehrere Arbeiten zu der Laserablation nach Durchsicht des Volltextes ausgeschlossen, da sie Kathetersysteme mit anderen Wellenlängen (z.B. 890 nm) untersucht haben. Auf formaler Ebene war die Publikationssprache der häufigste Ausschlussgrund. Insgesamt wurden 48 nicht englisch- oder deutschsprachige Studien ausgeschlossen. Den größten Anteil hatten mit 35 % französischsprachige Publikationen. Abb. 6.2. gibt einen Überblick über die Sprachenvielfalt der nicht berücksichtigten Publikationen.

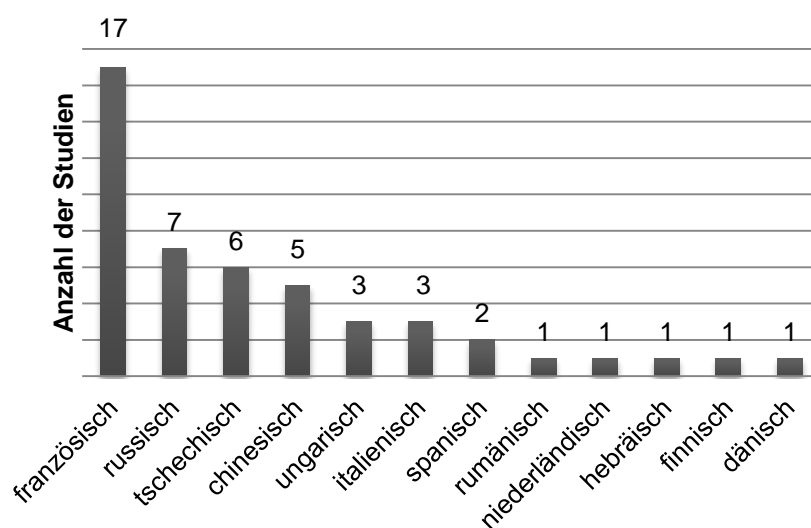


Abb. 6.2. Sprachverteilung der ausgeschlossenen Studien ( $k = 48$ )

In der Auswertung und Qualitätsbewertung wurden klinische Studien, Beobachtungsstudien und systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen berücksichtigt. Die Literaturrecherche ergab 168 Studientreffer, die in nicht berücksichtigten Studiendesigns konzipiert waren. Abb. 6.3. visualisiert die nicht eingeschlossenen Publikationstypen. Eine vollständige Auflistung aller in die Untersuchung eingeschlossenen Studien findet sich im Anhang. In der vorliegenden Arbeit wurden nur systematische Reviews mit metaanalytischer Zusammenfassung in der Bewertung der Studienqualität berücksichtigt. Lediglich bei der

Darstellung des Publikationsjahres und -landes wurden die narrativen Reviews zusammen mit den systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen als „Sekundärstudien“ mit berücksichtigt.

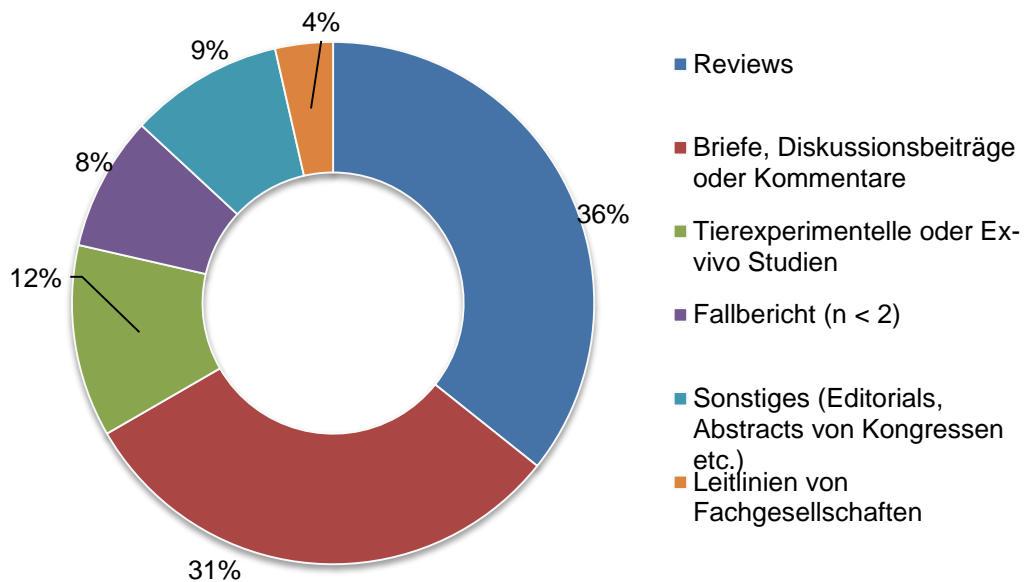


Abb. 6.3: Nicht berücksichtigte Studiendesigns (k = 168)

Unter den nicht eingeschlossenen Studiendesigns dominierten narrative Reviews mit etwa 36 % sowie Briefe, Kommentare und Diskussionsbeiträge mit 31 %. Die Datenbanksuche identifizierte rund 20 experimentelle Studien, die entweder mit Tierversuchen und/oder mit aus dem menschlichen Organismus entferntem Gewebe forschten. 16 Arbeiten wurden als „Sonstiges“ deklariert; hierunter fanden sich vor allem Editorials und Abstract- Bände von nationalen und internationalen Kongressen.

## 6.2 Allgemeine Merkmale der eingeschlossenen Studien

### 6.2.1 Zeitlicher Verlauf der Publikationen

In der Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der Publikationen zeigte sich für die drei Publikationsgruppen: klinische Studien, Beobachtungsstudien und Sekundärstudien (Übersichtsarbeiten und Metaanalysen) ein steigender Trend an veröffentlichten Arbeiten pro Jahr. Der zeitliche Verlauf wird in Abb. 6.4 veranschaulicht. Während 2002 lediglich fünf Arbeiten zu den eingeschlossenen therapeutischen Verfahren publiziert wurden, stieg die Anzahl sukzessive und erreichte 2010 mit 46 Studien ihren vorläufigen Höhepunkt.

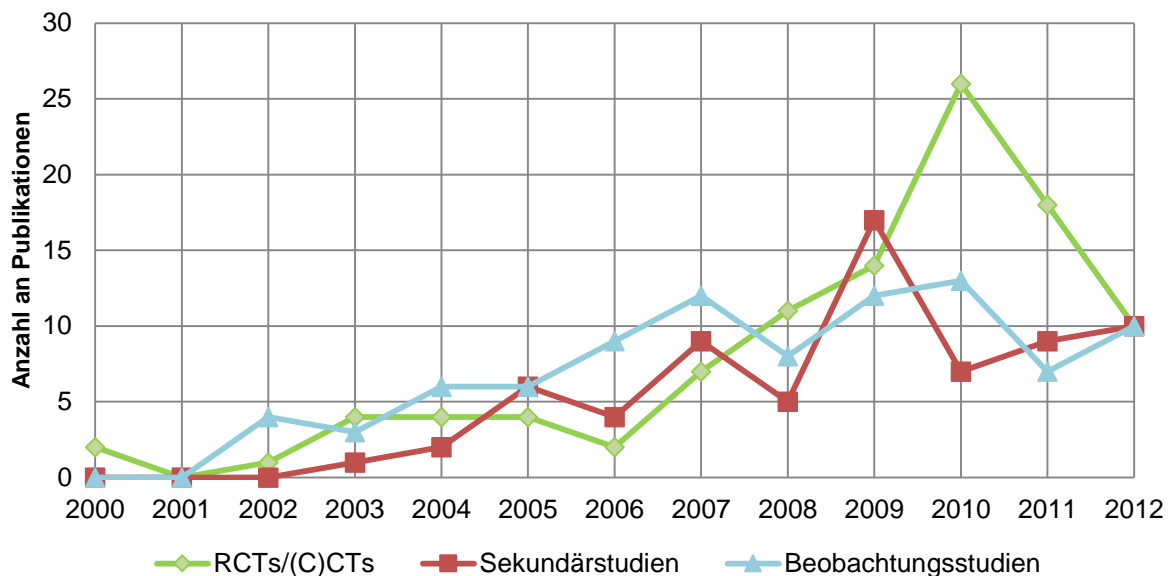


Abb. 6.4: Publikationsverlauf in Medline über die Zeit (k = 267)

Die ersten Übersichtsarbeiten über Primärstudien wurden ab 2004 publiziert. Die erste systematische Übersichtsarbeit mit statistischer Zusammenfassung von Primärstudien zu einer Metaanalyse erfolgte 2008 durch Luebcke et al. Im Jahr 2010 wurden 26 klinische Studien, darunter fünfzehn RCTs publiziert.

### 6.2.2 Publikationsländer

Die identifizierten Studien stammten aus 29 unterschiedlichen Nationen. Dabei dominierten mit zusammen 123 Publikationen die Vereinigten Staaten von Amerika und Großbritannien. Die Bundesrepublik lag mit 26 veröffentlichten Studien (in Medline) auf Rang drei vor Frankreich und den Niederlanden.

Die Publikationen aus der Zeitschrift *Phlebologie* stammten mehrheitlich (k = 21) aus Deutschland. Eine Arbeit wurde um die Arbeitsgruppe von Pinzetta (2011) aus Italien publiziert. Eine englischsprachige Studie wurde in den Niederlanden durchgeführt (Bullens-Goessen et al. 2004).

### 6.2.3 Studiendesigns

Unter den 266 identifizierten Studien überwogen mit 74 % Primärstudien (k = 198).

Innerhalb der Gruppe der Primärstudien wurde nach randomisiert-klinischen Studien (RCTs), klinischen Studien ohne Randomisierung (CTs) und Studien in einem beobachtenden Design differenziert. Mit 46 % (k = 92) dominierten Beobachtungsstudien vor klinischen Studien mit einem Anteil von 32 % (k = 63). Knapp 22 % (k = 43) der Studien wurden als randomisierte Untersuchungen durchgeführt.

Unter den 92 identifizierten Beobachtungsstudien fanden sich am häufigsten Fallserien und prospektive Kohortenstudien gefolgt von retrospektiven Untersuchungen. Fall-Kontrollstudien und Querschnittsstudien bildeten dabei den geringsten Anteil. Abb. 6.5 veranschaulicht die Verteilung des Studiendesigns innerhalb der 198 Primärstudien.

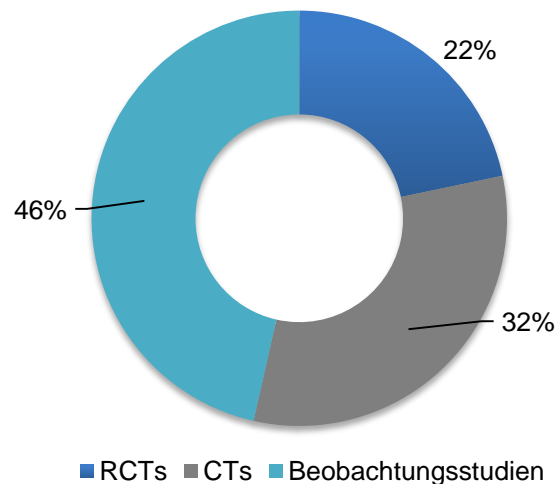


Abb. 6.5: Verteilung des Studiendesigns innerhalb der 198 Primärstudien

Im Bereich der Sekundärforschung konnten 70 Arbeiten als relevant erfasst werden. Sieben dieser Arbeiten nahmen eine statistische Zusammenfassung der Evidenz von Einzelstudien als Metaanalyse vor. Bei den Übersichtsarbeiten zeigte sich der Großteil als narrative Reviews, während sieben Arbeiten der Definition einer systematischen Übersichtsarbeit nach der Cochrane Kollaboration entsprachen.

### 6.3 Untersuchte Therapieverfahren

In der vorliegenden Arbeit wurden Publikationen zu den sechs folgenden Therapieverfahren untersucht: der Schaumsklerosierung, der endovenösen Lasertherapie mit den Wellenlängen 980 nm und 1047 nm, der Radiofrequenzablation mit den technischen Verfahren VNUS Closure Plus™, VNUS Closure Fast™ und RFITT, der CHIVA-Methode, der Heißdampftherapie und der Behandlung mit dem Sapheon Closure System. Zu den jeweiligen Therapieverfahren existieren unterschiedlich viele Veröffentlichungen, welches Abb.6.6 und die Tabelle 6.1 veranschaulichen.

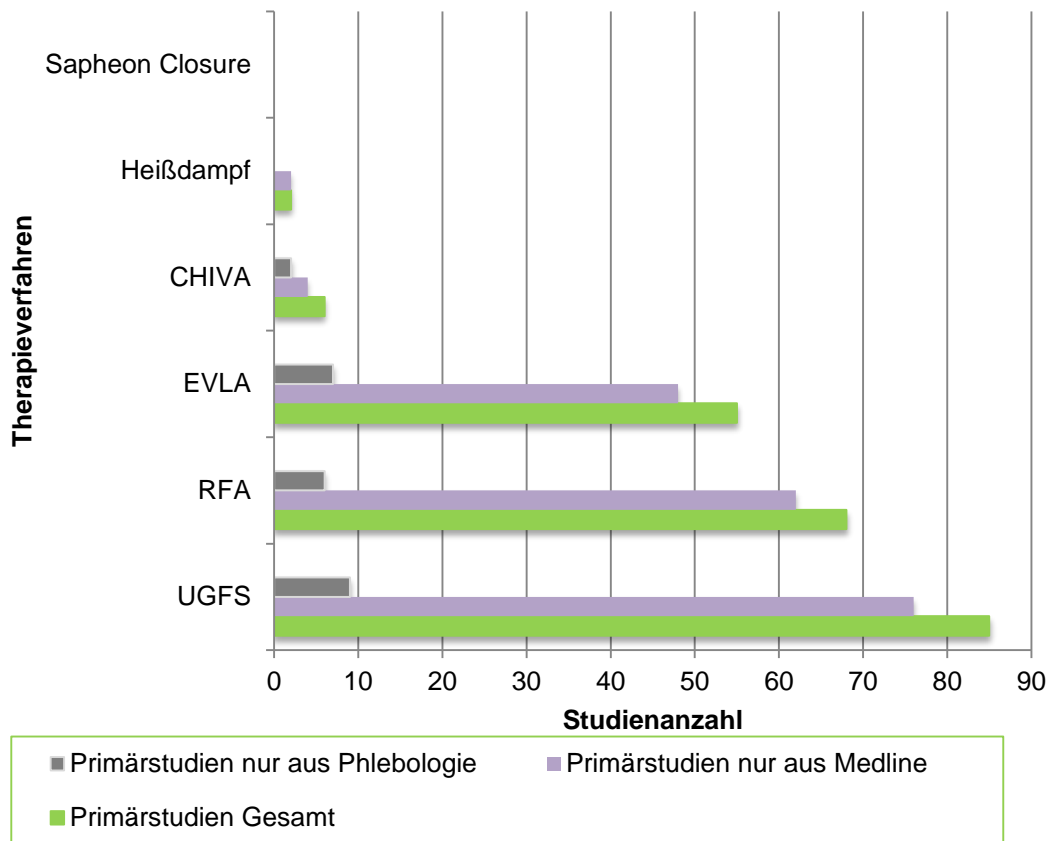


Abb. 6.6: Studienanzahl zu den einzelnen Therapieverfahren ( $k = 268$ )

Für das Sapheon Closure System (Venaseal™) zeigte die Literaturrecherche keine publizierten Studien (Stand 30.05.2013). Lediglich einige Arbeiten (z.B. Almeida et al. 2012) berichteten über die experimentelle Verwendung des Klebstoffes Cyanoacrylat in einem venösen Schweinemodell. Auch zu der Heißdampftherapie ist die Datenlage noch sehr gering. Die Literatursuche ergab nur zwei relevante Arbeiten (beide aus der Datenbanksuche in Medline), nachdem Expertenmeinungen, Tierversuche und Ex-Vivo Studien im Reviewprozess ausgeschlossen worden sind. Demgegenüber stellte sich die Datenlage zu der Schaumsklerosierung als sehr umfangreich dar. Zu diesem Verfahren konnten 85 Primärstudien identifiziert werden. Für die beiden anderen endovenösen Verfahren ergab die Datenbanksuche 67 relevante Studien zur Radiofrequenzablation und 54 Arbeiten zur Lasertherapie.

Bei der Betrachtung des Studiendesigns zeigte sich, dass Beobachtungsstudien innerhalb der Primärstudien zu allen Therapieoptionen mit einem Anteil zwischen 41 % bis 57 % die stärkste Fraktion bildeten. Randomisiert-klinische Studien hingegen stellten innerhalb der Primärstudien die kleinste Gruppe dar.

Tabelle 6.1: Studiendetails zu den einzelnen Therapieverfahren in den 198 Primärstudien

Verfahren:	Gesamt		RCTs		(C)CTs		Beob.	
	%	K	%	k	%	k	%	k
<b>UGFS</b>	43	85	22	19	31	26	47	40
<b>RFA</b>	34	67	16	11	27	18	57	38
<b>EVLA</b>	27	54	24	13	35	19	41	22
<b>CHIVA</b>	3	6	33	2	16	1	50	3
<b>Heißdampf</b>	1	2	0	0	100	2	0	0
<b>Sapheon Closure</b>	0	0	0	0	0	0	0	0

Wie die Tabelle 6.1 zeigt, wiesen im Bereich der endoluminalen Therapieverfahren die Studien zu der EVLA den größten Anteil an randomisierten Untersuchungen auf. 13 von 54 Arbeiten zu diesem Verfahren waren randomisiert. Dieses entspricht einem Anteil von 24 %.

Von den 54 Primärstudien zur endovenösen Laserablation untersuchte die Mehrheit der Studien Katheter mit der Wellenlänge 980 nm. Zu dem neueren radiären Lasersystem mit 1047 nm wurden zehn Arbeiten identifiziert, die alle ab 2009 publiziert worden sind. Ähnlich verhält es sich im Bereich der Radiofrequenzablation. Von den 67 Primärstudien untersuchte die Mehrheit das Closure Plus™-Verfahren, während zu den technischen Weiterentwicklungen Closure Fast™ 15 Arbeiten und zu der RFITT-Technologie sieben Studien publiziert worden sind.

Bei 86 Primärstudien wurde ein vergleichendes Design gewählt. Tabelle 6.2 zeigt welche Therapieverfahren im Einzelnen wie häufig gegenübergestellt worden sind. Dabei zeigte sich, dass häufig zwei Varianten eines Therapieverfahrens untersucht wurden. Acht Studien verglichen die Laserablation in unterschiedlichen Varianten, indem sie beispielsweise den 980 nm Katheteraufsatz versus dem 1047 nm Laseraufsatz betrachteten (z.B. Doganci et al. 2010). Auch im Bereich der Schaumsklerosierung wurden sehr häufig einzelne Therapiemodifikationen gegenüber gestellt. So untersuchten Blaise et al. (2010) in einer randomisiert-klinischen Studie zwei Gruppen mit 1%iger versus 3%iger Schaumkonzentration. Drei Studien stellten der endovenösen Laserablation die Radiofrequenztherapie als Konkurrenz gegenüber. Während neun Studien die Radiofrequenzablation als Haupt- und die Lasertherapie als Vergleichsgruppe betrachten. Die chirurgische Varizenentfernung mit Stripping und Krossektomie wurde insgesamt 28-mal als Vergleichsgruppe gewählt. Einige Arbeiten verglichen Therapiekombinationen. So wurde in vier Studien dem Varizenstripping eine Vergleichsgruppe mit zusätzlicher Schaumsklerosierung gegenüber gestellt. Die randomisierte-klinische Untersuchung von Kahle et al. (2010) war die einzige Studie, die der Therapiegruppe eine Placebogruppe gegen überstellte.

Tabelle 6.2: Interventions- und Vergleichsgruppe bei Primärstudien mit vergleichendem Design (k=86)

		Intervention								
		UGFS	EVLA	RFA	CHIVA	Heißdampf	Sapheon Closure	UGFS + Str./K.	UGFS + Laser	RFA + Str./K.
Vergleichstherapie	UGFS	18	3	0	0	0	0	0	0	0
	EVLA	1	8	9	0	0	0	0	0	0
	RFA	1	3	4	0	0	0	0	0	1
	CHIVA	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Heißdampf	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Sapheon Closure	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Str./K.	6	7	8	3	0	0	4	0	0
	Konservativ	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	UGFS + Laser	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	RFA + Str./K.	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	MOCA	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Placebo	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Str./K. = Stripping/Krossektomie, MOCA = mechanisch-chemische Obliteration, Konservativ = konservative Therapie mit Kompressionsstrümpfen oder –Verbänden, keine chirurgische Intervention

## 6.4 Outcomes

### 6.4.1 Verwendung der CEAP-Klassifikation

Die C-Kategorie der CEAP-Klassifikation zur Beschreibung des klinischen Schweregrades der chronisch venösen Insuffizienz verwendeten knapp 70 % (k = 137) der 198 Primärstudien. In der Auswertung wurde ebenfalls festgehalten, welche C-Stadien von C1 bis C6 in der jeweiligen Studie eingeschlossen wurden. Hierbei zeigte sich, dass die meisten Studien Patienten mit allen oder zumindest fünf von sechs Stadien untersucht haben. Der Anteil von Studien, die sich in ihrer Untersuchung auf ein oder zwei Krankheitsstadien konzentriert haben, lag bei unter 20 % wie Abb. 6.7 verdeutlicht.



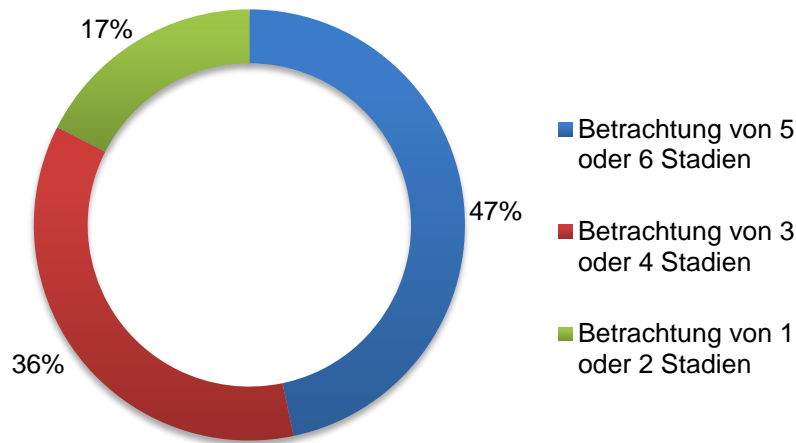


Abb. 6.7: Anzahl der betrachteten CEAP-Stadien in den Primärstudien ( $k = 137$ )

Abb. 6.8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der untersuchten C-Stadien. Hier ist festzustellen, dass die Stadien C2 bis C5 am häufigsten untersucht wurden. Das Krankheitsstadium C1, welches klinisch durch das Vorhandensein von Besenreisern oder kleineren retikulären Varizen gekennzeichnet ist, wurde insgesamt in 22 Studien betrachtet. Drei Studien untersuchten dabei nur das C1 Stadium (Fabi et al. 2012, Palm et al. 2010 und Kahle et al. 2010). Das C6 Stadium, welches klinisch dem floriden Ulcus cruris venosum/varicosum entspricht, wurde in sieben Studien explizit betrachtet (z.B. Leclere et al. 2010). 73 Publikationen untersuchen Patienten mit dem C6 Stadium zusammen mit anderen Stadien.

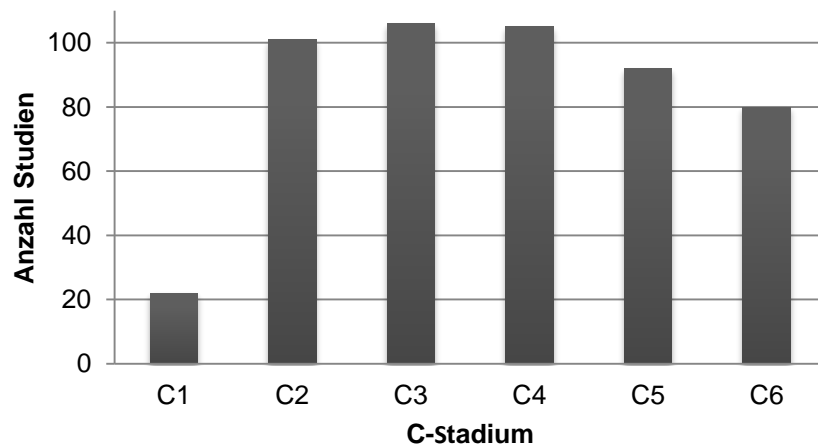


Abb. 6.8: Untersuchte C-Stadien der CEAP Klassifikationen ( $k = 137$ )

## 6.4.2 Untersuchte Studienendpunkte

In der Auswertung wurden für jede Studie die untersuchten Endpunkte erfasst. Falls durch die Autoren definiert, wurde ebenfalls festgehalten, welches die primären und welches die sekundären Endpunkte waren.

Etwa ein Drittel der Studien untersuchte nur einen Parameter als primären Endpunkt, während die Mehrheit mehrere Endpunkte gleichzeitig untersuchte. Abb. 6.9 zeigt die Verteilung der Outcome Parameter in den 198 Primärstudien.

Über die Hälfte der Studien ( $k = 106$ ) wählte die Verschlussrate als primären Endpunkt und wertete die sonographisch bestimmte Obliteration bzw. das Verschwinden des behandelten Gefäßes im Ultraschall als morphologisches Korrelat für den Therapieerfolg. Am zweithäufigsten betrachteten 50 % der Studien ( $k = 99$ ) das Auftreten von Komplikationen. Hier war das Berichten allerdings sehr heterogen. Entweder wurde allgemein berichtet und eine generelle Komplikationsrate angeben oder die Studien untersuchten gezielt das Auftreten von spezifischen Komplikationen (z.B. Nervenläsionen oder thrombo-embolische Ereignisse).

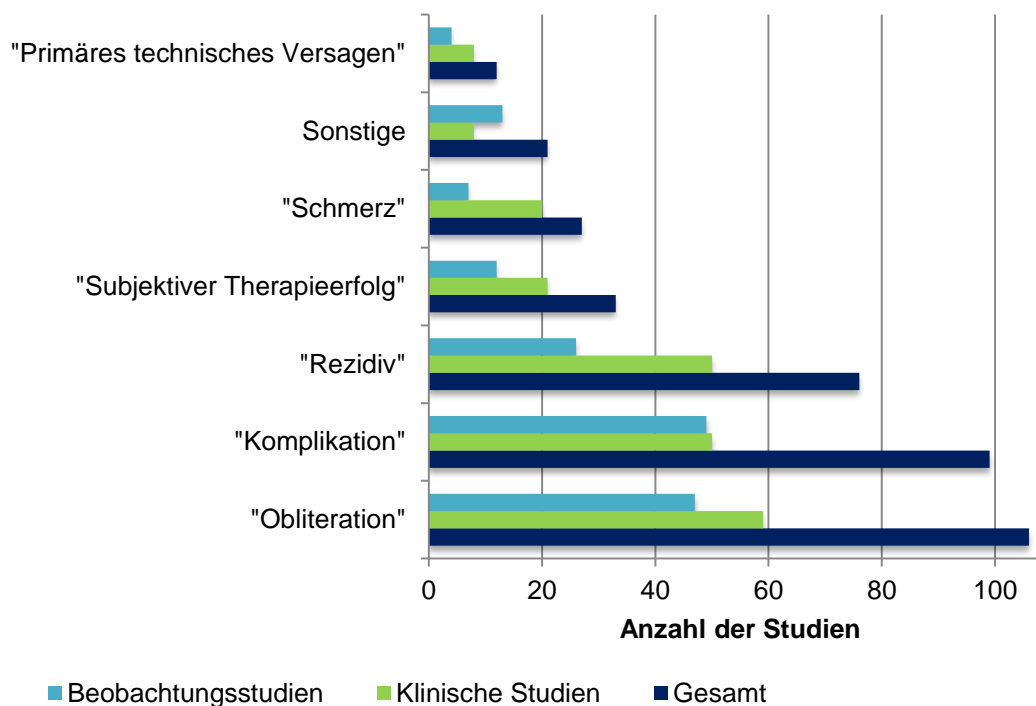


Abb. 6.9: Untersuchte Studienendpunkte in den Primärstudien ( $k = 198$ )

38 % der ausgewerteten Publikationen ( $k = 76$ ) gaben Rezidivraten als primären Endpunkt an. Unter dem Terminus Rezidiv wurde in den Studien sowohl der sonographische Nachweis einer Rekanalisation des Gefäßes, als auch das klinische Wiederauftreten einer Varikosis gefasst. Den subjektiven Therapieerfolg untersuchten 17 % der Publikationen ( $k = 33$ ). Unter dem subjektiven Therapieerfolg wurde entweder eine subjektive Symptomreduktion der Patienten oder die kosmetische Verbesserung nach der Behandlung gefasst. Das Auftreten von

Schmerzen erfassten 14 % der Studien (k = 27). Primäres technisches Versagen wurde von zwölf Studien als Endpunkt gewählt. 18 Studien untersuchten unterschiedliche Parameter, die unter „Sonstige“ subsumiert wurden. Hierunter fielen z.B. Laborparameter oder spezielle Untersuchungsergebnisse wie die venöse Wiederauffüllzeit oder eine Veränderung des Venendurchmessers. Eine zusätzliche Auswertung von sekundären Endpunkten nahmen 58 Studien vor. Hierbei dominierte in 45 Studien die Betrachtung von Komplikationen und in 22 Studien die Betrachtung von Schmerzen. 107 Studien untersuchten zusätzlich eines oder mehrere der in Tabelle 6.3. aufgeführten patientennahen Outcome Parameter.

*Tabelle 6.3:Untersuchung von patientennahen Endpunkten*

<b>Parameter</b>	<b>Studien</b>
Time to return to work	12
Time to return to normal activities	15
Quality of Life	27
Patientenzufriedenheit	30
Dauer der Behandlung	13
Behandlungskosten	10
Gesamt	107

### **6.4.3 Verwendete Messinstrumente**

Für die Erfassung der oben aufgeführten Studienendpunkte wurden unterschiedliche Messinstrumente verwendet. Ultraschall Untersuchungen wurden in 161 von 198 Primärstudien angewendet und dienten zu der Erfassung der Obliterationsrate oder Beurteilung der Rekanalisation. Neben der unter 6.4.1 beschriebenen CEAP-Klassifikation, die hauptsächlich zur Beschreibung des prätherapeutischen Krankheitsstadiums eingesetzt wurde, verwendeten 97 der Studien unterschiedliche Scores und Fragebögen, die den subjektiven Therapieverlauf und Aspekte wie Schmerzen und Lebensqualität der Patienten dokumentierten. Tabelle 6.4 zeigt die Vielfalt der verwendeten Scores in den 198 Primärstudien. Am Häufigsten wurde der VCSS, der AVVQ und die Visuelle Analogskale eingesetzt.

*Tabelle 6.4 Eingesetzte Scores und Fragebögen in den Primärstudien*

<b>Messinstrument</b>	<b>Studien</b>
-----------------------	----------------

Venous Clinical Severity Score (VCSS)	28
Visuelle Analogskala (VAS)	28
Aberdeen Varicose Veins Questionnaire (AVVQ)	20
36-Item Short Form Health Survey (SF-36)	9
Chronic Venous Insufficiency quality of life Questionnaire (CIVIQ-20)	7
EuroQol (EQ-5D)	4
12-Item Short Form Health Survey (SF-12)	3
Venous segmental disease score (VSDS)	1
Burford pain scale	1
Hobbs Score	1
Gesamt	102

In 28 Studien fand der Venous Clinical Severity Score (VCSS) Anwendung. Der VCSS besteht aus einem 30 Punkte Scoresystem unter anderem mit Angaben zu Schmerzen, sichtbaren Varizen, Schwellungen, Hautveränderungen, Entzündungen sowie zur Patientencompliance bezüglich des Tragens von Kompressionsstrümpfen und der Beinhochlagerung (Rutherford et al. 2000). Der VCSS diente in den Studien hauptsächlich der Einschätzung des Krankheitsschweregrads im Verlauf. Als Messinstrument für die allgemeine Lebensqualität wurde in neun Studien der 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) eingesetzt. Als krankheitsspezifischer Fragebogen für die Messung der Lebensqualität von Patienten mit chronischen Venenerkrankungen wurde in 20 Studien der Punktwert aus dem Aberdeen Varicose Veins Questionnaire (AVVQ) angegeben. Der AVVQ erfasst neben körperlichen Symptomen auch den Einfluss der Erkrankung auf tägliche Aktivitäten und kosmetische Aspekte (Davies et al. 2006). Ein weiterer krankheitsspezifischer Fragebogen ist der Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ-20), welcher in sieben Dimensionen neben Schmerzen, psychologische, physische und soziale Aspekte bewertet (Launois et al. 1996). Der CIVIQ-20 fand in sechs Studien Anwendung.

#### **6.4.4 Untersuchtes Hauptstammgefäß**

Bei der Betrachtung der Varikosis der unteren Extremität kann differenziert werden, welcher Hauptstamm des oberflächlichen Venensystems betroffen ist. Diese Unterscheidung kann dabei einerseits diagnostisch aber andererseits auch für therapeutische Aspekte angegeben werden.

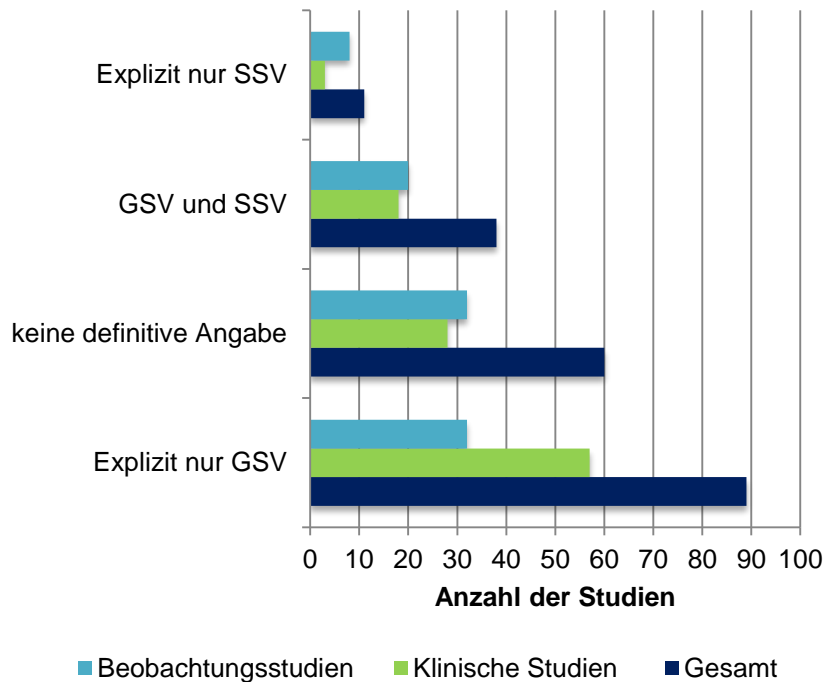


Abb.6.10: Untersuchtes Hauptstammgefäß des oberflächlichen Venensystems ( $k = 198$ )

In den 198 identifizierten Primärstudien fanden sich 89 Studien, welche explizit die eingeschlossenen therapeutischen Interventionen nur an der Vena saphena magna (GSV) untersuchten.

Elf Studien beschränkten ihr Patientenkollektiv auf die Varikosis der Vena saphena parva (SSV). Acht dieser Studien zeigten ein beobachtendes Studiendesign und drei waren klinische Studien, darunter ein RCT von Doganci et al. (2011).

38 Studien schlossen in ihre Untersuchung sowohl Patienten mit Varikosis der GSV als auch solche mit Varikosis der SSV ein. Hierunter fielen auch Patienten mit kombinierten Leiden. In 60 Studien wurde der betroffene Hauptstamm nicht differenziert angegeben. Abb. 6.10 gibt einen Überblick zu der Verteilung.

## 6.5 Berichtsqualität

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Bewertung der Studien- und Berichtsqualität der 198 eingeschlossenen Primärstudien besprochen. Zunächst erfolgt die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Therapieverfahren anschließend wird die Publikationsqualität für die drei Studiendesigns (Beobachtungsstudien, klinische Studien, RCTs) dargestellt und am Ende des Kapitels zusammengefasst.

Zu der Schaumsklerosierung konnten 85 Primärstudien in die Bewertung der Studien- und Berichtsqualität eingeschlossen werden. Im Mittel erfüllten die Studien 14,84 Items. Zwölf von

85 Publikationen (14 %) erfüllten alle 18 Items. Von 54 Studien zu der endovenösen Laserablation erfüllten 17 Publikationen (31 %) alle 18 Items der Studien- und Berichtsqualität. Der Mittelwert der Studien- und Berichtsqualität betrug 15,42 erfüllte Items.

*Tabelle 6.5: Studien- und Berichtsqualität in den Primärstudien zu den einzelnen Therapieverfahren (k = 198)*

Verfahren	UGFS		EVLA		RFA		CHIVA		Heißdampf	
	%	K	%	k	%	k	%	K	%	k
18 Items	14	12	31	17	24	16	0	0	0	0
17 Items	20	17	17	9	18	12	50	3	50	1
16 Items	15	13	13	7	18	12	50	3	50	1
15 Items	20	17	18	10	13	9	0	0	0	0
14 Items	13	11	6	3	9	6	0	0	0	0
13 Items	6	5	6	3	6	4	0	0	0	0
12 Items	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
11 Items	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
10 Items	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 Items	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0
8 Items	1	1	4	2	3	2	0	0	0	0
7 Items	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 Items	5	4	6	3	4	3	0	0	0	0
4 oder weniger Items	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Anzahl der Studien</b>		85		54		67		6		2
<b>Mittelwert</b>		14,84		15,42		15,19		16,5		16,5

Bei den 67 identifizierten Primärstudien zur Radiofrequenzablation betrug der Mittelwert an erfüllten Items 15,19. Dabei wurden bei 16 von 67 Arbeiten (24 %) alle 18 Items erreicht. Für die CHIVA-Methode konnten vier Arbeiten als relevant eingestuft werden. Davon erfüllten drei Arbeiten 17 Items und drei Arbeiten 16 Items. Der Mittelwert betrug somit 16,5. In die Betrachtung der Studien- und Berichtsqualität konnten für die Heißdampftherapie zwei Arbeiten eingeschlossen werden, wobei eine Arbeit 17 Items und die andere 16 der 18 Items erfüllte. Tabelle 6.5 fasst die Ergebnisse der Studienqualität für die Therapieverfahren zusammen.

### 6.5.1 Beobachtungsstudien

Es wurden 92 Beobachtungsstudien in die Bewertung eingeschlossen. Abb. 6.11 fasst die Ergebnisse der Bewertung zusammen. Zehn der untersuchten Publikationen erfüllten alle 18 Qualitätsitems. Dieses entspricht einem Anteil von 11 %. Demgegenüber kamen 22 % der Arbeiten (k = 20) auf insgesamt 16 Items. Bei 15 Publikationen konnte das Erreichen von 15 und bei 14 Arbeiten das Erreichen von 14 Items festgestellt werden. In dem Bereich, in dem

zwischen sechs und zwölf Items erreicht wurden, vielen insgesamt acht Arbeiten. Knapp 5 % der untersuchten Beobachtungsstudien ( $k = 5$ ) erfüllten fünf oder weniger Items. Eine Studie kam auf drei Items und nahm damit bezüglich der erreichten Items den letzten Rang ein.

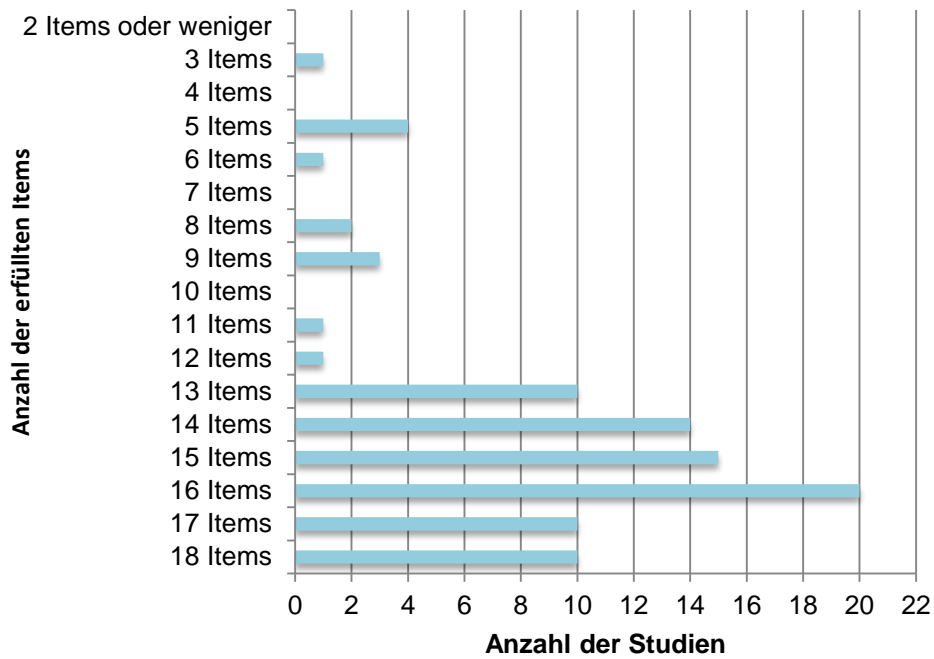


Abb. 6.11: Berichtsqualität in den Beobachtungsstudien ( $k = 92$ )

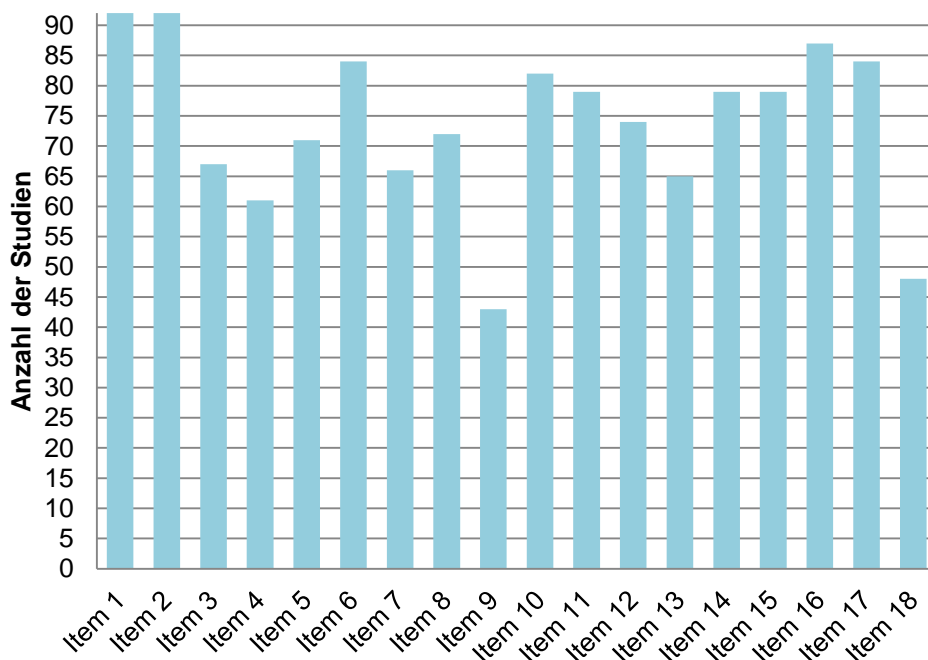


Abb. 6.12: Anzahl der Beobachtungsstudien, welche das jeweilige Item erfüllen ( $k = 92$ )

Wie Abb. 6.12 veranschaulicht, ist Item 9 das Item, welches in 53 % ( $k = 49$ ) der Beobachtungsstudien am Häufigsten nicht erfüllt wurde. Item 9 beinhaltet die Aufführung oder

Erläuterung der Einschlusskriterien für die Studie bzw. bei Fallserien die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl. Am zweithäufigsten fehlte eine Stellungnahme zu möglichen Interessenkonflikten. Nur 52 % (k = 48) der Publikationen nahmen dazu explizit Stellung. 66 von 92 Beobachtungsstudien gaben die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an und gaben Auskunft über Studienabbrecher oder über die Gründe für Nicht-Teilnahme an. Bei 26 Arbeiten wurden diese Angaben (entsprechend Item 7) nicht berichtet. Eine Beschreibung von Patientencharakteristika bezüglich demographischer oder sozialer Merkmale (Item 4) wurde in 61 von 92 Studien vorgenommen und fehlte somit bei 34 % der Publikationen (k = 31).

Alle 92 untersuchten Beobachtungsstudien erfüllten Item 1 und 2. Damit wurden der wissenschaftliche Hintergrund, die Fragestellung und die Zielsetzung in allen Arbeiten suffizient dargestellt. Gleiches galt für die Beschreibung der wichtigsten Elemente des Studiendesigns. Eine übersichtliche Zusammenfassung der Studienergebnisse (Item 16) wurde ebenfalls von einer großen Mehrheit (k = 87) der Publikationen vorgenommen.

### **6.5.2 Klinische Studien**

Es wurden 106 klinische Studien in die Bewertung aufgenommen. Darunter fanden sich 63 nicht-randomisierte klinische Untersuchungen und 43 randomisierte Vergleichsstudien. Abb. 6.13 zeigt die Ergebnisse der Bewertung.

33 Arbeiten (entspricht 31 %) erfüllten alle 18 Items. Unter diesen 33 Studien fanden sich 19 RCTs. Der Anteil an RCTs, die alle Items erfüllten, betrug somit 44 %. Demgegenüber erreichten 14 von 63 klinischen Studien (entspricht 22 %) den vollen Punktwert. 32 klinische Arbeiten erlangten in der Bewertung 17 Items. 17 Publikationen erfüllten 15 Items und 14 Studien 16 Items.



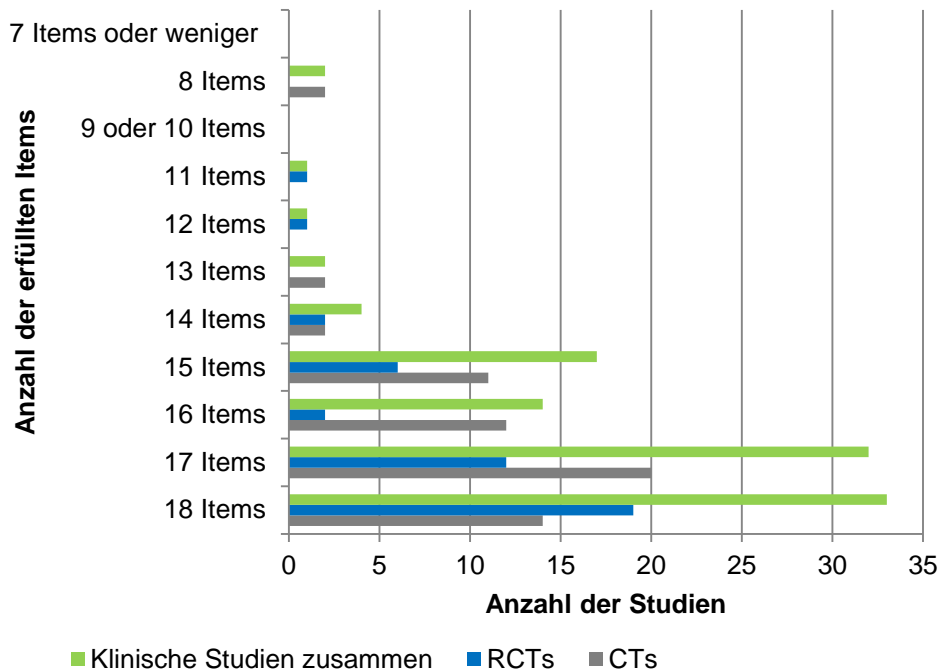


Abb. 6.13: Berichtsqualität der klinischen Studien ( $k = 106$ )

Eine Übereinstimmung mit vierzehn oder weniger Items ergab sich insgesamt für weniger als 10 % ( $k = 10$ ). Dabei ergab sich für kein RCT ein Wert von weniger als 11 Items. Zwei nicht-randomisierte klinische Studien bildeten mit acht erfüllten Items das niedrigste Ergebnis in der Gruppe.

Abb. 6.14 zeigt für die 63 nicht-randomisiert klinischen Studien, wie viele Arbeiten jeweils die einzelnen Items erfüllten. Die Angabe zu möglichen Interessenskonflikten wurde in 38 von 63 Studien publiziert. Damit war das Item 18, das am häufigsten fehlende Item in insgesamt 25 Studien. Die Rahmenbedingungen der Studie (z.B. mit zeitlichen Angaben) wurden in 49 Studien aufgeführt (Item 3). Bei 22 % der untersuchten Publikationen ( $k = 14$ ) fehlte diese Angabe. Das Item 7 wurde in 49 Studien und das Item 9 in 50 Studien erfüllt. Bei 14 bzw. 13 Arbeiten wurden zu Patientenauswahl und Studienabbrechern somit keine Aussagen getroffen. Die anderen Items (Items 2, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 14 und 15) wurden jeweils in 57 bis 61 Studien erfüllt. Jede der 63 untersuchten klinischen Studien formulierte den wissenschaftlichen Hintergrund, die Fragestellung und die Zielsetzung der Studie ausreichend präzise (entspricht Item 1) und diskutierte die gewonnenen Ergebnisse angemessen im Diskussionsteil der Publikation (entspricht Item 17).

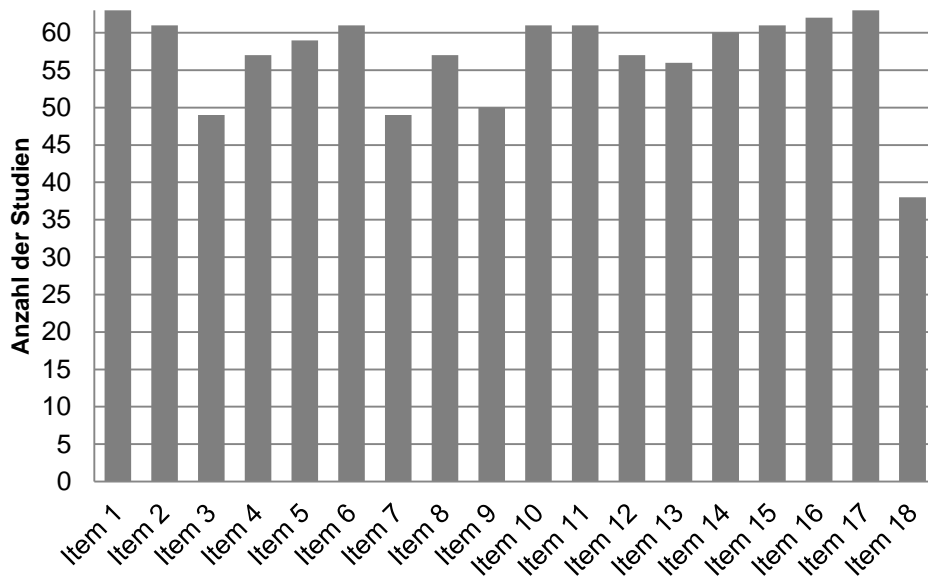


Abb. 6.14: Anzahl der nicht-randomisierten klinischen Studien, welche das jeweilige Item erfüllen (k = 63)

In dem Bereich der randomisierten Untersuchungen zeigte sich, dass rund 76 % der 43 untersuchten RCTs zwischen 16 und 18 Items erfüllten. Abb. 6.15 zeigt in wie vielen Studien die einzelnen Items jeweils erreicht worden sind. Am häufigsten fehlte die Beschreibung der Rahmenbedingungen der Studie (entspricht Item 3). Während 28 Publikationen Angaben über den Zeitraum der Rekrutierung und Studienaufnahme der Probanden ebenso wie über den Ort der Durchführung (Bsp.: ambulant oder stationäre Therapie) gaben, fehlten derartige Informationen in etwa einem Drittel der Publikationen.

Ähnlich verhält es sich bei den deskriptiven Aspekten zu der Patientenpopulation. In fünf bzw. sieben Arbeiten fehlte eine Darstellung wichtiger soziodemographischer (Item 4) oder klinischer (Item 5) Patientencharakteristika.

Eine Stellungnahme zu potenziellen Interessenskonflikten (entspricht Item 18) fand sich bei 34 von 43 RCTs. Die Items 1 und 2 (Allgemeine inhaltliche und methodische Aspekte der Arbeit), 6 und 14 (Fallzahl und Studienendpunkte) sowie 16 und 17 (Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse) wurden in allen analysierten RCTs als erfüllt bewertet. Auch die Items 8, 10 bis 12 und 15 wurden jeweils in 41 oder 42 Studien vollständig aufgeführt und fehlten somit nur vereinzelt.

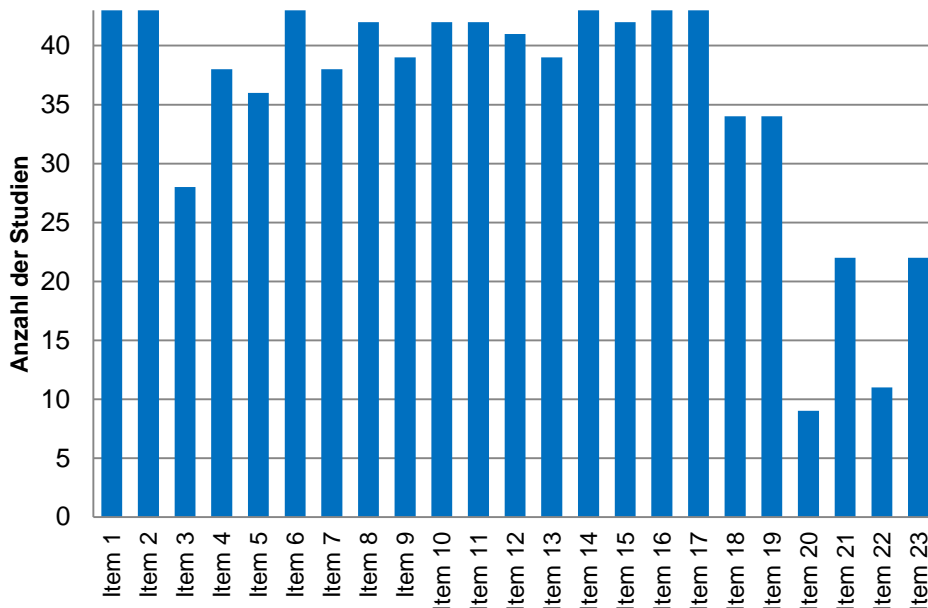


Abb. 6.15: Anzahl der randomisierten klinischen Studien, welche das jeweilige Item erfüllen ( $k = 43$ )

Neben den 18 Items wurden die 43 RCTs auf fünf weitere Aspekte der Berichts- und Studienqualität untersucht (Item 19 bis 23), die zusätzlich zu den Item 1 bis 18 in der Abb. 6.15 dargestellt.

In neun RCTs wurde die Methode zur Generierung der zufälligen Behandlungszuteilung nicht beschrieben. 34 Arbeiten hingegen präzisierten ihre Randomisierungsmethode (Item 19). Die zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte dabei am häufigsten durch computergenerierte Zufallszahlen oder Listen. Bei 11 Studien wurden versiegelte Briefumschläge verwendet, welche zudem eine Geheimhaltung der Randomisierung im Sinne einer verdeckten Zuteilung bis zum Beginn der Intervention gewährleistet haben.

Von 43 RCTs waren neun verblindet (Item 20). Bei der Art der Verblindung muss man differenzieren. Dreifach blinde Untersuchungen gab es keine. Drei RCTs waren einfach blind, wobei in zwei Studien die Untersucher für das angewandte Therapieverfahren verblindet waren und in einer Arbeit nur die Patienten. Sechs Studien wählten ein doppelblindes Design. Hier waren in zwei Arbeiten Patient und Operateur verblindet und dreimal Patienten und Untersucher. In einer Arbeit waren Operateur und Untersucher blind.

22 von 43 RCTs veröffentlichten ein Fluss Diagramm zum Reviewprozess gemäß Empfehlung des CONSORT-Statements (Item 21).

Unter den 43 in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen RCTs zeigten sich elf multizentrische Studien (Item 22). Derartige Multi-Center Studien zeichnen sich dadurch aus, dass sie in mehreren klinischen Zentren (z.B. in verschiedenen Krankenhäusern oder Praxen) von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt werden. 28 RCTs wurden als Single-Center-Studie durchgeführt. In vier Arbeiten fand sich keine Angabe zum Ort der Therapiedurchführung.

Die randomisiert klinischen Studien wurden gezielt auf eine mögliche Industriebeteiligung untersucht (Item 23). Die Ergebnisse werden zusätzlich in Abb. 6.16 veranschaulicht. 22 von 43 RCTs deklarierten keinerlei Beteiligung der Industrie. Bei 16 Arbeiten (entspricht 37 %) wurde eine Beteiligung aufgeführt. Bei sieben dieser Studien stellte die Industrie kostenfrei die benötigten technischen Apparaturen wie Kathetersysteme oder den Schaum für die Sklerosierungsbehandlung. Neun Publikationen wurden komplett oder anteilig von privaten Unternehmen finanziert. Diese Finanzierung wurde bei allen Arbeiten am Ende des Artikels aufgeführt und resultierende potenzielle Interessenkonflikte wurden verneint. Fünf Arbeiten nahmen weder zu einer Industriebeteiligung noch zu potenziellen Interessenskonflikten Stellung.

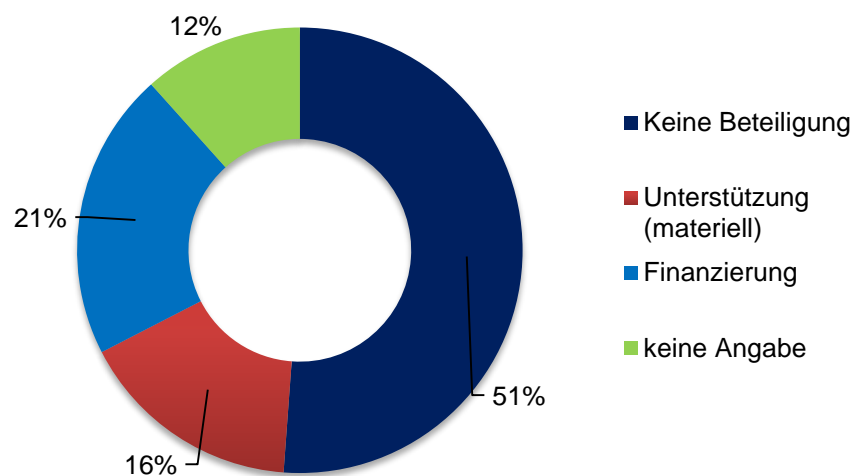


Abb. 6.16: Industriebeteiligung bei RCTs (k = 43)

### 6.5.3 Vergleichende Zusammenfassung

Tabelle 6.6 fasst die Ergebnisse der Qualitätsbewertung für die 198 analysierten Primärstudien zusammen. Die Anzahl der erfüllten Items wurde in dreier Schritten zusammengefasst und für die jeweiligen Studiendesigns einzeln aufgeführt. So zeigt die Tabelle z.B., dass 43 % der untersuchten Beobachtungsstudien 16 oder mehr Items erfüllen, wobei gleichzeitig der Anteil an Studien die zwischen vier bis sechs Items erfüllten, bei 5 % liegt.

Bei den klinischen Studien zeigte sich, dass der Großteil der Publikationen (74 %) in einem Bereich liegt, in dem 16 oder mehr Items als erfüllt bewertet wurden. Wenn man die klinischen Studien separiert nach randomisierten und nicht-randomisierten Publikationen betrachtet, zeigte sich, dass der Anteil an RCTs mit 16 bis 18 erfüllten Items bei 76 % lag. Bei den klinischen Untersuchungen ohne Randomisierung lag der Anteil bei 73 %. Der Gesamtanteil an Primärstudien, die zwischen 16 und 18 Items lag, betrug 60 %. In der Ermittlung der Mittelwerte zeigte sich, dass für alle 198 Primärstudien der Mittelwert bei 15,45 erfüllten Items

lag. Für Beobachtungsstudien ergab sich ein Wert von 14,3 Items. Der Mittelwert für die klinischen Studien lag bei 16,48, wobei die RCTs durchschnittlich 16,72 Items erfüllten und die nicht randomisierten Studien auf einen Mittelwert von 16,27 kamen.

Tabelle 6.6 Zusammenfassung der Bewertung der Berichtsqualität (k = 198)

	Anzahl der erfüllten Items														Ges.	MW		
	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5			4	3
	%	k	%	k	%	k	%	k	%	k	%	k	%	k	%	k	k	
Beobachtungsstudien		43	40	42	39		2	2	5	5	5	5		1	1		92	14,30
Klinische Studien		74	79	21	23		2	2	2	2	0	0		0	0		106	16,48
→ RCTs		76	33	18	8		5	2	0	0	0	0		0	0		43	16,72
→ CTs		73	46	24	15		0	0	3	2	0	0		0	0		63	16,27
<b>Gesamt</b>		60	119	31	62		2	4	3	7	2	5		0,5	1		198	15,45

Ges. = Gesamt, MW = Mittelwert der Items

Die Abb. 6.17 zeigt in wie vielen der 198 Primärstudien die einzelnen Items erfüllt wurden.

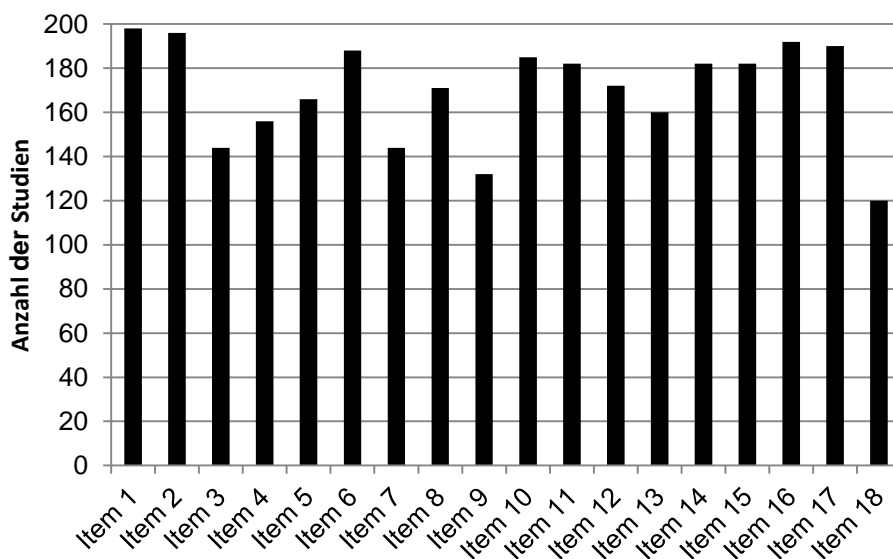


Abb. 6.17: Anzahl der Primärstudien, welche das jeweilige Item erfüllen (k = 198)

Über alle Studien hinweg fehlte am häufigsten bei knapp 40 % der Arbeiten (k = 78) die Angabe zu möglichen Interessenskonflikten (Item 18). Bei 120 von 198 Studien wurde diese Angabe aufgeführt. Das Item 9 (Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer) wurde bei 132 Studien als erfüllt bewertet und fehlte somit bei 33 % der untersuchten Publikationen (k = 66). Die Items 3 (Aufführung der Rahmenbedingungen) und 7 (Anzahl und mögliche Gründe für Studienabbrecher) wurden von 144 Studien erfüllt. Bei 27 % (k = 54) fehlten diese Angaben.

Die Erläuterung des wissenschaftlichen Hintergrundes, der Fragestellung und der Zielsetzung wurde demhingegen in allen 198 Primärstudien geleistet (Item 1).

## 6.6 Beschreibung und Bewertung bereits publizierter Metaanalysen

Nach Sichtung aller Publikationen wurden sieben Metaanalysen zu der Schaumsklerosierung, der endovenöse Radiofrequenzablation und der Lasertherapie als relevant identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen. Es existieren bis dato keine Metaanalysen zu der endovenösen Heißdampftherapie, der CHIVA Methode oder dem Gewebekleber Sapheon. Alle Metaanalysen stammen aus der Datenbanksuche in Medline. In der Zeitschrift *Phlebologie* wurden keine Metaanalysen zum Themenkomplex veröffentlicht.

Die Bewertung der Berichtsqualität erfolgte nach den Empfehlungen des PRISMA-Statements anhand von 27 Items. Die Items beziehen sich auf verschiedene Aspekte des Einleitungs-, Methoden-, Ergebnis- und Diskussionsteiles der Metaanalysen. Daneben werden auch Inhalte des Titels und des Abstracts, sowie das Berichten zu Fragen der Finanzierung bewertet.

Die Darstellung der Bewertung erfolgt im Folgenden als Flusstext, die zugrundeliegende Auswertung in tabellarischer Form findet sich im Anhang unter Kapitel 8.7. Die Tabelle im Kapitel 8.6 des Anhanges fasst zudem die wichtigsten Kerncharakteristika der sieben untersuchten Metaanalysen zusammen.

In die Bewertung wurden die in Tabelle 6.7 aufgeführten Metaanalysen eingeschlossen.

*Tabelle 6.7: Untersuchte Therapieverfahren in den Metaanalysen (k=7)*

Metaanalyse	Titel	Untersuchtes Therapieverfahren
-------------	-------	--------------------------------

Autor (Jahr)		UGFS	EVLA	RFA	Chirurgie
V. d. Bos et al. (2009)	Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis	X	X	X	X
Murad et al. (2011)	A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins	X	X	X	X
Siribumrungwong et al. (2012)	A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein	X	X	X	X
Brar et al. (2010)	Surgical Management of Varicose Veins: Meta-analysis	–	X	X	X
Nesbitt et al. (2011)	Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foamsclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices (Review)	(X)	X	X	X
Luebke et al. (2008a)	Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy and foam sclerotherapy for primary varicosis	X	X	X	X
Luebke et al. (2008b)	Meta-Analysis of Endovenous Radiofrequency Obliteration of the Great Saphenous Vein in Primary Varicosis	–	–	X	X

(X): geplant, aber keine passenden Studien gefunden

### 6.6.1 Metaanalyse von van den Bos et al. (2009)

In der Metaanalyse von van den Bos et al. wurden 119 Studien auf Relevanz untersucht und 64 Studien in die Untersuchung eingeschlossen und ausgewertet.

Berücksichtigt wurden RCTs, CTs und Fallserien sowohl in einem prospektiven als auch in einem retrospektiven Design, die in einer Datenbanksuche (Medline, Cochrane Library und Cinhal) bis Februar 2007 identifiziert worden sind. Eingeschlossen wurden Arbeiten auf englisch, deutsch, französisch und niederländisch.

Insgesamt wurden in der Arbeit 12320 Extremitäten betrachtet. Eingeschlossen wurden Patienten mit CVI und Varikosis sowohl der GSV als auch der SSV. Es wurden Studien zu der Schaumsklerosierung, zu der Laserablation (alle Wellenlängen), zu der Radiofrequenzablation (keine Angabe über die technische Variante) sowie zu dem Goldstandard dem Stripping mit

Krossektomie inkludiert. Van den Bos et al. untersuchten die Effektivität der Methoden anhand der anatomisch nachweisbaren Erfolgsrate (Obliteration oder Verschwinden des Gefäßes) und schlossen, um die Homogenität der Analyse zu erhöhen, nur Studien ein, die Ultraschalluntersuchungen als Messinstrument verwendeten. Andere Outcomeparameter wurden nicht untersucht. Die Effektivität der Verfahren wurde in zwei Subgruppenanalysen analysiert. Hierunter fiel die Betrachtung des Studiendesigns (prospektiv oder retrospektiv) und der Studiengröße (mehr oder weniger als 60 Extremitäten). Eine Meta-Regression zu unterschiedlichen Follow-Up Zeiträumen wurde durchgeführt, um Erfolgsraten zu unterschiedlichen Zeitintervallen betrachten zu können.

#### Kritische Würdigung der Metaanalyse von van den Bos et al.:

Hinsichtlich der Fragestellung zur Effektivität der einzelnen therapeutischen Verfahren ist die Metaanalyse zwar in ihrem Ansatz als hilfreich einzuschätzen, jedoch im Ganzen durch zahlreiche methodische Limitierungen gekennzeichnet.

Van den Bos et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse „Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis“ eine fokussierte Fragestellung zur Effektivität der endovenösen Therapieverfahren in der Behandlung der Varikosis gemessen am anatomischen Erfolg der interventionellen Maßnahme. Die Fragestellung des Reviews wurde bezüglich der Wahl der Population (Patienten mit CVI der GSV und SSV) sowie der Begrenzung der variantenreichen möglichen Endpunkte auf den sonographisch messbaren Erfolg der Behandlung im Sinne der Homogenität der Analyse wohl überlegt und angemessen in der Einleitung des Papers begründet.

Der Prozess der Literaturrecherche und der Studienausswahl wurde ausführlich und nachvollziehbar dargestellt und war bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien von Studien gut begründet. Lediglich eine Auflistung, der im Reviewprozess ausgeschlossenen Studien mit Begründung bzw. ein Verweis ob und wo diese einsehbar sind, wurde nicht angegeben. Bei einem Ausschluss von immerhin 55 von 119 potenziell relevanten Studien im Volltextscreening wäre diese Auflistung im Sinne einer transparenten Berichterstattung hilfreich gewesen. Eine deskriptive Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien in Tabellenform mit Studiencharakteristika wie Design, Population, Intervention und Erfolgsrate lag vor. Drei Studien wurden in der Tabelle als prospektive Fallserien aufgeführt, obwohl es sich um prospektiv randomisierte Vergleichsstudien handelt. Eine Begründung für diese Zuordnung wurde nicht gegeben.

Auf inhaltlicher Ebene ist zu kritisieren, dass Angaben zu den technischen Varianten der einzelnen Therapieverfahren fehlten. So wurde nicht begründet und diskutiert, warum alle Wellenlängen bei der Laserablation untersucht wurden. Auch bei der Radiofrequenzablation



trafen die Autoren keinerlei Aussage über technische Varianten und einen möglichen Einfluss auf die Studienergebnisse.

Die Autoren beschränkten sich in der Wahl des eingeschlossenen Studiendesigns nicht auf randomisiert-klinische Studien, sondern berücksichtigten auch die Evidenz aus anderen Studien, wie etwa Fallserien. Dieser Ansatz wurde von den Autoren mit einem Mangel an RCTs gerechtfertigt. Über alle analysierten Therapieverfahren gesehen, waren 89 % der eingeschlossenen Studien Fallserien, denen nach Einschätzung des Centre for Evidence-based Medicine in Oxford ein niedriges Evidenzlevel zugeschrieben wird. Im Diskussionsteil der Arbeit fehlte eine angemessene kritische Auseinandersetzung, welche Bedeutung die Heterogenität der eingeschlossenen Studiendesigns auf die Datensynthese und die Validität der beobachteten Effekte hatte.

Die Effekte wurden als relatives Risiko (Odds Ratio) berechnet. Im Ergebnisteil der Publikation wurde zwar eine graphische Darstellung der Ergebnisse in Form von Forest Plots vorgenommen, allerdings fehlten in der Graphik die Effektschätzer mit Konfidenzintervallen der Einzelstudien. Eine graphische Übersicht zur Gewichtung der Einzelpublikationen in der Metaanalyse und des Gesamteffektes der Metaanalyse fand ebenfalls nicht statt.

Durchgeführte Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Robustheit der Ergebnisse wurden zwar im Ergebnisteil kurz erwähnt, aber an anderer Stelle nicht beschrieben oder erklärt. Auch die Untersuchung auf Heterogenität fand nur wenig Raum in Methoden- oder Ergebnisteil der Publikation. Positiv hervorzuheben ist allerdings die Begründung für die Durchführung der Analyse im random-effect model sowie die Meta-Regressionsanalyse um den Einfluss von Studiencharakteristika (in diesem Fall Follow-up Zeiträume) auf die Einzeleffekte zu messen. Auch die Subgruppenanalyse für unterschiedliche Designs (prospektiv oder retrospektiv) und verschiedene Studiengrößen (mehr oder weniger als 60 behandelte Beine) wurde ausreichend erklärt und stellte somit eine begründete Ergänzung der Untersuchung dar.

Die wohl gravierendste Limitation der Untersuchung war die fehlende Qualitätsbewertung der inkludierten Einzelstudien. Es bleibt vollkommen offen, inwieweit die eingeschlossenen Studien qualitative Mindestanforderungen (orientiert an das jeweiligen Studiendesign), eingehalten haben. Die fehlende Darstellung der Qualität der Einzelstudien verhindert die Einschätzung der Zuverlässigkeit der Schlussfolgerungen der Metaanalyse als Ganzes, da sie entscheidende Determinante dieser ist.

Als unzureichend einzustufen, ist ebenfalls die fehlende Darstellung von Methoden zur Beurteilung systematischer Verzerrungen auf Ebene der Einzelstudien und über die Studien hinweg.

Der Diskussionsteil der Arbeit leistet zwar eine Einordnung der Ergebnisse in den Kontext des aktuellen Wissensstandes und führte Felder für weitere Forschungsinitiativen auf, blieb aber hinsichtlich von Limitationen und Methodenkritik der eigenen Arbeit sehr allgemein.

### Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Van den Bos et al. kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die endovenöse Laserablation den anderen untersuchten Verfahren hinsichtlich des anatomischen Erfolges signifikant überlegen sei. Die Erfolgsrate nach drei Jahren betrug bei der Laserablation 94 %, gefolgt von der Radiofrequenzablation mit 84 %, der Chirurgie mit 78 % und der UGFS mit 77 % (CI 95 %). Nach Anpassung der Daten hinsichtlich der Follow-up-Zeiträume ergab sich, dass die Erfolgsquoten von der Radiofrequenzablation, der konventionellen Chirurgie und der Schaumverödung als vergleichbar anzusehen seien, bei signifikanter Überlegenheit der Lasertherapie.

### **6.6.2 Metaanalyse von Murad et al. (2011)**

Murad et al. untersuchten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalysen mehrere therapeutische Verfahren zur Behandlung der primären Varikosis. Eingeschlossen wurde 39 Vergleichsstudien (RCTs und Beobachtungsstudien mit Vergleichsgruppe), in denen insgesamt 8285 Patienten entweder mit Sklerosierungstherapie (Flüssig, Schaum, andere Varianten), chirurgischer Therapie (in allen Variationen), Laserablation, Radiofrequenzablation (jeweils ohne Spezifizierung) oder konservativen Maßnahmen (Kompressionsstrümpfe) behandelt worden sind. Die eingeschlossenen Studien untersuchten mindestens eines, der vorab definierten Zielparameter: Rezidiv, Patientenzufriedenheit, Ästhetik, Zeit zur Rückkehr zum Arbeitsplatz, Schmerz oder behandlungsassoziierte Komplikationen. Die Studien wurden in einer umfangreichen Datenbanksuche (Medline, Embase, Central, Web of science und Scopus) ohne Limitierung der Publikationssprache bis Februar 2008 von zwei unabhängigen Reviewern ausgewertet. Die Autoren planten vorab zwei Subgruppenanalysen für das Geschlecht und unterschiedliche C-Stadien der CEAP-Klassifikation und eine Meta-Regressionsanalyse für die Korrelation zwischen Effektgröße und der Länge des Studien Follow-up. Für die Metaanalysen wurden dichotome Zielparameter als gepoolte relative Risikoverhältnisse in einem random effect Modell zusammengefasst. Kontinuierliche Zielparameter und Parameter zu deren Erfassung unterschiedliche Skalen verwendet worden sind, wurden mit der gewichteten mittleren Differenz oder der standardisierten mittleren Differenz zusammengefasst.

### Kritische Würdigung der Metaanalyse von Murad et al.:

Die Arbeit von Murad et al. liefert einen umfangreichen Überblick über die verfügbare Evidenz zu den therapeutischen Verfahren der chronisch venösen Insuffizienz und des

Krampfaderleidens. Dennoch wies die Übersichtsarbeit sowohl in ihrem methodischen Vorgehen als auch in der Darstellung der Ergebnisse einige Einschränkungen auf.

Murad et al. setzten sich in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zum Ziel die verfügbare Evidenz zu den gängigen therapeutischen Verfahren zusammenzufassen. In einer sehr umfassenden Datenbankanalyse wurden 39 vergleichende Studien identifiziert. Der Prozess der Studienselektion und Datenextraktion wurde ausreichend ausführlich beschrieben und in einem Flussdiagramm visualisiert.

Positiv hervorzuheben ist der Einschluss von nicht englischsprachigen Studien. Die elektronische Suchstrategie (zumindest exemplarisch für eine Datenbank) wurde in der Publikation jedoch nicht beschrieben und ist somit nicht bewertbar oder gar replizierbar.

Die Autoren untersuchten die Therapieverfahren zu der primären Varikose, eine explizite Aussage welches Gefäß (GSV oder SSV oder beide) im Einzelnen betrachtet worden ist, wurde nicht gegeben. Weiterhin fehlt auf inhaltlicher Ebene eine Spezifizierung und Begründung für die Auswahl der eingeschlossenen Therapieverfahren. Die Autoren blieben hier sehr allgemein. Mögliche technische Varianten der Verfahren wurden weder erfasst noch wurde im Diskussionsteil beleuchtet, ob diese Varianten einen Einfluss auf den Effekt ausgeübt haben könnten. In der systematischen Übersichtsarbeit wurden sehr viele verschiedene Zielparameter mit unterschiedlichsten Messinstrumenten betrachtet. Eine Beschreibung und Auseinandersetzung welchen Einfluss diese Heterogenität der Studienmerkmale auf die Evidenzsynthese hatte, wurde nicht vorgenommen.

Im Gegensatz dazu fand die Beschreibung und Diskussion der methodischen Heterogenität viel Raum. Murad et al. nahmen eine sehr differenzierte Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien vor. Bei insuffizienter Studienqualität wurde bei vielen Therapievergleichen auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet und nur narrativ berichtet.

In der Darstellung der Ergebnisse ist die Arbeit von Murad et al. mangelhaft. Die 39 eingeschlossenen Einzelstudien wurden lediglich mit ihren wesentlichen Studienmerkmalen und einzelnen Qualitätskriterien in einer Tabelle zusammengefasst. Eine Darstellung der Endpunkte, Effektschätzer und Konfidenzintervalle fehlte vollkommen. Selbst dort wo eine metaanalytische Zusammenfassung durchgeführt wurde, fand keine graphische Darstellung mit Angaben von relativen Risiken, Konfidenzintervallen oder die Abbildung als Forest Plots statt. Die Qualitätsbewertung der Studien wurde zwar im Flusstext beschrieben, aber eine Konsequenz wurde nicht erörtert.

Aufgrund der vielen Studien mit groben methodischen Schwächen und den kurzen Follow-up-Zeiträume, verzichteten die Autoren für viele Aspekte (z.B. Rezidivraten der endovenösen Laserablation vs. Chirurgie) auf die Durchführung einer Metaanalyse.

Selbst dort, wo eine statistische Auswertung erfolgte (z.B. Rezidivraten der Radiofrequenzablation vs. Chirurgie), stuften die Autoren die Evidenz ihrer Analyse lediglich als niedrig ein.

#### Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Aufgrund der mangelhaften Qualität der Einzelstudien limitieren die Autoren selbst die Aussagekraft ihrer systematischen Übersichtsarbeit. Die Autoren schlussfolgerten aus Langzeitdaten auf eine relative Sicherheit und Effektivität für die konventionelle Chirurgie. Für die anderen, weniger invasiven Maßnahmen ließen Kurzzeitdaten auf eine geringere Komplikationsrate und weniger Schmerzen schließen.

### **6.6.3 Metaanalyse von Siribumrungwong et al. (2012)**

Siribumrungwong et al. verglichen in ihrer 2012 publizierten systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse die endovenösen Verfahren (Schaumsklerosierung, Laserablation, Radiofrequenzablation), Chirurgie und kombinierte Varianten hinsichtlich der sechs folgenden Zielkriterien (Messinstrument): primäres Therapieversagen (definiert als sonographisch erfassbare Rekanalisation), klinisches Rezidiv (Untersuchung, VCSS), postoperative Komplikationen, Schmerz (VAS), die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und die Lebensqualität (AVVSS). Eingeschlossen wurden 28 RCTs, die in einer Datenbanksuche in Medline und Scopus identifiziert worden sind. Als Effektmaß wurde das Relative Risiko für dichotome Daten und die ungewichtete mittlere Differenz für kontinuierliche Daten eingesetzt. Die quantitative Synthese der Therapieeffekte erfolgte im random-effect Modell bei  $I^2 > 25\%$  oder signifikanten Q Test auf Heterogenität.

#### Kritische Würdigung der Metaanalyse von Siribumrungwong et al.

Die Metaanalyse von Siribumrungwong et al. ist als sehr hochwertig einzuschätzen. Der Suchalgorithmus der Datenbanksuche wurde von den Autoren vollständig dargestellt und war sinnvoll mit einer Kombination aus MeSh Begriffen und Textwörter gewählt. Die Beschränkung des eingeschlossenen Studiendesigns auf RCTs wurde in der Einleitung der Arbeit ausreichend begründet. Die in zwei Datenbanken durchgeführte Suche beschränkte sich auf Publikationen, die zwischen 2000 und 2011 veröffentlicht wurden. Potenziell relevante Studien vor 2000 wurden nicht berücksichtigt. Eine Rationale für dieses Vorgehen fehlt. Auch die Limitierung auf englischsprachige Arbeiten wurde nicht begründet oder kritisch reflektiert.

Der Prozess, der zu der Selektion der eingeschlossenen 28 Studien geführt hat, wurde erklärt und übersichtlich in einem Flussdiagramm dargestellt. Die Datenextraktion aus den einzelnen Publikationen war sehr umfangreich und wurde tabellarisch dargestellt. Positiv hervorzuheben ist, dass die Autoren Studienmerkmale wie das CEAP-Stadium, das angewandte Anästhesieverfahren und Art und Dauer der postoperativen Kompressionstherapie erfasst haben. Leider wurden diese erhobenen Daten im Ergebnisteil weder deskriptiv zusammengefasst, noch im Diskussionsteil als mögliche Einflussgröße auf die Zielparameter und Effekte erörtert.

Im Methodenteil der Publikation arbeiteten die Autoren mit präzisen Definitionen und Spezifizierungen aller Variablen. So wurde beispielsweise der variantenreiche Parameter „Primäres Versagen“ exakt spezifiziert und abgegrenzt. Auch die Messinstrumente für die jeweiligen Zielparameter wurden vorab explizit festgelegt, was die Homogenität der Analyse verbessert.

Die hohe methodische Qualität in der Durchführung und Darstellung der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zeigt sich an vielen Stellen. Besonders hervorzuheben ist die differenzierte Bewertung der Qualität der Einzelstudien und die Einschätzung des Risikos der Verzerrung anhand eines sechs Item umfassenden Tools der Cochrane Kollaboration. Der Bewertungsprozess wurde ausführlich beschrieben und zudem wurden die Ergebnisse der Qualitätsprüfung für jede Einzelstudie ausführlich und transparent in einer Tabelle veranschaulicht. Es fehlte nur die Konsequenz der Qualitätsbewertung auf die Evidenzsynthese oder Wichtung der Studien.

Das statistische Vorgehen wurde sowohl für die Synthese der Ergebnisse als Metaanalysen als auch für zusätzliche Analysen ausführlich erläutert. Die Autoren führten eine Testung auf Heterogenität mit dem Q-Test durch. Falls sich durch die Testung ( $I^2 > 25\%$ ,  $p = 0,1$ ) Hinweise auf eine substantielle Heterogenität ergab, wurde nach Erklärungen gesucht und potenzielle Kovariablen (Alter, Laserwellenlängen, Follow-up Zeiträume) in einer Metaregressionsanalyse untersucht und gegebenenfalls zusätzliche Analysen (Subgruppen- und Sensitivitätsanalyse) durchgeführt. Das Risiko für publikations bias wurde in einem funnel plot exploriert.

Die Ergebnisse der Evidenzsynthese wurden graphisch für zwei Zielkriterien dargestellt, wobei supplementäre Abbildungen über das Internet zur Verfügung gestellt wurden. Die Hauptergebnisse wurden zusammengefasst und in ihrer Relevanz für die Zielgruppen bewertet. Einschränkungen auf Ebene der Einzelstudien, der Zielkriterien (z.B. Risiko der Verzerrung) und der Evidenzsynthese wurden ausführlich diskutiert. An dieser Stelle wäre jedoch eine Auseinandersetzung mit der eigenen Datenbanksuche und der Möglichkeit des unvollständigen Auffindens von relevanten Studien (etwa durch die Beschränkung auf englischsprachige Publikationen) ergänzend hilfreich gewesen.

### Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Siribumrungwong et al. zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich Rezidiv- oder Rekanalisationsraten zwischen der Radiofrequenzablation und der Laserablation, verglichen mit der konventionellen Chirurgie. Die Komplikationsraten für Wundinfektion und postinterventionelle Hämatome zeigten sich jedoch bei den beiden endovenösen Therapieverfahren deutlich niedriger, bei ebenfalls kürzer Erholungszeit und Wiederaufnahme von täglichen Aktivitäten. Die Sklerosierungsbehandlung mittel Schaum sei nach Siribumrungwong et al. als unterlegen zu betrachten.

#### **6.6.4 Metaanalyse von Brar et al. (2010)**

Brar et al. fassten in ihrer Arbeit die Evidenz zu den beiden endovenösen Therapieverfahren (Radiofrequenz- und Laserablation) gegenüber der konventionellen Chirurgie zusammen. Als primäre Zielparameter wählten die Autoren die Obliterations- und Komplikationsrate, sowie die Zeit bis zur Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit. Eingeschlossen wurden englischsprachige Publikationen, die in einer Datenbanksuche (Medline, Embase und Central) bis 2009 identifiziert worden sind. Während in der systematischen Übersichtsarbeit auch Fallserien Betrachtung fanden, wurden in die statistische Zusammenfassung als Metaanalyse nur RCTs herangezogen. In der Metaanalysen wurden die relativen Risikoverhältnisse in einem fixed effect Modell betrachtet und mit forest plots visualisiert. Als statistische Heterogenitätstests fanden sowohl der Chi-Quadrat-Test als auch der I<sup>2</sup> Test Verwendung. Um einen potenziellen Einfluss der LEED (linear endovenous energy density) in der Laserablation zu bestimmen, wurde eine Subgruppenanalyse für Energiedichten > 60 J/cm durchgeführt.

#### Kritische Würdigung der Metaanalyse von Brar et al.:

Die Arbeit „Surgical Management of Varicose Veins: Meta-analysis“ von Brar et al. wies in allen Schritten der Erstellung und Darstellung der Ergebnisse deutliche Limitationen auf, welche die Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse massiv reduzieren.

Die 2010 publizierte Untersuchung zu den endovenösen Therapieverfahren von Brar et al. führte die Datenbanksuche in drei Datenbanken durch. Die Suchalgorithmen wurden für alle durchsuchten Datenbanken replizierbar aufgeführt und waren sinnvoll gewählt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Einzelstudien wurden zwar kurz genannt, aber nicht begründet. Es fehlte beispielsweise eine Rationale für den Einschluss von nur englischsprachigen Primärstudien. Der Prozess der Studienselektion wurde durch nur einen Reviewer durchgeführt, was ein Risiko für eine hohe Subjektivität der Auswahl birgt. Eine graphische Darstellung des Auswahlprozesses mit Übersicht zu allen Studien fehlte vollkommen. Die

Autoren führten nur ein Flussdiagramm auf, in dem die Suche in lediglich einer Datenbank für ein einzelnes Zielparameter dargestellt wurde. Dieses Vorgehen ist als wenig transparent einzustufen. Durch die komplette Arbeit hinweg fehlt eine definitive Angabe wie viel Studien insgesamt betrachtet und in die Untersuchung eingeflossen wurden.

Auch bezüglich der Zielparameter waren exakte Definitionen und Abgrenzungen rar. Während die Autoren im Abstract und Methodenteil die Verschlussrate als primären Zielparameter aufführten, wurde im Ergebnisteil an vielen Stellen die Rezidivrate betrachtet. Auch die Beschreibung von Graphiken im Flusstext und die Legenden unter der betreffenden Abbildung waren an mehreren Stellen inkongruent.

Das statistische Vorgehen wurde im Flusstext nicht beschrieben. Es fehlten viele Angaben und Begründungen, zum Beispiel für die Verwendung des fixed-effect Modells in der quantitativen Synthese.

Ein weiterer schwerwiegender Mangel dieser Arbeit war die fehlende Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien. Auch eine Beurteilung des Risikos der Verzerrung auf Studienebene oder auf Ebene der Übersicht fand keinerlei Betrachtung. Der Ergebnis- und Diskussionsteil der Metaanalyse blieb sehr allgemein; Methodenkritik und Limitationen der eigenen Untersuchung fanden nur wenig Raum.

#### Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Brar et al. konnten in ihrer Metaanalyse keinen signifikanten Unterschied zwischen der endovenösen Laserablation und dem konventionellen Stripping bezüglich Rezidiven nach drei Monaten zeigen. Nach einer Beobachtungsdauer von zwei Jahren zeigte sich die gepoolte Verschlussrate bei 91,5 %, nach drei Jahren bei 93 % für die Laserintervention, verglichen mit 77 % nach Stripping. Die Obliterationsrate für die Radiofrequenzablation lag bei 87,9 % nach zwei Jahren. Der Vergleich zwischen Lasertherapie und Radiofrequenzablation deutete auf marginal höhere Rekanalisationsraten für die RFA hin. Die heterogene Art der publizierten Daten erschweren laut Brar et al. die Analyse für subjektive Patientenparameter wie Schmerz. Für die Rückkehr zum Arbeitsplatz konnten die Autoren eine zügigere Rekonvaleszenz für die endovaskulären Verfahren im Vergleich zur konventionellen Chirurgie zeigen.

#### **6.6.5 Metaanalyse von Nesbitt et al. (2011)**

Die im Rahmen einer Cochrane Review Group erstellte Übersichtsarbeit von Nesbitt et al. fasst die Evidenz aus randomisierten-klinischen Untersuchungen zusammen, welche eines der drei endovenösen Verfahren (UGFS, EVLA, RFA) mit der konventionellen chirurgischen Behandlung vergleichen. Es wurden mehrere primäre und sekundäre Outcome-Parameter definiert. Inkludiert wurden nur Patienten mit Insuffizienz der Vena saphena magna. Die

entsprechenden Studien wurden über eine Datenbanksuche bis Juli 2010 in dem zentralen Register für RCTs der Cochrane Kollaboration (CENTRAL) sowie in der Datenbank Embase identifiziert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten fünf RCTs eingeschlossen werden, die insgesamt über 450 Patienten berichteten. Die quantitative Synthese der Therapieeffekte erfolgte bei  $I^2 > 50\%$  in einem random-effect Modell. Kontinuierliche Zielparameter und Parameter zu deren Erfassung unterschiedliche Skalen verwendet worden sind, wurden mit der gewichteten mittleren Differenz oder der standardisierten mittleren Differenz zusammengefasst. Für dichotome Daten wählten die Autoren die Odds Ratio. Nesbitt et al. planten die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Robustheit der Ergebnisse.

#### Kritische Würdigung der Metaanalyse von Nesbitt et al.

Die in der Cochrane Database of Systematic Reviews publizierte Studie ist als sehr hochwertig einzuschätzen. Der Wert der Arbeit liegt dabei mehr in der methodischen Auseinandersetzung als in der finalen inhaltlichen Aussagekraft.

Die Arbeit beginnt mit einer sehr umfangreichen Einführung in das Thema. Die Fragestellung mit Bezug auf die Teilnehmer, Vergleiche und Zielkriterien wurde präzise angegeben. Eine Spezifizierung der technischen Varianten fehlte allerdings sowohl für die Laser- als auch für die Radiofrequenzablation.

Die Autoren definierten nachvollziehbare und gut begründete Ein- und Ausschlusskriterien, wie etwa die Beschränkung auf Studien, die Patienten mit GSV Insuffizienz untersuchten. Sowohl die Informationsquellen als auch der Suchprozess mit Aufführung der vollständigen elektronischen Suchstrategie wurde replizierbar dargestellt. Der Prozess der Studienselektion und Datenextraktion wurde hingegen im Methodenteil nur sehr knapp aufgeführt. Demgegenüber wurden die statistischen Methoden der Evidenzsynthese ausführlich erläutert und begründet. Auch zusätzlich geplante Analysen wurden aufgeführt und spezifiziert. Eine Rationale warum nur randomisierte klinische Studien eingeschlossen wurden, fehlte allerdings vollkommen.

Im Ergebnisteil der Publikation fand zwar keine Darstellung des Reviewprozesses unter Verwendung eines Flussdiagramms statt, dennoch war die Berichtserstattung über die Studienselektion und die Merkmale der Einzelstudien sehr ausführlich und fundiert.

Auch wenn die Autoren nur fünf Arbeiten identifizieren konnten, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden sowohl die ein- als auch ausgeschlossenen Studien mit allen Charakteristika und Merkmalen umfangreich im Flusstext und als Tabelle im Anhang dargestellt und ausführlich besprochen. Zur Schaumsklerosierung wurden keine Studien gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Von den fünf inkludierten RCTs verglichen zwei Studien die Laserablation und drei Arbeiten die Radiofrequenztherapie mit dem



chirurgischen Goldstandard. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden für jede Gruppe mit Konfidenzintervallen, Effektschätzer und Forest Plot zusammengefasst und graphisch dargestellt.

Besonders positiv hervorzuheben ist die Betrachtung von methodischen Aspekten, wie etwa der differenzierten Qualitätsbewertung aller eingeschlossenen Einzelstudien mit Einschätzung des Risikos der Verzerrung, sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch über die Studien hinweg. Eine metaanalytische Zusammenfassung war aufgrund des sehr inkompatiblen Datenmaterials nur für einige der primär definierten Outcome-Parameter möglich und sinnvoll. Der Diskussionsteil der Arbeit war sehr ausführlich gestaltet. Alle Hauptergebnisse wurden einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium zusammengefasst und diskutiert. Einschränkungen des eigenen Reviewprozesses wurden dabei ebenfalls durch die Autoren reflektiert. Die Systematische Übersichtsarbeit schließt mit einer Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes und Implikationen für weiteren Forschungsbedarf.

#### Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Die Autoren schätzten die verfügbare Evidenz als äußerst limitiert ein. Robuste Empfehlungen für die Praxis seien daraus nicht ableitbar, da die Analyse mangels einer entsprechenden Anzahl an eingeschlossenen Studien keine adäquate statistische Kraft aufweise. Die endovenöse Laserablation und die Radiofrequenztherapie scheinen zumindest nicht schlechter als die Chirurgie. Der direkte Vergleich der beiden Verfahren gegenüber der konventionellen Chirurgie zeigte in der Untersuchung weder für Früh- noch für Langzeitergebnisse signifikante Unterschiede. Zu der Schaumsklerosierung konnte keine geeigneten Studien identifiziert werden. Um das Potenzial der Verfahren zukünftig fundiert einschätzen zu können, sind laut Nesbitt et al. mehr qualitativ hochwertige RCTs notwendig.

#### **6.6.6 Metaanalyse von Luebke et al. (2008a)**

Luebke et al. verglichen in ihrer im Journal of Cardiovascular Surgery publizierten systematischen Übersichtsarbeit von 2008 die Sicherheit und Effektivität der drei endovenösen Therapieverfahren (Schaumsklerosierung, Laser- und Radiofrequenzablation) mit der chirurgischen Therapie bestehend aus Stripping und Ligation des sapheno-femorale Überganges. Entsprechende Studien wurden in einer umfangreichen Datenbanksuche (Medline, Embase, Ovid, Cochrane Database of systematic reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) bis 2007 identifiziert und um eine Handrecherche in zwei zusätzlichen Phlebologie Zeitschriften ergänzt. Eine vergleichende metaanalytische

Zusammenfassung wurde für postoperative Komplikationen und die Effektivität der Interventionen vorgenommen. In die Metaanalyse wurden insgesamt vierzehn RCTs eingeschlossen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte dabei jeweils separat für die drei endovenösen Therapieverfahren unter Verwendung von forest plots. Als Effektmaß wurde die Odds Ratio für dichotome Daten und die ungewichtete mittlere Differenz für kontinuierliche Daten eingesetzt. Als statistische Heterogenitätstests fanden sowohl der Chi-Quadrat-Test als auch der I<sup>2</sup> Test Verwendung. Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

#### Kritische Würdigung der Metaanalyse:

Die Publikation wies in ihrer Berichterstattung einige deutliche Limitationen auf. Die Einleitung der Arbeit führte zwar den wissenschaftlichen Hintergrund ausreichend auf, blieb jedoch bezüglich wichtiger Elemente der Fragestellung wie z.B. Vergleiche und Zielkriterien eher vage. So fehlte etwa eine definitive Stellungnahme, ob nur Patienten mit GSV Varikose eingeschlossen wurden oder auch Patienten mit Pathologien der SSV.

Weiterhin ist auf inhaltlicher Ebene zu kritisieren, dass Angaben zu den technischen Varianten der einzelnen Therapieverfahren (z.B. Wellenlängen bei der Laserablation) nicht berichtet wurden. Eine Erklärung für dieses Vorgehen sowie eine Diskussion des möglichen Einflusses auf die Studienergebnisse fand keinen Raum.

Sowohl in der systematischen Übersichtsarbeit als auch in der Metaanalyse werden nicht nur RCTs, sondern auch andere Studiendesigns wie z.B. retrospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen; eine Begründung oder Diskussion dieses Vorgehens fand jedoch nicht statt. Für die Identifizierung entsprechender Studien führten die Autoren eine sehr umfassende Suche bis 2007 in fünf Datenbanken durch. Der Suchalgorithmus bzw. die verwendeten Such- und Schlagwörter wurden vollständig aufgeführt. Luebke et al. limitierten ihre Suche dabei einerseits auf englischsprachige Publikationen, führten aber andererseits eine zusätzliche Analyse in der überwiegend deutschsprachigen Zeitschrift *Phlebologie* durch. Der Prozess der Studienausswahl mit Vorauswahl, Eignung und Einschluss wurde in dem Methodenteil der Arbeit nicht erläutert. Auch die Beschreibung der Methoden für die Datenextraktion fand wenig Raum. Die Autoren titulierten zwar einen kurzen Absatz mit „Qualitätsbewertung“; wie die Qualitätsbewertung der Studien durchgeführt wurde, zu welchem Ergebnis die Autoren kamen und welchen Einfluss die Bewertung auf die Datensynthese hatte, fehlte allerdings vollkommen. Demgegenüber wurden die angewandten statistischen Verfahren, wie Effektschätzer oder Tests auf Heterogenität ausreichend beschrieben und erklärt.

Im Ergebnisteil der Publikation fehlte eine Darstellung des gesamten Studienausswahlprozesses, welches die Transparenz der Analyse deutlich reduziert. Der

Reviewprozess wurde weder narrativ noch in Form eines Diagrammes erläutert. So blieb beispielsweise vollkommen offen, wie viele Studien initial durch den Suchalgorithmus identifiziert wurden und viele Publikationen dabei aus den einzelnen Datenbanken und den zwei zusätzlichen Zeitschriften entstammen. Die Charakteristika der Einzelstudien wurden sehr heterogen zusammengefasst. Für die Lasertherapie wurden die Publikationen nur mit Jahr, Follow-up Zeitraum und Studiengröße aufgeführt, während bei der Radiofrequenzablation ergänzende Informationen zum Studiendesign angegeben wurden. Die Ergebnissynthese als Metaanalyse mit Konfidenzintervallen und Heterogenitätsmaßen wurde für alle Teiluntersuchungen umfassend veranschaulicht und erklärt. Die Hauptergebnisse der Untersuchung wurden suffizient zusammengefasst und im Kontext des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

Dennoch fehlte eine Diskussion möglicher Einschränkungen der Untersuchung auf Studienebene, auf Ebene der Zielkriterien und des Reviewprozesses, sowie die Beurteilung des Risikos der Verzerrung.

#### Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Die Autoren kommen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass die drei endovenösen Verfahren sichere und effektive Methoden mit guten kurz- und mittelfristigen Ergebnissen seien. Langzeitdaten insbesondere zur Beurteilung des Auftretens einer Rezidivvarikose fehlten bislang.

#### **6.6.7 Metaanalyse von Luebke et al. (2008b)**

2008 erschien im Journal of Endovascular Surgery eine weitere Systematische Übersichtsarbeit von Luebke et al. Die Arbeit greift den Teilaspekt der Radiofrequenzablation aus der ebenfalls 2008 publizierten Arbeit heraus. Inhaltlich sind die Arbeiten in ihrem methodischen Konzept (Suchalgorithmus, ausgewählte Studien etc.) und in ihrer Auswertung (z.B. metaanalytische Zusammenfassung samt Graphiken) in den meisten Punkten identisch. Die Berichterstattung gestaltete sich aber an einigen Stellen unterschiedlich. Auf die divergenten Merkmale in der Berichtsqualität soll im Folgenden eingegangen werden.

Die Autoren führten in dieser Publikation die Methoden der Qualitätsbewertung der Einzelstudien auf. So wurden RCTs gemäß dem Score von Jadad et al. und klinische Studien nach der Newcastle Ottawa Skala bewertet. Der Bewertungsprozess an sich wurde allerdings ebenso wenig wie die Ergebnisse und etwaige Konsequenzen des Qualitätsurteils erläutert.

Die Methoden der statistischen Auswertung wurden ausreichend aufgeführt und erklärt. Positiv hervorzuheben ist die durchgeführte Testung auf Publikationsbias mit Darstellung als funnel

plot. Der Diskussionsteil der Publikation erörterte umfangreich die Limitationen und Heterogenität auf Ebene der Einzelstudien. Eine Auseinandersetzung oder Diskussion zu möglichen Einschränkungen der eigenen Arbeit fand jedoch nicht statt.

Zusammenfassung der wichtigsten Inhaltlichen Schlussfolgerungen der Autoren:

Luebke et al. fanden keinen signifikanten Unterschied in der Effektivität der Behandlung gemessen an der Gefäßobliteration und der Rezidivrate. Bezüglich postoperativer Komplikationen im Allgemeinen konnten die Autoren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Radiofrequenzablation und der konventionellen Chirurgie zeigen. In einzelnen Aspekten, wie dem Auftreten von Druckschmerzhaftigkeit oder Hämatomen nach einer Woche, zeigte sich die RFO als signifikant überlegen.

## **7. Diskussion**

Die aktuell verfügbare Datenlage zu den in der Fachwelt kontrovers diskutierten Verfahren in der Behandlung der CVI und der Varikosis sollte in der vorliegenden Arbeit systematisch dargestellt werden. Neben der Analyse wichtiger Studienmerkmale lag der Fokus zudem in der Bewertung der Berichtsqualität bisher veröffentlichter Primärstudien und Metaanalysen. Die Ergebnisse der Analyse erlauben die Schlussfolgerung, dass die identifizierte Datenlage zu den eingeschlossen therapeutischen Verfahren insgesamt als heterogen einzuschätzen ist. Heterogen meint, dass sich die identifizierten Studien auf mehreren Ebenen ungleichartig und verschiedenartig zeigten. Dieses beinhaltet zum einen quantitative Fakten, zum anderen aber auch inhaltliche und qualitative Ungleichheiten, die im Folgenden dargestellt und diskutiert werden. Das Kapitel mündet in einem Resümee, in dem Implikationen für zukünftige Forschungsarbeiten erörtert werden.

## **7.1 Ergebnisdiskussion**

Zu der Schaumsklerosierung konnten 85 relevante Primärstudien identifiziert werden. Auch für die beiden anderen endovenösen Verfahren ergab sich mit 67 Arbeiten zu der Radiofrequenzablation (VNUS Closure™, VNUS Closure fast™ und RFITT™) und 54 Studien zu der endovenösen Laserablation (Laserwellenlängen 980 nm und 1047 nm) eine relativ umfangreiche Datenmenge.

Allerdings ist die Literatur zu den jüngeren technischen Weiterentwicklungen der Laser- bzw. Radiofrequenztherapie noch rar. So untersuchten nur elf Arbeiten den sich neu etablierenden Laser mit radiärer 1047 nm Sonde. Auch für die RFITT-Technologie konnten gerade 15 relevante Arbeiten in Medline identifiziert werden.

Für die, in die Defensive gerückte CHIVA-Methode fanden sich lediglich sechs, den Einschlusskriterien entsprechende Arbeiten. Die Kontroverse zu dieser Methode und ihrem zugrundeliegenden pathophysiologischen Konzept wurde aber aus einer großen Anzahl an Diskussionsbeiträgen, Kommentaren und Expertenmeinungen deutlich. Zu der erst seit kurzem in Deutschland verfügbaren Heißdampftherapie ist die gegenwärtige Datenlage noch sehr gering. Nur zwei Arbeiten zu diesem Verfahren entsprachen den Einschlusskriterien. Schaut man sich jedoch die Datenlage ungeachtet der Einschlusskriterien an, zeigten sich einige grundlagenwissenschaftliche Arbeiten wie Tiermodelle oder andere ex-vivo Untersuchungen.

In der Literaturrecherche konnten keinerlei Publikationen zu der therapeutischen Anwendung des Gewebeklebers Sapheon Closure (Venaseal™) identifiziert werden. Auch an dieser Stelle sei auf experimentelle Untersuchungen außerhalb des menschlichen Organismus und einige Expertenmeinungen hingewiesen. Da es zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine publizierten Studien gab, sollte anerkannt werden, dass in diesem Falle die wenig evidenzbasierte Expertenmeinung zu diesen Verfahren die aktuell beste verfügbare Evidenz darstellt. Die weitere Entwicklung des Publikationsverlaufes zu diesen beiden Verfahren bleibt spannend. Insbesondere für den Gewebekleber sind einige neue Studien in Vorbereitung oder kurz vor der Veröffentlichung.

### **7.1.1 Diskussion der Studienmerkmale**

Über alle untersuchten Therapieverfahren ließ sich eine Dominanz von Studien mit einem beobachtenden Studiendesign feststellen, die im Bereich der Primärstudien einen Anteil von 46 % ausmachten. Prospektive Kohortenstudien und Fallserien waren die weitaus häufigsten Vertreter. Die meisten der untersuchten Beobachtungsstudien erhoben einen reinen Vorher-nachher Vergleich ohne Kontroll- oder Vergleichsgruppe.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>5</sup> fordert in der Direktive zur Nutz- und Informationsbewertung medizinischer Interventionen eine Kontrollgruppe, um einen validen Beleg für einen Interventionseffekt nachweisen zu können (IQWiG 2011). Gerade aus Fallserien, die häufig an erster Stelle des Informationsgewinns stünden, ließe sich laut IQWiG nur sehr beschränkt eine verlässliche Evidenz ableiten.

Demgegenüber führten 43 % (k = 86) der identifizierten Primärstudien die Untersuchung mit einer Vergleichsgruppe durch. Bezüglich des Studiendesigns waren diese Arbeiten entweder als randomisiert-klinischen Untersuchungen oder aber auch als nicht-randomisierte Studien mit einer Kontrollgruppe konzipiert. Auffallend häufig wurden in diesen Studien Varianten eines Therapieverfahrens gegenübergestellt. Insbesondere im Bereich der Schaumsklerosierung fanden sich viele Vergleichsstudien, die beispielsweise unterschiedliche Schaumkonzentrationen miteinander verglichen. 28 Studien untersuchten eines der eingeschlossenen Therapieverfahren (UGFS, RFA, EVLA, CHIVA-Methode) gegenüber der konventionellen chirurgischen Therapie aus Krossektomie und Stripping. Lediglich 13 Publikationen führten direkte Vergleiche zwischen zwei unterschiedlichen endoluminalen Therapieverfahren durch.

Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich auf die Darstellung und Analyse von Primärstudien und bereits publizierter Metaanalysen. Bei der Datenbanksuche fiel die große Anzahl an Diskussionsbeiträgen, Expertenmeinungen und nicht-systematischen Reviews auf. All diesen Studienformen ist ein niedriger zugewiesener Evidenzgrad gemeinsam. Insbesondere gilt das auch für die 54 narrativen Reviews, da die Evidenz in ihnen selektiv, nicht-systematisch und unbewertet zusammengetragen wurde.

### **7.1.2 Diskussion der untersuchten Outcomeparameter**

Die in der Datenbanksuche identifizierten Primärstudien wurden bezüglich der untersuchten Studienendpunkte und verwendeten Messinstrumente analysiert. Ungeachtet des Studiendesigns und der untersuchten Therapieverfahren variierten die Publikationen in diesen Punkten erheblich. Als primärer Studienendpunkt wurde am Häufigsten (k = 106) die Verschlussrate gewählt. Am zweit- und dritthäufigsten stand die Untersuchung von Komplikationen und Rezidiven. Gerade am Aspekt des Rezidivs als Studienendpunkt lässt sich die Heterogenität des untersuchten Studienmaterials aufführen. Der Terminus Rezidiv wurde in den Studien sehr unterschiedlich verwendet und umfasste sowohl den sonographischen Nachweis einer Rekanalisation des Gefäßes, als auch das Wiederauftreten

---

<sup>5</sup> Das IQWiG ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut welches im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums und des gemeinsamen Bundesausschusses arbeitet und Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen untersucht.

von Krampfadern. Das Wiederauftreten der Varikosis war in den einzelnen Studien auch sehr verschieden definiert und beinhaltete sowohl das asymptomatische als auch das klinisch relevante Rezidiv. Die Kriterien für klinisch relevante Rezidive waren dabei auch höchst heterogen.

Die divergierenden Definitionen von Studienendpunkte aber auch die variantenreichen Messinstrumente führen zu einer Reduktion der zuverlässigen Vergleichsmöglichkeit. Dieses stimmt mit der Beobachtung von Thakur et al. (2010) überein, dass bereits publizierte Standards für phlebologische Fragestellungen selten Beachtung finden.

Positiv hervorzuheben ist die verbreitete Anwendung der CEAP-Klassifikation in knapp 70 % der untersuchten Studien. Dabei wurde jedoch in vielen Arbeiten nicht die genaue Verteilung der Patienten in den einzelnen C-Stadien angegeben, sondern häufig nur welche Stadien untersucht wurden. Vor dem Hintergrund, dass 47 % der Studien Patienten von Stadium C1-C6 bzw. C1-C5 untersucht haben, ist gerade aber die Verteilung pro Stadium eine entscheidende Information für die Interpretation der Studienergebnisse. Für die klinische Interpretation der Ergebnisse einer Studie ist weiterhin wichtig, an welchem Hauptstamm (GSV, SSV oder beide) die eingeschlossenen Patienten behandelt worden sind. Von 198 analysierten Primärstudien untersuchten 45 % der Arbeiten (k = 89) Interventionen an der GSV und 19 % (k = 38) schlossen sowohl Patienten mit Pathologien der GSV als auch der SSV ein. Eine ausschließliche Untersuchung des Einsatzes der Therapieverfahren an der SSV fand in nur elf Publikationen statt, welches einem Anteil von 5,5 % entspricht. Acht dieser Arbeiten betrachteten dabei die endovenöse Laserablation. Auch wenn ein ursächlicher Reflux der SSV nur in 10 % bis 20 % der Patienten mit CVI nachweisbar ist (Labropoulos et al. 1996), bedarf es dennoch weiterer Studien, die sich gezielt dem Einsatz der endoluminalen und neueren Therapieverfahren (Heißdampf und Gewebekleber) an der SSV widmen.

### **7.1.3 Diskussion der Studien- und Berichtsqualität der Primärstudien**

Die Qualität der identifizierten Primärstudien wurde basierend auf international gebräuchlichen Stellungnahmen zur Verbesserung der Publikationsqualität bewertet. Die Publikationsqualität ist sicherlich nicht die einzige, aber eine entscheidende Determinante der Studienqualität als Ganzes. Diese Tatsache resultiert aus dem Fakt, dass die Qualität einer Untersuchung nur anhand der Publikation zu eben dieser Studie beurteilt werden kann.

Nur ein schlüssiger und exakter Bericht zu einer Studie gestattet die Einschätzung potenzieller Schwächen sowie der Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse als Maß für die interne und externe Validität. Wenn die Qualität der Publikation und Präsentation sehr unzulänglich ist, wird eine Beurteilung der Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen der Studie für den Betrachter unmöglich.

Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sieht im Nichterfüllen, der in dieser Arbeit verwendeten Kriterien zur Berichtsqualität, einen möglichen Indikator für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Studien (IQWiG 2011).

Als wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung lässt sich festhalten, dass in vielen Studien das Berichten unvollständig oder bezüglich wichtiger Aspekte unzureichend war. Entscheidende Informationen zu der Studienpopulation (soziodemographische und klinische Charakteristika), den Messinstrumenten oder aber auch zu den statistischen Verfahren der Auswertung mit möglichen Limitationen wurden bei vielen der untersuchten Publikationen unvollständig oder nicht eindeutig berichtet. Gleiches gilt für die Angabe zu Therapieabbruchern, sowie deren Berücksichtigung in der Auswertung, welche bei 27 % der untersuchten Studien (k = 54) nicht aufgeführt wurde. Am Häufigsten war jedoch die fehlende Stellungnahme zu möglichen Interessenskonflikten bei knapp 40 % der Arbeiten (k = 78) zu bemängeln.

Nach Lieb et al. (2011) liegt ein Interessenkonflikt genau dann vor, wenn der Handelnde durch ein sekundäres Interesse in seinem Urteilen oder Handeln zu einem primären Interesse unangemessen beeinflusst wird. Die Angabe zu Interessenskonflikten beinhaltet nicht nur die Offenlegung aller sekundären Interessen sondern auch das definitive Verneinen von Interessenskonflikten und ist bei jeder wissenschaftlichen Publikation im Sinne der Transparenz und einer guten wissenschaftlichen Praxis zu fordern.

Am zweithäufigsten fehlte bei rund 33 % (k = 66) der Primärstudien die Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien. Wichtige inhaltliche Aspekte, wie beispielsweise die Frage, ob Patienten mit einer Rezidivvarikose oder mit vorbehandelten Venen inkludiert wurden, blieben dadurch in vielen der Einzelstudien unbeantwortet. Gleiches gilt für andere wichtige Merkmale, wie etwa der kardialen Komorbidität und der Notwendigkeit einer Antikoagulation der eingeschlossenen Studienteilnehmer, die für die klinische Interpretation der Ergebnisse entscheidend sind.

Die Qualitätsbewertung wurde anhand der Prüfung von 18 Items vollzogen. Im Optimalfall erfüllte eine Studie alle 18 Items. In der Ermittlung der Mittelwerte zeigte sich, dass für alle Primärstudien der Mittelwert bei 15,45 erfüllten Items lag. Also im Schnitt in jeder Studie zwei Items nicht erfüllt wurden.

Fasst man die 18 untersuchten Items als Mindestanforderung für gutes wissenschaftliches Berichten auf, ist die Studienqualität insgesamt betrachtet als mangelhaft einzuschätzen. Während viele Arbeiten zum Teil deutliche Limitationen aufwiesen, muss darauf hingewiesen werden, dass es auch einige sehr transparent und gut berichtete Publikationen gab. Insgesamt erfüllten 43 Primärstudien alle 18 untersuchten Kriterien. Dieses entspricht einem Anteil von 22 %.

Auffallende Unterschiede der erhobene Studien- und Berichtsqualität für die einzelnen Therapieverfahren ließen sich nicht feststellen. Festzustellen war jedoch, dass die wenigen



relevanten Arbeiten zu der CHIVA-Methode und zu der Heißdampftherapie fast alle Qualitätskriterien erfüllten.

Die Auswertung der Berichtsqualität in Abhängigkeit des Studiendesigns zeigte, dass die untersuchten Beobachtungsstudien die meisten Mängel bezüglich der Berichtsqualität aufwiesen. So erreichten 43 % der untersuchten Beobachtungsstudien 16 bis 18 Items, während der Anteil bei den klinischen und randomisiert-klinischen Studien mit 73 % und 76 % im Vergleich deutlich höher lag.

In der Hierarchie der Evidenz nehmen Studien in einem beobachtenden Design einen hinteren Rang ein. Dies heißt jedoch nicht, dass Beobachtungsstudien generell und zwangsläufig einen niedrigeren Wert als randomisiert-klinische Untersuchungen oder kontrollierte Studien aufweisen. Hierfür ist unter anderem die Publikationsqualität entscheidend.

Methodisch hochwertige und angemessen publizierte RCTs werden allgemein als zuverlässigste Lieferanten zur Nutzbewertung einer medizinischen Intervention betrachtet. In der Auswertung der Studien- und Berichtsqualität lagen 76 % untersuchten RCTs (entspricht 33 der 43 Arbeiten) in einem Bereich von 16 bis 18 erfüllten Items. Auf der einen Seite ist dies sicherlich ein positives Ergebnis. Fasst man aber auf der anderen Seite die 18 Items als Mindestanforderung für gutes Berichten auf, bleibt zu resümieren, dass auch im Bereich der RCTs die Berichtsqualität nicht gänzlich als hochwertig einzuschätzen ist.

Für eine umfassende Einschätzung der bereits publizierten RCTs wurden weitere Daten erhoben. Auf Ebene der Publikation wurde erfasst, wie viele RCTs ein vom CONSORT-Statement empfohlenes Diagramm veröffentlicht haben. Das Flussdiagramm ist beispielsweise für die Erfassung eines potentiellen selektions-bias notwendig. Von einem selektion bias kann man ausgehen, wenn in einer Therapiegruppe mehr Probanden verloren gehen als in der anderen Gruppe. Bei 21 Publikationen fehlte das Flussdiagramm.

Auch die Methoden der Randomisierung (in der Regel mit dem Computer) wurden ebenso wie Angaben zu der Geheimhaltung der Behandlungsfolge häufig nicht berichtet. Von 43 RCTs waren gerade einmal neun Arbeiten verblindet. Es sind mehr Studien mit (zu mindestens) verblindeter Auswertung und Nachbeobachtung der Patienten zu fordern. Gleiches gilt für einen stärkeren Anteil an Studien mit multizentrischer Datenerhebung; nur elf der 43 untersuchten RCTs wurden an mehr als einem Zentrum durchgeführt.

Der Anteil an industrieabhängigen RCTs betrug 37%. Prinzipiell ist eine Beteiligung der Industrie an der Forschung nicht als Unzulänglichkeit zu bewerten, dennoch ist auf eine Untersuchung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hinzuweisen, die ergab, dass unterstützte oder finanzierte Studien häufiger zu einem positiveren Ergebnis für das Verfahren bzw. das Produkt führten, als unabhängige Studien (Schott et al. 2010).

Auch wenn die Betrachtung inhaltlicher Aspekte nicht Ziel der vorliegenden Arbeit war, fiel bei der Untersuchung der 43 RCTs ein häufiges und wichtiges Problem auf, nämlich die strenge

Patientenselektion. Bei vielen Studien lag eine starke Auswahl des untersuchten Patientengutes vor, die mit den Alltagsbedingungen wenig übereinstimmt und das heterogene und facettenreiche Patientengut mit Varikosis und CVI nicht angemessen repräsentieren kann. So wurden in den meisten Studienprotokollen ältere Patienten (>65 Jahre) und Patienten unter Antikoagulation ausgeschlossen.

#### **7.1.4 Diskussion der Merkmale und Berichtsqualität der publizierten Metaanalysen**

Metaanalysen sind in der Evidenz-basierten Medizin mit dem höchsten Evidenzgrad versehen (AWMF 2001). Sie leisten einen wertvollen Dienst in der Zusammenfassung von Studienergebnissen. Dafür bedarf es jedoch neben einem korrekten methodischen Vorgehen vor allem auch ein transparentes Berichten unter Einhaltung der empfohlenen Standards (Moher et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurden sieben Metaanalysen zum Themengebiet der Therapieverfahren bei CVI und Varikosis analysiert. Die kritische Würdigung zu den einzelnen Metaanalysen wurde in dem Kapitel 6.6 ausführlich beschrieben. In diesem Abschnitt erfolgt eine zusammenfassende Diskussion.

Die publizierten Metaanalysen untersuchten die endoluminalen Therapieverfahren (Lasertherapie, Schaumsklerosierung und Radiofrequenzablation) und die konventionelle Chirurgie. Metaanalysen zu der CHIVA-Methode, der Heißdampftherapie oder zum Gewebekleber existieren nicht. Angesichts der geringen Anzahl an Primärstudien ist diese Tatsache jedoch nicht verwunderlich ist. Die Metaanalyse von Siribumrungwong et al. wurde 2012 publiziert und ist die einzige Arbeit, die in ihrer Datenbanksuche auch Primärstudien, die ab 2010 publiziert wurden, berücksichtigen konnte. Dies ist insofern wichtig, da im Jahr 2010 die größte Anzahl an neuen klinischen Studien veröffentlicht worden sind (vergl. Kapitel 6.2.1). Die untersuchten Metaanalysen schlossen zwischen fünf und 64 Einzelstudien in ihre quantitative Synthese ein. Drei Arbeiten limitierten ihre Untersuchung hinsichtlich des eingeschlossenen Studiendesigns und schlossen selektiv nur randomisierte-klinische Untersuchungen ein. Bezüglich der eingeschlossenen Publikationssprachen nahm lediglich die Arbeit von Murad et al. (2011) keinerlei Einschränkung vor.

Auffallend war, dass in den bereits publizierten Metaanalysen weder auf Ebene der Studienauswahl noch auf Ebene der Ergebnisanalyse auf technische Varianten der Verfahren (i.e. Laserwellenlängen oder Varianten der Radiofrequenzablation) eingegangen wurde. Auch in den Diskussionen fehlte eine angemessene Auseinandersetzung eines potenziellen Einflusses unterschiedlicher thermoablativer Varianten. Dabei legen aktuelle Untersuchungen nahe, dass besonders die Laserwellenlängen 980 nm und 1047 nm differenziert und getrennt betrachtet werden müssen, da sie ein anderes Wirkungsprofil aufweisen (Djalli et al. 2012). Zielstruktur der kurzwelligeren Laser (< 1000 nm) ist aufgrund des Absorptionsbereiches das

desoxygenierte Hämoglobin. Die Schädigung der Venenwand erfolgt somit auf indirektem Weg. Bei den Lasern der neuen Generation werden die höheren Wellenlängen hingegen vom Wasser absorbiert und die Venenwand somit direkt geschädigt. Unterschiedliche Ergebnisse und Nebenwirkungsprofile sind folglich anzunehmen und reduzieren die Aussagekraft der bereits publizierten Metaanalysen für die endovenöse Laserablation.

Zusammenfassend betrachtet wies die Präsentation von fünf der sieben Metaanalysen grobe Mängel auf. Häufigste und schwerwiegendste Limitation der Metaanalysen war die unzureichende oder fehlende Auseinandersetzung mit der Qualität der inkludierten Einzelstudien. Dabei sind die Ergebnisse einer Metaanalyse direkt abhängig von der Auswahl und Güte der eingeschlossenen Primärstudien. Metaanalysen, in denen die inkludierten Studien nicht transparent aufgearbeitet oder hinsichtlich Risikos der Verzerrung und der Studienqualität bewertet wurden, sollten in ihrer Zuverlässigkeit zurückhaltend eingeschätzt werden. Gleiches gilt für eine ungenügende oder fehlende Auseinandersetzung mit klinischer und methodischer Heterogenität. Potenzielle Quellen für systematische Verzerrungen wurden in nur zwei Arbeiten anhand eines Tools der Cochrane Kollaboration untersucht. Die Exploration von möglichen publikation bias in einem funnel plot fand ebenfalls nur in den Arbeiten von Siribumrungwong et al. (2012) und Luebcke et al. (2008) statt.

Als transparent und sehr gut publizierte Metaanalysen sind lediglich die zwei Arbeiten von Siribumrungwong et al. (2012) und der Cochrane Review von Nesbitt et al. (2011) zu nennen. Die Aussagekraft der anderen fünf Metaanalysen ist aufgrund der Limitationen in der Berichtsqualität als gering einzuschätzen.

Auf inhaltlicher Ebene konnten Sirubumrungwong et al. (2012) in ihrer systematischen Übersichtsarbeit keinen signifikanten Unterschied bezüglich Rezidiv- oder Rekanalisationsraten zwischen der Radiofrequenzablation und der Laserablation, verglichen mit der konventionellen Chirurgie, zeigen. Die Komplikationsraten (für Wundinfektion und postinterventionelle Hämatome) schätzten die Autoren jedoch bei den beiden endovenösen Therapieverfahren als niedriger ein. Die Sklerosierungsbehandlung mittels Schaum ist nach Siribumrungwong et al. als unterlegen zu betrachten. Bei der interpretativen Bewertung dieser Metaanalyse bleibt aber zu konstatieren, dass eine differenzierte Betrachtung der RFA und EVLA nach technischen Varianten nicht vorgenommen wurde.

Die systematische Übersichtsarbeit von Nesbitt et al. (2011) ist die zweite hochwertige Systematische Übersichtsarbeit mit metaanalytischer Zusammenfassung. Die Autoren schätzen in ihrer Diskussion die verfügbare Evidenz als äußerst limitiert ein. Aufgrund der limitierten Qualität der Primärstudien und ihrer starken klinischen Heterogenität seien robuste Empfehlungen für die Praxis daraus nicht ableitbar.

## 7.2 Aktualisierte Suche und Ausblick

In die Auswertung wurden Publikationen eingeschlossen, die in der Datenbank Medline und in der Zeitschrift *Phlebologie* bis zum 30. Mai 2013 identifiziert worden sind. Um einen Ausblick zu ermöglichen, wurde die Literaturrecherche unter gleichen Voraussetzungen erneut im September 2013 durchgeführt.

In der Zeitschrift *Phlebologie* wurde in dem vierten Heft 2013 keine relevante Publikation zu therapeutischen Verfahren bei CVI oder Varikosis identifiziert.

Die aktualisierte Suche in der Datenbank Medline (Stand 13.09.2013) unter Verwendung desselben Suchalgorithmus ergab 513 potenzielle Treffer. Seit Ende Mai 2013 wurden somit in drei Monaten fünfzehn neue Studien zum Thema publiziert bzw. neu in der Bibliographie verzeichnet. Während eine Arbeit auf russisch publiziert wurde und eine weitere ein nicht eingeschlossenes Therapieverfahren untersuchte, waren dreizehn Arbeiten als relevant einzustufen. In allen Arbeiten war dabei ein endovenöses Therapieverfahren, wie etwa die Radiofrequenzablation mit RFITT Technologie, Gegenstand der Untersuchung. Neben klinischen Studien fanden sich zwei RCTs, darunter eine Studie von Flessenkämper et al., die bereits 2012 in der deutschsprachigen Zeitschrift *Phlebologie* erschienen ist.

Mit der Arbeit „Sapheon: the solution“ von Lawson et al. (2013) zeigte sich die erste Publikation in Medline zu dem Kleber Sapheon (Venaseal™). In der Literaturreferenzliste des Artikels ist auf zwei weitere Publikationen aufmerksam zu machen, die beide im April 2013 im Journal of vascular surgery veröffentlicht wurden und bisher noch nicht in Medline verzeichnet sind (Almeida et al. (2013) und Proebstle et al. (2013)). Bei der Arbeit von Almeida et al. (2013) handelt es sich um eine erste therapeutische Studie am Menschen, die an 38 Patienten mit GSV Insuffizienz das Sapheon Verfahren auf die Endpunkte Sicherheit und Effektivität untersucht. Proebstle et al. (2013) berichten über Ergebnisse einer prospektiven Beobachtungsstudie an mehreren europäischen Centern. Bei dieser Hersteller- gesponserten Studie wurden im Jahr 2012 69 Patienten nach Sapheon Behandlung bezüglich Verschlussraten und unerwünschten Nebenwirkungen für bis zu sechs Monate beobachtet.

Es ist davon auszugehen, dass die Publikationen zum Gewebekleber Sapheon in kurzer Zeit stetig zunehmen werden. Eine randomisiert-klinische Untersuchung zum direkten Vergleich zwischen dem Gewebekleber Sapheon (Venaseal™) und der Radiofrequenzablation sei laut Larson et al. in unmittelbarer Vorbereitungsphase.

Auch bezüglich der anderen therapeutischen Verfahren ist eine umfassende prospektive randomisierte Multizenterstudie aktuell in der Durchführung und der Studienabschluss für Herbst 2013 geplant. In dieser Studie werden die drei endovenösen Verfahren (UGFS, EVLA, RFA) in einem doppel-blinden Studienaufbau mit der konventionellen Chirurgie verglichen. Diese schwedische Studie ist in der Datenbank des U.S. National Institutes of Health) als klinische Studie registriert. (NCT00621062Cgi. Prospective Randomized Trial Comparing the

New Endovenous Procedures Versus Conventional Surgery for Varicose Veins Due to Great Saphenous Vein Incompetence (RAFPELS).[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### 7.3 Diskussion der Methodik

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung und Analyse der verfügbaren Datenlage zu therapeutischen Verfahren bei chronischen venösen Erkrankungen der unteren Extremität. Hierfür wurde das Themenfeld zunächst bezüglich der zu untersuchenden Krankheitsentitäten und Therapieverfahren spezifiziert.

Als chronische Erkrankungen des venösen Systems der unteren Extremität wurden das Krampfaderleiden und die chronisch venöse Insuffizienz in die Untersuchung eingeschlossen. Das Krampfaderleiden und die chronisch venöse Insuffizienz mit einem großen Spektrum an Stadien und möglichen Komplikationen sind unter den chronischen venösen Erkrankungen der unteren Extremität aus klinischer und versorgungswissenschaftlicher Perspektive die relevantesten Vertreter. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass Randaspekte aus dem Formenkreis der chronisch venösen Erkrankungen in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden. Hierunter sind seltene Erkrankungen wie beispielsweise venöse Malformationen oder angeborene Erkrankungen mit Veränderung des venösen Systems wie das Klippel-Trénaunay-Syndrom zu nennen. Ebenfalls wurde das postthrombotische Syndrom als chronischer Folgezustand nach Thrombose der tiefen Bein- und Beckenvenen ausgeklammert. Auf die Untersuchung spezieller Aspekte des Krampfaderleidens, wie etwa der Rezidivvarikose oder der Varikose in der Schwangerschaft wurde ebenso verzichtet.

Es existieren zahlreiche therapeutische Interventionen zur Behandlung chronischer Venenleiden. Für die vorliegende Arbeit war es sinnvoll das Spektrum auf bestimmte Verfahren und Varianten zu begrenzen. Insgesamt wurde die verfügbare Datenlage zu sechs therapeutischen Verfahren analysiert und bewertet. Die Auswahl der Therapieverfahren und ihrer möglichen Varianten resultierte aus der Sichtung aktueller Publikationen und folgte der beratenden Einschätzung eines klinisch praktizierenden Experten im Bereich der operativen Phlebologie.

Ziel einer systematischen Übersichtsarbeit ist die möglichst zuverlässige und vollständige Zusammentragung aller Studien zu einer vorab festgelegten Fragestellung. Auf eine systematische Suche folgen deshalb die Auswahl der Studien nach vorab festgelegten Kriterien und schließlich die Qualitätsbewertung. Fakultativ schließt sich die statistische Zusammenfassung als Metaanalyse an. In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus weniger auf inhaltlicher als auf methodischer Ebene. Die verfügbaren Publikationen wurden gesucht und zusammengetragen, anstelle einer inhaltlichen Aufarbeitung erfolgte die Analyse und Bewertung der verfügbaren Datenlage einschließlich bereits publizierter Metaanalysen. Der zusätzliche Einschluss veröffentlichter Metaanalysen als Publikationsform mit dem höchsten zugeschriebenen Evidenzniveau<sup>6</sup> wurden vorgenommen, um diese kritisch zu reflektieren,

---

<sup>6</sup> In der Hierarchie evidenz basierter Empfehlungen, wird Metaanalysen vor RCTs, kontrollierten Studien, nicht-kontrollierten Studien, Fallserien/Fallbereichten und Expertenmeinungen, die höchste Zuverlässigkeit zugeschrieben. Einschätzung durch das Oxford Center for Evidence Based Medicine (2001).

Schwächen zu identifizieren und Implikationen für weiteren Forschungsbedarf formulieren zu können.

In der Durchführung der systematischen Literaturrecherche und der anschließenden Qualitätsbewertung sind einzelne Limitationen zu konstatieren. Jede systematische Übersichtsarbeit ist anfällig für systematische Fehler, sogenannte Bias, die im Regelfall nachträglich nicht ausgleichbar sind und die Validität der Untersuchung nachhaltig beeinträchtigen können. Diese sind als wichtige Vertreter der publication bias, der foreign language bias, der retrieval und database bias.

Unter dem sogenannten publication bias fasst man ein gut untersuchtes Phänomen zusammen, dass Studien mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen eine niedrigere Wahrscheinlichkeit aufweisen, publiziert zu werden. Insbesondere gilt dies für eine Veröffentlichung in hochkarätigen englischsprachigen Fachmagazinen. Häufig werden solche Arbeiten in ihrer Originalsprache oder in einer nicht Medline gelisteten Zeitschrift veröffentlicht (Song et al. 2000). Aufgrund dessen wurde in dieser systematischen Literaturrecherche zudem die deutschsprachige Zeitschrift *Phlebologie* auf relevante Publikationen durchsucht. Ebenfalls wurden in Medline neben englischsprachigen auch deutschsprachige Arbeiten berücksichtigt. 48 weder englisch- noch deutschsprachige Arbeiten aus der Datenbanksuche in Medline hätten konsequenterweise für eine vollständige Erfassung der Evidenzlage und Minimierung des sogenannten foreign language bias mit in die Betrachtung eingeschlossen werden müssen. Angesichts der in Kapitel 3.2 dargestellten Sprachenvielfalt der ausgeschlossenen Publikationen, war dieses jedoch nicht zu leisten.

Die sorgfältig konzipierte Literaturrecherche erfolgte konzentriert in einer Datenbank. Eine Suche in einer weiteren Datenbank sollte für zukünftige Übersichtsarbeiten diskutiert werden, um etwaige zusätzliche Publikationen identifizieren können.

Weiterhin ist im Rahmen jeder Datenbanksuche auf den sogenannten retrieval und database bias hinzuweisen. Dies beinhaltet die Tatsache, dass selbst bei umfangreichen Suchstrategien aufgrund schlechter bzw. fehlender Indexierung auch Studien, die in der Datenbank enthalten sind, nicht absolut sicher auffindbar sind.

Von den identifizierten Studien wurden bewusst nicht alle Publikationsdesigns in die Analyse und Bewertung eingeschlossen. Ausgenommen wurden Expertenmeinungen, Kommentare oder Diskussionsbeiträge, da diesen Publikationsformen das niedrigste Evidenzniveau zugeschrieben wird. Ähnlich verhält es sich mit ex-vivo oder tierexperimentellen Studien aus dem Gebiet der Grundlagenforschung, die aus versorgungswissenschaftlicher Perspektive naturgemäß nicht im primären Interesse stehen.

Abschließend bleibt reflektierend anzumerken, dass das methodenkritische Bewerten von Studien einen Übungsprozess darstellt, der erst mit zunehmender Zahl an kritisch betrachteten Publikationen an Sicherheit gewinnt. Die Bewertung der Studien erfolgte durch einen

Reviewer. Dieses macht den Prozess trotz größter Anstrengung anfällig für ein nicht zu vermeidbares Maß an Subjektivität.

## **7.4 Schlussfolgerungen, Implikationen und Ausblick**

Die vorliegende Arbeit ist in dieser Form die erste Untersuchung, die die verfügbare Datenlage zu den endoluminalen und neueren therapeutischen Verfahren bei der CVI und der Varikosis systematisch untersucht und die identifizierten Primärstudien und bereits publizierten Metaanalysen nach Aspekten der Berichtsqualität bewertet. Insbesondere die differenzierte Betrachtung nach Laserwellenlängen und der Einschluss sowohl der beiden neueren Therapieverfahren (Heißdampf und Gewebekleber) als auch der kontrovers diskutierten CHIVA-Methode sind hervorzuhebende Merkmale dieser Untersuchung.

Die Analyse hat gezeigt, dass die Datenlage als heterogen einzustufen ist. Die Schaumsklerosierung, die Laserablation und die Radiofrequenztherapie sind, rein quantitativ betrachtet, umfangreich untersucht. Zu den anderen Verfahren besteht dringender Forschungsbedarf. Dies gilt sowohl für die sich neu etablierenden Therapieverfahren, als auch für die CHIVA-Methode.

Von den identifizierten randomisierten-klinischen Untersuchungen führte nur eine Minderheit einen direkten Vergleich zwischen den endoluminalen Therapieverfahren durch. Um zukünftig eine evidenz-basierte Reihenfolge dieser endoluminalen Verfahren untereinander aufstellen zu können, bedarf es zwingend weiterer gut konzipierter Vergleichsstudien.

Die bisherige Evidenz leitet sich zu einem Großteil aus Studien ab, die in ihrer Studien- und Berichtsqualität erhebliche Mängel aufweisen. Viele zentrale Aspekte der Studiendurchführung und -auswertung werden unvollständig oder nicht transparent berichtet. Diese Mängel zeigen sich unabhängig von dem untersuchten Therapieverfahren und unabhängig von den Studiendesigns. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird zudem durch stark divergierende Messinstrumente, unterschiedliche Scoring-Systeme sowie unscharf definierte Studienendpunkte nachhaltig reduziert.

Aufgrund ihrer Beobachtungen und dem Nachweis der mangelhaften Publikationsqualität der betrachteten Studien und Metaanalysen erlaubt diese Untersuchung eine Reihe von Schlussfolgerungen. Das konsequente Einhalten der gängigen Standards für wissenschaftliches Publizieren (CONSORT, STROBE, PRISMA etc.) sollte strikt umgesetzt werden und auch auf Peer-Review Ebene stärkere Beachtung finden. Auf inhaltlicher Ebene sollten in den hiesigen Fachgesellschaften Empfehlungen und Vereinbarungen für phlebologische Forschungsarbeiten erarbeitet werden. International sollten die bereits publizierten Standards, etwa der US-amerikanischen Fachgesellschaften als Orientierung stärker genutzt werden. Hier sei exemplarisch das Joint statement des American venous forum



zu nennen, in dem Empfehlungen zu einheitlichen Messinstrumente, Skalen und Definitionen von Studienendpunkten gegeben werden (Kundu et al. 2007).

Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass die chronisch venöse Insuffizienz und das Krampfaderleiden ein sehr heterogenes Krankheitsspektrum darstellen. Die Patienten unterscheiden sich nicht nur in Art und Ausprägung der Erkrankungen, sondern auch in Patientenfaktoren wie Alter und Komorbidität. Es sind Studien zu fordern, die möglichst unselektiv auch Patienten aus dem klinischen Alltag einschließen, die mitunter älter und kränker sind als die Studienpopulationen in bisher publizierten Studien (insbesondere in den RCTs).

In einem Therapiesegment, das sich durchaus auch kosmetisch-ästhetischen Patientenwünschen widmet, müssen potenzielle pekuniäre Interessen sowohl der Anwender als auch der Entwickler neuer technischer Verfahren angemessen diskutiert werden. Der Einfluss von Industrie und Pharmaunternehmen auf die Forschung sollte stets kritisch beleuchtet und potenzielle Interessenskonflikte konsequent offen gelegt werden.

Die Untersuchung bereits publizierter Metaanalysen hat gezeigt, dass auch in dem Bereich der Evidenzzusammenfassung weiterer Forschungsbedarf besteht. Klar definierte Studienendpunkte, einheitliche Messinstrumente und vergleichbare Rahmenbedingungen können die gemeinsame Auswertung von Ergebnissen aus Einzelstudien in zukünftigen Metaanalysen erheblich erleichtern. Für neue Metaanalysen sind breitere Einschlusskriterien für Primärstudien wünschenswert. Dieses beinhaltet eine möglichst umfassende Datenbankanalyse ohne Sprachbeschränkung, ergänzt durch eine gründliche Handsuche in nicht Datenbank gelisteten Zeitschriften. Aus versorgungswissenschaftlicher Perspektive sollte der Einschluss von gut konzipierten und transparent berichteten Beobachtungsstudien geprüft und diskutiert werden.

Eine inhaltliche Zusammenfassung der in der vorliegenden Arbeit identifizierten Primärstudien im Sinne einer systematischen Übersichtsarbeit ist nur begrenzt möglich und sinnvoll. Die Bewertung der Publikationsqualität zeigte, dass die Mehrheit der identifizierten Arbeiten in diesem Feld Limitationen aufwies. Genau wie für Metaanalysen gilt auch für systematische Übersichtsarbeiten, dass eine Zusammenfassung nur so gut sein kann, wie die eingeschlossenen Primärstudien. Anders gesagt, werden nach Timmer et al. (2008) Aussagekraft und Ergebnisse aus mangelhaften Primärstudien durch eine Zusammenfassung als systematische Übersichtsarbeit nicht richtiger und besser. Die Möglichkeit einer Zusammenfassung nur der Publikationen, die in der Berichtsqualität als hochwertig einzuschätzen sind (Erfüllung von 17 bzw. 18 Items) muss ebenfalls kritisch diskutiert werden. Gründe hierfür sind nicht nur qualitativer oder methodischer, sondern inhaltlicher und klinischer

Natur. Die vorliegende Untersuchung konnte nämlich zeigen, dass die bisher veröffentlichten Studien in vielerlei Hinsicht sehr unterschiedlich und heterogen sind. Es sind vor allem die stark divergierenden Studienendpunkte, die variantenreichen Messinstrumente und die heterogenen Studienpopulationen (CEAP-Stadien, betroffener Hauptstamm, Anästhesieverfahren etc.) die zu einer erheblichen Reduktion einer zuverlässigen Vergleichsmöglichkeit führen.

Um zukünftig für Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz und Krampfaderleiden eine zuverlässige evidenzbasierte Therapieempfehlung erarbeiten zu können, bedarf es weiterer hochwertiger Einzelstudien. Die Analyse der gegenwertig verfügbaren Datenlage hat dabei gezeigt, dass sich die phlebologische Forschung insbesondere der differenzierten Betrachtung einzelner Therapieverfahren, der Erarbeitung von Vereinbarungen zu vergleichbaren Studienendpunkten und Messinstrumenten, sowie dem konsequenten Einhalten internationaler Publikationsstandards widmen sollte.

## 8. Anhang

### 8.1 Literaturverzeichnis

Almeida JI, Min RJ, Raabe R, McLean DJ, Madsen M (2011): Cyanoacrylate adhesive for the closure of truncal veins. 60-day swine model results. *Vasc Endovasc Surg* 45 (6): 31–36.

Almeida JI, Kaufmann J, Gockeritz O et al. (2009): Radiofrequency endovenous Closure Fast versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter single blinded randomized study (RECOVERY study). *J Vasc Interv Radiol* 20: 752–759.

Allegra C, Antignani PL, Carlizza A (2007): Recurrent varicose veins following surgical treatment: our experience with five years follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 751–756.

Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T for the CONSORT Group (2001): The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 34: 663-94.

Augustin M, Zschocke I, Vanscheidt W, Schöpf E (1999): Lebensqualität bei chronischer Veneninsuffizienz. *Dtsch Arztebl* 96: A-1971–1973.

AWMF, ÄZQ (2001): Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 95 (1): 1–84.

Babcock WW (1907): A new operation for the extirpation of varicose veins of the leg. *New York Med J* 80: 153–156.

Bruning G, Altmann B (2011) Moderne Varizenchirurgie. *Hautarzt* 62: 347 -353.

Davies A, Rudarakanchana N. (2006): Quality of life and outcome assessment in patients with varicose veins. In: Davies AH, Lees TA, Lane IF, eds. *Venous Disease Simplified*. TFM Publishing Ltd: Shrewsbury, Shropshire.

Djalali S, Mikulicic F, Berwarth H, Rosemann T, Rosemann A (2012): Will Foam Sclerotherapy and Endovenous Thermal Ablation Replace Varicose Vein Stripping? *Praxis* 101 (20): 1297–1307.

Doganci S, Demirkilic U (2010): Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur Vasc Endovasc Surg* 40: 254–259.

Donner-Banzhoff N (2000) Autorenmanual „Levels of Evidence“- Stand 7/2000. Online Zugang über die Homepage: [http://www.degam.de/leitlinien\\_gestalt/S5\\_amlevels.doc](http://www.degam.de/leitlinien_gestalt/S5_amlevels.doc).

Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K, Earnshaw JJ (1999): Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: five-year results of a randomized trial. *Z Ärztl Fortbild Qualitätsich* 29: 589-592.

Fischer H (Hrsg) (1981): Venenleiden – Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). München, Urban&Schwarzenberg

Forlee MV, Grouden M, Moore DJ, Shanik G (2006): Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg* 43: 162–164.

Gloviczki P, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC et al. (2011): The care of patients with varicose veins and associated venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 53: 2-48.

Guex JJ (1996): Thrombotic complications of varicose veins. A literature review of the role of superficial venous thrombosis. *Dermatol Surg* 22: 378–382.

Hach W und Hach-Wunderle V (1994): Die Rezirkulationskreise der primären Varikose. Springer Heidelberg. S.40-59.

Hartmann K (2011): Interventionelle Therapie der Varikose mit hochoberflächiger Lasertherapie. *Phlebologie* 30(1): 31-32.

Hartmann K, Klode J, Pfister R, Toussaint M, Weingart I, Waldermann F, et al. (2006): Recurrent varicose veins: sonography-based re-examination of 210 patients 14 years after ligation and saphenous vein stripping. *Vasa* 35: 21-26.

Higgins JPT, Green S (editors) (2011): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0, Kapitel 7 S. 117-127. Zugang über die Homepage: <https://www.iqwig.de>).

Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D, Cooke S, Earnshaw JJ. (1996): Neovascularisation is the principal cause of varicose vein recurrence: results of a randomised trial of stripping the long saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 12(4): 442-5.

Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M (2011): Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108(39): 663–8. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0663.

Kobus S, Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker P (2010): Aktuelle Aspekte der Schaumverödungstherapie. *Phlebologie* 39: 193–200.

Kundu S, Lurie F, Millward SF, Padberg F, Vedanthan S, Elisa S, Khiliani N, Marston W, Cardella F, Meissner M, Dalsing M, Clark T, Min R (2007): Recommended reporting standards for endovenous ablation for treatment of venous insufficiency: Joint statement of the American Venous Forum and the Society of Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 18: 1073–1080.

Kügler C (2010): Venenkrankheiten, ABW Wissenschaftsverlag Berlin, S. 326-331.

Labropoulos N, Delis K, Nicolaides AN, Leon M, Ramaswami G, Volteas N (1996): The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 23: 504–510.

Launois R, Reboul-Marty J, Henry B (1996): Construction and validation of a quality of life questionnaire in Chronic Lower Limb Venous Insufficiency (CIVIQ). *Quality of Life Research* 5: 539-554.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Goetzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. (2009): The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7):e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100.

Lieb K, Klemperer D, Koch K, Baethge Ch, Ollenschläger G, Ludwig WD (2011): Mit Transparenz Vertrauen stärken - Ein Vorschlag zur Deklaration von Interessenkonflikten. *Dtsch Arztebl* 108(6): A 256–60.

Lurie F, Creton D, Eklof B et al (2005): Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVES) two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29: 67–73.

Mac Kenzie RK, Paisley A, Allan PL, Lee AJ (2002): The effect of long saphenous vein stripping on quality of life. *J Vasc Surg* 35:1197–1203.

Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM et al. (1991): Fifteen year results of ambulatory Compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery* 109: 575–581.

Mekako A, Chetter I (2007): Cutaneous hyperpigmentation after endovenous laser therapy: a case report and literature review. *Ann Vasc Surg* 21: 637–639.

Mendoza E (2002): Einteilung der Rezirkulationen im Bein: anatomische und physiologische Grundlagen der CHIVA-Methode. *Phlebologie* 31 (1): 1-8.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009): Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.

Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group (2001): The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Lancet* 357(9263):1191-4.

Noppeney T, Nüllen H (2012): Varikose der unteren Extremität. In Debus ES, Gross-Fengels W (Hrsg.) (2012) Operative und interventionelle Gefäßmedizin Springer, Berlin S.735-737.

Noppeney T, Kluess HG et al. (2010): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, des Berufsverbandes der Phlebologen und der Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Gefäßchirurgen Deutschlands e.V. *Gefäßchir* 15: 525–541

Noppeney T, Rewerk S, Winkler M, Nüllen H, Schmedt HC (2007): Primäre Varikose. *Chirurg* 2007 78: 620–629.

Noppeney T, Noppeney J, Kurth I (2002): Ergebnisse nach klassischer Varizenchirurgie. *Zentralbl Chir* 127: 748–751.

Ouvry P, Allaert FA, Desnos P, Hamel-Desnos (2008): Efficacy of polidocanol foam versus liquid in sclerotherapy of the great saphenous vein: a multicentre randomised controlled trial with a two-year followup. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36: 366–370.

Oxford Center for Evidence Based Medicine (2001): Level of evidence, Zugang über die Homepage: <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html#levels>

Pannier F, Rabe E, Maurins U (2009): First results with the new 1470 nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. *Phlebology* 24: 26–30.

Porter JM, Moneta G. L. (1995): Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 21 (4): 635–645.

Porto LC, Azizi MA, Pelajo-Machado M, Matos da SP, Lenzi HL. (2002): Elastic fibers in saphenous varicose veins. *Angiology* 53(2): 131-40.

Proebstle TM, Alm J, Rasmussen L, Dimitri S, Lawson JA, Whiteley M, Franklin IJ, Davies AH (2013): The European Multicenter Study on Cyanoacrylate Embolization of Refluxing Great Saphenous Veins without Tumescence Anesthesia and without Compression Therapy. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 1: 101.

Proebstle TM, Alm J, Göckeritz O et al (2010): Endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation (Closure FAST) of great saphenous veins. *Phlebologie* 39: 69–71.

Rabe E, Bauersachs RM, Pannier F, List SM (2009): Venenerkrankungen der Beine. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 44, Hrsg. Robert Koch-Institut S. 16

Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, Wittenhorst B, Bock E, Weber S, Jöckel K. (2003): Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 32(1):1–14.

Ruckley CV, Evans C, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG (2002). Chronic venous insufficiency: Clinical and duplex correlations. The Edinburgh vein study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg* 36: 520–525.

Rutherford RB, Padberg FT Jr, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL (2000): American Venous Forum's Ad Hoc Committee on Venous Outcomes Assessment. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 31:1307-1312.

Schott G Pachi H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K (2010): Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen. *Dtsch Arztebl Int* 107(16): 279–285.

Simera I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Hoey J (2008): Guidelines for Reporting Health Research: The EQUATOR Network's Survey of Guideline Authors. *PLoS Med* 5(6): e139. doi:10.1371/journal.pmed.0050139.

Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton Aj (2000): Publication and related biases, *Health Technol Assess* 4(10): 1-115

Thakur B, Shalhoub J, Hill AM, Gohel MS, Davies AH (2010): Heterogeneity of Reporting Standards in Randomised Clinical Trials of Endvenous Interventions for Varicose Veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* (40): 528-533.

Timmer A, Richter B. (2008): Systematische Übersichtsarbeiten zu Fragen der Therapie und Prävention. Teil 2 - Was macht eine gute Übersichtsarbeit aus? *Arzneimitteltherapie* 26(7): 252-55.

Trendelenburg F. (1891): Über die Unterbindung der V. saphena magna bei Unterschenkelvarizen. *Bruns' Beitr Klin Chir* 7: 195-210.

van den Bos RR, Milleret R, Neumann M, Nijsten T. (2011): Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins. *J Vasc Surg.* 53(1) 181-6.

von Elm E, Altman DG, Egger M et al (2007): The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370: 1453–1457.



Wagner AH (2010): Physiologie und Pathophysiologie der venösen Hämodynamik. In: Diagnostik und Therapie der Varikose. 1st Edition. Noppeney T, Nüllen H (Hrsg) Springer Berlin Heidelberg S. 51-60.

Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36) I- Conceptual frame word and item selection. *Med Care* 30: 473-483.

**Internetseiten:**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>: Suchoberfläche Pubmed

<http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z /phlebologie /inhalt /archiv.html>: Online Archiv des Schattauer Verlages für die Zeitschrift *Phlebologie*

<http://www.venaseal.com/en>: Firmenhomepage Venaseal™

<http://www.prisma-statement.org>: Online Material zum PRISMA-Statement

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb.5.1: Veranschaulichung der Verknüpfung der Suchbegriffe mit den Bool'schen-Operatoren

Abb. 6.1: Flussdiagramm zu der Datenbanksuche und Studienextraktion

Abb. 6.2: Sprachverteilung der ausgeschlossenen Studien

Abb. 6.3: Nicht berücksichtigte Studiendesigns

Abb. 6.4: Publikationsverlauf über die Zeit bis 2012

Abb. 6.5: Verteilung des Studiendesigns innerhalb 176 Primärstudien

Abb. 6.6: Studienanzahl zu den einzelnen Therapieverfahren

Abb. 6.7: Anzahl der betrachteten CEAP Stadien in den Primärstudien

Abb. 6.8: Untersuchte C-Stadien der CEAP Klassifikation

Abb. 6.9: Untersuchte Studienendpunkte in den Primärstudien

Abb.6.10: Untersuchtes Hauptstammgefäß des oberflächlichen Venensystems (in den Primärstudien)

Abb. 6.11: Studie- und Berichtsqualität in den Beobachtungsstudien

Abb. 6.12: Anzahl der Beobachtungsstudien, welche das jeweilige Item erfüllen

Abb. 6.13: Studie- und Berichtsqualität der klinischen Studien

Abb. 6.14: Anzahl der nicht-randomisierten klinischen Studien, welche das jeweilige Item erfüllen

Abb. 6.15: Anzahl der randomisierten klinischen Studien, welche das jeweilige Item erfüllen

Abb. 6.16: Industriebeteiligung bei RCTs

Abb. 6.17: Anzahl der Primärstudien, welche das jeweilige Item erfüllen

### **8.3 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 2.1: CEAP-Klassifikation der CVI nach Porter und Moneta

Tabelle 2.2: Klinische Ausprägung der Varikose nach der CEAP-Klassifikation

Tabelle 2.3: Stadien Einteilung der Stammvarikose

Tabelle 2.4: Mögliche Komplikationen der Varikose und der CVI

Tabelle 2.5: Überblick über die therapeutischen Verfahren

Tabelle 5.1: Extrahierte Daten und Informationen aus den Publikationen

Tabelle 6.1: Studiendetails zu den einzelnen Therapieverfahren

Tabelle 6.2: Interventions- und Vergleichsgruppe bei Studien mit vergleichendem Design

Tabelle 6.3: Untersuchung von patientennahen Endpunkten

Tabelle 6.4: Eingesetzte Scores und Fragebögen in den Primärstudien

Tabelle 6.5: Studien- und Berichtsqualität in den Primärstudien zu den einzelnen Therapieverfahren

Tabelle 6.6 Zusammenfassung der Bewertung der Studien- und Berichtsqualität

Tabelle 6.7: Untersuchte Therapieverfahren in den Metaanalysen

### **8.4 Untersuchte Publikationen**

In der folgenden Tabelle werden die 176 Primärstudien der Medline Datenbanksuche in chronologischer Reihenfolge mit zugeteilte Publikationsnummer, Jahr der Veröffentlichung, Titel, Journal, Band, Nummer, Seitenangabe und den Autoren aufgeführt. In der zweiten Tabelle werden bibliographische Details der untersuchten Metaanalysen gezeigt. Die dritte Tabelle führt die Details zu den Studien aus der Zeitschrift *Phlebologie* auf.

Liste aller untersuchten Primärstudien aus der Datenbanksuche in Medline (k = 176)

Nr	J	Titel	Journal	B a n d	Nr	S.	Autoren
1	2013	<i>Great saphenous vein ablation with steam injection: results of a multicentre study.</i>	Eur J Vasc	4 5	4	391-397	Milleret R, Huot L, Nicolini P, Creton D, Roux AS, Decullier E, Chapuis FR, Camelot G.
2	2013	<i>A comparative study of the efficacy of endovenous laser treatment of the incompetent great saphenous under general anesthesia with external air cooling with and without tumescent anesthesia.</i>	Dermato I Surg.	3 9	2	255-262	Hernández Osma E, Mordon SR, Marqa MF, Vokurka J, Trelles MA.
3	2013	<i>Postoperative pain and early quality of life after radiofrequency ablation and mechanochemical endovenous ablation of incompetent great saphenous veins.</i>	J Vasc Surg	5 7	2	445-450	van Eekeren RR, Boersma D, Konijn V, de Vries JP, Reijnen MM.
4	2012	<i>Catheter-directed foam sclerotherapy treatment of saphenous vein incompetence</i>	Vas	4 1	2	120-124	Asciutto, Giuseppe; Lindblad, Bengt
5	2012	<i>Can foam sclerotherapy be used to safely treat bilateral varicose veins?</i>	Phlebology	2 7	1	19–24	Bhogal, R. H.; Moffat, C. E.; Coney, P.; Nyamekye, I. K.
6	2012	<i>Results of endovenous ClosureFast treatment for varicose veins in an outpatient setting</i>	Phlebology	2 7	3	118-123	Bisang, U.; Meier, T. O.; Enzler, M.; Thalhammer, C.; Husmann, M.; Amann-Vesti, B. R.
7	2012	<i>Ultrasound-guided foam sclerotherapy for treating incompetent great saphenous veins--results of 5 years of analysis and morphologic evolution study</i>	Dermato I Surg	3 8	6	851-857	Chen, Chien-Hsun; Chiu, Cheng-Sheng; Yang, Chih-Hsun
8	2012	<i>Is endovenous laser ablation possible while taking warfarin?</i>	Phlebology	2 7	5	231-234	Delaney, C. L.; Russell, D. A.; Iannos, J.; Spark, J. I.
9	2012	<i>An investigation of coagulation cascade activation and induction of fibrinolysis using foam sclerotherapy of reticular veins</i>	Dermato I Surg	3 8	3	367-372	Fabi, Sabrina Guillen; Peterson, Jennifer D.; Goldman, Mitchel P.; Guiha, Isabella
10	2012	<i>Long-term results of a randomized controlled trial on ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with saphenofemoral ligation vs standard surgery for varicose veins</i>	J Vasc Surg	5 5	2	451-457	Kalodiki, Evi; Lattimer, Christopher R.; Azzam, Mustapha; Shawish, Emad; Bountouroglou, Dimitris; Geroulakos, George
11	2012	<i>Cost and effectiveness of laser with phlebectomies compared with foam sclerotherapy in superficial venous insufficiency. Early results of a randomised controlled trial</i>	Eur J Vasc	4 3	5	594-600	Lattimer, C. R.; Azzam, M.; Kalodiki, E.; Shawish, E.; Trueman, P.; Geroulakos, G.
12	2012	<i>Validation of a new duplex derived haemodynamic effectiveness score, the saphenous treatment score, in quantifying varicose vein treatments</i>	Eur J Vasc	4 3	3	348-354	Lattimer, C. R.; Kalodiki, E.; Azzam, M.; Geroulakos, G.
13	2012	<i>Vein mapping prior to endovenous catheter ablation of the great saphenous vein predicts risk of endovenous heat-induced thrombosis</i>	Vasc Endovas cular Surg	4 6	5	378-383	Lin, Judith C.; Peterson, Edward L.; Rivera, Melinda L.; Smith, Jennifer J.; Weaver, Mitchell R.

14	2012	<i>Results of radiofrequency ablation of the small saphenous vein in the supine position</i>	Vasc Endovascular Surg	4 6	1	40–44	Monahan, Thomas S.; Belek, Kyle; Sarkar, Rajabrata
14	2012	<i>An investigation of side-effects and efficacy of foam-based sclerotherapy with carbon dioxide or room air in the treatment of reticular leg veins: a pilot study</i>	Phlebology	2 7	2	73–76	Peterson, J. D.; Goldman, M. P.
16	2012	<i>Performance of endovenous foam sclerotherapy in the USA</i>	Phlebology	2 7	2	59–66	Rathbun, S.; Norris, A.; Morrison, N.; Gibson, K.; Hohenwarter, E.; Lohr, J.; Raymond-Martimbeau, P.; Worthington-Kirsch, R.; Stoner, J.
17	2012	<i>Randomized clinical trial of ultrasound-guided foam sclerotherapy versus surgery for the incompetent great saphenous vein</i>	Br J Surg	9 9	8	1062–1070	Shadid, N.; Ceulen, R.; Nelemans, P.; Dirksen, C.; Veraart, J.; Schurink, G. W.; van Neer, P.; vd Kley, J.; Haan, E. de; Sommer, A.
18	2012	<i>Medium-term results of ultrasonography-guided, catheter-assisted foam sclerotherapy of the long saphenous vein for treatment of varicose veins</i>	Singapore Med J	5 3	2	91–94	Tan, V. K. M.; Abidin, S. Z.; Tan, S. G.
19	2012	<i>Changes in calf muscle deoxygenation after foam sclerotherapy in patients with superficial venous insufficiency.</i>	J Vasc Surg.	5 6	6	1649–1655	Yamaki T, Konoeda H, Fujisawa D, Ogino K, Osada A, Hamahata A, Nozaki M, Sakurai H.
20	2012	<i>Prospective randomised comparative study of visual foam sclerotherapy alone or in combination with ultrasound-guided foam sclerotherapy for treatment of superficial venous insufficiency: preliminary report</i>	Eur J Vasc Endovascular Surg	4 3	3	343–347	Yamaki, T.; Hamahata, A.; Soejima, K.; Kono, T.; Nozaki, M.; Sakurai, H.
21	2012	<i>Short-term outcome analysis of radiofrequency ablation using ClosurePlus vs ClosureFast catheters in the treatment of incompetent great saphenous vein</i>	J Vasc Surg	5 5	4	1048–1051	Zuniga, Joseph Michael R.; Hingorani, Anil; Ascher, Enrico; Shiferson, Alexander; Jung, Daniel; Jimenez, Robert; Marks, Natalie; McIntyre, Thomas
22	2011	<i>Air versus physiological gas for ultrasound guided foam sclerotherapy treatment of varicose veins</i>	Eur J Vasc Endovascular Surg	4 2	1	115–119	Beckitt, T.; Elstone, A.; Ashley, S.
23	2011	<i>Retrospective comparison of clinical outcomes between endovenous laser and saphenous vein-sparing surgery for treatment of varicose veins</i>	World J Surg	3 5	7	1679–1686	Chan, Chih-Yang; Chen, Tzu-Chun; Hsieh, Yung-Kun; Huang, Jih-Hsin
24	2011	<i>Does puncture site affect the rate of nerve injuries following endovenous laser ablation of the small saphenous veins?</i>	Eur J Vasc Endovascular Surg	4 1	3	400–405	Doganci, S.; Yildirim, V.; Demirkilic, U.
25	2011	<i>Economic and outcomes-based analysis of the care of symptomatic varicose veins</i>	J Surg Res	1 6 8	1	5–8	Eidson, J. Leigh 3rd; Atkins, Marvin D.; Bohannon, W. Todd; Marrocco, Christopher J.; Buckley, Clifford J.; Bush, Ruth L.
26	2011	<i>Endovenous laser ablation with 980-nm diode laser: early and midterm results</i>	Photomed Laser Surg	2 9	10	691–697	Ergenoglu, Mehmet Umit; Sayin, Mehmet Murat; Kucukaksu, Deniz Suha
27	2011	<i>Outcomes of ultrasound-guided foam sclerotherapy for varicose veins of the lower extremities: a single center experience</i>	Dermatol Surg	3 7	6	804–809	Hamahata, Atsumori; Yamaki, Takashi; Sakurai, Hiroyuki
28	2011	<i>In vivo biological effects of foam sclerotherapy</i>	Eur J Vasc	4 2	2	238–245	Hamel-Desnos, C. M.; Desnos, P. R.; Ferre, B.; Le Querrec, A.

			Endovas c Surg				
29	2011	<i>Great saphenous vein radiofrequency ablation versus standard stripping in the management of primary varicose veins-a randomized clinical trial</i>	Angiolog y	6 2	1	49– 54	Helmy ElKaffas, Khaled; ElKashef, Omar; ElBaz, Walied
30	2011	<i>An alternative treatment for varicose veins: ligation plus foam sclerotherapy</i>	Dermato l Surg	3 7	4	470- 479	Islamoglu, Fatih
31	2011	<i>Endovenous laser ablation and foam sclerotherapy for varicose veins: does the presence of perforating vein insufficiency affect the treatment outcome?</i>	Acta Radiol	5 2	3	278- 284	Koroglu, Mert; Eris, Huseyin Naim; Aktas, Aykut Recep; Kayan, Mustafa; Yesildag, Ahmet; Cetin, Meltem; Parlak, Cem; Gurses, Cemil; Akhan, Okan
32	2011	<i>Bipolar radiofrequency induced thermotherapy and 1064 nm Nd:Yag laser in endovenous occlusion of insufficient veins: short term follow up results</i>	Vasa	4 0	3	235- 240	Krnic, A.; Sucic, Z.
33	2011	<i>Technical feasibility and early results of radiologically guided foam sclerotherapy for treatment of varicose veins</i>	Dermato l Surg	3 7	7	992- 998	Li, Long; Hong, Xuan-Yang; Zeng, Xin-Qiao; Luo, Pei-Lin; Yi, Qiong
34	2011	<i>Recurrent varicose veins of the lower limbs after surgery. Role of surgical technique (stripping vs. CHIVA) and surgeon's experience</i>	G Chir	3 2	11 - 12	460- 463	Milone, M.; Salvatore, G.; Maietta, P.; Sosa Fernandez, L. M.; Milone, F.
35	2011	<i>A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins</i>	Ann Surg	2 5 4	6	876- 881	Nordon, Ian M.; Hinchliffe, Robert J.; Brar, Ranjeet; Moxey, Paul; Black, Steve A.; Thompson, Matt M.; Loftus, Ian M.
36	2011	<i>Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre--follow-up after six months</i>	Phlebolo gy	2 6	1	35– 39	Pannier, F.; Rabe, E.; Rits, J.; Kadiss, A.; Maurins, U.
37	2011	<i>Early results of endovenous ablation with a 980-nm diode laser for an incompetent vein of Giacomini</i>	Korean J Radiol	1 2	4	481- 486	Park, Sang Woo; Am Lee, Song; Hwang, Jae Joon; Yun, Ik Jin; Kim, Jun Seok; Chang, Seong- Hwan; Chee, Hyun Keun; Chang, Il Soo
38	2011	<i>Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities</i>	J Vasc Surg	5 4	1	146- 152	Proebstle, Thomas M.; Alm, Jens; Gockeritz, Oliver; Wenzel, Christian; Noppeney, Thomas; Lebard, Christian; Pichot, Olivier; Sessa, Carmine; Creton, Denis
39	2011	<i>Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins</i>	Br J Surg	9 8	8	1079 – 1087	Rasmussen, L. H.; Lawaetz, M.; Bjoern, L.; Vennits, B.; Blemings, A.; Eklof, B.
40	2011	<i>Pain perception during and after VNUS ClosureFAST procedure</i>	Phlebolo gy	2 6	5	209- 212	Roos, M. T.; van der Borger Burg, B. L. S.; Wever, J. J.
41	2011	<i>Effect of anticoagulation on endothermal ablation of the great saphenous vein</i>	J Vasc Surg	5 3	1	147- 149	Sharifi, Mohsen; Mehdi-pour, Mahshid; Bay, Curt; Emrani, Farnaz; Sharifi, Jalaladdin
42	2011	<i>Superficial vein ablation for the treatment of primary chronic venous ulcers</i>	Phlebolo gy	2 6	7	301- 306	Sufian, S.; Lakhanpal, S.; Marquez, J.
43	2011	<i>Radiofrequency induced thermotherapy (RFITT) of varicose veins compared to endovenous laser treatment (EVL): a non-randomized prospective study concentrating on occlusion rates, side-effects and clinical outcome</i>	Eur J Dermato l	2 1	6	945- 951	Tesmann, Jens P.; Thierbach, Helmut; Dietrich, Andrea; Grimme, Heiko; Vogt, Thomas; Rass, Knuth

44	2011	<i>Proof-of-principle study of steam ablation as novel thermal therapy for saphenous varicose veins</i>	J Vasc Surg	5 3	1	181-186	van den Bos, Renate R.; Milleret, Rene; Neumann, Martino; Nijsten, Tamar
45	2010	<i>Ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein with 1% vs. 3% polidocanol foam: a multicentre double-blind randomised trial with 3-year follow-up</i>	Eur J Vasc Endovas c Surg	3 9	6	779-786	Blaise, S.; Bosson, J. L.; Diamand, J. M.
46	2010	<i>Percutaneous treatment of varicose veins with bipolar radiofrequency ablation</i>	Eur J Radiol	7 5	1	43–47	Boon, R.; Akkersdijk, G. J. M.; Nio, D.
47	2010	<i>Ultrasound-guided foam sclerotherapy is a safe and clinically effective treatment for superficial venous reflux</i>	J Vasc Surg	5 2	4	939-945	Bradbury, Andrew W.; Bate, Gareth; Pang, Karl; Darvall, Katy A.; Adam, Donald J.
48	2010	<i>Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up</i>	J Vasc Surg	5 2	5	1234–1241	Christenson, Jan T.; Gueddi, Salah; Gemayel, Gino; Bounameaux, Henri
49	2010	<i>Duplex ultrasound outcomes following ultrasound-guided foam sclerotherapy of symptomatic primary great saphenous varicose veins</i>	Eur J Vasc	4 0	4	534-539	Darvall, K. A. L.; Bate, G. R.; Adam, D. J.; Silverman, S. H.; Bradbury, A. W.
50	2010	<i>Photoplethysmographic venous refilling times following ultrasound guided foam sclerotherapy for symptomatic superficial venous reflux: relationship with clinical outcomes</i>	Eur J Vasc	4 0	2	267-272	Darvall, K. A. L.; Sam, R. C.; Bate, G. R.; Adam, D. J.; Silverman, S. H.; Bradbury, A. W.
51	2010	<i>Changes in health-related quality of life after ultrasound-guided foam sclerotherapy for great and small saphenous varicose veins</i>	J Vasc Surg	5 1	4	913-920	Darvall, Katy A. L.; Sam, Rachel C.; Bate, Gareth R.; Silverman, Stanley H.; Adam, Donald J.; Bradbury, Andrew W.
52	2010	<i>Endovenous laser ablation (980 nm) of the small saphenous vein in a series of 147 limbs with a 3-year follow-up</i>	Eur J Vasc	3 9	1	99–103	Desmyttere, J.; Grard, C.; Stalnikiwicz, G.; Wassmer, B.; Mordon, S.
53	2010	<i>Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial</i>	Eur J Vasc	4 0	2	254-259	Doganci, S.; Demirkilic, U.
54	2010	<i>Fate of vena saphena magna stump after endovenous laser ablation with 980-nm diode laser: 12-month follow-up</i>	Photomed Laser Surg	2 8	5	659-662	Ergenoglu, Mehmet U.; Sayin, Murat; Kucukaksu, Suha
55	2010	<i>A randomized, controlled trial of endovenous thermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein</i>	J Vasc Surg	5 2	3	645-650	Gale, Steven S.; Lee, Jennifer N.; Walsh, M. Eileen; Wojnarowski, Dennis L.; Comerota, Anthony J.
56	2010	<i>Cost-effectiveness of traditional and endovenous treatments for varicose veins</i>	Br J Surg	9 7	12	1815–1823	Gohel, M. S.; Epstein, D. M.; Davies, A. H.
57	2010	<i>Laser and radiofrequency ablation study (LARA study): a randomised study comparing radiofrequency ablation and endovenous laser ablation (810 nm)</i>	Eur J Vasc	4 0	2	246-253	Goode, S. D.; Chowdhury, A.; Crockett, M.; Beech, A.; Simpson, R.; Richards, T.; Braithwaite, B. D.
58	2010	<i>The French polidocanol study on long-term side effects: a survey covering 3,357 patient years</i>	Dermatol Surg	3 6		993-1003	Guex, Jean Jerome; Schliephake, Dorothee E.; Otto, Joachim; Mako, Serge; Allaert, Francois Andre
59	2010	<i>Foam sclerotherapy of the saphenous veins: randomised controlled trial with or without compression</i>	Eur J Vasc Surgery)	3 9	4	500-507	Hamel-Desnos, C. M.; Guias, B. J.; Desnos, P. R.; Mesgard, A.
60	2010	<i>Endovenous laser ablation of the small saphenous vein sparing the saphenopopliteal junction</i>	Cardiovasc Intervent Radiol	3 3	4	766-771	Janne d'Othee, Bertrand; Walker, T. Gregory; Kalva, Sanjeeva P.; Ganguli, Suvranu; Davison, Brian

61	2010	<i>A prospective randomized study of 980 nm diode laser-assisted venous ulcer healing on 34 patients</i>	Wound Repair Regen	1 8	6	580-585	Leclere, Franck Marie; Puechguiral, Isabelle Renaud; Rotteleur, Guy; Thomas, Pierre; Mordon, Serge R.
62	2010	<i>Endovenous ablation for the treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcerations</i>	World J Surg	3 4	10	2299–2304	Marrocco, Christopher J.; Atkins, Marvin D.; Bohannon, W. Todd; Warren, Thomas R.; Buckley, Clifford J.; Bush, Ruth L.
63	2010	<i>Deep vein thrombosis (DVT) after venous thermoablation techniques: rates of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT) and classical DVT after radiofrequency and endovenous laser ablation in a single centre</i>	Eur J Vasc	4 0	4	521-527	Marsh, P.; Price, B. A.; Holdstock, J.; Harrison, C.; Whiteley, M. S.
64	2010	<i>One-year outcomes of radiofrequency ablation of incompetent perforator veins using the radiofrequency stylet device</i>	Phlebology	2 5	2	79–84	Marsh, P.; Price, B. A.; Holdstock, J. M.; Whiteley, M. S.
65	2010	<i>Effectiveness of foam sclerotherapy for the treatment of varicose veins</i>	Vasc Med	1 5	1	27–32	Nael, Raha; Rathbun, Suman
66	2010	<i>Randomised clinical trial of foam sclerotherapy for patients with a venous leg ulcer</i>	Eur J Vasc Surgery)	3 9	4	495-499	O'Hare, J. L.; Earnshaw, J. J.
67	2010	<i>Randomized clinical trial of different bandage regimens after foam sclerotherapy for varicose veins, Investigator blind</i>	Br J Surg	9 7	5	650-656	O'Hare, J. L.; Stephens, J.; Parkin, D.; Earnshaw, J. J.
68	2010	<i>Foam sclerotherapy for reticular veins and nontruncal varicose veins of the legs: a retrospective review of outcomes and adverse effects</i>	Dermato I Surg	3 6		1026–1033	Palm, Melanie D.; Guiha, Isabella C.; Goldman, Mitchel P.
69	2010	<i>Healing and recurrence rates following ultrasound-guided foam sclerotherapy of superficial venous reflux in patients with chronic venous ulceration</i>	Eur J Vasc	4 0	6	790-795	Pang, K. H.; Bate, G. R.; Darvall, K. A. L.; Adam, D. J.; Bradbury, A. W.
70	2010	<i>Varicose vein surgery: stripping versus the CHIVA method: a randomized controlled trial</i>	Ann Surg	2 5 1	4	624-631	Pares, Josep Oriol; Juan, Jordi; Tellez, Rafael; Mata, Antoni; Moreno, Coloma; Quer, Francesc Xavier; Suarez, David; Codony, Isabel; Roca, Josep
71	2010	<i>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</i>	Eur J Vasc	4 0	5	649-656	Pronk, P.; Gauw, S. A.; Mooij, M. C.; Gaastra, M. T. W.; Lawson, J. A.; van Goethem, A. R.; van Vlijmen-van Keulen, C. J.
72	2010	<i>Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser</i>	J Vasc Surg	5 1	6	1474–1478	Schwarz, Thomas; Hodenberg, Eva von; Furtwangler, Christian; Rastan, Aljoscha; Zeller, Thomas; Neumann, Franz-Josef
73	2010	<i>Randomized clinical trial of VNUS ClosureFAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins</i>	Br J Surg	9 7	6	810-818	Shepherd, A. C.; Gohel, M. S.; Brown, L. C.; Metcalfe, M. J.; Hamish, M.; Davies, A. H.
74	2010	<i>The treatment of varicose veins: an investigation of patient preferences and expectations</i>	Phlebology	2 5	2	54–65	Shepherd, A. C.; Gohel, M. S.; Lim, C. S.; Hamish, M.; Davies, A. H.
75	2010	<i>Pain following 980-nm endovenous laser ablation and segmental radiofrequency ablation for varicose veins: a prospective observational study</i>	Vasc Endovascular Surg	4 4	3	212-216	Shepherd, Amanda C.; Gohel, Manj S.; Lim, Chung S.; Hamish, Maher; Davies, Alun H.
76	2010	<i>Radiofrequency ablation vs conventional surgery for varicose veins - a comparison of treatment costs in a randomised trial</i>	Eur J Vasc	3 9	1	104-111	Subramonia, S.; Lees, T.
77	2010	<i>Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional</i>	Br J Surg	9 7	3	328-336	Subramonia, S.; Lees, T.



		<i>high ligation and stripping for great saphenous varicose veins</i>					
78	2010	<i>Ultrasound guided foam sclerotherapy: factors associated with outcomes and complications</i>	Eur J Vasc	4 0	3	389- 392	Thomasset, S. C.; Butt, Z.; Liptrot, S.; Fairbrother, B. J.; Makhdoomi, K. R.
79	2010	<i>Sclerotherapy: a study comparing polidocanol in foam and liquid form</i>	Phlebology	2 5	1	44- 49	Uncu, H.
80	2010	<i>High prevalence of right-to-left shunt in patients with symptomatic great saphenous incompetence and varicose veins</i>	J Vasc Surg	5 1	1	104- 107	Wright, David D.; Gibson, Kathleen D.; Barclay, Jean; Razumovsky, Alexander; Rush, Janet; McCollum, Charles N.
81	2009	<i>Saphenous laser ablation at 1470 nm targets the vein wall, not blood</i>	Vasc Endovascular Surg	4 3	5	467- 472	Almeida, Jose; Mackay, Edward; Javier, Julian; Mauriello, John; Raines, Jeffrey
82	2009	<i>Five-year results of incompetent perforator vein closure using TRans-Luminal Occlusion of Perforator</i>	Phlebology	2 4	2	74- 78	Bacon, J. L.; Dinneen, A. J.; Marsh, P.; Holdstock, J. M.; Price, B. A.; Whiteley, M. S.
83	2009	<i>Changes in venous function after foam sclerotherapy of varicose veins</i>	Phlebology	2 4	4	145- 150	Brunken, A.; Rabe, E.; Pannier, F.
84	2009	<i>Effect of saphenous vein diameter on closure rate with ClosureFAST radiofrequency catheter</i>	Vasc Endovascular Surg	4 3	6	567- 570	Calcagno, David; Rossi, John A.; Ha, Chi
85	2009	<i>Prospective five-year study of ultrasound-guided foam sclerotherapy in the treatment of great saphenous vein reflux</i>	Phlebology	2 4	4	183- 188	Chapman-Smith, P.; Browne, A.
86	2009	<i>Recovery after ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with conventional surgery for varicose veins</i>	Br J Surg	9 6	11	1262 – 1267	Darvall, K. A. L.; Bate, G. R.; Adam, D. J.; Bradbury, A. W.
87	2009	<i>Ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of chronic venous ulceration: a preliminary study</i>	Eur J Vasc	3 8	6	764- 769	Darvall, K. A. L.; Bate, G. R.; Adam, D. J.; Silverman, S. H.; Bradbury, A. W.
88	2009	<i>Patients' expectations before and satisfaction after ultrasound guided foam sclerotherapy for varicose veins</i>	Eur J Vasc	3 8	5	642- 647	Darvall, K. A. L.; Bate, G. R.; Sam, R. C.; Adam, D. J.; Silverman, S. H.; Bradbury, A. W.
89	2009	<i>Medium-term results of ultrasound-guided foam sclerotherapy for small saphenous varicose veins</i>	Br J Surg	9 6	11	1268 – 1273	Darvall, K. A. L.; Bate, G. R.; Silverman, S. H.; Adam, D. J.; Bradbury, A. W.
90	2009	<i>Management of varicose veins: a survey of current practice by members of the Vascular Society of Great Britain and Ireland</i>	Ann R Coll Surg Engl	9 1	1	77- 80	Edwards, A. G.; Baynham, S.; Lees, T.; Mitchell, D. C.
91	2009	<i>Results of surgical treatment compared with ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with varicose veins: a prospective randomised study</i>	Eur J Vasc	3 8	6	758- 763	Figueiredo, M.; Araujo, S.; Barros, N. [JR]; Miranda, F. [JR]
92	2009	<i>Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1,025 patients</i>	Phlebology	2 4	3	131- 138	Gillet, J-L; Guedes, J. M.; Guex, J-J; Hamel-Desnos, C.; Schadeck, M.; Lauseker, M.; Allaert, F. A.
93	2009	<i>Suitability of varicose veins for endovenous treatments</i>	Cardiovasc Interv Radiol	3 2	5	988- 991	Goode, S. D.; Kuhan, G.; Altaf, N.; Simpson, R.; Beech, A.; Richards, T.; MacSweeney, S. T.; Braithwaite, B. D.
94	2009	<i>Endovenous laser treatment of the small saphenous vein</i>	J Vasc Surg	4 9	4	973- 979	Kontothanassis, Dimitrios; Di Mitri, Roberto; Ferrari Ruffino, Salvatore; Zambrini, Eleonora; Camporese, Giuseppe; Gerard, Jean Luc; Labropoulos, Nicos

95	2009	<i>980-nm laser therapy versus varicose vein surgery in racially diverse Penang, Malaysia</i>	ANZ J Surg	7 9	5	352-357	Lakhwani, Murli N.; Dadlani, Navin I.; Wong, Yong C.
96	2009	<i>Foam sclerotherapy: cardiac and cerebral monitoring</i>	Phlebology	2 4	6	252-259	Morrison, N.; Neuhardt, D. L.
97	2009	<i>First results with a new 1470-nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins</i>	Phlebology	2 4	1	26-30	Pannier, F.; Rabe, E.; Maurins, U.
98	2009	<i>Fluoroscopy-guided endovenous foam sclerotherapy using a microcatheter in varicose tributaries followed by endovenous laser treatment of incompetent saphenous veins: technical feasibility and early results</i>	Dermatol Surg	3 5	5	804-812	Park, Sang Woo; Yun, Ik Jin; Hwang, Jae Joon; Am Lee, Song; Kim, Jun Seok; Chang, Seong-Hwan; Chee, Hyun Keun; Kim, Ho Chul; Sun, Kyung; Park, Sang Joon
99	2009	<i>Endovenous thermal ablation of superficial venous insufficiency of the lower extremity: single-center experience with 3000 limbs treated in a 7-year period</i>	J Endovasc Ther	1 6	4	500-505	Ravi, Rajagopalan; Trayler, Edwina A.; Barrett, Deborah A.; Diethrich, Edward B.
100	2009	<i>Transient adverse events positively associated with patent foramen ovale after ultrasound-guided foam sclerotherapy</i>	Phlebology	2 4	3	114-119	Raymond-Martimbeau, Pauline
101	2009	<i>Technique and early results of ultrasound-guided foam sclerotherapy of the long saphenous vein for treatment of varicose veins</i>	Singapore Med J	5 0	3	284-287	Tan, V. K. M.; Tan, S. G.
102	2009	<i>Treatment of incompetent perforating veins using the radiofrequency ablation stylet: a pilot study</i>	Phlebology	2 4	5	208-212	van den Bos, R. R.; Wentel, T.; Neumann, M. H. A.; Nijsten, T.
103	2009	<i>Multiple small-dose injections can reduce the passage of sclerosant foam into deep veins during foam sclerotherapy for varicose veins</i>	Eur J Vasc	3 7	3	343-348	Yamaki, T.; Nozaki, M.; Sakurai, H.; Takeuchi, M.; Soejima, K.; Kono, T.
104	2009	<i>Endovenous laser ablation (EVLA) in patients with varicose great saphenous vein (GSV) and incompetent saphenofemoral junction (SFJ): an ambulatory single center experience</i>	Vasc Endovascular Surg	4 3	2	178-184	Zafarghandi, Mohammad Reza; Akhlaghpour, Shahram; Mohammadi, Halimeh; Abbasi, Ali
105	2008	<i>Reverse foam sclerotherapy of the great saphenous vein with sapheno-femoral ligation compared to standard and invagination stripping: a prospective clinical series</i>	Eur J Vasc	3 6	4	485-490	Abela, R.; Liamis, A.; Prionidis, I.; Mathai, J.; Gorton, L.; Browne, T.; Panayiotopoulos, Y.
106	2008	<i>High ligation of the saphenofemoral junction in endovenous obliteration of varicose veins</i>	Vasc Endovascular Surg	4 2	3	235-238	Boros, Michael J.; O'Brien, Sean P.; McLaren, James T.; Collins, John T.
107	2008	<i>Duplex ultrasound and efficacy criteria in foam sclerotherapy from the 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany</i>	Vasa	3 7	1	90-95	Breu, F. X.; Guggenbichler, S.; Wollmann, J. C.
108	2008	<i>Varicose vein stripping vs haemodynamic correction (CHIVA): a long term randomised trial</i>	Eur J Vasc	3 5	2	230-237	Carandina, S.; Mari, C.; Palma, M. de; Marcellino, M. G.; Cisno, C.; Legnaro, A.; Liboni, A.; Zamboni, P.
109	2008	<i>Endovenous laser and echo-guided foam ablation in great saphenous vein reflux: one-year follow-up results</i>	J Vasc Surg	4 8	4	940-946	Gonzalez-Zeh, Rodrigo; Armisen, Ricardo; Barahona, Sergio
110	2008	<i>Assessment of techniques to reduce sclerosant foam migration during ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein</i>	J Vasc Surg	4 8	4	934-939	Hill, Douglas; Hamilton, Rhonda; Fung, Tak

111	2008	<i>New office-based vascular interventions</i>	Perspect Vasc Surg Endovasc Ther	2 0	4	340-345	Marks, Natalie; Hingorani, Anil; Ascher, Enrico
112	2008	<i>Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation</i>	J Vasc Surg	4 7	4	830-836	Morrison, Nick; Neuhardt, Diana L.; Rogers, Charles R.; McEown, James; Morrison, Terri; Johnson, Elaine; Salles-Cunha, Sergio X.
113	2008	<i>Mid term results of ultrasound guided foam sclerotherapy for complicated and uncomplicated varicose veins</i>	Eur J Vasc	3 6	1	109-113	O'Hare, J. L.; Parkin, D.; Vandebroek, C. P.; Earnshaw, J. J.
114	2008	<i>Mid-term results following endovenous laser ablation (EVLA) of saphenous veins with a 980 nm diode laser</i>	Int Angiol	2 7	6	475-481	Pannier, F.; Rabe, E.
115	2008	<i>Endovenous laser ablation of the incompetent small saphenous vein with a 980-nm diode laser: our experience with 3 years follow-up</i>	Eur J Vasc	3 6	6	738-742	Park, S. W.; Hwang, J. J.; Yun, I. J.; Lee, S. A.; Kim, J. S.; Chang, S. H.; Chee, H. K.; Hong, S. J.; Cha, I. H.; Kim, H. C.
116	2008	<i>Endovenous laser treatment of the small saphenous vein with a 980-nm diode laser: early results</i>	Dermato I Surg	3 4	4	517-24	Park, Seung Joon; Yim, Su Bin; Cha, Dae Won; Kim, Sung Chul; Lee, Seung Hoon
117	2008	<i>Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience</i>	J Vasc Surg	4 7	1	151-156	Proebstle, Thomas Michael; Vago, Bernadette; Alm, Jens; Gockeritz, Oliver; Lebard, Christian; Pichot, Olivier
118	2008	<i>Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardised polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial.</i>	Eur J Vasc	3 5	2	238-245	Rabe, E.; Otto, J.; Schliephake, D.; Pannier, F.
119	2008	<i>www.Accurate information for varicose vein patients.com?</i>	Ann R Coll Surg Engl	9 0	7	554-556	Scurr, James R. H.; Hufton, Alison; Jeffrey, Victoria; Vallabhaneni, S. Rao
120	2008	<i>Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: how much energy do we need to prevent recanalizations?</i>	Vasc Endovascular Surg	4 2	2	141-149	Vuylsteke, Marc; Liekens, Koen; Moons, Peter; Mordon, Serge
121	2008	<i>Treatment of varicose veins: the present and the future--a questionnaire survey</i>	Ann R Coll Surg Engl	9 0	7	561-564	Winterborn, R. J.; Corbett, C. R.
122	2007	<i>Balloon control of the saphenofemoral junction during foam sclerotherapy: proposed innovation</i>	J Vasc Surg	4 6	1	145-147	Bidwai, Anamay; Beresford, Timothy; Dialynas, Michael; Prionidis, John; Panayiotopoulos, Yiannis; Browne, Tom F.
123	2007	<i>Catheter-assisted vein sclerotherapy: a new approach for sclerotherapy of the greater saphenous vein with a double-lumen balloon catheter</i>	Dermato I Surg	3 3	4	469-475	Brodersen, Jens P.; Geismar, Ulrike
124	2007	<i>Endovenous 980-nm laser treatment of saphenous veins in a series of 500 patients</i>	J Vasc Surg	4 6	6	1242-1247	Desmyttere, Jacques; Grard, Christophe; Wassmer, Benjamin; Mordon, Serge
125	2007	<i>Endovenous laser treatment of the small corrected saphenous vein: efficacy and complications</i>	J Vasc Surg	4 5	4	795-801	Gibson, Kathleen D.; Ferris, Brian L.; Polissar, Nayak; Neradilek, Blazej; Pepper, Daniel
126	2007	<i>Comparison of 1% and 3% polidocanol foam in ultrasound guided sclerotherapy of the great saphenous vein: a randomised, double-blind trial with 2 year-follow-up. "The 3/1 Study"</i>	Eur J Vasc	3 4	6	723-9	Hamel-Desnos, C.; Ouvry, P.; Benigni, J-P; Boitelle, G.; Schadeck, M.; Desnos, P.; Allaert, F-A

127	2007	<i>Rapid healing of chronic venous ulcers following ultrasound-guided foam sclerotherapy</i>	Phlebology	2 2	1	34-9	Hertzman, P. A.; Owens, R.
128	2007	<i>Catheter-directed foam sclerotherapy of axial saphenous reflux: early results</i>	Phlebology	2 2	5	219-222	Kolbel, T.; Hinchliffe, R. J.; Lindblad, B.
129	2007	<i>Outcome of ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance</i>	Eur J Vasc	3 3	1	116-121	Myers, K. A.; Jolley, D.; Clough, A.; Kirwan, J.
130	2007	<i>The use of foam sclerotherapy for varicose veins: a survey of the members of the Vascular Society of Great Britain and Ireland</i>	Eur J Vasc	3 4	2	232-235	O'Hare, J. L.; Earnshaw, J. J.
131	2007	<i>Immediate pathologic effects on the vein wall of foam sclerotherapy</i>	Dermatol Surg	3 3	10	1250-1254	Orsini, Camillo; Brotto, Maurizio
132	2007	<i>Endovenous laser ablation of varicose veins after direct percutaneous puncture: early results</i>	Dermatol Surg	3 3	10	1243-1249	Park, Sang Woo; Yun, Ik Jin; Hwang, Jae Joon; Am Lee, Song; Kim, Jun Seok; Chang, Seong-Hwan; Chee, Hyun Keun; Hong, Suk Joo
133	2007	<i>Abbreviated method of determining vein volume in balloon-controlled vein ablation</i>	Phlebology	2 2	1	40-44	Raines, J. K.; Garcia de Quevedo, W.; Jahrmarkt, S.; Mackay, E.; Morrison, N.; Almeida, J. I.
134	2007	<i>Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results</i>	J Vasc Surg	4 6	2	308-315	Rasmussen, Lars H.; Bjoern, Lars; Lawaetz, Martin; Blemings, Allan; Lawaetz, Birgit; Eklof, Bo
135	2007	<i>Single-center experience with foam sclerotherapy without ultrasound guidance for treatment of varicose veins</i>	Dermatol Surg	3 3	11	1334-9	Uurto, Ilkka; Hannukainen, Jorma; Aarnio, Pertti
136	2007	<i>The utility of the Venous Clinical Severity Score in 682 limbs treated by radiofrequency saphenous vein ablation</i>	J Vasc Surg	4 5	5	1008-1014	Vasquez, Michael A.; Wang, Jiping; Mahathanaruk, Marchyan; Buczkowski, Glenn; Sprehe, Esther; Dosluoglu, Hasan H.
137	2007	<i>Endovenous laser treatment for varicose veins in patients with active ulcers: measurement of intravenous and perivenous temperatures during the procedure</i>	Dermatol Surg	3 3	10	1234-42	Viarengo, Luiz Marcelo Aiello; Poterio-Filho, Joao; Poterio, Gloria Maria Braga; Menezes, Fabio Husemann; Meirelles, Guilherme Vieira
138	2006	<i>Ultrasound-guided foam sclerotherapy combined with sapheno-femoral ligation compared to surgical treatment of varicose veins: early results of a randomised controlled trial</i>	Eur J Vasc	3 1	1	93-100	Bountouroglou, D. G.; Azzam, M.; Kakkos, S. K.; Pathmarajah, M.; Young, P.; Geroulakos, G.
139	2006	<i>Ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of varicose veins</i>	Br J Surg	9 3	8	969-974	Darke, S. G.; Baker, S. J. A.
140	2006	<i>Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation</i>	J Vasc Surg	4 3	1	88-93	Kabnick, Lowell S.
141	2006	<i>Lower energy endovenous laser ablation of the great saphenous vein with 980 nm diode laser in continuous mode</i>	Cardiovasc Intervent Radiol	2 9	1	64-69	Kim, Hyun S.; Nwankwo, Ikechi J.; Hong, Kelvin; McElgunn, Patrick S. J.
142	2006	<i>Neovascularization after great saphenous vein ablation</i>	Eur J Vasc Surgery)	3 1	2	219-222	Labropoulos, N.; Bhatti, A.; Leon, L.; Borge, M.; Rodriguez, H.; Kalman, P.
143	2006	<i>The endovenous laser therapy of varicose veins--substantial innovation or expensive playing?</i>	Zentralbl Chir	1 3 1	1	45-50	Lahl, W.; Hofmann, B.; Jelonek, M.; Nagel, T.
144	2006	<i>Endovenous saphenous ablation corrects the hemodynamic abnormality in</i>	Vasc Endovas	4 0	2	125-130	Marston, William A.; Owens, Lewis V.; Davies, Steven;

		<i>patients with CEAP clinical class 3-6 CVI due to superficial reflux</i>	cular Surg				Mendes, Robert R.; Farber, Mark A.; Keagy, Blair A.
145	2006	<i>Endovenous ablation of incompetent saphenous veins: a large single-center experience</i>	J Endovasc Ther	1 3	2	244-248	Ravi, Rajagopalan; Rodriguez-Lopez, Julio A.; Trayler, Edwina A.; Barrett, Deborah A.; Ramaiah, Venkatesh; Diethrich, Edward B.
146	2006	<i>Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy</i>	Eur J Vasc	3 2	5	577-583	Smith, P. Coleridge
147	2006	<i>Endovenous ablation of the great saphenous vein may avert phlebectomy for branch varicose veins</i>	J Vasc Surg	4 4	3	601-605	Welch, Harold J.
148	2005	<i>Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVeS): two-year follow-up</i>	Eur J Vasc	2 9	1	67-73	Lurie, F.; Creton, D.; Eklof, B.; Kabnick, L. S.; Kistner, R. L.; Pichot, O.; Sessa, C.; Schuller-Petrovic, S.
149	2005	<i>Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency</i>	J Vasc Surg	4 2	3	502-9	Merchant, Robert F.; Pichot, Olivier
150	2005	<i>Four-year follow-up on endovascular radiofrequency obliteration of great saphenous reflux</i>	Dermatol Surg	3 1	2	129-134	Merchant, Robert F.; Pichot, Olivier; Myers, Kenneth A.
151	2005	<i>Can phlebectomy be deferred in the treatment of varicose veins?</i>	J Vasc Surg	4 2	6	1145-1149	Monahan, Daniel L.
152	2005	<i>Treatment of primary varicose veins by endovenous obliteration with the VNUS closure system: results of a prospective multicentre study</i>	Eur J Vasc	2 9	4	433-439	Nicolini, Ph
153	2005	<i>Clinical results of radiofrequency endovenous obliteration for varicose veins</i>	Surg Today	3 5	1	47-51	Ogawa, Tomohiro; Hoshino, Shunichi; Midorikawa, Hirofumi; Sato, Kouichi
154	2005	<i>Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications</i>	J Vasc Surg	4 2	3	488-493	Puggioni, Alessandra; Kalra, Manju; Carmo, Michele; Mozes, Geza; Gloviczki, Peter
155	2005	<i>Chronic venous insufficiency due to great saphenous vein incompetence treated with radiofrequency ablation: an effective and safe procedure in the elderly</i>	Vasc Endovascular Surg	3 9	4	341-345	Tzilinis, Argyrios; Salles-Cunha, Sergio X.; Dosick, Steven M.; Gale, Steven S.; Seiwert, Andrew J.; Comerota, Anthony J.
156	2004	<i>Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy of varicose veins in 100 legs</i>	Dermatol Surg	3 0	1	6-12	Barrett, John M.; Allen, Bruce; Ockelford, Anne; Goldman, Mitchel P.
157	2004	<i>Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy treatment for varicose veins in a subgroup with diameters at the junction of 10 mm or greater compared with a subgroup of less than 10 mm</i>	Dermatol Surg	3 0	11	1386-1390	Barrett, John M.; Allen, Bruce; Ockelford, Anne; Goldman, Mitchel P.
158	2004	<i>European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany</i>	Dermatol Surg	3 0	5	709-17	Breu, Franz-Xaver; Guggenbichler, Stephan
159	2004	<i>Deep venous thrombosis after radiofrequency ablation of greater saphenous vein: a word of caution</i>	J Vasc Surg	4 0	3	500-504	Hingorani, Anil P.; Ascher, Enrico; Markevich, Natalia; Schutzer, Richard W.; Kallakuri, Sreedhar; Hou, Alexander; Nahata, Suresh; Yorkovich, William; Jacob, Theresa
160	2004	<i>Venous hemodynamic changes in the surgical treatment of primary varicose vein of the lower limbs</i>	Yonsei Med J	4 5	4	577-583	Kim, Ick-Hee; Joh, Jin-Hyun; Kim, Dong-Ik
161	2004	<i>Duplex ultrasound scan findings two years after great saphenous vein radiofrequency endovenous obliteration</i>	J Vasc Surg	3 9	1	189-195	Pichot, Olivier; Kabnick, Lowell S.; Creton, Denis; Merchant,

							Robert F.; Schuller-Petroviae, Sanja; Chandler, James G.
162	2004	<i>Ultrasound findings after radiofrequency ablation of the great saphenous vein: descriptive analysis</i>	J Vasc Surg	4 0	6	1166 – 1173	Salles-Cunha, Sergio X.; Comerota, Anthony J.; Tzilinis, Argyros; Dosick, Steven M.; Gale, Steven S.; Seiwert, Andrew J.; Jones, Linda; Robbins, Mark
163	2004	<i>Fate of great saphenous vein after radiofrequency ablation: detailed ultrasound imaging</i>	Vasc Endovascular Surg	3 8	4	339– 344	Salles-Cunha, Sergio X.; Rajasinghe, Hiranya; Dosick, Steven M.; Gale, Steven S.; Seiwert, Andrew; Jones, Linda; Beebe, Hugh G.; Comerota, Anthony J.
164	2004	<i>Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency</i>	Dermatol Surg	3 0	5	718– 22	Yamaki, Takashi; Nozaki, Motohiro; Iwasaka, Susumu
165	2003	<i>Foam-sclerotherapy, surgery, sclerotherapy, and combined treatment for varicose veins: a 10-year, prospective, randomized, controlled, trial (VEDICO trial)</i>	Angiology	5 4	3	307– 315	Belcaro, G.; Cesarone, M. R.; Di Renzo, A.; Brandolini, R.; Coen, L.; Acerbi, G.; Marelli, C.; Errichi, B. M.; Malouf, M.; Myers, K.; Christopoulos, D.; Nicolaides, A.; Geroulakos, G.; Vasdekis, S.; Simeone, E.; Ricci, A.; Ruffini, I.; Stuard, S.; Ippolito, E.; Bavera, P.; Georgiev, M.; Corsi, M.; Scoccianti, M.; Cornelli, U.; Caizzi, N.; Dugall, M.; Veller, M.; Venniker, R.; Cazaubon, M.; Griffin, M.
166	2003	<i>Venous function after restoring valve competence of the great saphenous vein</i>	J Endovascular Ther	1 0	2	350– 355	Danielsson, Gudmundur; Jungbeck, Christel; Peterson, Karin; Norgren, Lars
167	2003	<i>Durability of reflux-elimination by a minimal invasive CHIVA procedure on patients with varicose veins. A 3-year prospective case study</i>	Eur J Vasc	2 5	2	159– 163	Escribano, J. M.; Juan, J.; Bofill, R.; Maeso, J.; Rodriguez-Mori, A.; Matas, M.
168	2003	<i>Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results</i>	Dermatol Surg	2 9	12	1170– 5	Hamel-Desnos, Claudine; Desnos, Philippe; Wollmann, Jan-Christoph; Ouvry, Pierre; Mako, Serge; Allaert, Francois-Andre
169	2003	<i>Endovenous laser surgery of the incompetent greater saphenous vein with a 980-nm diode laser</i>	Dermatol Surg	2 9	11	1135 – 1140	Oh, Chang-Keun; Jung, Do-Sang; Jang, Ho-Sun; Kwon, Kyung-Sool
170	2002	<i>Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: 50 patients with more than 6-month follow-up</i>	Dermatol Surg	2 8	1	29– 31	Goldman, Mitchel P.; Amiry, Syed
171	2002	<i>Endovascular obliteration of saphenous reflux: a multicenter study</i>	J Vasc Surg	3 5	6	1190 – 1196	Merchant, Robert F.; DePalma, Ralph G.; Kabnick, Lowell S.
172	2002	<i>Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs</i>	J Vasc Surg	3 5	5	958– 965	Rautio, Tero; Ohinmaa, Arto; Perala, Jukka; Ohtonen, Pasi; Heikkinen, Timo; Wiik, Heikki; Karjalainen, Pasi; Haukipuro, Kari; Juvonen, Tatu
173	2002	<i>Initial experiences in endovenous treatment of saphenous vein reflux</i>	J Vasc Surg	3 6	6	1207 – 1212	Sybrandy, Johannes E. M.; Wittens, Cees H. A.
174	2002	<i>Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency</i>	Dermatol Surg	2 8	1	38– 42	Weiss, Robert A.; Weiss, Margaret A.

		<i>catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up</i>					
175	2000	<i>Defining the role of extended saphenofemoral junction ligation: a prospective comparative study</i>	J Vasc Surg	3 2	5	941-953	Chandler, J. G.; Pichot, O.; Sessa, C.; Schuller-Petrovic, S.; Osse, F. J.; Bergan, J. J.
176	2000	<i>Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: preliminary 6-month follow-up</i>	Dermato I Surg	2 6	5	452-456	Goldman, M. P.

#### Lister der untersuchten Metaanalysen (k=7)

Nr	J	Titel	Journal	B a n d	Nr	Seite	Autoren
1	2009	<i>Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis</i>	Journal of vascular surgery	4 9	1	230-239	van den Bos, Renate; Arends, Lidia; Kockaert, Michael; Neumann, Martino; Nijsten, Tamar
2	2011	<i>A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins</i>	Journal of vascular surgery	5 3	5	49-65	Murad, M. Hassan; Coto-Yglesias, Fernando; Zumaeta-Garcia, Magaly; Elamin, Mohamed B.; Duggirala, Murali K.; Erwin, Patricia J.; Montori, Victor M.; Gloviczki, Peter
3	2012	<i>A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein</i>	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	4 4	2	214-223	Siribumrungwong, B.; Noorit, P.; Wilasrusmee, C.; Attia, J.; Thakkinstian, A.
4	2010	<i>Surgical Management of Varicose Veins: Meta-analysis</i>	Vascular	1 8	4	205-220	Brar, Ranjeet; Nordon, Ian M.; Hinchliffe, Robert J.; Loftus, Ian M.; Thompson, Matthew M.
5	2011	<i>Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foamsclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices (Review)</i>	Cochrane Database of systematic reviews		10	CD005624	Nesbitt, Craig; Eifell, Ron Kg; Coyne, Peter; Badri, Hassan; Bhattacharya, Vish; Stansby, Gerard
6	2008	<i>Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy and foam sclerotherapy for primary varicosis</i>	The Journal of cardiovascular surgery	4 9	2	213-233	Luebke, Thomas; Brunkwall, Jan
7	2008	<i>Meta-Analysis of Endovenous Radiofrequency Obliteration of the Great Saphenous Vein in Primary Varicosis</i>	Journal of endovascular therapy	1 5	2	213-223	Luebke, Thomas; Gawenda, Michael; Heckenkamp, Joerg; Brunkwall, Jan

#### Liste der untersuchten Publikationen aus Phlebologie (k = 23)

Nr	Autoren	Titel	Band	Nummer
1	E. Mendoza	<i>Kaliberreduktion der V. saphena magna und der V. femoralis nach CHIVA</i>	42	2
2	I. Flessenkämper, D. Stenger, M. Hartmann, S. Roll	<i>Endoluminale Lasertherapie vs. Crossektomie/Stripping bei Vena saphena magna-Varicosis</i>	42	1
3	G. Hesse, F. X. Breu, A. Kuschmann, K. Hartmann, N. Salomon	<i>Die Sklerotherapie mit Luft- oder CO2-O2-Schaum</i>	41	2

4	A. Mumme	<i>Kontrollierte Vergleichsstudien zur endovenösen Therapie der Varikosis</i>	41	2
5	I. Flessenkämper, D. Stenger, M. Hartmann, S. Roll	<i>Saphenofemorale Neoreflux nach Lasertherapie, Crossektomie/Stripping oder Crossektomie/Lasertherapie</i>	41	6
6	C. Pinzetta, W. Schullian, M. San Nicolò	<i>5-Jahresergebnisse nach endovenöser 980 nm-Laserobliteration von Beinvarizen. Erste Vergleiche mit 1470 nm-Laser und radialer Lasersonde</i>	40	2
7	E. Mendoza	<i>Kaliberreduktion der V. saphena magna und der V. femoralis communis nach CHIVA</i>	40	2
8	B. Kahle, K. Denk, D. Schliephake, A. Recke	<i>Effektivität der Sklerosierungstherapie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten</i>	39	4
9	T. M. Proebstle (European Closure FAST clinical study group)	<i>Radiofrequenzbetriebene segmentale thermische Ablation Closure FAST bei Stammvenen – Nebenwirkungen und Lebensqualität nach dem Eingriff</i>	39	2
10	J. Alm , J. Böhme, M. Kensy	<i>Entwicklung der VNUS-Radiofrequenzkatheter-Therapie in der Behandlung der Varikose</i>	39	2
11	M. Camci, B. Harnoss, G. Akkersdijk, B. Braithwaite, L. Hnatek, E. Roche, P. Santoro, M. Sarlija, Y. Sezgin, D. Nio , M. Ajduk, D. Koios	<i>Effizienz und Verträglichkeit der bipolaren Radiofrequenz Induzierten Thermoerapie (RFITT) zur Behandlung insuffizienter Stammvenen</i>	38	1
12	U. T. Zierau	<i>Die endovenöse RFITT-Therapie bei Varicosis, ein neues Verfahren der interventionellen Phlebologie – Technik und erste Ergebnisse</i>	38	1
13	S. Reich-Schupke, P. Altmeyer, M. Stücker	<i>Therapie der Stammvarikose der Vena saphena magna mittels kathetergestützter Mikroschaum- Sklerosierung ohne Heparinprophylaxe - Kleine Fallserie und Literaturübersicht</i>	37	4
14	M. Hahn; T. Schulz; M. Jünger	<i>Ergebnisse vier Jahre nach kathetergestützter Schaumsklerosierung der Vena saphena magna</i>	37	5
15	M. Hahn, T. Schulz, M. Jünger	<i>Sonographisch kontrollierte, kathetergestützte Schaumsklerosierung der Vena saphena magna - Medizinische und ökonomische Aspekte</i>	36	6
16	F. Pannier, E. Rabe	<i>Endovenöse Lasertherapie mit dem 980-nm- Diodenlaser bei Ulcus cruris venosum</i>	36	4
17	F. Pannier, E. Rabe	<i>Endovenöse Lasertherapie der Stammvenenvarikose mit dem 980-nm-Diodenlaser - Follow-up nach zwei Jahren</i>	36	5
18	F. Pannier, E. Rabe	<i>Endovenöse Lasertherapie der insuffizienten Vena saphena parva mit dem 980-nm-Diodenlaser</i>	35	6
19	L. Stötter <sup>1</sup> , I. Schaaf <sup>1</sup> , A. Bockelbrink <sup>2</sup> , H. J. Baurecht <sup>2</sup>	<i>Radiowellenobliteration, invaginierendes oder Kryostripping Welches Verfahren belastet den Patienten am wenigsten</i>	34	1
20	B. Wildenhues	<i>Endovenöse kathetergestützte Schaumsklerosierung Eine neue Methode zur minimal-invasiven Therapie der Stammvarikosis der Vena saphena magna und parva</i>	34	3
21	Y. I. J. M. Bullens-Goessens, L. F. Mentink, P. J. Nelemans, A. J van Geest , J. C. J. M. Veraart	<i>Ultrasound-guided sclerotherapy of the insufficient short saphenous vein Functional improvement measured by air plethysmography</i>	33	3
22	. X. Breu, M. Marshall	<i>Sklerotherapie mit Polidocanol in einer angiologisch-phlebologischen Spezialpraxis Prospektive und</i>	32	2



		<i>retrospektive Erhebung über Ergebnisse und Komplikationen</i>		
23	M. Marshall, J. Pawlak, F. X. Breu	<i>Leitvenenschädigung durch Verödungsbehandlung? Verlaufsbeobachtung nach varizenausschaltenden Maßnahmen</i>	32	5

## 8.5 PRISMA-Checkliste

Section/topic	#	Checklist item
<b>TITLE</b>		
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.
<b>ABSTRACT</b>		
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.
<b>INTRODUCTION</b>		
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).
<b>METHODS</b>		
Protocol and registration n	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).

Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.
<b>RESULTS</b>		
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).
<b>DISCUSSION</b>		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
<b>FUNDING</b>		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.

**Quelle:** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

## 8.6 Charakteristika der eingeschlossenen Metaanalysen

Metaanalyse	Anzahl d. Studien	Designs	Sprachen	Therapien	Gesamt-Teilnehmer	Endpunkte	Effektmaß	Modell	Weitere Analysen
<p><b>1. "Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis"</b>  <i>Journal of vascular surgery</i>  <b>Van den Bos et al. (2009)</b></p>	k = 64	RCTs, CTs, Fallserien (prospektiv und retrospektiv)	Englisch, deutsch, franz., niederlnd.	<p>1.) <b>UGFS</b> (1% und 3%)  2.) <b>EVLA</b> (alle)  3.) <b>RFA</b> (keine Spezifizierung)  4.) <b>Chirurgie</b></p>	12.320 Beine	Sonograph. nachweisbarer Therapieerfolg (Obliteration resp. nicht mehr nachweisbare Vene)	OR	Random effects	Subgruppenanalyse, Meta-Regression
<p><b>2. "A systematic review and meta.analysis of the treatment s of varicose veins"</b>  <i>Journal of vascular surgery</i>  <b>Murad et al. (2011)</b></p>	k = 39	RCTs, Beobachtung mit Vergleichsgruppe	Alle	<p>1.) <b>Chirurgie</b> (nicht näher spezifiziert)  2.) <b>Sklerothr.</b> (Schaum und andere Varianten)  3.) <b>EVLA</b> (keine Spezifizierung)  4.) <b>RFA</b> (keine Spezifizierung)  5.) <b>Konservativ</b> (Kompressionsstrümpfe)</p>	8.285 Patienten	Rezidiv, Zufriedenheit, „esthetics“, Schmerz, Komplikationen, „time to return to work“	RR, gewichtete mittlere Differenz, SMD	Random effects	Subgruppenanalyse, Meta-Regression, Sensitivitäts-analyse
Metaanalyse	Anzahl d. Studien	Designs	Sprachen	Therapien	Gesamt-Teilnehmer	Endpunkte	Effektmaß	Modell	Weitere Analysen

<p><b>3. “A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein”</b> <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> <b>Siribumrungwong et al. (2012)</b></p>	k = 28	RCTs	Englisch	<p>1.) <b>UGFS</b>2.) <b>EVLA</b> (Spezifizierung nur in Auswertung: 890 und 980 nm)3.) <b>RFA</b> (ClosurePlus, ClosureFast)4.) <b>Chirurgie</b>5.) <b>Kombination</b> aus 1-4</p>	Keine Angabe	Primäres Versagen (sonograph. Reflux), klinisches Rezidiv, Schmerz, QOL, Komplikationen"time to return to normal activities"	RR, mittlere Differenz	Random effects	Subgruppen-analyse, Meta-Regression, Sensitivitäts-analyse
<p><b>4. “Surgical Management of Varicose Veins: Meta-analysis”</b> <i>Vascular</i> <b>Brar et al. (2010)</b></p>	keine explizite Angabe	Für Metaanalyse: RCTs, Für Review: auch Fallserien	Englisch	<p>1.) <b>Chirurgie</b> (Stripping &amp; Krossektomie) 2.) <b>EVLA</b> (primär keine Spezifizierung, in Auswertung 890 nm, 980 nm) 3.) <b>RFA</b> (ClosurePlus, ClosureFast)</p>	Keine Angabe	Obliteration (per Sono), Komplikation, Zeit bis zur Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit	RR	Fixed effects	Subgruppen-analyse
<b>Metaanalyse</b>	<b>Anzahl d. Studien</b>	<b>Designs</b>	<b>Sprachen</b>	<b>Therapien</b>	<b>Gesamt-Teilnehmer</b>	<b>Endpunkte</b>	<b>Effektmaß</b>	<b>Modell</b>	<b>Weitere Analysen</b>

<p><b>5. "Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foamsclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices (Review)"</b>  <i>Cochrane Database of systematic reviews</i>  <b>Nesbitt et al. (2011)</b></p>	k = 5	RCTs	keine Angabe	<p>1.) <b>UGFS</b> 2.) <b>EVLA</b> (keine Spezifizierung)3.) <b>RFA</b> (keine Spezifizierung)4.) <b>Chirurgie</b> (Stripping &amp; Krossektomie</p>	450 Patienten	<p>Primär: (per Sono) Rekanalisation, Rezidiv oder Neovask., technisches Versagen, Notwendigkeit der Reintervention, QoL, Komplikationen  Sekundär: Anästhesieverf. Dauer der Intervention, Dauer des Krankenhausaufenthalts mit Kosten</p>	OR, gewichtete mittlere Differenz, SMD	Random effects	Geplant: Sensitivitäts-analyse
<p><b>"Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy and foam sclerotherapy for primary varicosis"</b> <i>Journal of Cardiovascular Surgery</i>  <b>Luebke et al. (2008a)</b></p>	EVLA: k = 3 (n =305), RFA: k = 8 (n=428), UGFS: k =3	RCTs, (C)CTs, Beobachtung	Englisch	<p>1.) <b>UGFS</b>  2.) <b>EVLA</b> (keine Spezifizierung)  3.) <b>RFA</b> (keine Spezifizierung</p>	s. Angaben unter Anzahl der Studien, Gesamtzahl nicht explizit aufgeführt	<p>Primär: „<i>Mortalität und Morbidität</i>“: mit postop. Infektionen, thromb- embolische Ereignisse, Schmerz, Blutungskomplikationen Hämatome, Parästhesien), „<i>Effektivität</i>“: Okklusion, Rekanalisation, Neovask., Symptomreduktion, QoL</p>	OR, gewichtete mittlere Differenz, SMD	Fixed effects und Random effects	keine
<p><b>"Meta-Analysis of Endovenous Radiofrequency Obliteration of the Great Saphenous Vein in Primary Varicosis"</b>  <i>Journal of Endovascular Surgery</i>  <b>Luebcke et al. (2008b)</b></p>	k = 8	s. Luebcke et al. (2008 a)	s. Luebcke et al. (2008 a)	<p>1.) <b>RFA</b> (keine Spezifizierung)2.) <b>Chirurgie</b></p>	428 Patienten	s. Luebcke et al. (2008 a)	s. Luebcke et al. (2008 a)	Random effects	Sensitivitäts-analyse

## 8.7 Ergebnistabelle: Bewertung der Metaanalyse anhand des PRISMA-Statements

Metaanalyse	Publikation	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b
	Publikation		Journal	<i>Journal of vascular surgery</i> , 2009 (49(1) S.230-239)	<i>Journal of vascular surgery</i> , 2011 (53) S. 49-65	<i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> , 2012 (44) 214-223	<i>Vascular</i> , 2010 18(4) S.205-220	<i>Cochrane Database of systematic reviews</i> , 2011	<i>Journal of Cardiovascular Surgery</i> , 2008 (49) 213-233	<i>Journal of Endovascular Surgery</i> (15) 213-233
	Autor		Erstautor	van den Bos et al.	Murad et al.	Siribumrungwong et al.	Brar et al.	Nesbitt et al.	Luebke et al.	Luebke et al.
	Titel		Titel	Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis	A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins	A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials Comparing Endovenous Ablation and Surgical Intervention in Patients with Varicose Vein	Surgical Management of Variose Veins: Meta-analysis	Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices	Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy and foam sclerotherapy for primary varicosis	Meta-Analysis of Endovenous Radiofrequency Obliteration of the Great Saphenous Vein in Primary Varicosis
<b>Publikationsabschnitt</b>	Titel	#1	1 = vorhanden 2 = nicht vorhanden	1 - Metaanalyse	1 - Review und Metaanalyse	1 - Review und Metaanalyse	1 - Metaanalyse	2 - nur "Review"	1 - Metaanalyse und Review	1 - Metaanalyse
<b>Zusammenfassung</b>	2_Strukturierte Zusammenfassung	#2	1 = ja, alles enthalten 2 = ja, meisten Punkte enthalten 3 = ja, aber < 50% der Punkte enthalten 4 = ja, aber keine Punkte enthalten 5 = nein	2 - keine Registrierungsnummer	2 - keine Registrierungsnummer	2 - keine Registrierungsnummer	2 - keine Registrierungsnummer	2 - keine Registrierungsnummer	2 - keine Registrierungsnummer	2 - keine Registrierungsnummer
<b>Einleitung</b>	3_Hintergrund und Rationale	#3	1 = ja 2 = nur Hintergrund 3 = nur Begründung 4 = nein	1 - wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale	1 - wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale	1 - wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale	1 - wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale	2 - nur Hintergrund, keine Begründung	2 - nur Hintergrund, keine Begründung	2 - nur Hintergrund, keine Begründung



Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b	
	4_Ziele	#4	1 = Fragestellung, Intervention, Kontrolle, Vergleiche, Zielkriterien, Studiendesigne 2 = teilweise 3 = nein	2 - es fehlen die Vergleichsparameter und die Zielkriterien bzw. dieses werden nur Allgemein erwähnt ("Effektivität")	3 - keine Angabe der präzisen Fragestellung	1 - Fragestellung des Reviews wird komplett skizziert (alle PICO Variablen erläutert)	2 - es fehlen die Vergleichsparameter und die Zielkriterien bzw. dieses werden nur Allgemein erwähnt ("Effektivität")	2 - es fehlen die Vergleichsparameter und die Zielkriterien	2 - Die Fragestellung, Vergleiche und Zielkriterien werden nur teilweise beschrieben	2 - Die Fragestellung, Vergleiche und Zielkriterien werden nur teilweise beschrieben
Methoden	5_Protokoll und Registrierung	#5	1 = ja, alles 2 = nur Angabe, dass Reg-Nr. vorhanden ist 3 = nur Angabe dass Protokoll vorhanden ist 4 = nein	4 - keine Angaben zu einem Protokoll oder einer Registrierungsnummer	3 - ein Protokoll wird erwähnt, keine Angabe zu einer Registrierungsnummer	4 - keine Angaben zu einem Protokoll oder einer Registrierungsnummer	4 - keine Angaben zu einem Protokoll oder einer Registrierungsnummer	4 - keine Angaben zu einem Protokoll oder einer Registrierungsnummer	4 - keine Angaben zu einem Protokoll oder einer Registrierungsnummer	4 - keine Angaben zu einem Protokoll oder einer Registrierungsnummer
	6_Auswahlkriterien	#6	1 = ja, Merkmale, Berichte und Begründung 2 = ja, Merkmale, Berichte ohne Begründung 3 = nur Merkmale oder Berichte 4 = nein	1	2 - Begründung fehlt	2 - Begründung fehlt, sonst aber vollständig	2 - keine Begründung für die Kriterien	2 - keine Begründung für Auswahl der Berichte und Studienmerkmale	2 - keine Begründung für Auswahl der Berichte und Studienmerkmale	2 - keine Begründung für Auswahl der Berichte und Studienmerkmale
	7_Informationsquellen	#7	1 = ja, Informationsquellen mit End-Suchdatum 2 = nur Informationsquellen 3 = nein	1 - bis Februar 2007 , Datenbanken werden aufgeführt (3)	1 - bis Februar 2008 , Datenbanken werden aufgeführt (6)	1 - bis August 2011, Datenbanken werden aufgeführt (2)	1 - bis April 2009, Datenbanken aufgeführt (3)	1 - bis Juli 2010 , Datenbanken werden aufgeführt (2)	1 - bis 2007, Datenbanken werden aufgeführt (5), zusätzliche Recherche in zwei nicht Datenbank gelisteten Zeitschriften.	1 - bis 2007, Datenbanken werden aufgeführt (5), zusätzliche Recherche in zwei nicht Datenbank gelisteten Zeitschriften.

Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b	
	8_Suche	#8	1 = Suchstrategie mit Limitierung, so dass Suche repliziert werden kann 2 = Suchstrategie replizierbar 3 = Suchbegriffe 4 = nein	1 - elektronische Suche (Algorithmus für Pubmed wird replizierbar wiedergegeben), Angabe über Limits, Handsuche von Literaturlisten und CT Register (eine Kontaktaufnahme mit Autoren wird nicht beschrieben)	4 - Suchalgorithmus oder Suchbegriffe werden nicht aufgeführt (könnten aber bei den Autoren erfragt werden) Limitierung auf Vergleichsstudien (eine Kontaktaufnahme mit Autoren wird nicht beschrieben)	1- elektronische Suche (Algorithmus für Pubmed wird replizierbar wiedergegeben), Kontaktaufnahme mit Autoren für fehlende Informationen	1 - elektronische Suche, Suchalgorithmus für alle drei Datenbanken angegeben, Literaturverzeichnis, Kontakt zu Autoren wird nicht beschrieben	1 - Suchstrategie für elektronische Suche exakt wiedergegeben und vollständig im Appendix nachlesbar, Kontaktaufnahme mit Autoren und Herstellern	1 - Suchstrategie wird replizierbar wiedergegeben. Zusätzliche Recherchen werden beschrieben. (eine Kontaktaufnahme mit Autoren wird nicht beschrieben)	1 - Suchstrategie wird replizierbar wiedergegeben. Zusätzliche Recherchen werden beschrieben. (eine Kontaktaufnahme mit Autoren wird nicht beschrieben)
	9_Auswahl der Studien	#9	1 = ja: Vorauswahl, Eignung, Einschluss in systematische Übersicht, Einschluss in Metaanalyse 2 = teilweise 3 = nein	2 -Auswahlprozess v.a. im Ergebnisteil erläutert (keine Qualitätsprüfung)	2- Auswahlprozess wird unvollständig beschrieben, die Vorauswahl und Eignung wird nicht beschrieben und auch die Beschreibung der Qualitätsprüfung der Studien fehlt	2 - nur Einschluss und Eignung beschrieben, Risk of bias assesment und Qualitätsbewertung beschrieben	3 - Auswahl der Studien mit Vorauswahl, Eignung, Qualitätsbewertung und Einschluss wird nicht beschrieben, lediglich ein Flow Diagramm, welches die Auswahl für ein Zielparameter aus einer Datenbanksuche illustriert	2 -Auswahlprozess nur teilweise beschrieben (Vorauswahl und Eignung nicht beschrieben), Risk of bias assesment und Qualitätsbewertung beschrieben	3 - Auswahl der Studien mit Vorauswahl, Eignung, Qualitätsbewertung und Einschluss wird nicht beschrieben, kein Flow Diagramm.	3 - Auswahl der Studien mit Vorauswahl, Eignung, Qualitätsbewertung und Einschluss wird nicht beschrieben, kein Flow Diagramm.
	10_Prozess der Datengewinnung	#10	1 = Beschreibung von Methoden und Prozessen 2 = Beschreibung von Methoden oder Prozessen 3 = nein	1 - unabhängig durch 2 Personen	1 - unabhängig durch 2 Personen, Diskussion bei Unstimmigkeiten, Formblatt zur Datenextraktion. Interviewer Agreement für Eignung 0.79	1 - unabhängig durch 2 Personen, 3. Person bei Unstimmigkeiten	3 - Datenextraktion (nur ein Reviewer) wird nicht beschrieben	1 - unabhängig durch 2 Personen mit zusätzlicher Abschlussprüfung durch Drittperson	2- unabhängig durch 2 Personen, 3. Person bei Unstimmigkeiten	3
	11_Datentails	#11	1 = Variablen, Annahmen, Vereinfachungen 2 = unvollständig 3 = nein	1	2	1	2 - Definitionen fehlen	1	2	2

Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b	
12_Risiko der Datenverzerrung in den einzelnen Studien	#12	1 = Beurteilung des Risikos von Verzerrungen einzelner Studien 2 = keine Beurteilung des Risikos von Verzerrungen einzelner Studien	2	2	1 - mittels des Cochrane Collaboratorium tools zur Erfassung des Bias-Risikos für einzelne Studien, Angabe wie diese Informationen bei der Datensynthese berücksichtigt worden sind, fehlt	2	1 - mittels des Cochrane Collaboratorium tools zur Erfassung des Bias-Risikos für einzelne Studie (wie berücksichtigt?)		2	1 - Qualitätsbewertung der Einzelstudien: Jadad Score für RCTs, New-Castle-Ottawa Score für nicht-randomisierte Studien (Ergebnis nur in Tabelle)
13_Effektschätzer	#13	1 = ja, mehrere Effektschätzer 2 = ein Effektschätzer 3 = nein	2- OR	1 - RR, gewichtete mittlere Differenz (für kontinuierliche Daten) und standardisierte mittlere Differenz (= SMD für unterschiedliche Skalen)	1- RR und mittlere Differenz (MD)	1 - RR, MD	OR	1 - RR, gewichtete mittlere Differenz (für kontinuierliche Daten) und standardisierte mittlere Differenz (= SMD für unterschiedliche Skalen)	1 - RR, gewichtete mittlere Differenz (für kontinuierliche Daten) und standardisierte mittlere Differenz (= SMD für unterschiedliche Skalen)	
14_Synthese der Ergebnisse	#14	1 = ja, Synthese der Ergebnisse mit Maßzahlen zur Homogenität für jede Metaanalyse 2 = ja, Synthese der Ergebnisse 3 = nein	2 - random effects, X2	1- I2, random effects	1 - I2, wenn >25% random effects modell	1 - I2, X2, fixed effects modell	1 - I2, X2, fixed und random effects	1 - I2, X2, fixed und random effects	1 - I2, X2, random effects	
15_Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	#15	1 = ja, Beschreibung und Beurteilung des des Risikos einer Verzerrung über Studien hinweg 2 = nein	2 - keine		2	1- Egger Test und Funnel Plot für Publikationsbias wird beschrieben, contour-enhanced funnel für reporting bias	2	2 - nicht im Methodenteil beschrieben	2	1 - teilweise, Funnel Plot für Publikationsbias

Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b
	16_Zusätzliche Analysen	#16	1 = ja mehrere zusätzliche Analysen 2 = ja eine zusätzliche Analyse 3 = nein	1-Subgruppenanalyse (für Studiendesign und Studiengröße) und Meta-Regression (für Follow-up Zeiträume)	1-Subgruppenanalyse (sex, CEAP), Metaregression (Follow-up) und Sensitivitätsanalyse (excl. Short term studies)(GEPLANT)	1-Subgruppen (Follow up) und Sensitivitätsanalyse (excl. Technische Varianten), Metaregression (Laserwellenlängen)	1-Subgruppenanalyse (EVLA: Laserenergie)	1-Subgruppenanalyse und Sensitivitätsanalyse	3 2 - Sensitivitätsanalyse
Ergebnisse	17_Auswahl der Studien	#17	1 = ja, Anzahl der Studien auf jeder Stufe der Auswahl mit Flussdiagramm 2 = Anzahl der Studie auf jeder Stufe der Auswahl vollständig 3 = Anzahl der Studie auf jeder Stufe der Auswahl unvollständig 4 = nein	3 - Endergebnis: k= 64 (12320 limbs, aber ? Patienten)	2 - Endergebnis: k= 39 (30 RCTs) (8285 Patienten)	1- Endergebnis k=28 (nur RCTs) Gesamtzahl der eingeschlossen Patienten ?	3 - Flussdiagramm nur für ein Zielparame-ter aus einer Datenbanksuche, keine Gesamtübersicht	3 - Endergebnis: k = 5 (2 Laser vs. Chirurgie, 3 RFA vs. Chirurgie) (450 Patienten)	3 - EVLA: k = 3 (n =305), RFA: k = 8 (n=428), UGFS: k =3  3 - k = 8 (n = 428)
	18_Studienmerkmale	#18	1 = Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden mit Literaturstelle 2 = Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden oder Literaturstelle 3 = nein	1-Publikation, Jahr, Land, Design, Anatomie und Anzahl der Extremitäten, Intervention (nicht spezifiziert), Follow-up, Erfolgrate, Definition Therpaieversagen	1 - Publikation, Jahr, Population (Anatomie, Age, sex, CEAP), Intervention (nicht spezifiziert), Postprocedure surveillance, Follow up, Design, Funding, Lost to follow up, Verblindung, Allocation concealment	1 - Publikation, Jahr, Follow-up, Intervention (technische Variante), No of limbs, mean age, CEAP, Anästhesie, Tumescenz A., Kompression	1 - Publikation, Jahr, FU, Technische Variante (nm, device), Design, Center, No of limbs	1 - sehr ausführlich (u.a: Design, No. Of limbs und patients, Randomisierungsmethode, ITT, Funding, Patientencharakteristika...)	2- Publikation, Jahr, Follow-up, No of patients and limbs. (Studiendesign und Center nur bei den RFO Studien)  2- Publikation, Jahr, Follow-up, No of patients and limbs, Studiendesign, Center, Randomiserungsart, Verblindung, CEAP

Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b
19_Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	#19	1 = Risiko der Verzerrung innerhalb einer Studie und Beurteilung der Güte von Zielkriterien 2 = Risiko der Verzerrung innerhalb einer Studie 3 = nein	3	2 - Methodische Qualitätskriterien zum Teil in der Tabelle der Studiencharakteristika aufgeführt, keine Zusammenfassung	2 -Risk of bias Tabelle für die Einzelstudien	3	1 - Risiko der Verzerrung innerhalb einer Studie (sehr ausführlich!)	3	3
20_Ergebnisse der einzelnen Studien	#20	1 = Endpunkte für jede Studie zusammengefasst für jede Interventionsgruppe mit Effektschätzer, CI und Forest Plot 2 = Endpunkte für jede Studie zusammengefasst für jede Interventionsgruppe mit Effektschätzer und CI 3 = Endpunkte für jede Studie zusammengefasst für jede Interventionsgruppe 4 = nein	1- OR mit CI (nur graphisch) und Forest Plot	4	1 - RR mit CI und Forrest Plot	1 - RR mit CI und Forest Plot	1 - OR , CI und Forest Plot	1 - OR , CI und Forest Plot	1 - OR , CI und Forest Plot
21_Ergebnissynthese	#21	1 = Darstellung der Metaanalyse inkl. CI und Heterogenitätsmaß 2 = Darstellung der Metaanalyse 3 = nein	3!!!!	2 (nur im Flusstext, keine Graphik)	1 - RR mit CI und Forrest Plot, Heterogenitätsmaße im Flusstext aufgeführt	1	1 - vollständig		1 - vollständig

Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b	
	22_Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	#22	1 = ja, Darstellung des Risiko der Verzerrung über Studien hinweg 2 = nein, keine Darstellung	2 (etwas zu Publikationsbias im Diskussionsteil aber)	2	1	2	1	2	
	23_Zusätzliche Analysen	#23	1 = ja, Präsentation mehrerer zusätzlicher Analysen 2 = ja eine zusätzliche Analyse 3 = nein	1 - Subgruppenanalyse	3 (geplant, bei insuffizienten Datenmaterial nicht durchgeführt)	1- Subgruppen (Follow up) und Sensitivitätsanalyse (excl. Technische Varianten), Metaregression (Laserwellenlängen)	1- Subgruppenanalyse (EVL: Laserenergie)	1- Subgruppenanalyse, Heterogenitätsanalyse, geplante Sensitivitätsanalyse wurde nicht durchgeführt	3 - keine zusätzlichen Analysen	2- Sensitivität
Diskussion	24_Zusammenfassung der Evidenz	#24	1 = Zusammenfassung der Hauptergebnisse inkl. Stärke der Evidenz für jedes Hauptkriterium, Relevanz für Zielgruppen 2 = Zusammenfassung der Hauptergebnisse, Relevanz für Zielgruppen 3 = nein	1	2	1	2	2 - keine robusten Empfehlung für die klinische Praxis möglich, da limitierte verfügbare Evidenz, es fehlen standardisierte Angaben von Zeiteinheiten, so dass die Ergebnisse von verschiedenen Studien verglichen werden können	2 - Zusammenfassunfg. Jedoch keine Diskussion der Stärke der Evidenz	2 - Zusammenfassunfg. Jedoch keine Diskussion der Stärke der Evidenz

Metaanalyse	Item	Nr.	1	2	3	4	5	6a	6b	
25_Einschränkungen		1 = Diskussion der Einschränkungen der Studie auf Studienebene, auf der Ebene der Zielkriterien und auf Ebene der Übersicht 2 = Diskussion der Einschränkungen der Studie auf 2 Ebenen 3 = Diskussion der Einschränkungen der Studie auf 1 Ebene 4 = keine Diskussion der Einschränkungen	2 - metodische Limitationen, Auftreten von Bias aus verschiedenen Gründen möglich		2 - Einschränkungen auf Ebene der Übersicht unvollständig analysiert		3	1- Limitierungen der Meta Analyse wird umfangreich diskutiert (unterschiedliche Messinstrumente für Zielkriterien z.B. QOL, Schmerz, Komplikationen sehr heterogen, schwer zusammenfassbar, unterschiedliche Erhebungszeitpunkte, Problem mit beidseitiger Behandlung, Angabe Patienten oder Limbs)	3- keine Diskussion der eigenen Methoden oder möglicher Limitationen der Untersuchung	2
26_Schlussfolgerungen		1 = Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Standes der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung 2 = Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Standes der Forschung oder Schlussfolgerungen für weitere Forschung 3 = nein		1 - Schlussfolgerung: keine Aussage zur Studienfrage möglich, da die gefundenen Studien eine schlechte Qualität haben die Aussagekraft auch der zwei durchgeführten Metaanalyse niedrig ist. Studienempfehlung	1		2	1 - Weitere randomisierte kontrollierte Studien wurden angemahnt mit einheitlichen Messinstrumenten der Zielkriterien	1 - weitere RCTs für Langzeitdaten	1
Finanzielle Unterstützung	27_Finanzielle Unterstützung	1 = Quellen der finanziellen und anderer Unterstützung mit Funktion der Geldgeber für die systematische Übersichtsarbeit 2 = Quellen der finanziellen und anderer Unterstützung 3 = nein	2 - Interessenskonflikte verneint	2 - Interessenskonflikte verneint	1		2	1	2- nicht explizit aufgeführt. Interessenskonflikte werden verneint	2 - Interessenskonflikte verneint

(Eigene Darstellung der Bewertung der publizierten Metaanalysen)

# Zusammenfassung

## Wissenschaftlicher Hintergrund

Chronische Venenerkrankungen der unteren Extremität gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland. Das Krampfaderleiden und die chronisch venöse Insuffizienz sind von großer klinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz. Es existieren unterschiedliche Therapiekonzepte, wobei sich in den letzten Jahren zahlreiche neue Verfahren etabliert haben.

## Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der Arbeit war es, eine systematische Übersicht über die verfügbare Datenlage zu den Therapieverfahren der chronisch venösen Insuffizienz und des Krampfaderleidens zu geben. Der Fokus der Untersuchung war dabei auf die neueren therapeutischen Verfahren gerichtet. Es sollte die aktuelle wissenschaftliche Datenlage dargestellt und qualitativ nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin bewertet werden. Zudem sollte geklärt werden, inwieweit bereits publizierte Metaanalysen in ihrer methodischen Qualität einzuschätzen sind.

## Methodisches Vorgehen

Für die Beantwortung der oben stehenden Fragestellung wurde eine Literaturrecherche in der Datenbank Medline und eine Handsuche in der Zeitschrift *Phlebologie* durchgeführt. Für die Literaturrecherche wurde zunächst ein Suchalgorithmus entwickelt, überprüft und schließlich angewendet. Anschließend wurden die identifizierten Studien systematisch hinsichtlich ihrer Studienmerkmale betrachtet und nach vorab definierten Zielkriterien (gemäß den internationalen Standards des CONSORT und STROBE-Statements) bezüglich ihrer Berichtsqualität bewertet. In einem nächsten Schritt erfolgte die methodische Analyse bereits publizierter Meta-Analysen zum Thema unter Berücksichtigung des PRISMA-Statements.

## Ergebnis

Insgesamt konnten 266 Publikationen identifiziert werden. Die Datenlage an publizierten Primärstudien zu den Therapien ist als relativ umfangreich einzuschätzen mit 85 Studien zu der Schaumsklerosierung, 54 Studien zu der endovenösen Lasertherapie und 67 Studien zu der Radiofrequenztherapie. Zu der Heißdampftherapie existieren bislang nur zwei Studien und zu der CHIVA-Methode sechs Arbeiten, die den Einschlusskriterien der vorliegenden Untersuchung entsprachen. Für den Gewebekleber Venaseal™ konnten keine Arbeiten identifiziert werden.

Unter den Primärstudien dominierten Arbeiten in einem beobachtenden Studiendesign, wie Kohortenstudien oder prospektive Fallserien. Knapp 22 % der Arbeiten (k = 43) waren als



randomisierte-klinische Untersuchungen konzipiert. Eine Zusammenfassung von Studienergebnissen aus Primärstudien nahmen zahlreiche Übersichtsarbeiten vor. Hier muss jedoch konstatiert werden, dass es sich mehrheitlich um narrative Reviews handelte.

Knapp 70 % der betrachteten Studien verwendeten die C-Kategorie der CEAP-Klassifikation, um das klinische Stadium des Patientenkollektives zu beschreiben. Als Endpunkte wurde am Häufigsten die sonographisch ermittelte Obliterationsrate des behandelten Gefäßes herangezogen. Es folgten mit abnehmender Häufigkeit das Auftreten von Komplikationen und die Rezidivrate. Allerdings waren die Definitionen der Endpunkte sehr unterschiedlich oder wurden in der Veröffentlichung gar nicht angegeben. Die Bewertung der Berichtsqualität zeigte, dass knapp 22 % der betrachteten Studien alle Qualitätskriterien erfüllten. Zahlreiche Arbeiten wiesen jedoch in ihrer Publikationsqualität deutliche Limitationen auf. Auch die bereits publizierten Metaanalysen müssen kritisch betrachtet werden. In der Berichtsqualität wies die Mehrheit deutliche Schwächen und Unzulänglichkeiten auf, welche die Aussagekraft der Untersuchungen einschränken.

### **Schlussfolgerung**

Die Datenlage zu den endovenösen Therapieverfahren ist insgesamt als sehr heterogen einzuschätzen. Zu den neueren Therapieverfahren wie der Heißdampftherapie besteht noch weitestgehend Forschungsbedarf. Zukünftig sind weitere qualitativ hochwertige und gut berichtete Studien notwendig. Das Einhalten der gängigen Empfehlungen für gutes Berichterstellen ist dringend zu fordern. Im Bereich der phlebologischen Forschung sollten Standards für einheitliche Definitionen zu Studienendpunkten und für validierte Messinstrumente weiterentwickelt und konsequent angewendet werden, um Studienergebnisse leichter untereinander vergleichen zu können. Dieses gilt besonders in Hinblick auf zukünftige systematische Übersichtsarbeiten und metaanalytische Zusammenfassungen, die eine evidenzbasierte Reihenfolge der einzelnen Verfahren untereinander und in Konkurrenz zu der klassischen Varizenoperation aufstellen könnten.

# Lebenslauf



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn Prof. Augustin für die vielfältigen Hilfestellungen und die Ermöglichung das interessante Thema dieser Arbeit bearbeiten zu dürfen. Ebenso danke ich Frau Heyer für die engagierte und exzellente wissenschaftliche Betreuung während der Studie.

Herrn Dr. Bruning danke ich für die fachliche Beratung in der Konzeption dieser Arbeit und die Bekräftigung die Ergebnisse dieser Arbeit auf der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Phlebologie vorzustellen.

Meinem Bruder danke ich für seine fundierten wissenschaftlichen Ratschläge, die zahlreichen Ermutigungen und die fortwährenden Orientierungen in allen Bereichen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann für seine herzliche Fürsorge und sein bedingungsloses Vertrauen.

Für die Ermöglichung des Studiums und die beeindruckende Unterstützung in allen Phasen meines Lebens danke ich meinen Eltern. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....