

Veneuze chirurgie als adjuvante behandeling voor veneuze beenulcera

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een open of recent geheeld veneus ulcus cruris het effect van compressietherapie versus compressietherapie plus veneuze chirurgie op heling en preventie van chronisch veneus ulcus cruris?

Duiding

T. Poelman

Bespreking van

Cohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83-8.

Achtergrond

Chronische veneuze insufficiëntie wordt beschouwd als voornaamste oorzaak van veneuze beenulcera. Het nut van compressietherapie als preventieve en curatieve behandeling van veneuze ulcera is voldoende aangetoond. Desondanks is 20 tot 30% van deze ulcera na één jaar niet genezen en de meeste ulcera recidiveren minstens één keer¹⁻⁴. Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat een chirurgische behandeling van de veneuze reflux in het oppervlakkige systeem voordelen biedt op het vlak van ulcusheling en ulcusherval.

Bestudeerde populatie

- 500 (op 1418 gescreende) patiënten die door thuisverplegingsteams, huisartsen en andere hospitaaldiensten naar vaatcentra in drie hospitalen in Zuidwest-Engeland werden verwezen; gemiddelde leeftijd: ongeveer 73 (60-80) jaar; 42% mannen
- inclusiecriteria: open of recent (< zes maanden) geheeld beenulcus tussen knie en enkel dat langer dan vier weken aanwezig is/was; zonder arterieel vaatlijden (enkel/arm index > 0,85); oppervlakkige of diepe veneuze reflux bij duplexonderzoek
- exclusiecriteria: duplexonderzoek of compressietherapie niet mogelijk, informed consent niet mogelijk, diepe veneuze trombose, heelkunde gecontraïndiceerd, kwaadaardig ulcus
- de ulcera hadden een gemiddelde diameter van 2 (1-5) cm en persisteerden gemiddeld gedurende 5 (3-11) maanden.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
- de deelnemers werden verdeeld in een groep die alleen compressietherapie (n=258) en een groep die chirurgie plus compressietherapie kreeg (n=242)
- stratificatie volgens lokalisatie van refluxpathologie: geïsoleerde oppervlakkige veneuze reflux, oppervlakkige en segmentele diepe veneuze reflux, oppervlakkige en volledige diepe veneuze reflux
- compressietherapie bestond uit meerlagige bandage in geval van open ulcus en klasse II kousen in geval van geheeld ulcus
- chirurgie bestond uit sluiten van de saphenofemorale junctie, stripping van de saphenus longus, verwijderen van de varices in de kuit
- follow-up over vier jaar: maandelijks voor open ulceratie; om de zes maanden voor geheeld ulcus.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal geheelde ulcera na drie jaar (complete reëpithelialisatie) en aantal recidieven na vier jaar
- secundaire uitkomstmaat: ulcusvrij interval
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- studieuitval: 54 patiënten (9%), 27 in elke groep
- in de chirurgiegroep ondergingen 47 patiënten geen chirurgie; in de compressiegroep ondergingen drie patiënten toch chirurgie.
- primaire uitkomstmaat:
 - over drie jaar heelde 89% van de ulcera in de compressiegroep versus 93% in de chirurgiegroep; p=0,737 voor het verschil
 - over vier jaar recidiveerde 56% van de ulcera in de compressiegroep versus 31% in de chirurgiegroep; p<0,001 voor het verschil; geen verschil tussen de subgroepen volgens lokalisatie van de refluxpathologie
- secundaire uitkomstmaat: na drie jaar was het ulcusvrije interval 100 weken in de chirurgiegroep versus 85 weken in de compressiegroep; p=0,013 voor het verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een chirurgische behandeling van oppervlakkige veneuze reflux samen met compressietherapie de heling van het ulcus niet verbetert, maar wel na vier jaar het risico van recidief verlaagt en het ulcusvrije interval verlengt.

Financiering: NHS Executive South and West Research and Development Directorate, Southmead Hospital Research Foundation and Medical Research Council. De sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

Belangenvermenging: geen vermeld.

1. Chronische wonden bij ouderen: oorzaken en preventie. *Geneesmiddelenbrief* 2007;14:37-9.
2. Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum. Richtlijn Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2005.
3. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AV, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 2.

4. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence*. Web publication date: 01 May 2007 (based on July 2006 search).
5. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1854-9.
6. Fletcher J. *Clinical epidemiological notes. Subgroup analyses: how to avoid being misled.* *BMJ* 2007;335:96-7.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie werd blind uitgevoerd en de personen werden op basis van echografie gestratificeerd volgens de localisatie van de veneuze refluxpathologie. De auteurs berekenden de power voor de studie op basis van hun eerdere niet-gerandomiseerde studie, maar de power was niet afgestemd op de drie vooraf gedefinieerde subgroepen. Op het voorkomen van diabetes na (10% versus 5%) waren de basiskenmerken gelijk verdeeld tussen beide groepen. Omdat heling van operatiewonden gepaard gaat met littekenweefsel, waren de effectbeoordelaars (artsen, verpleegkundigen?) niet blind voor de uitgevoerde interventie. Heling werd gedefinieerd als een volledige reëpithelialisatie van de huid. Dat verminderde de kans op informatiebias.

Bespreking van de resultaten

Reeds in een eerdere publicatie van de ESCHAR-studie werd met een relevante studipopulatie (n=341 open ulcera) aangetoond dat veneuze chirurgie geen effect heeft op ulcusheling⁵. Een mogelijke verklaring voor afwezigheid van effect met heelkunde zou kunnen liggen in de studieopzet zelf waarbij het hemodynamische voordeel van chirurgie door de nabehandeling met compressietherapie moeilijker te meten wordt. Bovendien was er een groot aantal patiënten in de chirurgiegroep dat zich uiteindelijk niet liet opereren en patiënten wachtten gemiddeld zeven weken vooraleer zich effectief te laten opereren.

Een Cox-regressieanalyse toonde aan dat er tussen de verschillende subgroepen (volgens de lokalisatie van refluxpathologie) geen verschil bestond in het effect van heelkunde op het percentage ulcusrecidieven: HR 0,833; 95% BI 0,478 tot 1,191; p=0,227. Deze multivariate analyse mag niet worden verward met een univariate Kaplan-Meier analyse die in de publicatie wordt geïllustreerd aan de hand van drie grafieken. Deze grafieken tonen een significant kleiner aantal recidieven in twee van de drie subgroepen (p<0,001 na vier jaar voor geïsoleerde oppervlakkige reflux; p=0,044 na drie jaar voor oppervlakkige + segmentele diepe reflux en p=0,331 na drie jaar voor oppervlakkige + volledige diepe reflux). Deze p-waarden zijn potentieel misleidend. De steekproefgrootte werd niet berekend op basis van een voldoende aantal patiënten in elke subgroep. Bovendien was het aantal patiënten per subgroep sterk verschillend, wat het verschil in p-waarden kan verklaren. De enige correcte manier om deze subgroepen met elkaar te vergelijken is dan ook de Cox-regressieanalyse, die geen verschil kon

aantonen (p=0,227)⁶. Echografische bevindingen laten dus niet toe om patiënten te identificeren die het meeste baat kunnen hebben bij oppervlakkige chirurgie.

Therapietrouw voor compressietherapie (windels of steunkousen) werd jammer genoeg niet onderzocht. Een lage terapietrouw kan het recidiepercentage beïnvloed hebben. Een verschil in terapietrouw tussen de compressiegroep en de chirurgiegroep zou een invloed gehad kunnen hebben op de resultaten.

Andere studies

De ESCHAR-studie is de eerste gerandomiseerde studie die het effect van oppervlakkige veneuze heelkunde bij een voldoende aantal patiënten onderzocht. Eerdere kleinere gerandomiseerde studies (n=45-47) konden geen significant effect aantonen op heling van ulcera noch door het afbinden van perforantes, noch door minimaal invasieve heelkunde⁴.

De voorbije jaren deden andere minder invasieve technieken (sclerotherapie, lasertherapie) voor behandeling van oppervlakkige veneuze reflux hun intrede. Deze kunnen misschien wel de terapietrouw verhogen, maar hebben hun nut zeker nog niet bewezen op het vlak van hemodynamische voordelen, duurzaamheid, klinisch effect versus traditionele heelkunde⁴.

Voor de praktijk

De patiënten in de ESCHAR-studie werden geïncludeerd op basis van een technisch vasculair onderzoek in drie vasculaire centra en van deze selecte groep weigerde uiteindelijk nog eens 20% om een heelkundige ingreep te laten uitvoeren. Dit maakt extrapolatie naar de dagelijkse praktijk moeilijk. Omdat de prevalentie van veneuze ulcera van de benen toeneemt met de leeftijd¹, hebben we vaak te maken met oudere patiënten die we dikwijls moeilijk kunnen overtuigen om zich naar aanleiding van een "banaal" ulcus verder te laten behandelen in een hospitaal. Na operatief ingrijpen zal de prognose van een bestaand ulcus uiteindelijk niet verbeteren en we beschikken momenteel niet over de nodige onderzoeksgegevens om te bepalen welke patiënten baat kunnen hebben bij veneuze chirurgie⁴. Tevens is verder onderzoek naar levenskwaliteit en kosteneffectiviteit noodzakelijk om besluiten voor de praktijk te kunnen trekken.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat oppervlakkige veneuze heelkunde samen met compressietherapie geen invloed heeft op de heling van een bestaand ulcus. Heelkunde verlaagt wel significant de recidiefkans na drie jaar. Deze studie laat echter niet toe om te bepalen welke patiënten meer baat zullen hebben bij een dergelijke heelkundige ingreep.

