

Evaluation der minimal wirksamen Konzentration von Schaumsklerosierungsmitteln in einer Ex-vivo-Studie

A. Erkin¹, K. Kosemehmetoglu², M. S. Diler¹, C. Koksal³

¹ Department of Cardiovascular Surgery, Kars State Hospital, Kars, Türkei

² Department of Pathology, Hacettepe University, Ankara, Türkei

³ Department of Cardiovascular Surgery, Kartal Kosuyolu Research and Training Hospital, Istanbul, Türkei

▲ Einleitung

Die Sklerotherapie wird zur Behandlung der Varikose verwendet, seit Linser als erster ein flüssiges Sklerosierungsmittel applizierte. Seitdem wurden mehrere Studien veröffentlicht, die die effektive Form des Sklerosierungsmittels in der klinischen Verwendung untersuchten. In letzter Zeit zeigte sich, dass aufgeschäumte Sklerosierungsmittel wirksamer als flüssige sind. 2003 und 2006 fanden Konsensuskonferenzen statt, bei denen Experten die Behandlung der chronischen venösen Insuffizienz mittels Sklerotherapie standardisierten. Nachdem sich die Experten 2006 darauf verständigten, dass die Effektivität und die Verträglichkeit der Schaumsklerotherapie von Volumen und Konzentration des injizierten Mittels abhängen, veröffentlichten sie einen Konsens, der die applizierbaren Konzentrationen des Schaumsklerosierungsmittels bei varikösen Venen verschiedener Durchmesser empfiehlt. Trotzdem sind belastbare klinische Daten zur Auswahl geeigneter Konzentrationen selten.

Wir führten eine vorläufige Ex-vivo-Studie durch, die den Grad der histopathologischen Veränderungen in der Venenwand bei verschiedenen oft verwendeten Konzentrationen des Sklerosierungsschaums untersuchte.

Material und Methoden

Experimentelles Design

Wir verwendeten Konzentrationen von 0,5%, 1%, 2% und 3% Lauromacrogol 400 (Polidocanol, Kreussler & Co. GmbH). Der Schaum wurde mit der Tessari-Methode hergestellt unter Verwendung von 2 ml Polidocanol und 5 ml Luft. Geeignete Segmente variköser Venen mit einem Durchmesser von 5-10 mm wurden in fünf gleichgroße Stücke aufgeteilt. Anschließend wurde jedes Gefäßstück in die gewählte Konzentration des Schaumsklerosierungsmittels fünf Minuten lang eingelegt.

Referat zu: Evaluation of the minimum effective concentration of foam sclerosant in an ex-vivo study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44(6):593-597.

Pathologische Untersuchung und Grading

Wir bewerteten die Anwesenheit endothelialer Schwellung, die Intimaverdickung, die Vakuolisierung glatter Muskelzellen, Ödeme in der Tunica media und das Ausmaß der Nekrose. Es wurde ein Gesamtschaden-Scoring-System entwickelt, das den Schaden an der Venenwand widerspiegelte: Die Abwesenheit eines pathologischen Befundes wurde mit 0 und die Anwesenheit mit 1 bewertet. Nur die Nekrose wurde aufgrund ihrer relativen Wichtigkeit bei der Bewertung der Gewebeschädigung mit 0 bis 2 abhängig von ihrem Ausmaß benotet. Zum Schluss wurde ein Gesamtschaden-Score berechnet unter Verwendung der Summen der Scores, die aus den pathologischen Befunden gewonnen wurden.

Das System entwickelte, das den Schaden an der Venenwand widerspiegelte: Die Abwesenheit eines pathologischen Befundes wurde mit 0 und die Anwesenheit mit 1 bewertet. Nur die Nekrose wurde aufgrund ihrer relativen Wichtigkeit bei der Bewertung der Gewebeschädigung mit 0 bis 2 abhängig von ihrem Ausmaß benotet. Zum Schluss wurde ein Gesamtschaden-Score berechnet unter Verwendung der Summen der Scores, die aus den pathologischen Befunden gewonnen wurden.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Gruppen verschiedener Konzentrationen untereinander konnte kein signifikanter statistischer Unterschied festgestellt werden bezüglich der Anwesenheit einzelner histologischer Parameter (Endothelverdickung, Nekrose, Vakuolisierung, Ödem, Intimaverdickung). Ausnahme war die Anwesenheit und das Ausmaß einer Nekrose, bei der es bei höheren Konzentrationen des Schaumsklerosierungsmittels wahrscheinlicher ist, vorgefunden zu werden.

Der mittlere Schadens-Score der Polidocanol-Gruppe war signifikant höher als der der Kontrollgruppe (2,75 vs. 1, $p=0,007$). Der höchste Schadens-Score wurde bei einer Polidocanol-Konzentration von 1% und 2% erreicht; trotzdem veränderten die verschiedenen Sklerosierungsmittel-Konzentrationen zwischen 0,5% und 3% die Morphologie nicht signifikant. Es sollte auch erwähnt werden, dass es sich bei 1%igem Sklerosierungsschaum um die effektivste Konzentration handelte, die den höchsten Schaden an der Venenwand hervorrief mit einem fast statistisch signifikanten Level ($p=0,074$, im Vergleich zu 0,5%).

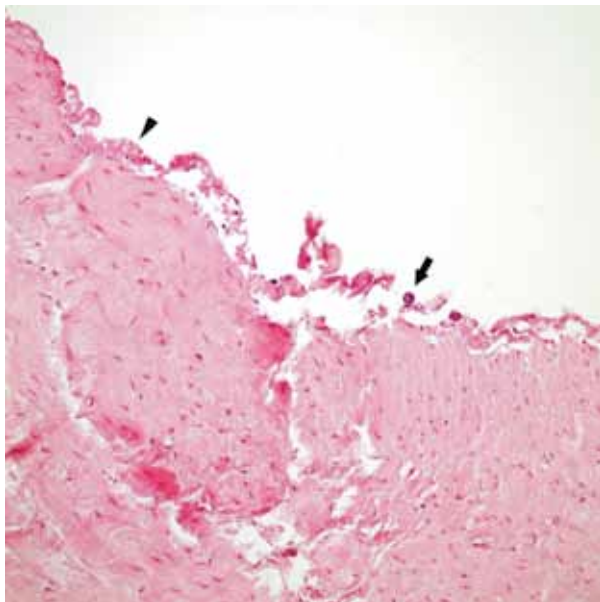
Diskussion

In dieser ersten Ex-vivo-Studie zum Vergleich der morphologischen Effekte verschiedener Schaumsklerosierungsmittel-Konzentrationen fanden wir heraus, dass signifikante pathologische Veränderungen dazu tendieren, unabhängig von der Konzentration des Schaumsklerosierungsmittels aufzutreten, beginnend mit der niedrigsten Konzentration von 0,5%.

Bei der zweiten Europäischen Konsensuskonferenz zur Schaumsklerotherapie der Varikose standardisierten die Experten den Ablauf der Behandlung. Sie wiesen darauf hin, dass der Venendurchmesser eine wichtige Determinante für die Auswahl der geeigneten Konzentration des Schaumsklerosierungsmittels ist. Andererseits zeigt unsere Studie, dass die verwendete Konzentration des Sklerosierungsschaums so gering wie möglich sein kann, unabhängig vom Durchmesser der varikösen Venen, weil die verwendete Konzentration die Stärke der morphologischen Schädigung nicht signifikant verändert und somit wahrscheinlich auch nicht das klinische Ergebnis. Weiterhin könnte der Gebrauch niedriger Sklerosierungsmittel-Konzentrationen zur Abnahme von Komplikationen und Gesamtkosten der Therapie führen. Diese Ergebnisse sollten jedoch durch klinische Studien validiert werden, da die Verwendung klinisch ineffektiver Konzentrationen zu Wiederholungsbehandlungen führt und die Kosten erhöht.

Bei der histopathologischen Untersuchung stellten wir fest, dass es zu mehreren Veränderungen in der gleichen Gefäßwand kam, sogar in verschiedenen Abschnitten. Deshalb etablierten wir ein Scoring-System zur Summierung aller histopathologischen Daten und quantifizierten die histopathologischen Ergebnisse der Kontroll- und der Schaumsklerosierungsmittel-Gruppe. Quantitativ konnte kein statistischer Unterschied in der Sklerosierungsmittel-Gruppe bei verschiedenen Konzentrationen festgestellt werden, obwohl wir einen signifikanten Gesamtunterschied zwischen der Kontroll- und der Schaumsklerosierungsmittel-Gruppe erhielten.

Es gibt mehrere Limitierungen bei unserer Studie. Als erstes: Sobald wir die varikösen Venen für die Polidocanol-Applikation ex vivo entfernten, ignorierten wir zwangsläufig die physiochemischen Effekte des Blutes, die sicherlich den Kontakt zwischen Schaumsklerosierungsmittel und Venenwand beeinflussen. Deshalb war es uns nicht möglich, direkte klinische Ergebnisse auszuwerten. Die Bedingungen würden sich in einer klinischen Situation erheblich unterscheiden, bei der Blut durch die Venen fließt und nur das Endothel, anstatt der gesamten Venenwand, in Kontakt mit dem Schaum kommt. Außerdem listeten die Experten bei der Konsensuskonferenz im Jahre 2006 andere Determinanten auf, wie Zugangswege, Zugangsmaterial, Schaumherstellung und insbesondere



	Gesamtschaden-Score		*P
	Durchschnitt ± SD	Median	
Kontrolle	0,91 ± 0,90	1	} 0,007
0,5 %	2,16 ± 1,52	2	
1 %	3,50 ± 1,83	3,5	
2 %	2,50 ± 1,56	3	
3 %	2,37 ± 1,50	2,5	

Kontrolle - 0,5 % ** P = 0,032

Kontrolle - 1 % ** P = 0,001

Kontrolle - 2 % ** P = 0,013

Kontrolle - 3 % ** P = 0,023

0,5 % - 1 % ** P = 0,074

0,5 % - 2 % ** P = 0,536

0,5 % - 3 % ** P = 0,752

1 % - 2 % ** P = 0,197

1% - 3% ** P = 0,169

2% - 3% ** P = 0,751

*Kruskal-Wallis-Test, ** Mann-Whitney-U-Test

Tab. 1: In der Mikrophotographie ist eine prominente großflächige Nekrose entlang der luminalen Grenze zu sehen, die durch Fibrin (Pfeilspitze) und apoptotische Endothelialzellen (Pfeil) charakterisiert wird. Das Auftreten einer Nekrose war in Gefäßen wahrscheinlicher, die mit Sklerosierungsmittel behandelt wurden (H&E, 200x). Die Tabelle zeigt einen Vergleich der Gesamtschaden-Scores zwischen Kontrollen und allen Sklerosierungsmittel-Konzentrationen.

(Quelle: Erkin A, Kosemehmetoglu K, Diler MS, Koksall C. Evaluation of the Minimum Effective Concentration for the Foam Sclerosant in an Ex-vivo Study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2012;44(6):593-597. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

Schaumvolumen pro Injektion, die den Erfolg der Therapie direkt beeinflussen können.

Zweitens wurde das Schaumsklerosierungsmittel angewandt, nachdem das Venensegment aus dem Patienten entfernt wurde. Obwohl wir versuchten, Venensegment und Sklerosierungsmittel so schnell wie möglich miteinander in Verbindung zu bringen, hätten unvorhersehbare Ereignisse das Ergebnis verändern können, wie ischämische oder hypoxische Situationen und das Fehlen eines wirksamen Kontakts des Polidocanols mit der Venenwand. Drittens sind geringe Unterschiede zwischen experimentellen Modellen unausweichlich, da die Mechanismen, wie Schaumsklerosierungsmittel auf die Venenwand wirken, nicht gut verstanden sind. Als letztes gibt es gut bekannte Limitierungen histopathologischer Untersuchungsstudien. Trotzdem handelt es sich hierbei um die erste Studie, die die Effekte verschiedener Schaumkonzentrationen vergleicht, und wir glauben, dass diese Ergebnisse die Vorbereitung für zukünftige Studien sind.

Schlussfolgerung

In der Routinepraxis wird eine 0,5%ige oder 1%ige Schaumsklerosierungsmittel-Konzentration für Gefäße <5 mm im Durchmesser bevorzugt, während 2%ige oder

3%ige Konzentrationen für Gefäße >5 mm Durchmesser verwendet werden. In dieser Ex-vivo-Studie waren wir nicht in der Lage, irgendwelche statistisch signifikanten Ergebnisse bezüglich der pathologischen Schädigung bei den verschiedenen Schaumkonzentrationen auf Gefäße mit 5-10 mm Durchmesser zu zeigen. Trotzdem könnte man aufgrund des geringen signifikanten Unterschiedes zwischen den Ergebnissen bei 0,5% und 1% Sklerosierungsschaum die Verwendung von 1% Schaum anstatt die von 0,5% bevorzugen. 1%iger Schaum könnte bei größeren Gefäßen gegen 2%igen oder 3%igen bevorzugt werden, da er eine schwerere Schädigung der Venenwand hervorruft. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

Übersetzung aus dem Englischen: KB

Korrespondenzadresse

Alper Erkin, MD
Cardiovascular Surgeon
Sakarya University Esentepe Campus
54187 Serdivan
Sakarya, Türkei
E-Mail: alperkin79@gmail.com

