

Neue Entwicklungen der Mikroschaumverödung

J. C. Ragg, K. Stoyanova, S. El-Chamali, R. O. Despa, U. Brüggemann, S. Grzelachowski
angioclinic® Venenzentrum Berlin



J. C. Ragg

Zusammenfassung

Als Mikroschaumverödung bezeichnet man die Anwendung sklerosierender Schäume mit einer mittleren Bläschengröße von unter 100 µm (26). In der Behandlung kleinlumiger oberflächlicher Varizen hat sie sich gegenüber der Flüssigverödung durchgesetzt. Wie sind jedoch die Aussichten bei großen Varizen, Konvoluten, Stamm- oder Perforansvenen? Gibt es eine Alternative zur Phlebektomie? In dieser Arbeit berichten wir über Limitierungen und neuen Ansätzen zur Optimierung der medizinisch motivierten Mikroschaumverödung.

Schlüsselwörter: Mikroschaumverödung, Varikose, Risikoreduktion

▲ Einführung

Unter dem Begriff Mikroschaumverödung versteht man die Anwendung sklerosierender Schäume mit einer mittleren Bläschengröße von unter 100 µm (26). Das Verfahren hat sich seit seiner Einführung (2) kaum verändert: Ein flüssiges Verödungsmittel und ein Gasgemisch, zum Beispiel Raumluft, werden in zwei verbundenen Spritzen manuell aufgeschäumt und dann injiziert. Nach einer konzentrationsabhängigen Kontaktzeit von 10 bis 30 Sekunden denaturiert das Endothel, und das behandelte Segment durchläuft im Idealfall einen irreversiblen, thrombusvermittelten Regressionsprozess bis zum bindegewebigen, winzigen Residuum. In der Behandlung kleiner oberflächlicher Varizen hat sie sich gegenüber der Flüssigverödung durchgesetzt und stellt hierfür eine Alternative zur Phlebektomie dar, die Grenze ist nicht definiert (14).

Das Hauptpotential von Verödungsschäumen besteht darin, auch sehr gekrümmte, tief und schwer zugänglich gelegene Pathologien über einen einzigen Zugang mit kleiner lokaler Anästhesie erreichen zu können, also schnitt- und narkosefrei. Nur wenige Pioniere formulieren dies so wie *John Bergan*, der sagte, die Schaumverödung sei für jeden Patienten, jede Varize und jede Lokalisation ohne Einschränkung geeignet (1). Sollten eine schaumgefüllte Spritze und eine simple Kanüle wirklich in der Lage sein, komplizierte und viele Jahre Ausbildung erfordernde chirurgische Eingriffe an Venen zu ersetzen? In direkten Vergleichen mit chirurgischen und thermookkludierenden Verfahren schnitt die Schaumverödung bisher

stets nachrangig ab, mit deutlich höheren Raten an primären Misserfolgen und Rezidiven (23).

Bei näherem Hinsehen zeigt sich, dass die Mikroschaumverödung nur scheinbar einfach ist, da eine Vielzahl physikalischer und physiologischer Faktoren berücksichtigt werden müssen: Verödungsschäume enthalten üblicherweise 80 % Gasanteil, sie sind also sehr leicht und schwimmen stets rasch der Blutsäule auf, anstatt das Blut vollständig zu verdrängen. Dies führt mit zunehmendem Venendurchmesser zu erheblichen Übergangszonen mit zweifelhafter Wirkung. Der Gasanteil bedingt Schallschatten, die eine Beurteilung des Füllungsgrades unmöglich machen – eine gefüllte Vene imponiert ebenso wie eine mit einer dünnen aufschwimmenden Schaumkappe. Der Schaum ist labil und zerfällt in vivo binnen 15 bis 180 Sekunden, daher müssen hohe Konzentrationen gewählt werden, die in dieser Zeit ausreichend wirksam sind. Es ist aber sinnlos, mit höheren Konzentrationen eine ungleichmäßige Verteilung kompensieren zu wollen – es entstehen lediglich Zonen mit denaturiertem und solche mit erhaltenem Endothel, die zur Rekanalisation neigen. Schaum wird in aller Regel falsch dosiert: Aufgrund des induzierten Vasospasmus gelangen mehr als 90 % des injizierten Volumens binnen zwei Minuten in Kollateralsysteme, also auch in die tiefen Beinvenen und gesunde Nachbarvenen. Ultraschallkontrollierte Studien zeigen bis über 5 % Thrombosierungen von Non-target-Venen (11). Übermäßige Injektionen erhöhen diese Rate und ebenso die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen (8), vorsichtige Dosierungen belassen unerreichte Zonen und

erhöhen die Zahl der bis zum Erfolg notwendigen Sitzungen, was Patienten als lästig und unzuverlässig empfinden. Im Vordergrund der Nachteile aus Patientensicht stehen jedoch die unangenehmen phlebitisähnlichen Phasen der Rückbildung, die die Einnahme von Analgetika, Einschränkungen im Beruf oder Entlastungspunkten mit schmerzhaften Thrombusexpressionen erfordern können. Ästhetisch sind die häufigen bräunlichen Verfärbungen entlang behandelter oberflächlicher Venen höchst unerwünscht. Schließlich kann auch das Tragen von Kompressionsstrümpfen oder Bandagen Patienten immer noch nicht als komfortable Modalität vermittelt werden, wobei das mühsame Anlegen und das Tragen in warmer Umgebung die häufigsten Ablehnungsgründe sind.

Grundlagen

In den letzten Jahren sind einige kleine Fortschritte in der Praxis der Mikroschaumanwendungen erzielt worden, die kurz zu erwähnen sind: Bei der DSS-Technik trägt ein verringertes Lumen des Adapters zwischen den Spritzen zu einem stabileren und feinblasigeren Schaum bei, das Mischen wird allerdings mühsamer. Die Verwendung von silikonfreien Spritzen fördert stabilere Schäume. Wegen der geringen Reibung sind Injektionen mit Glasspritzen (Erfühlen des einsetzenden Vasospasmus) besser als solche aus Kunststoff, wenn auch aufwändiger (Reinigung, Sterilisation). Katheter und Zuleitungen von „Butterflie“ sollten so kurz sein wie möglich, da lange Strecken Schaumbläschen zerstören bzw. vergrößern. Je großlumiger ein Injektionswerkzeug, desto effektiver die Verdrängung von Blut und desto präziser die Wirkung. Je größer also eine Vene, desto mehr ist die Schaumverödung mittels Katheter der Kanüle vorzuziehen. Die Schaumverteilung im Katheterrückzug ist präziser als eine Injektion mittels Überdruck. Es ist mit zunehmender Venengröße umso sinnvoller, die Zielvene zu entleeren (kleiner Durchmesser, geringer Schaumbedarf, weniger Deaktivierung durch Blutvermischung). Eine Vorspülung mit NaCl-Lösung reduziert den Blutkontakt.

Selbstverständlich ist, dass jede Schauminjektion in ihrer ganzen Ausbreitung im Ultraschallbild kontrolliert werden kann und soll. Eine Steuerung der Schaumausbreitung kann durch fraktionierte, ultraschallkontrollierte Injektion, digitale fokale Kompression (Alternative: Schallkopf), das Hinzufügen von Ablaufkanülen in der Zielvene (Schaum folgt dem geringsten Widerstand) sowie Variieren der Tischneigung (Kippliege) versucht werden. Das Erlernen von Sondierungstechniken mit Kathetern und Mikrokathetern erleichtert die Schaumbehandlung komplexer Strukturen, etwa variköser Konvolute und Rezidivvarizen, ggf. auch unter fluoroskopischem Monitoring (Adipositas).

Neue Maßnahmen zur Risikoreduktion

Eine große Aufmerksamkeit galt – seit dem Bekanntwerden häufiger systemischer und auch zentraler Nebenwirkungen bis hin zu neurologischen Defiziten – der Zusammensetzung des verwendeten medizinischen Gases (3, 10). Derartige Komplikationen treten allerdings bei Volumina <10 ml und kontrollierter Injektion praktisch nicht auf, sodass die meisten Anwender weiterhin mit filtrierter Raumluft und ohne komplizierte O_2/CO_2 -Anlage arbeiten. Als Neuheit zur Reduktion der benötigten Schaummenge wird in Kürze ein Doppelkatheter mit einer neuen Injektions-Aspirations-Doppelspritze auf den Markt kommen (ScleroSafe®, VVT Medical).

Eine 2016 erstmals vorgestellte Studie an 2780 Behandlungsfällen quantifizierte den Einfluss von Zehen- und Fußbewegungen von liegenden Patienten auf den Fluss in den tiefen Beinvenen und registrierte die Nebenwirkungen während und nach Mikroschaumverödungen von 6–12 ml pro Sitzung. Unter kontinuierlicher Ultraschallkontrolle war das Ziel, Schaumakkumulationen an unerwünschten Orten zu verhindern oder binnen 15 Sekunden aufzulösen. Nur in 0,6 % der Fälle gelang dies nicht, und nur diese erhielten niedermolekulares Heparin (NMH) oder orale Antikoagulantien. Typische systemische Symptome wie Flimmerskotome oder Bronchospasmen traten in 0,21 % der Fälle auf. Tiefe Venen- oder Muskelvenenthrombosen wurden in achtwöchigem Follow-up in 0,11 % gefunden, eine sehr niedrige Rate für ein Kollektiv ohne routinemäßige Antikoagulantien. In derselben Institution lagen die Nebenwirkungsraten bei verschiedenen früheren Protokollen (Lagerung Trendelenburg/Anti-Trendelenburg; Injektion retrograd/antegrad) um den Faktor 3,5 (tiefe Venenthrombose, TVT) bis 10,5 (temporäre systemische Nebenwirkungen) höher (15).

Industrielles Schaumprodukt

Die Markteinführung von Varithena® (BTG) in den USA in 2015 war der erste und bisher einzige Schritt zu einem industriellen Schaumprodukt. Der Schaum wird standardisiert in einer Druckgasflasche unter Verwendung von O_2/CO_2 im Verhältnis 65:35, $N_2 <0,8$ %, mit 1 % Aethoxysklerol® im Verhältnis 7:1 portionsweise hergestellt. Von der Gasmischung erhoffte man eine Reduktion systemischer Nebenwirkungen und von der gleichmäßigeren, geringen Bläschengröße, im Median <100 μ m, eine bessere Verödungswirkung. Die Firma bemüht sich, bei Marktpreisen von 70 USD pro ml, intensiv um Unterstützung der Anwender und der Patienten bei der Kostenerstattung. Die potentiellen oben genannten Nachteile herkömmlicher Schäume vom Cabrera-Typ wurden jedoch bei der physikalischen Konzeption wiederholt. Das spiegeln auch die bisherigen Studien wider, die relevante klinische Vorteile vermissen lassen (9, 24).

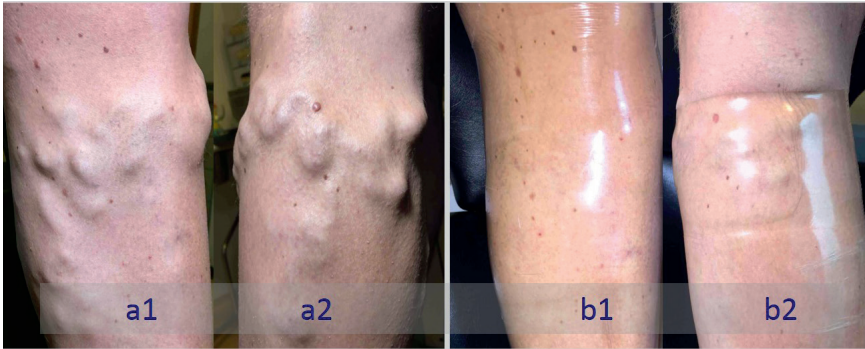


Abb. 1: Große Varizen am Unterschenkel, Durchmesser 6–18 mm, bei einem 48-jährigen Hobby-Mountainbiker (m) mit Vena-saphena-parva-Insuffizienz in zwei Perspektiven: a) vorher, b) nach Mikroschaumbehandlung und Folienkompressionsverband (Tag 14).

Es ist auch fraglich, ob überhaupt ein stets gleich visköser Schaum von den Anwendern gewünscht wird: Da die Schaumviskosität beim händischen Mischen mit den aufgewandten physikalischen Kräften zunimmt, können sehr unterschiedliche Schäume hergestellt werden – etwa höher visköse Schäume für große Venen und geringer visköse Schäume für kleine und stark verzweigte Venen.

Biomatrix-Verödungsschaum

2016 wurden erste Untersuchungen an neuartigen Biomatrix-Verödungsschäumen vorgestellt (16). Es handelt sich um Schäume, die lediglich 40 % Gas, 40 % Flüssigkeit und als Stabilisator eine Matrix aus patienteneigenem Blut oder Blutfraktionen aufweisen. Der Stabilisierungseffekt wird durch eine partielle thermische Proteindenaturierung herbeigeführt. Derartige Schäume können so hergestellt werden, dass sie ultraschalltransparent und somit präziser dosierbar sind. Sie können hochviskös eingestellt werden und haben damit ein gutes Verdrängungspotential. Die Halbwertszeit in vitro kann von zehn Minuten bis 14 Tage variieren. Im strömenden Blut dissoziiert die Matrix nach wenigen Zentimetern, mikroskopisch verbleiben keine Partikel über 20 µm. Das klinische Potential ist noch unbekannt.

Eine erste Studie an VSM-Segmenten jenseits der Crosse zeigte primäre und Ein-Jahres-Verschlussraten identisch zu thermischen Vergleichsmodalitäten (Laser 810 – 1470 nm). Die sonographische Verschlussmorphologie war nicht mehr unterscheidbar, während herkömmliche Schäume stets Okklusionen von geringer Echogenität, höherer Kompressibilität und geringerer Stabilität erzeugten. Als neue potenzielle Anwendungsgebiete gelten auch Verschlüsse großlumiger Rezidivvarizen, kurzer Vena-saphena-magna- und Vena-saphena-parva-Stümpfe sowie selektive Behandlungen von Perforansvenen. Die

therer einzusetzen, ermöglicht es, bedarfsweise eine Wirkung auch auf Seitenastsegmente und Perforansvenen auszudehnen. Ebenso können Falten, die sich bei kollabierenden großen Venen in Zuge der Tumescenzanästhesie bilden können und die thermisch kaum zu erreichen sind, mit Schaum leicht gefüllt werden. Zu diesen Optionen gibt es noch keine Studienbelege, aber grundsätzliche Erwägungen:

ClariVein® (ab medica) verbindet die mechanische Wandirritation durch einen rotierenden Draht mit einer chemischen Komponente (5). Aufgrund des kleinen Lumens scheinen flüssige Medien besser geeignet als Mikroschaum. Eine neuere Studie belegt die Steigerung der Verödungswirkung, sofern das mechanische Potential ausgereizt wird (25). ClosureFast® (Medtronic) bietet über einen kleinen Kanal ebenfalls die Option der Gabe von Verödungsmedien, auch hier limitiert das kleine Lumen eine wohldosierte Schaumverödung.

LAFOS® stellt die Kombination einer Laseranwendung (Holmium, 2100 nm) und Mikroschaum dar. In Aussicht gestellt wird eine bessere Schrumpfung und der Verzicht auf Tumescenzanästhesie (7). In eigenen Untersuchungen verschiedener Modalitäten in der gleichen Vene des gleichen Patienten (2016) war jedoch die Schrumpfung mit 2100 nm ohne Tumescenz bei Anwendungen unterhalb der Schmerzschwelle nicht deutlicher als bei 810 oder 1470 nm, und höherenergetische Behandlungen waren ebenso wie bei anderen Wellenlängen ohne Tumescenz schmerzhaft. Physikalisch zutreffend ist, dass die Schaumverödung infolge des Spasmus die Venenwand nahe an die Laserfaser bringt, und umgekehrt kann die Laseraktion einen Spasmus auslösen, der das Volumen für die Schaumverödung verringert. Weitere Studien stehen aus.

ScleroGlue® (Venartis Inc.) ist ein Projekt zur Kombination von Klebe- und Verödungstechniken. Der zugrundelie-

nächsten Studien werden Varikozelen und pelvinen Reflux (ohne Coils), venöse Malformationen und die Versorgung der Crosse mit und ohne temporären Okkluder betreffen.

Kombinationen mit mechanischen und thermischen Modalitäten

Die meisten gebräuchlichen Techniken zur venösen Katheterokklusion sind zur Behandlung von Stammvenen ausgelegt. Die Möglichkeit, Mikroschaum über denselben Ka-

gende Gedanke ist, dass eine kontinuierliche Verklebung viel Chemie – gegenwärtig kaum abbaubare Cyanoacrylate – benötigt, eine diskontinuierliche Verklebung jedoch vitales Endothel und somit Rezidivquellen belässt. Zudem stört an gegenwärtigen Modalitäten die Abhängigkeit von einer externen fokalen Kompression, die bei tieferen Venen schlecht gelingt, die Limitierung auf moderate Durchmesser (<12 mm) sowie der empfohlene Sicherheitsabstand zur Crosse von 2 – 7 cm, der ein entgegen chirurgischer Grundsätze unbehandelt belassenes Segment („Stumpf“) und zumindest eine nachweisliche Rezidivquelle für die Vena saphena accessoria anterior (VSAA) darstellt. Die ScleroGlue®-Technik wendet über ein Koaxialkathetersystem zunächst eine Mikroschaumverödung an und dann, während der Spasmusphase, punktförmige Verklebungen ohne externe Kompression. Dabei leistet die Mikroschaumverödung die Denaturierung des Endothels, bedarfsweise auch unter Einbeziehung von Seitenästen und Perforansvenen, und die Klebepunkte verringern sofort und bleibend das Venenlumen (17). In einer ersten Pilotstudie (n=32) zeigten sich die postinterventionellen Phasen trotz Durchmesser bis 24 mm überraschenderweise asymptomatisch. Bei der ersten Kontrolle zeigten schaumbehandelte Segmente mit 69,3 % eine geringere Durchmesserreduktion als verklebte Zonen mit 82,1 %. Nach 26 Wochen waren die schaumversorgten Segmente deutlich fortgeschrittener im Rückbildungsprozess (91,3 %). Gegenwärtig überlegen die Initiatoren, ob sie das Verfahren zur industriellen Vermarktung freigeben sollen – gedacht ist an einen Systempreis von 300 Euro – oder ob dies erst mit einem gut resorbierbaren Biokleber geschehen soll.

Venenplugs/Okkluder

Der Nachteil, dass Schaumverödungen insbesondere im Crossbereich als unzuverlässig gelten, könnte durch zusätzliche Verschlussmechanismen behoben werden. Bekannt sind Versuche mit einfachen oder doppelten Ballons, die sich nicht etablieren konnten (13). Aktuell gibt es Vorschläge, die Schaumausbreitung in Stammvenen durch implantierbare Propfen („Plugs“) zu limitieren. Sie bestehen u.a. aus Nitinolkörbchen mit Gewebeschirm (VVT Medical) oder elastischen Polymergeflechten (Medusa, Veininnovations Inc.). In jedem Fall handelt es sich um Implantate mit nicht auszuschließendem Migrationsrisiko und relevanten Zusatzkosten. Noch gibt es zu keiner dieser neuen Modalitäten klinische Studien, die Anwenderakzeptanz dürfte zögerlich sein.

Fortschritte in der postinterventionellen Kompression

Bei oberflächlichen Varizen ist das Ergebnis einer Mikroschaumverödung ästhetisch und hinsichtlich phlebitischer

Symptome in hohem Maße abhängig von der nachfolgenden Kompression. Diese hat die primäre Aufgabe, während der zwei- bis sechswöchigen Organisationsphase das Blutvolumen in der Zielvene zu minimieren. Je geringer dieses Blutvolumen ist, desto geringer die Entzündungsreaktion sowie der Anfall und die Diffusion farbiger Blutabbauprodukte. Historisch bekannt ist die Forderung einer mehrwöchigen kontinuierlichen Kompression (6), die sich heute aus Komfort- und Hygienegründen nicht mehr durchsetzen lässt. Eine Lösung bietet ein neuartiger Folienkompressionsverband: Er besteht aus einer atmungsfähigen, selbstklebenden und transparenten Elastikfolie und kann, einmal angelegt, für zwei bis vier Wochen getragen werden. Tägliches Duschen, Sport und beliebige Arbeitstätigkeiten sind ohne Einschränkungen möglich (18, 19).

Für sehr große Varizen oder Regionen mit geringem Widerlager (z.B. Oberschenkel) kann eine exzentrische Kompression mit einem zwischen zwei Folienschichten individuell aufgetragenen Silikonstrang verwendet werden. Auch diese Modalität kann wie der Folienverband mehrere Wochen getragen werden (20). Beide Modalitäten trugen dazu bei, dass Entzündungsreaktionen und Verfärbungen in einer Pilotstudie um mehr als 80 % reduziert werden könnten. Damit besteht erstmals auch für sehr voluminöse Varizen eine medizinisch und ästhetisch erwägenswerte Alternative zur Phlebektomie (Abb. 1). Bei großen Venen deutlich unterhalb des Hautniveaus oder in größerer Entfernung zu Widerlagern (Knochen), etwa intrafaszial verlaufenden Stammvenen bei Normal- oder Übergewichtigen am Oberschenkel, verlieren alle äußerlichen Kompressionen an Wirkung oder werden unangenehm. Vergeblich wurde versucht, dieses Problem mit einer perivenösen Tumescenzlösung zu beheben, diese wird jedoch binnen weniger Tage resorbiert und die Wirkung geht verloren (4). Verwendet man anstelle einer Salzlösung jedoch ein vernetztes weiches Hyaluronsäuregel mit einer Halbwertszeit von vier bis sechs Wochen, so resultieren auch bei Stammvenen von über 20 mm Durchmesser symptomfreie Verläufe und ein einwandfreies ästhetisches Ergebnis ohne Verfärbungen. Dies konnte in einer Pilotstudie an 44 Fällen gezeigt werden (21, 22). Dieses Verfahren bietet ähnlich wie Klebetechniken den Vorteil der sofortigen und bleibenden Lumenminimierung, jedoch ohne potentiell problematisches chemisches Implantat. Die Anwendung wird voraussichtlich ab 2018 kommerziell zur Verfügung stehen.

Diskussion

Die Entwicklungen in der Mikroschaumverödung sprechen dafür, dass künftige Anwendungen präziser, sicherer und effektiver sein werden als es die bisherigen Erfahrungen ahnen lassen. Dazu trägt auch der Lernprozess der

Anwender bei: Bereits die lückenlose Visualisierung im Ultraschall und das Beobachten des Schaumverhaltens und das Verständnis der physikalischen Zusammenhänge leiten eine Qualitätssteigerung ein. Allerdings werden die Methoden stetig vielfältiger, differenzierter, komplexer und teurer. Sie unterscheiden sich damit immer mehr von der „primitiven“ ursprünglichen Schaumverödung, die in der Tat kaum mehr als eine Liege, eine Spritze und eine Kanüle erfordert und den Ultraschall schon als Extra verbucht – und dennoch in unkomplizierten Zielvenen ordentliche Primär- und Langzeitergebnisse zu erreichen vermag, mit etwas geringerer Sicherheit und etwas minderem Komfort, aber zu unschlagbar niedrigen Kosten (12).

Folgerungen

Die Mikroschaumverödung ist dabei, sich zu einem Sortiment von Techniken und Begleitverfahren zu entwickeln, welches das gesamte Spektrum der Varikose der unteren Extremitäten und, hier nicht im Detail ausgeführt, ebenso des Abdomens und anderer Regionen mit einer Genauigkeit und Erfolgsrate ähnlich oder bereits oberhalb der chirurgischen Standards zu versorgen vermag – stets mit einem wesentlich geringerem Risikopotential, narkosefrei, vollambulant und mit hohem Patientenkomfort. In einigen spezialisierten Zentren ist dies bereits heute klinischer Alltag, während in der Breite oft noch die einfachsten Verödungstechniken erlernt und praktiziert werden. Sowohl die Maximal- als auch die Minimalvarianten der Mikroschaumverödung haben derzeit, je nach Aufgabe, Ansprüchen und Erstattungsspielräumen, ihre Berechtigung.

Literatur

1. Bergan J, Bunke N. The Vein Book, 2nd ed. University Press, Oxford 2014.
2. Cabrera J, Cabrera J jr. Nuevo método de esclerosis en las varices troncolares. *Patol Vasc* 1995;4:55-73.
3. Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection. *Phlebology* 2009;24:247–251.
4. Devereux N, Recke AL, Westermann L et al. Catheter-directed foam sclerotherapy of great saphenous veins in combination with pre-treatment reduction of the diameter employing the principals of perivenous tumescent local anesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:187–195.
5. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology* 2012;27:67e72.
6. Fegan WG. Continuous compression technique of injecting varicose veins. *Lancet* 1963;2:109.
7. Frullini A, Fortuna B. Laser assisted foam sclerotherapy (LAFOS): a new approach to the treatment of incompetent saphenous veins. *Phlebologie* 2013;66:51–54
8. Guex JJ, Allaert FA, Gillet JL. Immediate and midterm complications of sclerotherapy: Report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surg* 2005;31:123–128.

9. Gibson K, Kabnick L on behalf of the Varithena Investigator Group. A multicenter, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Varithena (polidocanol endovenous microfoam 1%) for symptomatic, visible varicose veins with saphenofemoral junction incompetence. *Phlebology OnlineFirst* 2016, March 24, doi:10.1177/0268355516635386
10. Hesse G et al. Die Sklerotherapie mit Luft- oder CO₂-O₂-Schaum. *Phlebologie* 2012;41:77–88.
11. Kulkarni SR, Messenger DE, Slim FJ et al. The incidence and characterization of deep vein thrombosis following ultrasound-guided foam sclerotherapy in 1000 legs with superficial venous reflux. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(3):231–238.
12. Murena-Schmidt RD. Fünf-Jahresergebnis nach Schaumsklerosierung der Vena saphena parva. *Vasomed* 2017;1:29.
13. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker M. Triple-lumen double-balloon catheter for foam sclerotherapy of the great saphenous vein: critical review on preliminary results. *Phlebology* 2010;25(5):241–245.
14. Rabe E, Breu F, Cavezzi A et al. for the Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014;29:338–354.
15. Ragg JC. The easiest way to improve foam sclerotherapy: Let patients move their feet! *Phlebology* 2016;31,2S:16.
16. Ragg JC. Untersuchungen zur Wirksamkeit eines neuen Verödungsschaumes mit einer autologen Biomatrix im Vergleich zu endovenösen Lasern. *Vasa* 2016;45:16.
17. Ragg JC. Optimizing vein gluing: Sclerotherapy and vein gluing as a single tool procedure. *Phlebology* 2016;31,2S:17.
18. Ragg JC. Folienkompressionsverband: Neue Modalität zur kontinuierlichen und sporttauglichen Kompressionstherapie oberflächlicher Varizen nach Schaumverödung. *Phlebologie* 2015;44(5):225–292.
19. Ragg JC. Film compression bandage: a new modality to improve sclerotherapy of superficial varicosities. *Veins and Lymphatics* 2017;6:28–32.
20. Ragg JC. Eccentric compression of large varicose veins after foam sclerotherapy using a novel silicone gel pad. *Phlebologie* 2014;43:250–256.
21. Ragg JC. Endovenous techniques: US-guided perivenous hyaluronan injection or saline tumescence? *Vein Therapy News* 2015;9:12–14.
22. Ragg JC et al. Schaumverödung von Stammvenen mit adjuvanter Hyaluronsäurekompression. *Phlebologie* 2017;46:81–86.
23. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98(8):1079–1087.
24. Schul M, Mallick R, Wright D. Patient reported symptoms (VVSymQ) predict functional improvement post-endovenous chemical ablation. *Phlebology* 2016;(31,2S):11.
25. Tal MG, Dos Santos SJ, Marano JP et al. Histologic findings after mechanochemical ablation in a caprine model with use of ClariVein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3(1):81–85.
26. Wollmann JC The history of sclerosing foams. *Dermatol Surg* 2004;30:694–703.

Korrespondenzadresse

Dr. med. J. C. Ragg
angioclinic® Venenzentrum Berlin
Bayreuther Str. 36, 10789 Berlin
E-Mail: info@angioclinic.de