

Summary / Samenvatting

SUMMARY

Chapter 1 is a general introduction to this thesis. Chronic venous insufficiency is a common and socio-economic health problem with a complex pathophysiology and diverse clinical characteristics and symptoms. Varicose veins can be diagnosed with duplex ultrasound and treated in many different ways. Over the past two decades, minimally invasive treatments for varicose veins are more frequently used and have now become the gold standard for treating incompetent saphenous veins. All different treatment options are briefly described, followed by the motivation of this thesis: to unravel some enduring myths of EVLA, regarding mechanisms of action, in vitro effects, efficacy and patient reported outcomes.

Chapter 2 starts with a review summarizing the known mechanisms of action of EVLA: 1. Direct contact between fiber tip and vein wall; 2. Thermal interactions between the emitted laser light and the vein wall; 3. The effects of steam bubbles including the suggestion that veins resemble an industrial heat pipe; 4. The effects of the carbonized blood layer on the fiber tip. Despite a clinical history of EVLA of almost 2 decades, no international consensus on an optimal treatment protocol has been reached so far. We present physical arguments to debate on long-standing but often unfounded clinical opinions and habits, such as the importance of laser power versus energy, the predicted effectiveness of a higher power and faster pullback velocity, the irrelevance of whether laser light is absorbed by hemoglobin or water and the effectiveness of reducing the vein diameter during EVLA treatment. The second part of **chapter 2** addresses some of the controversies on EVLA by utilizing optical-thermal mathematical modeling are addressed: the effect of direct light absorption by the vein wall on temperature behavior, the predictions of influence of wavelength on temperature behavior, the effect of the hot carbonized blood layer surrounding the fiber tip on temperature behavior, the effect of blood emptying of the vein, the contribution of absorbed light energy to the increase in total energy at the inner vein wall, the effect of laser power and pullback velocity on vein wall temperature and a comparison of outcomes of laser models and clinical findings. Our model predicts that the dominating mechanism for heating up the vein wall is heat flow to the vein wall and its subsequent temperature increase, resulting from (1) the hot carbonized blood layer covering the laser tip and (2) the hot blood surrounding the fiber tip, instead of previously suggested direct absorption of laser light by the vein wall.

Chapter 3 compares temperature profiles of 980 and 1470 nm EVLA with radial and tulip tip fibers, RFA and EVSA are compared in an experimental setting. Temperature measurements were performed using thermocouples, fixed in raw potato to mimic a

vein wall. Temperature increase during EVLA was fast with high peak temperature for a short time, where temperatures in EVSA and RFA had long plateau phases and lower maximum temperatures. Temperature profiles of 980 and 1470 nm EVLA did not differ significantly. Radial fiber EVLA showed significantly higher maximum temperatures than tulip tip EVLA. This implicates there are no differences in intravenous temperatures between lasers with short or long wavelengths, but there are differences between different laser fibers and between EVLA and the other EVTA methods.

In **chapter 4** we present the world's first RCT on EVSA versus 1470 nm EVLA. A total of 227 legs were treated (EVSA, 117; EVLA, 110); 36 legs treated with EVSA received a low dose (2 pulses of steam) and the remaining 81 a higher dose (3 pulses of steam). After 1 year, the treatment success rate (occlusion or absence of reflux of the GSV) after high-dose EVSA was not inferior to that of EVLA: 92% (95% CI 86-98%) versus 96% (95% CI 92-100%) respectively. Changes in VCSS after 12 weeks were similar. AVVQ, EQ-5D™ and EQ VAS scores improved equally 12 weeks after both treatments. Patients treated with EVSA reported less post procedural pain, fewer days of analgesia use, were more satisfied with their therapy and had a shorter convalescence. Complication rates were comparable. In conclusion, EVSA is not inferior to EVLA in treating an incompetent GSV and seems to be more patient friendly.

Chapter 5 compares patient reported outcomes of two different EVLA wavelengths in an RCT, with identical energy level and type of laser fiber. A total of 142 legs were randomized (940 nm EVLA, 70; 1470 nm EVLA, 72). Patients treated with 1470 nm laser reported significantly less pain, measured with a visual analogue scale from 0 to 10, one week after treatment, than patients in the 940 nm laser group: median (i.q.r.) score 3 (2-7) versus 6 (3-8) ($p = 0.00$). Duration of analgesia use was significantly shorter after 1470 nm EVLA: median (i.q.r.) 1 (0-3) versus 2 (0-5) days ($p = 0.04$). HRQoL and VCSS improved equally in both groups. There was no difference in treatment success rates. Complications were comparable in both groups, except for more superficial vein thrombosis 1 week after treatment with 1470 nm EVLA. We concluded that 1470 nm EVLA is more patient friendly than 940 nm EVLA.

Chapter 6 summarizes all available RCTs of EVLA efficacy in a systematic review and meta-analysis, and defines the differences in success rate of variation in wavelength, administered energy, outcome definition and follow-up period. We included 28 RCTs, with a total of 2,829 GSVs. Overall success rate of EVLA was 92% (95% CI 90-94%, I^2 68%). In subgroup analysis, no statistically significant differences were found for long or short wavelengths (95% (95% CI 91-97%) versus 92% (95% CI 89-94%), $p = 0.15$), high or low administered energy (93% (95% CI 89-95%) versus 92% (95% CI 90-94%), $p = 0.99$), long

or short follow-up (89% (95% CI 84-93%) versus 93% (95% CI 91-95%), $p = 0.13$) and outcome definition (occlusion group 94% (95% CI 91-96%) versus absence of reflux group 91% (95% CI 87-94%), $p = 0.26$). Studies with low risk of bias had a significantly higher success rate than high or unclear risk of bias (93% (95% CI 90-95%) versus 89% (95% CI 83-93%), $p = 0.04$). We concluded that EVLA is a highly effective treatment for incompetent GSVs, in many energy settings, regardless of outcome definition and also with increasing follow-up period.

In **chapter 7**, we discuss the current role and influence of EVLA manufacturers, and the relative lack of studies of new treatments in phlebology. Also, we try to guide clinicians through the current maze of treatment and setting options in EVLA, with providing factors to take into account while choosing a EVTA treatment method and to suggest a guideline for the ideal EVLA setting, to get an optimal anatomical and patient-friendly outcome. We explain and summarize the effect of wavelength and address different outcome measures for endovenous treatments. The discussion ends with reflecting on future perspective for further research.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding van dit proefschrift. Chronische veneuze insufficiëntie is een veel voorkomend en sociaal-economisch gezondheidsprobleem met een complexe pathofysiologie en diverse klinische kenmerken en symptomen. Spataderen kunnen worden gediagnosticeerd met duplex-echografie en kunnen op veel verschillende manieren worden behandeld. In de afgelopen twee decennia werden minimaal invasieve behandelingen voor spataderen geïntroduceerd, welke nu de gouden standaard zijn geworden voor de behandeling van insufficiënte saphene venen. Alle verschillende behandelingsopties voor spataderen worden kort beschreven, gevolgd door de motivatie en doelstellingen van dit proefschrift: het ontrafelen van enkele aanhoudende mythes over EVLA, betreffende werkingsmechanismen, in vitro effecten, effectiviteit en patiënt gerapporteerde uitkomsten.

Hoofdstuk 2 beschrijft eerst de technisch bekende werkingsmechanismen van EVLA samen in een review: 1. Rechtstreeks contact tussen de fiber en de venewand; 2. Thermische interacties tussen het uitgestraalde laserlicht en de venewand; 3. De effecten van stoombellen, inclusief de suggestie dat de vene vergelijkbaar werkt met een industriële warmtepijp; 4. De effecten van de gecarboniseerde laag van bloed op de fibertip. Ondanks een klinische geschiedenis van EVLA van bijna twee decennia, is tot nu toe geen internationale consensus over een optimaal behandelprotocol bereikt. Fysische argumenten worden gepresenteerd om te debatteren over oude maar vaak ongegronde klinische opvattingen en gewoonten, zoals het belang van laservermogen versus energie, de voorspelde effectiviteit van een hoger vermogen en snellere terugtreksnelheid, de irrelevantie of laserlicht door hemoglobine wordt geabsorbeerd of door water en de effectiviteit van het verminderen van de venediameter tijdens EVLA behandeling. In het tweede deel van **hoofdstuk 2** worden enkele controverses over EVLA besproken met behulp van optisch-thermische wiskundige modellen: het effect van directe lichtabsorptie door de venewand op de temperatuur, de voorspelling van invloed van golflengte op temperatuur, het effect van de hete gecarboniseerde laag van bloed rond de fibertip op temperatuur, het effect van bloedleegte van de vene, de bijdrage van geabsorbeerde laserlicht aan de toename van de totale energie aan de venewand, het effect van laservermogen en terugtreksnelheid op venewand-temperatuur en een vergelijking van modeluitkomsten en klinische bevindingen. Ons model voorspelt dat het overheersende mechanisme voor het opwarmen van de venewand warmtestroming naar de venewand is en de daaropvolgende temperatuurstijging, resulterend van (1) de hete gecarboniseerde laag van bloed die de lasertip bedekt en (2) het hete bloed rondom de fibertip, in plaats van eerder gesuggereerde directe absorptie van laserlicht door de venewand.

In **hoofdstuk 3** worden temperatuurprofielen van 980 en 1470 nm EVLA met radiale en tulip tip fibers, RFA en EVSA, vergeleken in een experimentele setting. Temperatuurmetingen werden uitgevoerd met behulp van thermokoppels, gefixeerd in rauwe aardappel om een venewand te simuleren. De temperatuurstijging tijdens EVLA was snel met een hoge piektemperatuur gedurende een korte tijd, terwijl de temperaturen in EVSA en RFA lange plateaufasen en lagere maximale temperaturen lieten zien. Temperatuurprofielen van 980 en 1470 nm EVLA waren niet significant verschillend. EVLA uitgevoerd met radiale fiber had significant hogere maximale temperaturen dan EVLA met tulip tip fiber. Dit impliceert dat er geen verschillen zijn in intraveneuze temperaturen tussen lasers met korte of lange golflengtes, maar wel tussen verschillende laser fibers en andere EVTA behandelingen.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we de eerste gepubliceerde RCT met EVSA, versus 1470 nm EVLA. Een totaal van 227 vena saphena magna's (VSM's) werden behandeld (117 met EVSA; 110 met EVLA); 36 venen behandeld met EVSA kregen een lagere dosis (2 stoompulsen) en de resterende 81 een hogere dosis (3 stoompulsen). Na 1 jaar was het succespercentage van de behandeling (occlusie of afwezigheid van reflux van de VSM) na een hoge dosis EVSA niet slechter dan dat van EVLA: 92% (95% CI 86-98%) versus 96% (95% CI 92-100%). Veranderingen in VCSS na 12 weken waren vergelijkbaar. De scores van AVVQ, EQ-5D™ en EQ VAS waren tevens verbeterd na 12 weken bij beide behandelingen. Patiënten die behandeld waren met EVSA meldden minder post-procedurele pijn, minder dagen gebruik van analgetica, waren meer tevreden met hun therapie en hadden een kortere herstelperiode. Complicaties waren vergelijkbaar na beide behandelingen. In conclusie is EVSA niet inferieur aan EVLA qua effectiviteit, maar lijkt wel patiëntvriendelijker te zijn.

Het doel van **hoofdstuk 5** is om de patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten van twee verschillende EVLA-golflengtes te vergelijken in een RCT, met identieke overige laserparameters zoals energieniveau en laser fiber. Een totaal van 142 VSMs werden geïncludeerd en gerandomiseerd (70 bij 940-nm EVLA, 70; 72 bij 1470 nm EVLA). Eén week post-procedureel rapporteerden patiënten in de 1470 nm EVLA groep significant minder pijn (gemeten met een visuele analoge schaal (VAS)) dan de patiënten in de 940 nm groep: mediaan (i.q.r.) score 3 (2-7) versus 6 (3-8) ($p = 0,00$). De duur van het gebruik van analgesie was significant korter na 1470 nm EVLA: mediaan (i.q.r.) 1 (0-3) versus 2 (0-5) dagen ($p = 0,04$). HRQoL en VCSS toonde gelijke verbetering in beide groepen. Er was geen significant verschil in effectiviteit tussen beide EVLA groepen. Post-procedurele complicaties waren vergelijkbaar in beide groepen, behalve vaker voorkomende oppervlakkige veneuze trombose één week na behandeling met 1470 nm laser. We concludeerden dat 1470 nm EVLA patiëntvriendelijker is dan 940 nm EVLA.

Hoofdstuk 6 vat alle beschikbare RCT's betreffende de effectiviteit van EVLA samen in een systematische review met meta-analyse. Tevens worden de verschillen in succespercentage ten gevolge van variatie in golflengte, toegediende hoeveelheid energie, uitkomstdefinitie en follow-up periode onderzocht. Achtentwintig RCT's, met een totaal van 2829 VSM's waren geïnccludeerd. Het totale succespercentage van EVLA was 92% (95% CI 90-94%, I^2 68%). In subgroep analyses werden geen statistisch significante verschillen gevonden voor lange versus korte golflengtes (95% (95% CI 91-97%) versus 92% (95% CI 89-94%), $p = 0,15$), hoge versus lage toegediende hoeveelheid energie (93% (95% CI 89-95%) versus 92% (95% CI 90-94%), $p = 0,99$), lange versus korte follow-up periode (89% (95% CI 84-93%) versus 93 % (95% CI 91-95%), $p = 0,13$) en verschil in uitkomstdefinitie (occlusiegroep 94% (95% CI 91-96%) versus afwezigheid van refluxgroep 91% (95% CI 87-94%), $p = 0,26$). Studies met een laag risico op bias hadden een significant hoger succespercentage dan studies met een hoog of onduidelijk risico op bias (93% (95% CI 90-95%) versus 89% (95% CI 83-93%), $p = 0,04$). We concludeerden dat EVLA een zeer effectieve behandeling is voor incompetente VSM's, met verschillende energieinstellingen, ongeacht de uitkomstdefinitie van behandelingsucces en ook met oplopende follow-up periode.

In **hoofdstuk 7** wordt commentaar gegeven op de huidige invloed van fabrikanten van EVLA apparatuur en het relatieve gebrek aan studies van nieuw geïntroduceerde behandelingen binnen de flebologie. Er is gepoogd om praktiserende klinici het huidige doolhof van behandeloptie en instellingen binnen EVTA en EVLA heen te leiden door uiteen te zetten met welke factoren rekening dient te worden gehouden als het gaat om het kiezen van een EVTA behandeling. Tevens hebben we getracht een richtlijn voor te stellen voor de zo ideaal mogelijke EVLA-behandeling, die streeft naar optimale anatomische en patiëntvriendelijke uitkomst. De veelbesproken invloed van de golflengte wordt uitgelegd en samengevat, en verschillende uitkomstmaten voor endoveneuze behandelingen passeren de revue. De discussie eindigt met een toekomstperspectief voor verder onderzoek.