



Onderwerp:	Mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA) middels ClariVein als behandeling van stamvarices
	Standpunt
Zorgvorm:	Medische specialistische zorg
Datum:	29 oktober 2015
Samenvatting:	<p>Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van mechano-chemische ablatie middels ClariVein bij patiënten met spataderen (varices). Het gaat in dit standpunt om varices in de stamvenen (vena saphena magna, VSM, en vena saphena parva, VSP).</p> <p>Indien er een indicatie bestaat voor invasieve behandeling van stamvarices, vindt doorgaans een endoveneuze behandeling gericht op verhitting plaats. Het gaat dan om een laserbehandeling of een radiofrequentie behandeling. Bij deze thermische behandelingen wordt tumescentie anesthesie gebruikt. Er wordt dan op meerdere plaatsen rondom het te behandelen vat verdovingsvloeistof ingespoten. De hier te evalueren behandeling is gebaseerd op mechano-chemische ablatie waarbij het ClariVein systeem gebruikt wordt. Hierbij wordt een dunne draad in de spatader gebracht, met als uiteinde een klein metalen balletje. De draad wordt aangesloten op een elektronisch handvat dat voor een roterende beweging zorgt. Deze beweging zorgt voor een beschadiging van het endotheel van het bloedvat, terwijl op hetzelfde moment een scleroserende stof geïnjecteerd wordt. De combinatie van deze twee technieken zorgt dat de vaatwand met zichzelf verkleeft en het bloedvat wordt gesloten. Deze behandeling is patiëntvriendelijker omdat er geen noodzaak is voor tumescentie anesthesie.</p> <p>Anatomisch succes, klinisch succes en kwaliteit van leven van mechano-chemische endoveneuze ablatie lijkt vergelijkbaar te zijn met de standaard behandeling. Dit geldt ook voor de lichte en ernstige complicaties. Peroperatieve pijn is significant lager in de MOCA groep. De kwaliteit van het bewijs is laag en gebaseerd op één RCT.</p> <p>De toegevoegde waarde van mechano-chemische endoveneuze ablatie is dat het bij gelijke kosten even effectief en veilig lijkt te zijn als de gebruikelijke behandeling maar minder pijnlijk. Daarnaast is de behandelduur korter. Zorginstituut Nederland concludeert dat mechano-chemische endoveneuze ablatie door middel van ClariVein bij patiënten met stamvarices voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland onderschrijft deze conclusie.</p> <p>Voor een goede en effectieve introductie in het pakket is het wel van belang deze behandeling te blijven volgen en op termijn te evalueren. Daarom vertrouwt ZIN er op dat de beroepsgroepen een goede dataregistratie opzetten, zoals de beroepsgroep ook zelf heeft aangegeven, waarmee gegevens over recidiefkans en complicaties kunnen worden verzameld.</p> <p>Bepalend voor de ingangsdatum is het moment waarop de resultaten van het voor vaststelling van het standpunt relevante wetenschappelijke onderzoek door publicatie aan de beroepsgroep is bekend gemaakt. Dit standpunt werkt dan ook terug tot 1 september 2014.</p>

**Mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA)
middels ClariVein® als behandeling van
stamvarices**

Datum 29 oktober 2015
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2015074908
Contactpersoon	Zaaknummer 2014133086 Mw. dr. ir. D. Welten
Sector	Zorg

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Centrale Vraag—7

2 Wanneer valt een behandeling onder basisverzekering?—9

- 2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet—9
- 2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
 - 2.2.1 Geneeskundige zorg—9
 - 2.2.2 Stand van de wetenschap en praktijk—9
 - 2.2.3 Beoordelingsproces—10

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—11

- 3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet—11
 - 3.1.1 Varices, (patho)fysiologie—11
 - 3.1.2 Prevalentie en incidentie—11
 - 3.1.3 Klachten—12
 - 3.1.4 Diagnose—12
 - 3.1.5 Spontaan beloop—12
 - 3.1.6 Standaard behandeling of gebruikelijke behandeling—12
 - 3.1.7 Beschrijving nieuwe te beoordelen interventie—12
- 3.2 Beoordelingsstappen—13
- 3.3 Vraagstelling literatuuronderzoek—13
- 3.4 Zoeken en selecteren van evidence/informatie—13
 - 3.4.1 Patiëntenpopulatie (en setting, indien aan de orde) Patiënten met stamvarices die voldoen aan de criteria zoals aangegeven in de richtlijn "Veneuze pathologie" van de NVDV/NVvH (zie hoofdstuk 3.1.4).—14
 - 3.4.2 Interventie—14
 - 3.4.3 Comparator—14
 - 3.4.4 Relevante uitkomstmaten—14
 - 3.4.5 Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst—14
 - 3.4.6 Minimaal vereiste follow-up periode—14
 - 3.4.7 Passend bewijsprofiel—15
 - 3.4.8 Zoekstrategie en selectie literatuur—15
 - 3.4.8.1 Zoektermen—15
 - 3.4.8.2 Databases & Websites—15
 - 3.4.8.3 Selectiecriteria—15
 - 3.4.9 Resultaten literatuursearch—15
 - 3.4.10 Kenmerken en resultaten van geïncludeerde studies—16
 - 3.5 *Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs*—17
 - 3.5.1 Toepassing GRADE-methode—17
 - 3.5.1 Cruciale uitkomstmaten—17
 - 3.5.1.1 Anatomisch succes—17
 - 3.5.1.2 Klinisch succes—17
 - 3.5.1.3 Kwaliteit van leven—18
 - 3.5.2 Belangrijke uitkomstmaten—18
 - 3.5.2.1 Peroperatieve pijn—18
 - 3.5.2.2 Postoperatieve pijn—19

- 3.5.2.3 Recidief—19
- 3.5.2.4 Ernstige complicaties—19
- 3.5.2.5 Lichte complicaties—20
- 3.6 Standpunten en richtlijnen—25
- 3.7 Lopende studies—25
- 3.8 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk—26
- 3.8.1 Bespreking—26
- 3.8.2 Conclusie betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk'—27

4 Beoordelingsproces en standpunt—29

- 4.1 Raadpleging en consultatie partijen—29
- 4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)—30
- 4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—30

5 Consequenties voor de praktijk—31

- 5.1 Ingangdatum standpunt—31
- 5.2 Zorgactiviteiten—31
- 5.3 Aanspraakcode—31
- 5.4 Kostenconsequentieraming—31
- 5.5 Zorgverzekeraars: inkoop en modelovereenkomst—31
- 5.6 Evaluatie en monitoring—32

6 Literatuurlijst—33

7 Bijlagen—35

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—37

Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies—39

Bijlage 3: Beoordeling van de kwaliteit van de (non-)randomised controlled trials—43

Bijlage 4: Overzicht van standpunten—45

Bijlage 5: Overzicht van richtlijnen—47

Samenvatting

Dit standpunt beschrijft de stand van de wetenschap en praktijk ten aanzien van mechano-chemische ablatie middels ClariVein bij patiënten met spataderen (varices). Het gaat in dit standpunt om varices in de stamvenen (vena saphena magna, VSM, en vena saphena parva, VSP).

Indien er een indicatie bestaat voor invasieve behandeling van stamvarices, vindt doorgaans een endoveneuze behandeling gericht op verhitting plaats. Het gaat dan om een laserbehandeling of een radiofrequentie behandeling. Bij deze thermische behandelingen wordt tumescentie anesthesie gebruikt. Er wordt dan op meerdere plaatsen rondom het te behandelen vat verdovingsvloeistof ingespoten.

De hier te evalueren behandeling is gebaseerd op mechano-chemische ablatie waarbij het ClariVein systeem gebruikt wordt. Hierbij wordt een dunne draad in de spatader gebracht, met als uiteinde een klein metalen balletje. De draad wordt aangesloten op een elektronisch handvat dat voor een roterende beweging zorgt. Deze beweging zorgt voor een beschadiging van het endotheel van het bloedvat, terwijl op hetzelfde moment een scleroserende stof geïnjecteerd wordt. De combinatie van deze twee technieken zorgt dat de vaatwand met zichzelf verkleeft en het bloedvat wordt gesloten. Deze behandeling is patiëntvriendelijker omdat er geen noodzaak is voor tumescentie anesthesie.

Anatomisch succes, klinisch succes en kwaliteit van leven van mechano-chemische endoveneuze ablatie lijkt vergelijkbaar te zijn met de standaard behandeling. Dit geldt ook voor de lichte en ernstige complicaties. Peroperatieve pijn is significant lager in de MOCA groep. De kwaliteit van het bewijs is laag en gebaseerd op één RCT.

De toegevoegde waarde van mechano-chemische endoveneuze ablatie is dat het bij gelijke kosten even effectief en veilig lijkt te zijn als de gebruikelijke behandeling maar minder pijnlijk. Daarnaast is de behandelduur korter. Zorginstituut Nederland concludeert dat mechano-chemische endoveneuze ablatie door middel van ClariVein bij patiënten met stamvarices voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland onderschrijft deze conclusie.

Voor een goede en effectieve introductie in het pakket is het wel van belang deze behandeling te blijven volgen en op termijn te evalueren. Daarom vertrouwt ZIN er op dat de beroepsgroepen een goede dataregistratie opzetten, zoals de beroepsgroep ook zelf heeft aangegeven, waarmee gegevens over recidiefkans en complicaties kunnen worden verzameld.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 15 oktober 2014 verzocht de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) het Zorginstituut om de medisch geïndiceerde behandeling van varices door middel van mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA, ClariVein®) te duiden als te verzekeren prestatie volgens de Zorgverzekeringswet. Volgens de NVvH geven nieuw verschenen publicaties afdoende wetenschappelijk bewijs om deze behandeling toe te voegen aan het arsenaal van behandelmethoden, is de behandeling zeer veilig, waardoor complicaties van varices behandelingen zullen afnemen, en maakt de behandeling zeer waarschijnlijk behandeling van complexe varices eenvoudiger en sneller. Ook verwacht de NVvH dat deze behandeling, die in de in 2014 verschenen Richtlijn Veneuze Pathologie nog als 'onvoldoende bewezen' werd aangeduid, in 2015 als behandeloptie zal worden geadviseerd in deze richtlijn.

In dit rapport beoordeelt het Zorginstituut deze nieuwe behandelvorm. Het in dit rapport ingenomen standpunt is tevens een toevoeging aan het in 2010 door het Zorginstituut (destijds CVZ) gepubliceerde standpunt "Endovasculaire behandeltechnieken bij stamvarices".

1.2 Centrale Vraag

De centrale vraag voor dit standpunt is of de behandeling van varices door middel van mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA, ClariVein®) voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', en daarmee of deze behandeling bij deze indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet valt.

2 Wanneer valt een behandeling onder basisverzekering?

2.1 De criteria volgens de Zorgverzekeringswet

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, indien deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving.

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de genoemde regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de interventie te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. Geneeskundige zorg wordt, voor zover in dit verband relevant, omschreven als: zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (zie artikel 2.4, eerste lid Bzv). Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet het criterium de stand van de wetenschap en praktijk (artikel 2.1, tweede lid Bzv).

2.2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

2.2.1 *Geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden?'. Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg hij daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent hij die tot het deskundigheidsgebied van de beroepsgroep. Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk de stand van de wetenschap en praktijk.

Toetsing aan het plegen te bieden-criterium speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Bzv benoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij deze beoordeling is dat het geval.

2.2.2 *Stand van de wetenschap en praktijk*

Het draait daarom in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wij gaan dan na of de interventie als effectief kan worden beschouwd. Onze werkwijze om de stand van de wetenschap en praktijk te bepalen is beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015)*.¹

¹ Dit rapport is beschikbaar via de website van het Zorginstituut www.zorginstituut.nl

De hoofdlijnen van ons beoordelingskader laten zich als volgt samenvatten. Voor het bepalen van 'de stand van de wetenschap en praktijk' gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Vaste werkwijze is dat wij voor het beantwoorden van de vraag of de zorg voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' de principes van evidence-based medicine (EBM) volgen. Voor het beoordelen van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs sluiten wij aan bij recente internationale ontwikkelingen en zijn wij ertoe overgegaan om de zogenoemde GRADE-methode te gebruiken. Naast wetenschappelijke inzichten nemen wij ook de in de praktijk gevormde expertise en ervaringen van zorgverleners en zorggebruikers bij de beoordeling in ogenschouw. Dit komt in onze werkwijze op verschillende manieren tot uiting. Zo maken wij bijvoorbeeld gebruik van bestaande (internationale) EBM-richtlijnen en sluiten daar, indien mogelijk, bij aan. Verder is het zo dat wij voor het bepalen van de zogenoemde PICO te rade gaan bij de wetenschappelijke verenigingen van professionals en patiëntenorganisaties. Vanuit hun praktische kennis en ervaring kunnen zij ons relevante informatie aanreiken over bijvoorbeeld de te kiezen uitkomstmaten. Ook bij het bepalen van het eindoordeel kunnen – afhankelijk van de kwaliteit van het gevonden bewijs en onder bepaalde voorwaarden - de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen van professionals en patiënten bijdragen aan een positief standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2.2.3

Beoordelingsproces

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. Zo worden in beginsel professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars door middel van raadpleging en consultatie van meet af aan bij een beoordeling betrokken.

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessmentvraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de assessment spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

3.1 Achtergrondinformatie aandoening waarvoor interventie wordt ingezet

3.1.1 *Varices, (patho)fysiologie*

Varices (spataderen) zijn uitgezette, meestal gekronkelde venen met vaak insufficiënte kleppen en een abnormale, soms retrograde bloedstroom.

Het oppervlakkige veneuze systeem wordt gevormd door een netwerk van venen, welke verantwoordelijk zijn voor de afvoer van bloed van de omliggende weefsels naar het diepveneuze systeem. Het oppervlakkig veneuze systeem staat in contact met het diepveneuze systeem, de vena poplitea en vena femoralis, via de stamvenen, de vena saphena magna (VSM) en de vena saphena parva (VSP) en de vele venae perforantes. De combinatie van kleppen in de venen en de pompfunctie van (been) spieren stuwt het bloed terug naar het hart.

De pathofysiologie van varices is nog niet volledig bekend. De combinatie van vaatverwijding van de vene, door zwakte van een vaatwand, met een verminderde functie van de aanwezige kleppen kan leiden tot een verhoogde veneuze druk. Dit mechanisme leidt tot stase, reflux en minder effectief afvoeren van het veneuze bloed.

Er is sprake van een onderscheid tussen primaire varices ('genuine' varices) en secundaire varices (varices als gevolg van een veranderde drukverhouding in het veneuze systeem zoals bij diepe veneuze trombose). Daarnaast is er sprake van onderscheid op basis van lokalisatie: stamvarices (vena saphena magna, VSM, en vena saphena parva, VSP), zijtakvarices (zijtakken van de VSM/VSP), reticulair varices en teleangiëctasiën. Laatstgenoemde twee hebben geen functionele verbinding met het diepe veneuze systeem en hebben geen hemodynamische betekenis.

3.1.2 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van varices is afhankelijk van de gehanteerde definitie en onderzoekspopulatie.² Volgens de Richtlijn Veneuze pathologie³ is de prevalentie van oppervlakkige varices tussen 30 en 40 jaar voor vrouwen 45% en voor mannen 15%. Bij 60-70 jaar is deze opgelopen tot respectievelijk 60% en 25%, en boven 80 jaar is deze respectievelijk meer dan 70% en 50%. Vrouwen hebben frequenter last van minder serieuze varices; de distributie van ernstige varices is gelijk verdeeld.^{4,5}

Slechts een klein deel van de mensen met varices bezoekt de huisarts. De incidentie van varices, gebaseerd op aantallen patiënten die hiervoor de huisarts bezoeken, bedraagt 3,3 tot 5,4 per 1000 patiënten per jaar. In 18% van de consulten wordt verwezen naar een specialist.

² NHG-Standaard Varices (2009): Walma EP Eekhof JAH et al. NHG-Standaard Varices (Tweede herziening). Huisarts Wet 2009;52(8):391-402

³ NVDV Richtlijn 2014 (www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Overkoepelende-richtlijn-veneuze-pathologie.pdf)

⁴ NVDV Richtlijn 2014 (www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Overkoepelende-richtlijn-veneuze-pathologie.pdf)

⁵ NHG-Standaard Varices (2009): Walma EP Eekhof JAH et al. NHG-Standaard Varices (Tweede herziening). Huisarts Wet 2009;52(8):391-402

3.1.3 *Klachten*

Varices kunnen subjectieve beenklachten en cosmetische bezwaren geven. De meest voorkomende klachten bij veneuze insufficiëntie zijn pijn, krampen, een vermoeid gevoel in de benen, *restless legs* en jeuk. Ook kunnen varices leiden tot oedeem en/of zichtbare huidafwijkingen zoals pigmentatie, dermato- en liposclerose, atrophie blanche en ulcus cruris venosum.

3.1.4 *Diagnose*

Een patiënt komt in aanmerking voor invasieve behandeling als er sprake is van een combinatie van significante, bij veneuze insufficiëntie passende klachten⁶ en specifieke bevindingen bij Duplex onderzoek.

Bij Duplex onderzoek gelden de volgende criteria als afkappunt voor klinisch relevante staminsufficiëntie:

- axiale reflux,⁷
- een refluxduur van ten minste 0,5 seconde, en
- een vene-diameter van ten minste 3 mm doorsnede.

Invasieve behandeling wordt in de praktijk ook wel overwogen als varices klachten van cosmetische aard geven. Echter wanneer er alleen cosmetische klachten zijn, zonder de bovenvermelde bevindingen, bestaat er geen medische noodzaak voor behandeling en is vergoeding vanuit de basisverzekering niet aangewezen.

3.1.5 *Spontaan beloop*

Varices op zichzelf zijn relatief onschuldig en hoeven, indien er geen sprake is van klachten of complicaties, niet behandeld te worden.

Varices hebben wel een chronisch karakter en kunnen een progressief verloop hebben. Hoewel er een aantal factoren geïdentificeerd zijn die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van varices leiden deze niet direct tot het identificeren van de individuele patiënt met een verhoogd risico op het optreden van complicaties.²

3.1.6 *Standaard behandeling of gebruikelijke behandeling*

Indien er een behandelingsindicatie bestaat voor varices en conservatieve maatregelen geen effect hebben, kan invasieve behandeling plaatsvinden. De standaard endoveneuze behandelingen voor varices zijn laserbehandeling (endoveneuze laser therapie/behandeling, EVLT of EVLB) en radiofrequentie behandeling (radiofrequente ablatie, RFA). Dit zijn thermische behandelingen, waarbij het te behandelen bloedvat door verhitting gesloten wordt. Vanwege de verhitting is tumescentie anesthesie nodig, het injecteren van een verdovingsmiddel (verdunde lidocaine oplossing) op meerdere plaatsen rondom het te behandelen vat.

3.1.7 *Beschrijving nieuwe te beoordelen interventie*

Mechano-chemische endoveneuze ablatie (MCEA) oftewel mechanical occlusion-chemically assisted, ook mechanochemical endovenous ablation (MOCATM) genaamd, is een nieuwe endoveneuze behandeling van varices waarbij het zogeheten ClariVein® systeem gebruikt wordt. Hierbij wordt een speciale catheter opgevoerd in de te behandelen vene. Door deze catheter loopt centraal een metalen draad met aan het uiteinde een klein metalen balletje. De catheter wordt aangesloten op een elektronisch handvat dat voor een snel ronddraaiende beweging zorgt van de punt van de catheter. Deze ronddraaiende beweging zorgt voor een (lichte) beschadiging van het endotheel van het bloedvat, terwijl op hetzelfde moment er een

⁶ Het begrip 'significante klachten' is, in het kader van verzekerde zorg, nader omschreven in paragraaf 3.1.3. in het standpunt 'Invasieve behandeling van varices: wanneer te verzekeren basiszorg?', ZIN 2014.

⁷ Dit is reflux over een aaneengesloten lang traject, inclusief de crosse.

scleroserende stof⁸ geïnjecteerd wordt. De combinatie van deze twee technieken zorgt dat de vaatwand met zichzelf verkleeft en het bloedvat wordt gesloten.

De behandeling is volgens de beroepsgroep patiëntvriendelijk omdat er geen noodzaak is voor tumescentie anesthesie. De beroepsgroep geeft aan dat de behandeling hierdoor minder pijnlijk is en door het ontbreken van tumescentie anesthesie is de behandelduur korter dan bij EVLT en RFA (20 minuten versus 30 à 40 minuten).⁹

3.2 **Beoordelingsstappen**

Voor de beoordeling volgen wij de stappen die het werken volgens de principes van EBM kent, te weten:

- Zoeken en selecteren van evidence/informatie (zie onderdeel 3.4);
- Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs (zie onderdeel 3.5);
- Vaststellen eindbeoordeling (zie onderdeel 3.8).

3.3 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

Wat is de effectiviteit van mechano-chemische endoveneuze ablatie (ClariVein®) bij patiënten met stamvarices in vergelijking met de standaard endoveneuze varicesbehandeling?

3.4 **Zoeken en selecteren van evidence/informatie**

Het gaat ons om het bepalen van de relatieve effectiviteit van een interventie: in welke mate draagt de (nieuwe) interventie bij aan het met de interventie beoogde doel in vergelijking met datgene wat in de praktijk al aan medische zorg voor de betreffende aandoening wordt geboden? Een gebruikelijk hulpmiddel om te zoeken naar informatie die relevant is voor een dergelijke beoordeling, is om te werken aan de hand van de zogenoemde PICO-vragen. Deze vragen bewerkstelligen een precieze omschrijving/definiëring van de:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie);
- Outcome = de relevante uitkomstmaten.

Verder zoeken wij informatie over resp. die relevant is voor:

- Het minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst;
- De minimaal vereiste follow-up periode. Dit aspect - 'time' - wordt ook wel aan de zoekopdracht toegevoegd: PICOT.
- Het bepalen van het zogenoemde 'passend bewijsprofiel'.

De door ons voorgestelde PICOT legden wij op 21 april 2015 schriftelijk voor aan de NVvH, NVvV en NVDV en aan de Hart&Vaatgroep. Op 8 mei 2015 gaven de NVvH, NVvV en NVDV een gezamenlijke reactie, op basis waarvan wij onderstaande PICOT nader uitwerkten.¹⁰

⁸ In Nederland wordt als sclerosans lauromacrogol 400 (polidocanol, Aethoxysclerol®) gebruikt.

⁹ Informatie van beroepsgroepen (o.a. brief en aanvraagdossier van NVvH dd 15 oktober 2015).

¹⁰ Email dd 8-5-2015, DM5 volgnummer 2015074027.

- 3.4.1 *Patiëntenpopulatie (en setting, indien aan de orde)*
Patiënten met stamvarices die voldoen aan de criteria zoals aangegeven in de richtlijn "Veneuze pathologie" van de NVDV/NVvH (zie hoofdstuk 3.1.4).
- 3.4.2 *Interventie*
Behandeling met mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA, ClariVein®).
- 3.4.3 *Comparator*
Standaard endovasculaire behandeltechnieken: RFA of EVLT.
- 3.4.4 *Relevante uitkomstmaten*
Cruciale uitkomstmaten:
anatomisch succes;
klinisch succes;
kwaliteit van leven.
Belangrijke uitkomstmaten:
per- en postoperatieve pijn;
recidiefkans;
ernstige complicaties;
lichte complicaties.

Voor de evaluatie van het succes van een endoveneuze spataderbehandeling is het gebruik van zowel anatomische als klinische uitkomstparameters het meest geschikt.¹¹

Het anatomisch succes wordt bepaald door het occlusiepercentage (gemeten m.b.v. Duplex onderzoek). Klinisch succes wordt bepaald door de CEAP classificatie (C=clinical status; E=etiologie; A=anatomie; P=pathofysiologie) en Venous Clinical Severity Score (VCSS). De CEAP classificatie geeft een nauwkeurige beschrijving van de lichamelijke afwijkingen, maar is minder geschikt om verbetering na behandeling te meten. De VCSS geeft beter de subtiele veranderingen op het gebied van lichamelijke klachten weer, zoals pijn, aanwezigheid van spataderen, oedeem, tekenen van chronische veneuze insufficiëntie en veneuze ulcera. Aanvullend op CEAP en VCSS, geven ziektespecifieke kwaliteit van leven vragenlijsten (zoals de Aberdeen Varicose Veins Questionnaire, AVVQ) een meer complete beoordeling van het totale spectrum van een veneuze ziekte. Per- en postoperatieve pijn wordt gemeten met behulp van visueel analoge schaal (VAS). Complicaties zijn onderverdeeld in lichte complicaties (wondinfectie, tromboflebitis, hematoomvorming, en kortdurende paresthesieën) en ernstige complicaties (paresthesieën langer dan drie maanden, diep veneuze trombose, en longembolie).

- 3.4.5 *Minimaal vereiste klinisch relevante verschil in uitkomst*
Omdat de klinische relevantiegrenzen niet vooraf met de beroepsgroep zijn vastgesteld, hanteren wij de GRADE default waarden (SMD=0,5; RR=0,75 of 1,25).
- 3.4.6 *Minimaal vereiste follow-up periode*
Bij peroperatieve pijn is geen sprake van een follow-up periode en bij anatomisch succes is de follow-up periode één maand. Minimaal zes maanden follow-up is nodig voor het bepalen van het effect op de andere uitkomstmaten (klinisch succes,

¹¹ Van Eekeren RRJP. Mechanochemical endovenous ablation in the treatment of varicose veins. Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 2015.

kwaliteit van leven, lichte en ernstige complicaties). Voor beoordeling van de recidiefkans is een follow-up duur van tenminste één jaar nodig.

3.4.7 *Passend bewijsprofiel*

De optimale studieopzet is een randomised controlled trial van voldoende omvang, kwaliteit en follow-up duur waarin ClariVein® wordt vergeleken met een andere endoveneuze behandelvorm, namelijk RFA of EVLT.

Door verschillen in de technische uitvoering van de behandeling is blinding van de patiënt en behandelaar niet mogelijk. Wel is blinding van de effectbeoordelaar mogelijk en wenselijk.

3.4.8 *Zoekstrategie en selectie literatuur*

3.4.8.1 Zoektermen

Zorginstituut Nederland heeft in april 2015 een literatuur search verricht met de zoektermen: ClariVein, mechanochemical, ablation, MOCA, MCEA. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

3.4.8.2 Databases & Websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode t/m april 2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent endoveneuze varicesbehandeling:

ZIN, KCE, CMS, AETNA, Blue Cross Shield, CIGNA, IQWIQ, G-BA, HAS, LBI, en de HTA-database (CRD).

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor endoveneuze varicesbehandeling: National Guideline Clearinghouse (NGC), Kwaliteitskoepel.nl, NHG, AWMF, NICE, GIN

3.4.8.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Systematische reviews of meta-analyses die voldoen aan de opgestelde PICOt in hoofdstuk 3.4.
- Gerandomiseerde studies die voldoen aan de opgestelde PICOt in hoofdstuk 3.4.
- Vergelijkende studies die voldoen aan de opgestelde PICOt in hoofdstuk 3.4.
- Indien er geen vergelijkende studies worden gevonden zullen observationele studies worden meegenomen die voldoen aan de opgestelde PICOt in hoofdstuk 3.4.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Andere taal dan Nederlands of Engels.
- Studies die niet voldoen aan de opgestelde PICOt in hoofdstuk 3.4.

3.4.9 *Resultaten literatuursearch*

Het literatuuronderzoek leverde in eerste instantie 16 mogelijke relevante abstracts op (bijlage 1). Gebaseerd op titel en abstract, werden drie artikelen geïncludeerd,

één RCT (Bootun, 2014) en twee vergelijkende studies (Van Eekeren, 2013; Vun, 2014). Redenen van exclusie zijn weergegeven in bijlage 1. Er werden geen systematische reviews gevonden.

Na de eerste literatuursearch werd er nog een overzichtartikel gevonden over de verschillende endovasculaire behandelopties bij veneuze insufficiënties.¹² Dit artikel geeft aan welke klinische studies zijn uitgevoerd met mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA, ClariVein®). Deze waren reeds geïnccludeerd.

3.4.10

Kenmerken en resultaten van geïnccludeerde studies

Er is een RCT gepubliceerd die MOCA heeft vergeleken met RFA (Bootun, 2014). In de RCT werden 117 patiënten (119 benen) geïnccludeerd en gerandomiseerd, met een follow-up periode van 1 maand. Bij het merendeel van de patiënten was sprake van VSM insufficiëntie (ClariVein: 90%; RFA: 82%) en bij de overige patiënten van VSP insufficiëntie. Met de MOCA procedure werd direct na de ingreep significant minder pijn (gemiddelde VAS-score) gerapporteerd (MOCA: $1,9 \pm 2,0$ cm en RFA: $3,2 \pm 2,2$ cm). Volledige occlusie na 1 maand vond bij 83% van de patiënten in de MOCA groep plaats, en in 91% in de RFA groep (significantie niet berekend). Bij één patiënt (4%) uit de RFA groep was er geen occlusie bereikt.

Verder werden in de MOCA groep geen complicaties waargenomen, terwijl in de RFA groep bij twee patiënten (3,4%) sprake was van thromboflebitis en één patiënt (1,7%) had een ernstige complicatie, namelijk diepe veneuze thrombose.

Een kanttekening bij deze studie is dat de uitval (lost to follow-up) groot was, namelijk 34%. In de publicatie is niet vermeld hoe deze uitval over beide groepen verdeeld is. Uit herleiding en berekening uit de genoemde getallen lijkt de uitval voornamelijk patiënten uit de RFA groep te betreffen.

In de vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) werden 68 patiënten met VSM insufficiëntie behandeld met MOCA of RFA. De patiënten die met MOCA werden behandeld meldden in de 14 dagen na de ingreep significant minder postoperatieve pijn (VAS-score) dan de patiënten die met RFA waren behandeld (MOCA: $4,8 \pm 9,7$ mm; RFA: $18,6 \pm 17,0$ mm), maar direct na de ingreep was het verschil niet significant (MOCA: 22 ± 16 mm; RFA: 27 ± 15 mm). Zes weken na de behandeling was de verbetering in de mediane VCSS score vergelijkbaar tussen beide groepen. Bij de MOCA groep daalde de VCSS score van 3,0 (IQR 2,75-5,25) naar 1,0 (IQR 1,0-2,0) en bij de RFA groep van 4,0 (IQR 3,0-7,0) naar 3,0 (IQR 1,25-3,75). Ernstige complicaties werden niet waargenomen in beide groepen. Verder was er geen significant verschil in de incidentie van lichte complicaties in de MOCA en RFA groep (hematoom: 6% en 12% resp.; thromboflebitis: 0% en 2% resp.).

In de studie van Vun (2014) werd MOCA (n=64) vergeleken met RFA (n=50) en EVLT (n=40). Wat betreft anatomisch succes was er alleen sprake van een indirecte vergelijking tussen MOCA en RFA/EVLT. Voor operatietijd en intraoperatieve pijn was er wel sprake van een directe vergelijking omdat deze uitkomstmaten tijdens de studieperiode zijn gemeten bij patiënten die MOCA kregen en bij patiënten die RFA of EVLT kregen. Patiënten hadden hierbij zelf de keuze tot de verschillende behandelingen. De operatietijd was significant korter bij MOCA ($23,0 \pm 8,3$ min) dan bij RFA ($37,9 \pm 8,3$ min) en EVLT ($44,1 \pm 11,4$ min). Verder waren de mediane pijnscores significant lager bij MOCA dan RFA en EVLT (1 vs. 5 vs. 6).

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2.

¹² Van Eekeren *et al.* Update of endoveneous treatment modalities for insufficient saphenous veins - a review of literature. *Sem. Vasc. Surg.* 2014; 118-136.

3.5 **Beoordelen en graderen van de kwaliteit van het bewijs**

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen werd gebruik gemaakt van de GRADE methode (<http://www.gradeworkinggroup.org>). Na het formuleren van de cruciale en belangrijke uitkomstmaten volgens GRADE, werden de studies voor wat hun interne validiteit beoordeeld op *risk of bias*. (Bijlage 3)

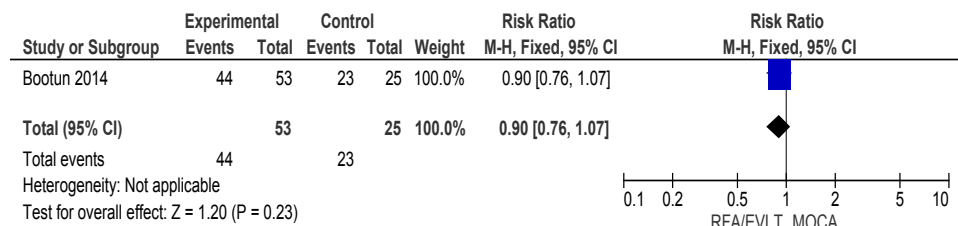
Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn er naast de *risk of bias* nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie en publicatie bias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met verschillende niveaus worden verlaagd.

3.5.1 *Toepassing GRADE-methode*

De resultaten zijn niet gepoold; de forest plots bevatten alleen de resultaten van de RCT. Verder is de mate van kwaliteit per uitkomstmaat weergegeven in de bijbehorende GRADE tabel. Alle uitkomstmaten zijn weergegeven in tabel 1, behalve recidiefkans in tabel 2.

3.5.1 *Cruciale uitkomstmaten*

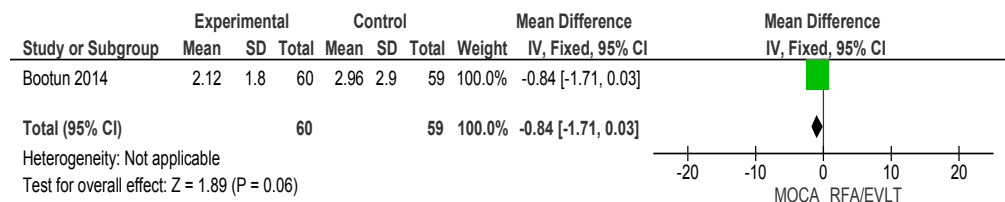
3.5.1.1 Anatomisch succes



Figuur 1. Anatomisch succes van de interventie (als gemeten door duplex).

Er is bewijs van lage kwaliteit dat aangeeft dat MOCA gelijkwaardig is aan de standaard behandeling (RFA) voor het anatomische succes (RR 0,90 (95% BI 0,76; 1,07)). Het percentage volledige occlusie is 83% (44/53) in de MOCA groep en 92% (23/25) in de RFA groep.

3.5.1.2 Klinisch succes



Figuur 2. Klinisch succes van de interventie (als gemeten door VCSS).

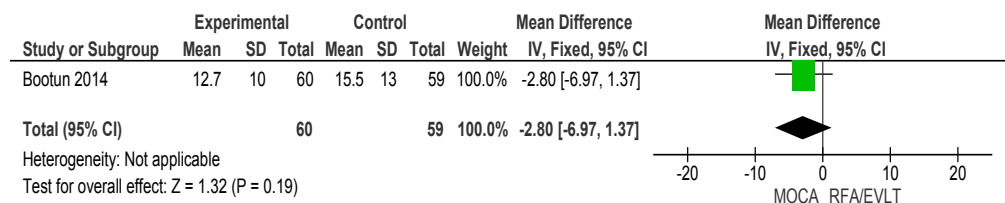
Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat aangeeft dat MOCA gelijkwaardig is aan de standaard behandeling (RFA) voor het klinische succes vier weken na de behandeling. Het gemiddeld verschil is -0,84 (95% BI -1,71; 0,03) en de SMD -0,35 (95%BI -0,71; 0,02)¹³. In de studie van Bootun (2014) is echter niet getoetst of de

¹³ Om de GRADE imprecisie te bepalen is de standardized mean difference (SMD) nodig en niet de mean difference.

verbeteringen in VCSS scores gelijk zijn tussen beide groepen. Wel laat de studie zien dat de VCSS score afnam van 6,5 naar 2,1 in de MOCA groep en van 5,6 naar 3,0 in de RFA groep.

De vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) ondersteunt dat beide behandelingen gelijkwaardig zijn wat betreft klinisch succes. De studie laat zien dat de afname van de VCSS score vergelijkbaar is tussen beide groepen ($p=0,21$). Na zes weken nam de mediane VCSS score af van 3 naar 1 in de MOCA groep en van 4 naar 3 in de RFA groep.

3.5.1.3 Kwaliteit van leven



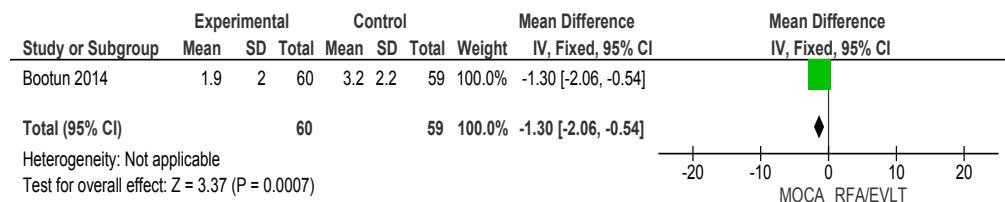
Figuur 3. Verbetering van de kwaliteit van leven (als gemeten door AVQQ).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat aangeeft dat MOCA gelijkwaardig is aan de standaard behandeling (RFA) voor de kwaliteit van leven vier weken na de behandeling. Het gemiddeld verschil is $-2,80$ (95% BI $-6,97$; $1,37$) en de SMD $-0,24$ (95%BI $-0,60$; $0,12$). In de studie van Bootun (2014) is echter niet getoetst of de verbeteringen in AVQQ scores vergelijkbaar zijn tussen beiden groepen. Wel laat de studie zien dat de AVQQ score afname van 22,6 naar 12,7 in de MOCA groep en van 22,7 naar 15,5 in de RFA groep.

De vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) ondersteunt dat beide behandelingen gelijkwaardig zijn wat betreft kwaliteit van leven. De studie laat zien dat de afname van de AVQQ score vergelijkbaar is tussen beide groepen ($p=0,17$). Na zes weken nam de mediane AVVQ score af van 7,1 naar 5,0 in de MOCA groep en van 9,5 naar 4,5 in de RFA groep.

3.5.2 Belangrijke uitkomstmaten

3.5.2.1 Peroperatieve pijn



Figuur 4. Peroperatieve pijn als gemeten door VAS.

Er is bewijs van lage kwaliteit dat aangeeft dat MOCA minder pijnlijk is direct na de interventie. De VAS score gemeten direct na de behandeling is significant lager in de MOCA groep dan in de RFA groep met een gemiddeld verschil van $-1,3$ (95%BI $-2,06$; $-0,54$) en een SMD van $-0,61$ (95% BI $-0,98$; $-0,25$).

Vun *et al* (2014) ondersteunt deze observatie. De mediane pijnscores waren significant lager voor MOCA dan voor RFA en EVLT (1, 5 en 6 respectievelijk). In de vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) was de peroperatieve pijn wel lager in de MOCA groep dan in de RFA groep (22 vs 27 mm respectievelijk) maar de verschillen waren niet significant ($p=0,16$).

3.5.2.2 Postoperatieve pijn

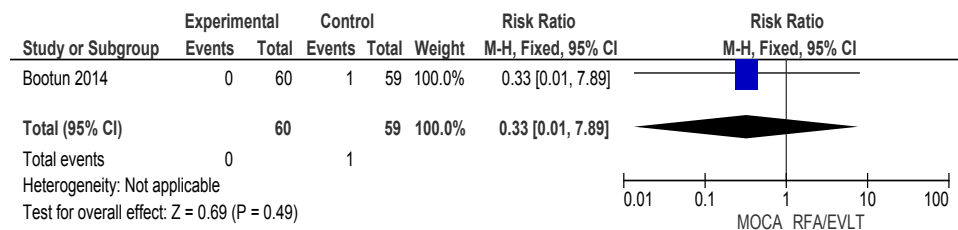
In de RCT van Bootun (2014) is postoperatieve pijn niet gemeten. In de vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) was de postoperatieve pijn na drie dagen significant lager in de MOCA groep dan in de RFA groep (6,2 en 20,5 mm respectievelijk).

3.5.2.3 Recidief

Door de korte follow-up duur van de vergelijkende studies kunnen geen uitspraken gedaan worden over recidieven. Daarom hebben we naar lange termijn effecten gekeken in twee prospectieve observationele studies (FU 1 jaar met <10% lost-to-follow-up).

In de publicatie van Van Eekeren *et al* (2014) werden 92 patiënten (106 benen) met VSM behandeld met MOCA. Na één jaar waren drie patiënten lost-to-follow-up. Volledige occlusie na één jaar was 88%. In de publicatie van Boersma *et al* (2014) werden 50 patiënten met VSP behandeld met MOCA. Na één jaar waren drie patiënten lost-to-follow-up. Volledige occlusie na één jaar was 94%. De kwaliteit van het bewijs is laag (zie tabel 2).

3.5.2.4 Ernstige complicaties

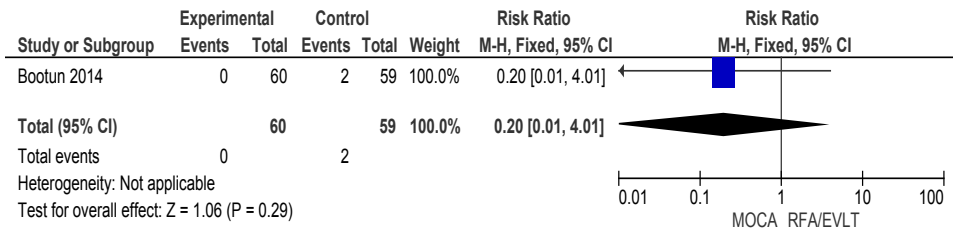


Figuur 5. Ernstige complicaties (diepveneuze thrombose, longembolie, langdurige paresthesiën).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat aangeeft dat MOCA gelijkwaardig is aan de standaardbehandeling (RFA) voor het optreden van ernstig complicaties (RR 0,33 (95%BI 0,01; 7,89). In de MOCA groep traden geen ernstige complicaties op en in de RFA groep één. Door de lage incidentie van ernstige complicaties is dit niet goed te bepalen vanwege de kleine patiëntenpopulaties geïncludeerd in de studie.

In de vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) kwamen in beide groepen geen ernstige complicaties voor.

3.5.2.5 Lichte complicaties

**Figuur 6. Thromboflebitis**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat aangeeft dat MOCA gelijkwaardig is aan de standaardbehandeling voor het optreden van thromboflebitis (RR 0,20 (95%BI 0,01; 4,01)).

In de RCT werden geen paresthesieën, hematoomvorming of wondinfecties beschreven.

De vergelijkende studie van Van Eekeren (2013) bevestigt dat voor lichte complicaties er geen verschillen in incidentie zijn tussen de MOCA en RFA groep (thromboflebitis: 0 en 2 (6%) patiënten; paresthesieën: 0 en 0 patiënten; hematoomvorming: 2 (6%) en 4 (12%) patiënten; en wondinfecties: niet gerapporteerd).

Tabel 1: GRADE tabel RCT**Author(s):** Desiree Welten**Date:** 2015-06-08**Question:** Should MOCA be used for varicose veins?**Settings:****Bibliography:** Bootun, 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MOCA	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Anatomisch succes (follow-up 1 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	44/53 (83%) ⁴	23/25 (92%) ⁴	RR 0.90 (0.76 to 1.07)	92 fewer per 1000 (from 221 fewer to 64 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Klinisch succes (follow-up 1 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	serious ⁶	none	60	59	-	MD 0.84 lower (1.71 lower to 0.03 higher) ⁷	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Kwaliteit van Leven (follow-up 1 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	serious ⁶	none	60	59	-	MD 2.8 lower (6.97 lower to 1.37 higher) ⁷	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Ernstige complicaties (follow-up 1 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	serious ⁸	none	0/60 (0%)	1/59 (1.7%)	RR 0.33 (0.01 to 7.89) ⁷	11 fewer per 1000 (from 17 fewer to 117 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
Peroperatieve pijn (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁹	serious ⁶	none	60	59	-	MD 1.30 lower (2.06 to 0.54 lower) ¹⁰	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

Lichte complicaties, thromboflebitis (follow-up 1 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	serious ⁸	none	0/60 (0%)	2/59 (3.4%)	RR 0.2 (0.01 to 4.01) ⁷	27 fewer per 1000 (from 34 fewer to 102 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Lichte complicaties, wondinfectie (follow-up 1 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	serious ¹¹	none	0/60 (0%)	0/59 (0%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Lichte complicaties, hematoomvorming (follow-up 1 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	serious ⁵	serious ¹¹	none	0/60 (0%)	0/59 (0%)	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ Hoge loss-to-follow-up en het is onduidelijk of intention-to-treat analyses zijn uitgevoerd. Ook is het onduidelijk of de analyses op mensen of op benen gebaseerd zijn.

² Bij deze uitkomstmaat is de minimaal vereiste follow-up duur 1 maand.

³ Alhoewel betrouwbaarheidsinterval binnen beide klinische relevantiegrenzen valt, laat het absolute effect een spreiding zien van 221 minder tot 64 meer per 1000 patienten.

⁴ Het is onduidelijk of de cijfers 53 en 25 betrekking hebben op mensen of benen.

⁵ Follow-up duur korter dan 6 maanden

⁶ Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens aan 1 kant

⁷ Resultaten worden ondersteund door de vergelijkende studie van Van Eekeren (2013).

⁸ Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrenzen aan beide kanten; weinig events

⁹ Het gaat om pijn direct na de behandeling; er is hier dus geen sprake van follow-up duur.

¹⁰ Resultaten worden ondersteund door de vergelijkende studies van Van Eekeren (2013) en Vun (2014).

¹¹ Geen events

Tabel 2: GRADE tabel niet-vergelijkende studies**Author(s):**

Date: 2015-06-16

Question: Should ClariVein be used for varicose veins?**Settings:****Bibliography:** Boersma van Eekeren Werson et al 2013 Van Eekeren Boersma Holewijn et al 2014

No of studies	Design	Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ClariVein	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Recidief, te herleiden uit occlusie VSP na 1 jaar (follow-up 1 years; assessed with: duplex onderzoek (Boersma 2013))												
1	observational studies ^{1,2}	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/47 (93.6%) ³	-	-	-	⊕⊕00 LOW	IMPORTANT
Recidief, te herleiden uit occlusie VSM na 1 jaar (follow-up 1 years; assessed with: duplex onderzoek (van Eekeren 2014))												
1	observational studies ²	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	90/102 (88.2%) ⁴	-	-	-	⊕⊕00 LOW	IMPORTANT

¹ Polidocanol werd na de eerste 15 patiënten verhoogd van 1,5% polidocanol in gehele VSP naar 2% polidocanol in proximale VSP en 1,5% in distale VSP bij de volgende 35 patiënten, in laatstgenoemde groep was na 1 jaar 97% occlusie.

² case series

³ Occlusie na 1 jaar bij 44 patiënten; bij 3 van 47 patiënten rekanalisatie na 1 jaar.

⁴ Occlusie na 1 jaar bij 90 patiënten; bij 12 van de 102 patiënten na 1 jaar rekanalisatie: bij 4 patiënten compleet en bij 8 patiënten partiële rekanalisatie.

3.6 Standpunten en richtlijnen

De standpunten en richtlijnen van kenniscentra betreffende mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA, ClariVein) bij stamvarices zijn weergegeven in respectievelijk bijlage 4 en 5.

Er zijn vier standpunten gevonden betreffende endoveneuze behandel mogelijkheden bij varices. Zowel AETNA, Anthem, Blue Cross als Cigna geven aan dat er onvoldoende evidence is ten aanzien van de behandeling middels mechano-chemische ablatie.

In de in 2014 gepubliceerde Nederlandse 'Richtlijn Veneuze pathologie' wordt ClariVein genoemd als nieuwe endoveneuze techniek, welke nog onvoldoende bewezen is maar nader onderzoek verdient.

Nice publiceerde in 2013 de 'Guidance Endovenous mechanochemical ablation for varicose veins' en geeft hierin aan dat de evidence voor veiligheid en effectiviteit van endoveneuze mechanochemische ablatie bij varices nog niet voldoende is.

3.7 Lopende studies

Vergelijkende studies

- In 2012 startte de Nederlandse multicenter MARADONA studie, een RCT waarin behandeling van VSM varices door mechano-chemische ablatie werd vergeleken met RFA. Beoogd aantal deelnemers was n=460, follow-up duur 5 jaar. (NCT01936168, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936168>)

- In 2014 startte de Nederlandse multicenter MESSI studie, een RCT waarin behandeling van VSP varices door mechano-chemische ablatie werd vergeleken met RFA. Beoogd aantal deelnemers was n=160, follow-up duur eveneens 5 jaar (NTR4613, www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4613)

Beide studies zijn volgens de brief van 13 mei 2015 van de NVvH en NVDV voortijdig gestaakt door ontbreken van financiering. Uit navraag bij de beroepsgroep¹⁴ blijkt dat er geen nieuwe vergelijkende studies meer zullen komen en dat door het voortijdig stopzetten van de MARADONA en MESSI studies ook geen publicatie van de voorlopige resultaten meer verwacht kan worden.

- In 2011 startte de Nederlandse multicenter gerandomiseerde vergelijkende ClariVein® Dose Finding studie. Dit is geen interventie-controle studie maar een studie naar de optimale dosering van het sclerosans. In deze studie worden alle patiënten met VSM varices (< 12 mm doorsnede) middels mechano-chemische ablatie behandeld; de vergelijking betreft 2% polidocanol in de ene groep versus 3% polidocanol in de andere groep. Beoogd aantal deelnemers is 600 volgens het Nederlands Trial Register, 400 volgens de informatie van de NVvH; follow-up duur 6 maanden. Volgens de website van deze studie zijn in december 2014 inmiddels 311 patiënten behandeld (informatie van NVvH; www.dutchcollegeofphlebology.nl/trials; www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3009).

Niet-vergelijkende studies

In de Clinical Trials database zijn twee niet-vergelijkende studies naar mechanochemische ablatie aangemeld:

¹⁴ Telefonisch, gesproken met Prof. C. Wittens, 26 augustus 2015

- Een in 2010 gestarte Nederlandse studie onder 100 patiënten met VSM varices met doorsnede 3-12 mm, met follow-up duur van 5 jaar; verwachte einddatum december 2017 (NCT 01459263, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01459263>).

- Een in november 2014 gestarte Nederlandse studie onder 90 patiënten met sterk verwijde VSM (gelijk aan of groter dan 12 mm doorsnede, n=30) respectievelijk varices van de antero-laterale takken (n=30), resp. VSM insufficiëntie onder de knie (n=30). Follow-up duur 1 jaar, verwachte einddatum december 2017 (NCT02345018, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02345018>).

3.8 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk

Uiteindelijk bepalen wij als laatste stap welke conclusie wij m.b.t. de effectiviteit kunnen trekken mede op basis van de beoordeelde literatuur. Het gaat ons, zoals eerder gezegd, om de relatieve effectiviteit. Het komt erop neer dat wij het volgende afwegen: vinden wij de 'netto toevoeging' van de interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

In de afweging betrekken wij de volgende argumenten' [voor zover van toepassing]:

- Argumenten voortkomend uit de balans tussen de voor- en nadelen van de interventie;
- Argumenten voortkomend uit de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs;
- Argumenten voortkomend uit de 'passend bewijs benadering';
- Beargumenteerde opvattingen/garanties beroepsgroepen en patiënten.

3.8.1

Bespreking

Mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA) is een nieuwe endoveneuze behandeling van varices waarbij het zogeheten ClariVein systeem gebruikt wordt. Volgens de beroepsgroep is de behandeling patiëntvriendelijker omdat er geen noodzaak is voor tumescentie anesthesie. Dit in tegenstelling tot de gebruikelijke behandelingen (RFA en EVLT). De behandeling zou minder pijnlijk zijn en door het ontbreken van tumescentie anesthesie is de behandelduur korter dan bij RFA en EVLT (20 minuten versus 30 a 40 minuten).

Gunstige en ongunstige effecten

Anatomisch succes, klinisch succes en kwaliteit van leven van mechano-chemische endoveneuze ablatie lijkt vergelijkbaar te zijn met de standaard behandeling. Dit geldt ook voor de lichte en ernstige complicaties. Peroperatieve pijn is significant lager in de MOCA groep met een verschil van 1,3 cm tussen beide groepen. Bij de inhoudelijke consultatie (hoofdstuk 4) hebben de wetenschappelijke verenigingen aangegeven dat voor actieve pijnbestrijding een verschil van 3 cm in VAS score klinisch relevant is. Dit zou betekenen dat het gevonden verschil van 1,3 cm tussen MOCA en de standaard behandeling niet klinisch relevant is.

De recidiefkans na één jaar is 6-12% waarbij bij ongeveer de helft van deze patiënten de spatader weer terug is en bij de andere helft het vat nog gedeeltelijk dicht is. In de Cochrane review van Nesbitt (2011) waarin RFA en EVLT zijn onderzocht, blijkt dat de terugkeer van een spatader (recurrence rate) na één jaar 7,3% voor RFA is en 8,5% voor EVLT. Via deze indirecte vergelijking kunnen we voorzichtig concluderen dat de recidiefkans bij MOCA vergelijkbaar is als bij de standaard behandeling.

Kwaliteit van het bewijs

Het overall vertrouwen in de cruciale uitkomst 'anatomisch succes' en in de belangrijke uitkomsten (peroperatieve pijn en recidiefkans) is laag. Dit betekent dat er beperkt vertrouwen is in de schatting van het effect (en verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in het gevonden effect en zal waarschijnlijk de schatting van het effect veranderen). Het overall vertrouwen in de cruciale uitkomsten (klinisch succes en kwaliteit van leven) en in de belangrijke uitkomsten (lichte en ernstige complicaties) is zeer laag. Dit betekent dat er zeer weinig vertrouwen is in de schatting van het effect.

Overwegingen

Mechano-chemische endoveneuze ablatie laat gelijkwaardige effecten zien als bij de standaard behandeling met bovendien minder per- en postoperatieve pijn, maar het vertrouwen in de schatting van de uitkomstmaten is laag tot zeer laag. De toegevoegde waarde van mechano-chemische endoveneuze ablatie is dat deze behandeling (volgens de beroepsgroep) bij gelijke kosten minder pijnlijk is dan bestaande behandelingen en een kortere behandelduur kent. Daarbij hebben de beroepsgroepen in hun aanvraag aangegeven dat ze momenteel een register op zetten. Dit register zal er voor moeten zorgen dat er ondermeer inzicht komt in de recidiefkans. Alhoewel de geloofwaardigheid van de effecten hierdoor niet wordt verhoogd, maakt de toegevoegde waarde van MOCA in combinatie met deze registratie dat we toch tot een positief standpunt komen.

3.8.2

Conclusie betreffende 'de stand van de wetenschap en praktijk'

Wij concluderen dan ook dat mechano-chemische endoveneuze ablatie door middel van ClariVein bij patiënten met stamvarices voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, waarbij het wel van belang is om door middel van registratie deze behandeling te blijven volgen en op termijn (over twee jaar) te evalueren.

4 Beoordelingsproces en standpunt

4.1 Raadpleging en consultatie partijen

Op 23 juni 2015 legden wij het concept rapport ter consultatie voor aan de wetenschappelijke verenigingen Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie (NVvV) en de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de patiëntenvereniging Hart&Vaatgroep, en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). Van alle partijen hebben wij een reactie ontvangen. Een samenvatting van deze reacties is hieronder opgenomen.

NVvH, NVvV en NVDV

De NVvH, NVvV en NVDV gaven op 2 juli 2015 een gezamenlijke reactie. De wetenschappelijke verenigingen hebben inhoudelijk geen toevoegingen op het conceptrapport. Zij sluiten zich aan bij de conclusies die in het concept rapport gesteld werden en hopen op een positief besluit.

Aanvullend hadden wij de wetenschappelijke verenigingen een vraag gesteld over wanneer een verschil in pijnscore klinisch relevant is. In antwoord hierop noemden de beroepsgroepen, met verwijzing naar onder meer een publicatie van Lee et al (2003) over actieve pijnbehandeling, een verschil van 30 mm in VAS.

Uit de ervaringen met mechano-chemische endoveneuze ablatie blijkt dat het vermijden van tumescentie anesthesie patiëntvriendelijk en doelmatig lijkt, waarbij het gaat om pijn tijdens de operatie (per-operatieve pijn) en niet om post-operatieve pijn.

ZN

Namens ZN gaven medisch adviseurs van het Kenniscentrum MSZ van ZN een reactie. Deze nieuwe techniek lijkt gelijkwaardig te zijn aan de huidige endoveneuze technieken, en kan wellicht voor de patiënt vooral voordelen geven. Echter de bewijslast voor de effectiviteit is nog erg mager. Er is maar een RCT, waarbij 34% 'lost to follow-up' binnen een maand, wat vragen oproept. De cijfers in deze studie voor complete occlusie zijn lager dan bij RFA: bij RFA is er bij 92% van de patiënten complete occlusie, bij ClariVein is dit 83%. Vanuit de praktijk is bekend dat incomplete occlusies opnieuw behandelend worden, middels sclero(compressie)therapie, om recidief zijtakvarices te voorkomen, wat gepaard gaat met extra kosten en belasting voor patiënten.

Verder geven de medisch adviseurs aan dat de eerder opgezette trials (Maradonna en Messi) zijn stopgezet door de instellingen bij gebrek aan financiering. Dit is volgens hen geen reden om rekening mee te houden bij het beoordelen van stand wetenschap en praktijk. Resultaten van deze studies, of van een studie met vergelijkbare opzet, zijn nodig om een uitspraak over de effectiviteit te kunnen doen.

Een optie zou volgens hen kunnen zijn om de voorlopige resultaten op te vragen van deze trials, of als voorwaarde te stellen dat deze resultaten eerst bekend dienen te worden, alvorens toelating gerechtvaardigd is volgens de regels (stand wetenschap en praktijk).

Hart&Vaatgroep

De Hart&Vaatgroep is ingenomen met onze conclusie dat de behandeling opgenomen kan worden in het basispakket. Verder onderschrijven zij het belang van het inrichten en onderhouden van een adequate registry.

Reactie Zorginstituut Nederland

De opmerking van ZN dat een loss-to-follow-up van 34% in de RCT van Bootun (2014) vragen oproept heeft ons doen besluiten om in de GRADE tabel te downgraden op risk of bias. Niet alleen de hoge drop-out maar ook de rommelige rapportage (waarbij de reden van de hoge drop-out en de verdeling van de drop-out over beide groepen niet is weergegeven, het onduidelijk is of intention-to-treat analyses zijn uitgevoerd of niet, en niet duidelijk is of de analyses op mensen of benen zijn gebaseerd) heeft ons hiertoe doen besluiten. Dit betekent dat in de GRADE tabel de kwaliteit van het bewijs voor anatomisch succes en peroperatieve pijn omlaag ging van middelmatig naar laag en voor alle andere uitkomstmaten van laag naar zeer laag.

4.2 Advies Wetenschappelijke adviesraad (WAR)

We hebben het concept van de achtergrondrapportage en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in de vergadering van 31 augustus 2015.

Op basis van de stukken onderschrijft de WAR de conclusie dat de mechano-chemische endoveneuze ablatie een toegevoegde waarde heeft vanwege de kortere behandelduur en omdat het minder pijnlijk is dan de bestaande behandelingen. Verder benadrukt de WAR het belang van dataregistratie om de klinische resultaten en eventuele complicaties bij te houden. Gelet op de toegevoegde waarde van MOCA in combinatie met de dataregistratie adviseert de WAR de RvB een positief besluit te nemen.

4.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 3 - dat mechano-chemische endoveneuze ablatie middels ClariVein als behandeling van stamvarices voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Consequenties voor de praktijk

5.1 Ingangdatum standpunt

In de Nederlandse richtlijn 'Veneuze pathologie' (gepubliceerd op 1 juli 2014 waarbij de literatuursearch voor deze richtlijn was tot november 2012) wordt ClariVein genoemd als nieuwe endoveneuze techniek. Daarin wordt vermeld dat men deze techniek nog onvoldoende bewezen vindt, maar dat deze techniek nader onderzoek verdient. Het Zorginstituut heeft een actuele literatuurreview gedaan naar de effectiviteit van de behandeling. Wij concluderen dat op basis van literatuur die in 2014 gepubliceerd is, maar die nog niet meegenomen was in de richtlijn, er voldoende gegevens zijn om de behandeling te beschouwen als zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk. De ingangsdatum van dit standpunt ligt in het verleden, namelijk 1 september 2014.

Behandeling van stamvarices voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk per 1 september 2014. Bepalend voor de ingangsdatum is het moment waarop de resultaten van het voor vaststelling van het standpunt relevante wetenschappelijke onderzoek door publicatie aan de beroepsgroep is bekend gemaakt. Voor deze indicatie-interventiecombinatie is de beoordeling gebaseerd op 1 studie. Daarom is de ingangsdatum gebaseerd op de publicatiedatum van deze studie. Dit betreft de studie van Bootun e.a. die is gepubliceerd in het tijdschrift Phlebology van september 2014.

Wij realiseren ons dat dit standpunt en dan vooral de ingangsdatum, de vermelding in de Nederlandse richtlijn kruist. Gelet op de onderzoeksmethode die wordt gebruikt bij evidence based medicine is dit mogelijk. Wij verwachten echter geen grote uitvoeringsproblemen omdat eerdergenoemde richtlijn geen aanleiding gaf voor de beroepsgroep om verzekeren te behandelen met ClariVein. Zoals vermeld in het aanvraagdossier van de beroepsgroep, zal naar verwachting een aanpassing van de richtlijn op basis van het huidige bewijs op korte termijn gereed zijn.

5.2 Zorgactiviteiten

De passende zorgactiviteit is 033582.

5.3 Aanspraakcode

Deze zorgactiviteit is voorzien van aanspraakcode 2604.

5.4 Kostenconsequentieraming

De kosten van een behandeling met mechano-chemische endoveneuze ablatie verschillen niet van een behandeling middels de gangbare endoveneuze thermische behandeltechnieken.

Bij mechano-chemische endoveneuze ablatie is de tijd van behandeling korter en wordt geen gebruik gemaakt van tumescentie anesthesie. De kosten van de disposable devices zijn bij mechanochemische ablatie wel hoger dan bij RFA en EVLT, daarentegen zijn er bij RFA en EVLT (afschrijf)kosten voor de apparatuur / generator. Als het geheel aan al deze kosten met elkaar worden vergeleken, dan is de behandeling kostenneutraal.

5.5 Zorgverzekeraars: inkoop en modelovereenkomst

In het bij de brief van 15 oktober 2014 gevoegde aanvraagdossier geeft de NVvH aan dat voor mechano-chemische endoveneuze ablatie (MOCA) met de ClariVein techniek momenteel een zeer beperkte en hierdoor eenvoudig realiseerbare registry

wordt opgezet. ZIN onderschrijft het belang van een register waarin voor iedere patiënt de klinische resultaten op een wetenschappelijke manier worden geregistreerd en geëvalueerd. Naast klinische resultaten vindt ZIN het belangrijk dat ook andere relevante informatie wordt geregistreerd, zoals type en dosering van het sclerosans.

Zorgverzekeraars kunnen bij de zorginkoop hiermee rekening houden.

Daarnaast is volgens het aanvraagdossier de NVvV voornemens de recent herziene Richtlijn op basis van het huidige bewijs voor MOCA aan te passen en zal de NVDV zich hierbij aansluiten.

5.6 Evaluatie en monitoring

Zoals in paragraaf 3.8 aangegeven is het van belang om de behandeling middels mechano-chemische endoveneuze ablatie te blijven volgen. De beroepsgroepen hebben in hun aanvraag aangegeven al bezig te zijn met het opzetten van een registry.

Om de introductie in het basispakket en het vervolg van deze behandeling afdoende te kunnen volgen moeten de klinische resultaten zoals recidieven en complicaties, ook op de lange termijn, worden geregistreerd. Zorginstituut Nederland vertrouwt er op dat de beroepsgroepen daadwerkelijk ertoe overgaan om een goede dataregistratie op te zetten. Het Zorginstituut is voornemens om mechano-chemische endoveneuze ablatie op termijn (in principe over twee jaar) te evalueren. Hiervoor is het van belang dat het Zorginstituut betrokken wordt bij de registratie en te zijner tijd ook inzage krijgt in de data.

Zorginstituut Nederland

Lid Raad van Bestuur

prof. dr. A. Boer

6 Literatuurlijst

Boersma D, van Eekeren RRJP, Werson DAB, *et al.* Mechanochemical endovenous ablation of small saphenous vein insufficiency using the ClariVein® device: one-year results of a prospective series. *Eur. J Vasc. Endovasc Surg* 2013; 45: 299-303.

Bootun R, Lane T, *et al.* Intra-procedural pain score in a randomised controlled trial comparing mechanochemical ablation to radiofrequency ablation: The Multicentre Venefit versus ClariVein® for varicose veins trial. *Phlebology* 2014; aheadofprint Sept 5.

Van Eekeren RRJP, Boersma D, Konijn V, *et al.* Postoperative pain and early quality of life after radiofrequency ablation and mechanochemical endovenous ablation of incompetent great saphenous veins. *J. Vasc. Surg.* 2013; 57: 445-50.

Van Eekeren RR, Boersma D, Holewijn S *et al.* Mechanochemical endovenous ablation for the treatment of great saphenous vein insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2014, 2(3): 282-286

Vun S, Rashid S *et al.* Lower pain and faster treatment with mechanico-chemical endovenous ablation using ClariVein®. *Phlebology* 2014; aheadofprint oct 8.

7 Bijlagen

Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

ClariVein OR ((Mechanochemical[tiab] OR mechano-chemical[tiab] OR mechanicochemical[tiab] OR mechanico-chemical[tiab]) AND ablation[tiab]) OR ((MOCA[tiab] OR MCEA[tiab]) AND vein*[tiab])

Resultaat: 16 referenties.

Publicatie	Geïnccludeerd
1. Lange TRA, Moore HM, Franklin IJ, <i>et al.</i> Retrograde inversion stripping as a complication of the ClariVein mechanochemical venous ablation procedure. <i>Ann. R. Coll. Surg. Engl.</i> 2015; 97: e18-20.	Nee. Case report van enkele patiënt waarbij mechano-chemische ablatie niet werkte waarna er werd geconverteerd naar chirurgische interventie.
2. Sullivan LP, Quach G, Chapman T. Retrograde mechanico-chemical endovenous ablation of infrageniculate great saphenous vein for persistent venous stasis ulcers. <i>Phlebology</i> 2014; 29: 657-7.	Nee. Betreft behandeling van ulcers i.p.v. symptomatische varices.
3. Boersma D, van Eekeren RRJP, Kelder HJC, <i>et al.</i> Mechanochemical endovenous ablation versus radiofrequency ablation in the treatment of primary small saphenous vein insufficiency (MESSI trial): study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2014; 15:421.	Nee. Beschrijft studieprotocol van de MESSI studie.
4. Vun S, Rashid S, <i>et al.</i> Lower pain and faster treatment with mechanico-chemical endovenous ablation using ClariVein®. <i>Phlebology</i> 2014; aheadofprint Oct 8.	Ja. Vergelijkend onderzoek
5. Mchugh SM and Leahy AL. What next after thermal ablation for varicose veins: non-thermal ablation? <i>Surgeon</i> 2014; 12: 237-8.	Nee. Expert opinion, opinie stuk.
6. Bootun R, Lane T, <i>et al.</i> Intra-procedural pain score in randomised controlled trial comparing mechanochemical ablation to radiofrequency ablation: the Multicentre Venefit versus ClariVein® for varicose veins trial. <i>Phlebology</i> 2014; aheadofprint Sept 5.	Ja. RCT
7. Bishawi M, Bernstein R, Boter M, <i>et al.</i> Mechanochemical ablation in patients with chronic venous disease: a prospective multicenter report. <i>Phlebology</i> 2014; 29: 397-400.	Nee. Observationeel onderzoek.
8. Guex JJ and Guex JJ. Endovenous chemical (and physical) treatments for varices: what's new? <i>Phlebology</i> 2014; 29: 45-8.	Nee. Review, verwijzend naar al geïnccludeerde artikelen.
9. Van Eekeren RRJP, Boersma D, Holeywijn S, <i>et al.</i> Mechanochemical endoveneous Ablation versus RADiOfrequeNcy Ablation in the treatment of	Nee.

primary great saphenous vein incompetence (MARADONA): study protocol for randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2014; 15:121.	Beschrijft studieprotocol van de MARADONA studie.
10. Mueller RL and Raines JK. ClariVein mechanochemical ablation: background and procedural details. <i>Vasc. Endovascular Surg.</i> 2013; 47: 195-206.	Nee. Review, verwijzend naar al geïnccludeerde artikelen.
11. Boersma D, van Eekeren RRJP, Werson DAB, <i>et al.</i> Mechanochemical endovenous ablation of small saphenous vein insufficiency using the ClariVein® device: one-year results of a prospective series. <i>Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.</i> 2013; 45: 299-303.	Nee. Observationeel onderzoek.
12. Elias S, Lam YL, Wittens CHA. Mechanochemical ablation: status and results. <i>Phlebology</i> 2013; 28 suppl.1: 10-4.	Nee. Review, verwijzend naar al geïnccludeerde artikelen.
13. van Eekeren RRJP, Boersma D, Konijn V, <i>et al.</i> Postoperative pain and early quality of life after radiofrequency ablation and mechanochemical endovenous ablation of incompetent great saphenous veins. <i>J. Vasc. Surg.</i> 2012; 57: 445-50	Ja. Vergelijkend onderzoek
14. Elias S and Raines JK. Mechanochemical tumescentless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. <i>Phlebology</i> 2012; 27: 67-72.	Nee. Case series
15. van Eekeren RRJP, Boersma D, Elias S, <i>et al.</i> Endovenous mechanochemical ablation of great saphenous vein incompetence using the ClariVein device: a safety study. <i>J. Endovasc. Ther.</i> 2011; 18:328-34.	Nee. Observationeel onderzoek
16. van Eekeren RRJP, Boersma D, de Vries JP, <i>et al.</i> Mechano-chemische endoveneuze ablatie bij varicositas. Een nieuwe endoveneuze techniek zonder tumescentie-anesthesie. <i>Ned. T. Geneeskunde</i> 2011; 155: A3177	Nee. Review, verwijzend naar al geïnccludeerde artikelen.

Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, -Jaar van publicatie, Type onderzoek	Indicatie	Interventie	Uitkomstmaat	Follow-up	Resultaat	Opmerkingen
Vun, 2014 Prospectief, vergelijkende, niet gerandomiseerde studie.	All patients with duplex-proven ¹⁵ , symptomatisch saphenous vein incompetence. Patients with non-tortuous veins between 3 and 10 mm.	ClariVein: n=64 RFA: n=50 EVL: n=40 9 patients were lost to follow-up in ClariVein group 55 patients treated, 51 had GSVs and 6 SSVs	- Procedural pain (VAS scores) - Procedure times	6 weeks	- Median pain scores were 1 vs 5 (RFA) vs 6 (EVL) - Procedure time was 23.0 min for ClariVein and 37.9 min for RFA and 44.1 min for EVLT.	This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
Bootun, 2014 Prospectief, vergelijkende, gerandomiseerde studie.	Patients older than 18 years with primary great saphenous vein or small saphenous vein incompetence ¹⁶ . In patients receiving treatment to both lower limbs, the more symptomatic side was included.	ClariVein: n=60 legs RFA: n=59 legs (117 patients) 34% lost- to follow-up, waarvan 58% in RFA groep en 12% in ClariVein groep	- Anatomical success (occlusion rate) - Clinical success (VCSS). - Quality of Life (AVVQ). - Procedural pain (VAS score).	1 month	- Both groups showed improvement at one month in VCSS and AVVQ. At one month the measures were not significantly different between the two groups. Baseline, mean (I vs C ¹⁷): VCSS: 6,5 en 5,6 AVVQ: 22,6 en 22,7 One month, mean (I vs C): VCSS: 2,12 en 2,96 AVVQ: 12,7 en 15,5 - Average pain for MOCA was 1.9 cm and 3.2 cm for RFA (p=0.002). - Occlusion rate (complete) was 83% for MOCA	The research was funded by a research grant from ClariVein® manufacturer, Vascular Insights LLC.

¹⁵ >1.0s reflux with pulsed wave Doppler.

¹⁶ >0.5s reflux

¹⁷ I vs C = Intervention group versus control group

					<p>compared to 92% for RFA. Partial occlusion was 18% for MOCA, 4% for RFA. No occlusion 0% for MOCA, 4% for RFA.</p> <ul style="list-style-type: none"> - No recorded incidence of thrombosis in the MOCA group. - 3.4% (2/59) thrombophlebitis in RFA, 1.7% deep venous thrombosis. 	
<p>Boersma, 2013</p> <p>Prospectief, observationele cohort-studie</p>	<p>All patients older than 18 years with symptomatic small saphenous vein (SSV) insufficiency.¹⁶</p> <p>C₂₋₆ E_p A_{s4} P_r</p> <p>SSV diameter between 2.5-11mm.</p>	<p>ClariVein: n=50</p> <p>3 patients were lost to follow-up</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomical success (occlusion rate). - Complications - Quality of life (AVVQ) - Procedural pain (VAS score). 	1 year	<ul style="list-style-type: none"> - Anatomical success was 100% at 6 wks, 94% (44/47) at 1 yr. - No major complications. Localised ecchymosis (12%), transient thrombophlebitis (14%). After 6 wks and 1 yr no additional complications. - After 6 wks, patient satisfaction was 8 (max 10). - Median pain during treatment was 2 cm. 	<p>JPPM de Vries is a consultant for Angiocare MMPJ Reijnen for EMEDD.</p>
<p>Van Eekeren, 2013</p> <p>Prospectief, vergelijkende, niet gerandomiseerde studie</p>	<p>All symptomatic patients older than 18 years with CEAP class 2 symptomatic great saphenous vein (GSV) insufficiency.¹⁶</p>	<p>ClariVein: n=34</p> <p>RFA: n=34</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical success (VCSS) - Quality of Life (AVVQ). - Procedural pain (VAS score). 	6 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - Both groups showed significant improvement after 6 wks in VCSS and AVVQ. The change between groups was not significantly different in VCSS and AVVQ. <p>Baseline, median (I vs C¹⁸): VCSS: 3 en 4 AVVQ: 7,1 en 9,5 6 weeks, median (I vs C): VCSS: 1 en 3 AVVQ: 5,0 en 4,5</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mean procedural pain was 22 mm (MOCA) and 27 	<p>None disclosed.</p>

¹⁸ I vs C = Intervention versus control group

					mm for RFA (p=0.16). - Mean procedural pain per day during the first 14 days was 4.8 mm for MOCA and 18.6 mm for RFA (p<0,001).
Van Eekeren, 2014	All symptomatic patients older than 18 years with CEAP class 2 symptomatic great saphenous vein (GSV) insufficiency. ¹⁶	ClariVein: n=106 legs (92 patients) 3 patients were lost to follow-up	- Anatomical success (occlusion rate). - Clinical success (VCSS) - Complications - Quality of life (AVVQ) - Procedural pain (VAS score).	1 year	- Anatomical success was 88% at 1year. - No major complications. Transient thrombophlebitis (3%), hematoma (9%). At 6 months and 1 yr no additional complications. - Median pain during treatment was 20 mm - Median procedural pain per day during the first 14 days was 7.5 mm.
Prospectief, observationele studie.	GSV diameter between 3-12mm.				JPPM de Vries is consultant for Angiocare, MMPJ Reijnen is consultant for Vascular Insights; overall responsibility

Bijlage 3: Beoordeling van de kwaliteit van de (non-)randomised controlled trials

	Vun, 2014	Bootun, 2014	Van Eekeren, 2013
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Nee	Ja	Nee
2. Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatie volgorde. Was dat hier het geval?	Nee	Ja	Nee
3. Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Nee	Nee
4. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja	Ja	<i>Niet gerapporteerd.</i>
5. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar? Indien nee: is hiervoor in de analyses gecorrigeerd?	Ja	Ja	Ja
6. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	Nee Selectieve loss-to-follow-up, waarbij het merendeel van de uitval de controle groep betreft.	Ja
7. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?	Ja	<i>Niet gerapporteerd</i>	Ja
8. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?	Ja	Ja	Ja
9. Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	<i>Niet gerapporteerd</i>	Ja	Ja
10. Is ongewenste invloed van sponsors voldoende uitgesloten?	This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors	The research was funded by a research grant from ClariVein® manufacturer, Vascular Insights LLC.	<i>Niet gerapporteerd.</i>

Bijlage 4: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA	Varicoe Veins. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/1_99/0050.html	Aetna considers mechanicochemical ablation (MOCA) (ClariVein) experimental and investigational for varicose veins because it has not been proven to be as effective as established alternatives.	2015
Anthem	Treatment of Varicose Veins (Lower extremities). http://www.anthem.com/ca/medicalpolicies/policies/mp_pw_a53323.htm	Mechanochemical ablation of any vein is considered investigational and not medically necessary. <i>ClariVein® is hier genoemd als mechanochemical ablatie.</i>	2014
Blue Cross	Treatment for Varicose Veins. http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/varicose_veins_treatment_for.pdf	There is insufficient evidence on mechanochemical ablation.	2014
Cigna	Varicose Vein Treatments. http://tinyurl.com/mjlgzc2	Cigna does not cover ANY of the following varicose vein treatments, because each is considered experimental, investigational or unproven: (..) endomechanical ablative approach (e.g., ClariVein™ Catheter). Evidence in the peer-reviewed published scientific literature supporting safety and efficacy of endomechanical ablative approaches to treatment of varicose veins is currently lacking, further studies are needed to support the clinical utility of this approach.	2015

Bijlage 5: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
NICE	<p>Endovenous mechanochemical ablation for varicose veins. http://www.nice.org.uk/guidance/ipg435/resources/guidance-endovenous-mechanochemical-ablation-for-varicose-veins-pdf Current evidence on the safety and efficacy of endovenous mechanochemical ablation for varicose veins is inadequate in quantity and quality.</p> <p>Interventional procedure overview of endovenous mechanochemical ablation for varicose veins. (November 2012) http://www.nice.org.uk/guidance/ipg435/evidence/endovenous-mechanochemical-ablation-for-varicose-veins-overview-2</p>	Januari 2013
NVDV / NVVH	<p>Richtlijn veneuze pathologie www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Overkoepelende-richtlijn-veneuze-pathologie.pdf Nieuwere endoveneuze technieken zoals (..), ClariVein of (..) zijn nog onvoldoende bewezen maar verdienen nader onderzoek.</p>	2014