

Nicht-thermische endovenöse Therapie: die Acrylatverklebung der Stammvarikose

T. Hirsch

Praxis für Innere Medizin und Gefäßkrankheiten, Venen Kompetenz-Zentrum®, Halle (Saale)

Schlüsselwörter

Cyanoacrylat, Acrylatverklebung, Stammvarikose, endovenöse Varizentherapie

Zusammenfassung

Die endovenöse Behandlung der Varikose hat sich als effektive Alternative zur chirurgischen Behandlung mittels Stripping und hoher Ligation etabliert – allen voran die thermischen Verfahren Laser- und Radiofrequenzablation. Wenngleich diese Methoden sehr schonend und patientenfreundlich sind, so gehen auch mit ihnen Risiken und Nebenwirkungen einher. Gegenüber der offen-chirurgischen Therapie ist das Risiko einer Schädigung peripherer und motorischer Nerven zwar reduziert, besteht aber dennoch im Rahmen der Hitzewirkung und der Tumescenzanästhesie. Nicht-thermische Verfahren, die ohne Tumescenz durchzuführen sind, drängen auf den Markt. Sie besitzen ein deutlich geringeres Risiko für Nervenläsionen bei hoher Effektivität. Die Arbeit analysiert den aktuellen Kenntnisstand zur jüngsten Entwicklung, der Verklebung der inkompetenten Stammvenen mittels Cyanoacrylat.

Keywords

Cyanoacrylate, acrylate adhesion, varicose saphenous veins, endovenous treatment of varices

Summary

Endovenous treatment of varicose veins, especially thermal procedures using laser and radio frequencies, has become established as an effective alternative to surgery by stripping and high ligation. Although these methods are very sparing and patient-friendly, they also entail risks and side effects. The risk of damage to peripheral and motor nerves is certainly lower than with open surgery, however, it still exists as a result of heat application and tumescent anaesthesia. Several non-thermal procedures which do not require the use of tumescent anaesthesia are coming onto the market. They carry a significantly lower risk of nerve lesions while remaining highly effective. The present work analyses the current state of knowledge on the latest to be developed, cyanoacrylate adhesion of incompetent saphenous veins.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tobias Hirsch
Praxis für Innere Medizin und Gefäßkrankheiten
Venen Kompetenz-Zentrum®
Leipziger Straße 5, 06108 Halle (Saale)
E-Mail: info@gefaessmedizin-hirsch.de

Zitierweise des Beitrages/Cite as:

Non-thermal endovenous treatment: acrylate adhesion of varicose saphenous veins
Phlebologie 2017; 46: 143–147
<https://doi.org/10.12687/phleb2363-3-2017>
Eingereicht: 13. Februar 2017
Angenommen: 03. März 2017

English version available at:
www.phlebologieonline.de

digmenwechsel eingeleitet. Beide Verfahren basieren darauf, dass man mittels Katheter thermische Energie auf die Venenwand appliziert, wodurch eine Schrumpfung der Kollagenfasern bewirkt wird. Als Ergebnis verschließt sich das Lumen. Diese endovenösen-thermischen Verfahren verfügen über eine Effizienz, die der offenen Chirurgie bei erheblich geringerer Invasivität ebenbürtig ist (2, 3). Damit werden die Verfahren nicht zuletzt auch der zunehmenden Forderung nach einer ambulanten Behandlung mit möglichst kurzer Rekonvaleszenzphase gerecht.

Sowohl die Leitlinien des American Venous Forum (2011), als auch die britischen NICE-Guidelines (2013) empfehlen aus diesem Grund die endovenösen-thermische Behandlung als Therapie der ersten Wahl mit einem Empfehlungsgrad IB (4, 5).

Doch auch EVLA und RFA weisen Nebenwirkungen auf. Die Einwirkung hoher Temperaturen macht den Einsatz einer Tumescenzlokalanästhesie (TLA) notwendig, welche einerseits der Analgesie, andererseits dem Schutz umgebender Strukturen durch deren Kühlung dient.

Dieses Anästhesieverfahren stellt aufgrund der Einstiche mit der Tumescenz-Nadel eine relevante Schmerzbeeinträchtigung für den Patienten dar. Hitze induziert zudem inflammatorische Prozesse, welche in ähnlicher Weise wie bei einer fortgeschrittenen venösen Insuffizienz bzw. einer Phlebitis oder auch nach Sklerotherapie die Entstehung einer passageren, selten auch permanenten Hyperpigmentierung der Haut fördern. Darüber hinaus besteht ein relevantes Risiko der Schädigung sensibler und motorischer Nerven (6).

Verschiedene nicht-thermische Technologien wurden entwickelt, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren. Die vorliegende

Einleitung

Einhundert Jahre lang definierte die Entfernung der Stammvenen mit der von William Babcock entwickelten Stripping-

operation den Standard der Varizenbehandlung (1). Ende der 1990er-Jahre wurde mit der Entwicklung von Radiofrequenzablation (RFA, 1998) und endovenöser Laserablation (EVLA, 1999) ein Para-

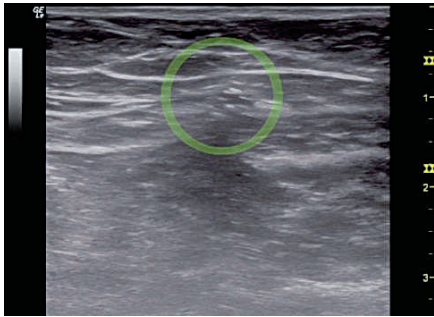


Abb. 1 Der Behandlungskatheter ist aufgrund feiner Luftkanälchen in der sonographischen Darstellung als sternförmiges Muster im Querschnitt erkennbar.

Übersichtsarbeit beleuchtet die aktuell verfügbaren Daten zu einer der jüngsten Entwicklungen, der Acrylatverklebung der Stammvenen.

Verklebung der Stammvarikose als Erweiterung des Portfolios endovenöser Methoden

Eines der modernsten Verfahren der Krampfaderbehandlung stellt der Verschluss der Saphenavenen durch Embolisation mit Cyanoacrylat (CA) dar, welche 2011 eingeführt wurde (7). In Deutschland ist das System Venaseal™ (Medtronic, PLC Minneapolis, USA) zugelassen und seit 2012 verfügbar. Das ursprünglich von dem Start-up Sapheon™ entwickelte System hat 2015 die FDA-Zulassung erhalten und wird seitdem auch in den USA verwendet. Ein weiteres System, welches auf der Verklebung der erkrankten Saphenavenen mittels

Cyanoacrylat beruht, wurde in der Türkei entwickelt (Biolas Variclose®, FG Group, Türkei). Es hat in Deutschland nur wenige Anwender und findet sich aktuell nicht mehr im Verzeichnis der CE-gekennzeichneten Geräte zur Gefäßintervention (2017 Buyers guide [8]).

Das Set des Venaseal™-Systems enthält sämtliche für die Behandlung erforderlichen Geräte. Neben einer leistungsfähigen Ultraschallmaschine sind keine weiteren Zusatzgeräte erforderlich. Ebenso wie bei den thermischen Methoden und der konventionellen Venenchirurgie bestimmt bei der Verklebung die Qualität der prä- und perioperativen Diagnostik den Behandlungserfolg. Empfehlenswert ist die Benutzung einer (mindestens) 12 MHz-Linearsonde.

Das verwendete Cyanoacrylat wurde für das System so modifiziert, dass die exakte Applikation durch eine hohe Viskosität ermöglicht wird. Zusätzlich bedarf es zur Polymerisation des Kontaktes zu Blut. Auf diese Weise wird ein Verkleben des Katheters verhindert.

Die Verschlussprozedur wird in zwei Schritten durchgeführt:

Nach der Vorbereitung von Führungsdraht und Führungskatheter sowie Behandlungskatheter und Applikationspistole erfolgt zuerst der Verschluss der Stammvene im Krossenbereich. Der Behandlungskatheter wird unter Ultraschallkontrolle über einen 180 cm langen Führungsdraht bis zur Magna- bzw. Parva-Krosse vorgeführt. Um eine Verschleppung des Klebers in das tiefe Venensystem zu vermeiden, wird die zu behandelnde Vene proximal der Katheterspitze durch äußere Kompression mit dem Schallkopf komplett ver-

schlossen, bevor die erste Applikation von exakt 0,09 ml Kleber erfolgt. Im Abstand von 1 cm erfolgt eine zweite Abgabe. Im Anschluss muss der behandelte Bereich bis zum Abschluss der Polymerisation für 3 Minuten komprimiert werden. Aus Sicherheitsgründen schreibt der Hersteller einen Abstand der Katheterspitze vom tiefen Venensystem von 5 cm vor. Die Darstellbarkeit der Katheterspitze im Sonogramm wird durch feine Luftkanäle optimiert (► Abb. 1).

Im zweiten Schritt wird die Stammvene im Verlauf verschlossen, indem der Katheter in 3 cm-Sequenzen zurückgezogen und durch Betätigung der Applikationspistole jeweils eine weitere Cyanoacrylatdosis abgegeben wird. Kompression ist nach jeder Kleberabgabe für 30 s erforderlich. Für die Behandlung eines beispielweise 45 cm messenden Venensegmentes werden 1,53 ml des Klebers appliziert (► Abb. 2).

Abgesehen von einer geringen Energieabgabe durch die exotherme Polymerisationsreaktion wird keine Wärme verabfolgt, weshalb Tumescenzanästhesie nicht erforderlich ist. Daher verläuft die Prozedur schmerzarm bis schmerzlos.

Da die Venenpunktion das einzige Trauma darstellt, ist das Risiko einer Nervenverletzung sehr gering. Aus diesem Grund ist die Methode insbesondere zur Behandlung der Vena saphena parva geeignet, welche sich wegen der Nähe zum kreuzenden Nervus suralis nur eingeschränkt thermisch behandeln lässt.

Nach der Polymerisation des Cyanoacrylats ist die variköse Vene sofort dauerhaft verschlossen. Dadurch kann der behandelte Patient unmittelbar nach der Behandlung jede Aktivität wieder aufnehmen. Bei alleiniger Behandlung der Stammvenen ist zudem das Tragen von Kompressionsstrümpfen nicht zwingend erforderlich.

Für Anwender, die bereits über Erfahrungen in der endovenösen Varizenbehandlung verfügen, ist die Methode sehr einfach zu erlernen. Kolluri et al. belegten in einer Untersuchung vergleichbare Erfolgs- und Sicherheitsdaten für Erstanwender des Systems wie für routinierte Interventionalisten (9).

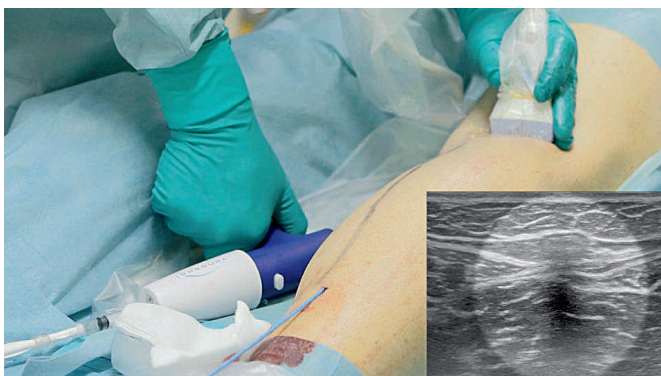


Abb. 2 Während des Katheterrückzuges erfolgt unter Ultraschallkontrolle die Applikation von jeweils 0,09 ml N-Butyl-Cyanoacrylat in 3 cm-Abständen. Die Applikation des Klebers ist im Sonogramm darstellbar.

Cyanoacrylat – Super glue mit langer Geschichte in der medizinischen Anwendung

Prinzipiell handelt es sich beim polymerisierten Acrylat um ein Implantat, welches ähnlich einem Stent, Nahtmaterial oder einer Klammer eingekapselt und endothelialisiert wird. Ein sehr langsamer metabolischer Abbau des Materials findet statt, wie sonografische Beobachtungen über einen Zeitraum von 12 Monaten belegen (► Abb. 3) (9). Allerdings ist bislang nicht klar, wie lange die vollständige Resorption benötigt. Vereinzelt Fälle von passageren entzündlichen Begleitreaktionen und auch eosinophiler Vaskulitis wurden publiziert, wobei entzündliche Prozesse auch eine Rolle bei der Obliteration der Gefäße spielen (10, 11).

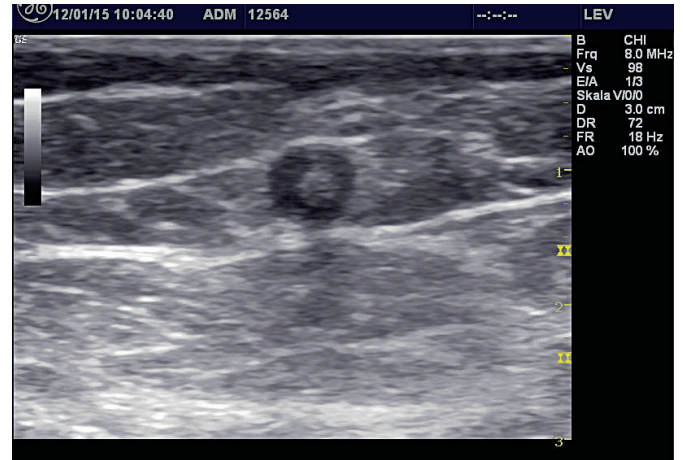
Cyanoacrylat (CA) wird seit Jahrzehnten in der Medizin in unterschiedlichen chemischen Derivaten genutzt. In den 60er-Jahren wurde begonnen, Methyl-2-Cyanoacrylat zur Reparatur von Nervenläsionen einzusetzen (12). Zum Wundverschluss in der Chirurgie wurde zunächst Isobutyl-2-Cyanoacrylat (IBCA) benutzt, bis 1996 N-octyl-Cyanoacrylat eingeführt wurde, welches bis heute breite Anwendung findet (13). Zur intravaskulären Anwendung, wie z.B. der Behandlung akuter gastrointestinaler Blutungen, der Embolisation von Gefäßmissbildungen und auch in der Malignom-Therapie wird bereits seit 1989 N-Butyl-2-Cyanoacrylat (NBCA) eingesetzt (14). Dieser Wirkstoff findet auch Verwendung bei der Varizenbehandlung.

NBCA hat über diesen Zeitraum an tausenden Patienten eine gute Gewebeerträglichkeit unter Beweis gestellt. Histotoxische inflammatorische Reaktionen wurden bei der Anwendung der heutzutage üblichen länger-kettigen Derivate (N-Butyl-Cyanoacrylat, Octyl-2-Cyanoacrylat) in vitro und im Tierversuch im Gegensatz zu den früher verwendeten kurzkettigen Verbindungen (Methyl- und Ethylcyanoacrylat) nur in sehr geringem Maße festgestellt (15–18). Klinische Untersuchungen untermauern die Beobachtungen (19). Die Resorptionsdauer wiederum korreliert direkt mit der Kettenlänge.

Im Tierversuche am Schwein wurde das polymerisierte CA nie außerhalb der Ad-

Abb. 3

Typischer Befund im Follow-up: das applizierte Acrylatpolymer weist ein zentral reflexreiches Bild mit Schallschatten auf, umgeben von einem sonoarmen Saum (Thrombus).



Tab. 1 Seit 2013 publizierte Untersuchungen zur Wirksamkeit der Akrylatverklebung mit den Behandlungssystemen *Venaseal*TM und *Biolas VariClose*[®]. Zahlreiche Registerstudien belegen hohe, den thermischen Verfahren ebenbürtige Verschlussraten. Allerdings findet sich darunter nur eine randomisierte prospektive Studie (Morrison et al., VeClose-Studie). Eine passagere, selbstlimitierende dolente Hautreizung wird in fast allen Studien beschrieben und als „Phlebitis“ bezeichnet.

	Studie	N	Follow-up Monate	Verschlussrate (%)	Phlebitis (%)
	Almeida et al.* 2013 (31)	38	12	92,0	16
	Almeida et al.* 2015 (32)	38	36	94,7	–
	Morrison et al.* 2015 (27)	108/114	3 24	99,0/96,0 94,3/94,0	20/14
	Langfellner* 2015 (33)	130 86	1 3	96,5 95,4	8,8
	Tekin et al.** 2016 (34)	62	6	90,3	k.A.
	Proebstle et al.* 2015 (26)	70	12	92,9	11,4
	Zierau* 2015 (29)	795	6	97,8	11,7
	Çalik et al.** 2016 (28)	215	6	97,2	0,5 Schmerz 6,1 %
	Gibson et al.* 2016 (24)	70	1	100	20
	Zierau* 2016 (30)	1139/256	46	97,5/95,3	12,0/8,5
	Bozkurt et al.** 2016 (35)	141/142	6 12	96,6/91,7 95,8/92,2	4,5/7,7
	Yasim et al.** 2016 (36)	180	5,5	100	k.A.

*: VenasealTM, Medtronic, USA; **: Biolas VariClose[®] FG Group, Türkei

ventitia detektiert, was darauf schließen lässt, dass die inflammatorische Reaktion nicht stark genug ist, um das umgebende Gewebe respektive Nerven zu schädigen (7). Bislang ist kein Fall einer Nervenschädigung in Folge der Acrylatverklebung von Varizen beschrieben worden.

Kontaktallergische Reaktionen wurden bei verschiedenen Berufsgruppen im Umgang mit Acrylatklebstoffen wiederholt beschrieben (Kosmetikerinnen, Nageldesignerinnen, Zahntechniker). Ein solcher Zusammenhang mit der medizinischen Nutzung ist beim Einsatz zum Wundverschluss in verschiedenen Kasuistiken dokumentiert (20–22). Dies dürfte damit zu begründen sein, dass es sich um eine allergische Reaktion vom Typ IV handelt. Die Sensibilisierung erfolgt durch das Acrylat-Monomer (nicht mehr das inerte Polymer), welches an das Keratin der Haut bindet. Unter

Vermittlung dendritischer Zellen, die nur in der Kutis vorkommen, kann schließlich eine Kontaktallergie mit Pruritus und Effloreszenzen ausgelöst werden (23).

Im Rahmen der seit Jahrzehnten durchgeführten intravaskulären Anwendung von Cyanoacrylat-Derivaten, etwa bei der Behandlung gastrointestinaler Blutungen und intrakranieller Aneurysmata, finden sich in der Literatur bisher keine Fallbeschreibungen. Das könnte damit zu erklären sein, dass das Acrylatmonomer über Katheter direkt in das Gefäß eingebracht wird, wodurch bei sachgemäßer Anwendung kein Kontakt zu den immunvermittelnden Zellen der Haut hergestellt werden sollte.

Im Rahmen der Varizenbehandlung wurden vereinzelt urtikarielle Effloreszenzen beobachtet, welche auf Antihistaminika und Steroiden ansprachen und zeitlich limitiert waren. In der Literatur wurde bis-

her nur ein Fall von Kathleen Gibson im Rahmen der WAVES-Studie beschrieben (24). Da diese Symptomatik nicht dem typischen Bild einer Typ-IV-Allergie entspricht, müssen nach Ansicht des Autors auch alternative Mechanismen für diese Unverträglichkeitsreaktion diskutiert werden. In jedem Falle darf die Allergianamnese im Rahmen der OP-Aufklärung nicht vergessen werden, da eine vorbestehende Allergie auf Acrylate bzw. suspektere Ereignisse in der Patientenvorgeschichte eine absolute Kontraindikation für das Verfahren darstellen würden.

Effektivität und Nebenwirkungen

Die Acrylatverklebung wird in Deutschland in der Regel nicht von den gesetzlichen Krankenkassen gedeckt. Mit Verweis auf eine mangelhafte Datenlage verweigern mitunter auch private Krankenkassen eine Übernahme der Behandlungskosten. Doch wengleich das Verfahren erst seit 5 Jahren Verwendung findet und in den USA überhaupt erst seit 2015 zugelassen ist, liegt eine Fülle an Registerdaten vor.

Die Feasibility Study zur Verklebung mit CA für das Venaseal™-System zeigte eine Verschlussrate von 92% (25). Proebstle et al. bestätigten dies in der europäischen Multi-center-Studie. Bemerkenswert war hier, dass konsequent auf die Behandlung der Seitenäste verzichtet wurde. Zu Studienbeginn waren 1,4% der behandelten Beine frei von sichtbaren Varizen, drei Monate nach Verschluss der Stammvenen waren es 41,4% (26).

Morrison et al. verglichen in der aktuell einzigen randomisierten Studie (VeClose, FDA-Zulassungsstudie) Acrylatverklebung mit Radiofrequenzablation (Closure-Fast™). Im Zwei-Jahres-Follow-up zeigte die Patientengruppe, die mit Venaseal™ behandelt wurde, mit 94,3% eine tendenziell höhere Verschlussrate als die RFA-Vergleichsgruppe (94,0%). Bezüglich der klinischen Verbesserung wiesen beide Studienarme vergleichbare Ergebnisse auf. Der Venous Clinical Severity Score (VCSS) betrug bei Einschluss: RFA 5,6 (±2,6), Acrylat-Verklebung 5,5 (±2,6), nach 6 Monaten: RFA 1,6 (±1,9), Acrylatverklebung 1,5 (±1,8) mit anhaltendem Effekt (27).

Schlussfolgerung

Die Acrylatverklebung der Stammvarikose weist bei minimaler Invasivität eine Wirksamkeit auf, die mit der thermischer Methoden vergleichbar ist. Die Prozedur ist nebenwirkungsarm, sicher und leicht zu erlernen. Insbesondere das Risiko von Nervenschädigung ist aufgrund der fehlenden Tumescenzanästhesie noch geringer als bei den thermischen Methoden.

Auf eine häufig in der frühen postoperativen Phase beobachtbare Lokalreaktion sollte im Rahmen der Operationsvorbereitung im Patientengespräch eingegangen werden.

Eine technische Limitierung resultiert aus der Vorgabe des Herstellers, einen Sicherheitsabstand von 5cm von der sapheno-femorale bzw. sapheno-popliteale Krosse einzuhalten. Dies entspricht nicht dem in Deutschland allgemein anerkannten Prinzip, einen möglichst kurzen Stumpf der Stammvene anzustreben. Andererseits fehlen aber auch belastbare Daten, die langfristig eine höhere Rezidivfreiheit für einen kurzen oder komplett fehlenden Stumpf belegen.

Große randomisierte kontrollierte Studien zur Acrylatverklebung fehlen zum aktuellen Zeitpunkt. Dem gegenüber sind die ebenfalls als sehr schonend anzusehenden thermischen Methoden hervorragend wissenschaft-

lich untersucht. Sie haben sich in hunderten Behandlungen weltweit bewährt und werden in den kommenden Jahren insbesondere in Deutschland weiter an Bedeutung gewinnen. Bis zum Vorliegen weiterer belastbarer Daten an größeren Patientenkollektiven und der Möglichkeit einer flächendeckenden Deckung durch die Kostenträger kommt dem Verfahren der Acrylatverklebung der Stammvarikose in Deutschland noch die Rolle einer nützlichen Ergänzung zu den etablierten endovenösen-thermischen Methoden zu.

Ein besonderer Stellenwert könnte hierbei der Behandlung der Vena saphena parva zukommen. Darüber hinaus bietet die Methode Patienten eine endovenöse Behandlungsoption, für die wegen einer Allergie gegen Lokalanästhetika eine TLA gegenangezeigt ist sowie Patienten mit Herzrhythmusstörungen, deren antiarrhythmische Therapie mit Amino-Amid-Lokalanästhetika interagieren würde.

Nach Ansicht des Autors stellt die Acrylatverklebung der Stammvarikose ein nützliches Add-on zu den etablierten Methoden dar, welches neben den o.g. speziellen Einsatzmöglichkeiten für viele Patienten auch wegen des schonenden Eingriffs attraktiv ist. Vorteilhaft ist dabei zudem, dass es keiner zusätzlichen Investition im Rahmen der technischen Ausstattung bedarf.

Çalik et al. beschreiben in einer aktuellen Publikation zur Verwendung von CA mit dem System Biolas VariClose® eine Verschlussrate von 97,2% nach 6 Monaten (215 behandelte Stammvenen). Sie beschrieben eine Thrombophlebitis bei einem Patienten. Eine passagere, selbstlimitierende lokale Schmerzempfindlichkeit wurde bei 6,1% beobachtet (28).

Thrombophlebitiden sind bekanntermaßen bei allen Verfahren zur Stammvenenbehandlung zu beobachten. Dies gilt für Stripping/HL ebenso wie für thermische und nicht-thermische endoluminale Verfahren und hat seine Ursache in den verbliebenen Seitenästen. Die nach der Akrylatverklebung bisweilen zu beobachtende, leicht dolente lokale Rötung ist nicht einer Thrombophlebitis im engeren Sinne zuzuordnen, sondern der oben geschilderten histotoxischen Reaktion. Dieser passagere Reizzustand ist bei bis zu jedem fünften Patienten in der postoperativen Phase zu beobachten und wird auch in allen bislang vorliegenden Untersuchungen beschrieben. In den Studien ist eine terminologische Unsicherheit in der Interpretation dieser Nebenwirkung zu erkennen. Sie wird als „Phlebitis“ beschrieben, als „schmerzhafte Rötung“ oder auch „Thrombophlebitis“.

In den Studien wurden keine Parästhesien beobachtet und keine Hyperpigmentierung beschrieben. Aus eigener Beobachtung kann das grundsätzliche Fehlen einer Hyperpigmentierung nicht bestätigt werden. Diese kann insbesondere nach der Behandlung sehr oberflächlicher und extrafaszial verlaufender Gefäßsegmente beobachtet werden. Eine Übersicht aller bislang durchgeführten Studien und Register ist ► Tab. 1 zu entnehmen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt eine Beratertätigkeit bei der Firma Medtronic an.

Ethische Richtlinien

Die Studie wurde entsprechend der nationalen Richtlinien erstellt und der aktuellen Deklaration von Helsinki.

Literatur

- Babcock WW. A new operation for the extirpation of varicose veins of the leg. *N Y Med J* 1907; 86: 153–156.
- van Eekeren RR, et al. Update of endovenous treatment modalities for insufficient saphenous veins. *Sem Vasc Surg* 2014; 7: 117–135.
- Rasmussen L, et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great saphenous varicose veins with 3-year follow-up. *J Vasc Surg: Ven Lymph Dis* 2013; 1(4): 349–356.
- Gloviczki P. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53(5 Suppl): 2S–48S.
- <http://guidance.nice.org.uk/CG168>, published 07/2013, download 2016–02–07
- Hirsch T. Varicose vein therapy and nerve lesions. *Vasa* 2017; 46(2): 96–100.
- Almeida JL, et al. Cyanoacrylate adhesive for the closure of truncal veins: 60-day swine model results. *Vasc Endovasc Surg* 2011; 45: 631–635.
- 2017 Buyer's guide. *Endovascular Today Europe*. 2017; 5 (1).
- Kolluri R, Gibson K, Cher D et al. Roll-in phase analysis of clinical study of cyanoacrylate closure for incompetent great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016 Oct; 4(4): 407–415.
- Quinn JC, Mittal N, Baisre A et al. Vascular inflammation with eosinophils after the use of n-butyl cyanoacrylate liquid embolic system. *J Neurointerv Surg* 2011; 3(1): 21–24.
- Wang YM, Cheng LF, Li N. Histopathological study of vascular changes after intra-arterial and intravenous injection of N-butyl-2-cyanoacrylate. *Chin J Dig Dis* 2006; 7(3): 175–179.
- Johnson GW, Smith GW. Effect Of Methyl Cyanoacrylate On The Central Nervous System. *Nerve Anastomosis Surg Forum* 1963; 14: 414–416.
- Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives. An advance in wound care. *JAMA* 1997; 277(19): 1559–1560.
- Brothers MF1, et al. n-Butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies. *Am J Neuroradiol* 1989; 10(4): 777–786.
- Sohn JJ, et al. Comparison of 2-Ethyl-Cyanoacrylate and 2-Butyl-Cyanoacrylate for Use on the Calvaria of CD1 Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2016; 55(2): 199–203.
- Toriumi DM, et al. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 546–550.
- Nitsch A, Pabyk A, Honig JF et al. Cellular, histomorphologic, and clinical characteristics of a new octyl-2-cyanoacrylate skin adhesive. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29(1): 53–58.
- Vinters HV, et al. The histotoxicity of cyanoacrylates. *Neuroradiology* 1985; 27(4): 279–291.
- Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg* 2007; 77(4): 209–213.
- Leggat PA, et al. Toxicity of cyanoacrylate adhesives and their occupational impacts for dental staff. *Ind Health* 2004; 42(2): 207–211.
- Studer M, Pouget-Jasson C, Waton J et al. A How testing allergic contact dermatitis from octylcyanoacrylate tissue glue (Dermabond®). *Revue française d'allergologie* 2010; 50: 75–76.
- Bowen C, et al. Allergic contact dermatitis to 2-octyl cyanoacrylate. *Cutis* 2014; 94(4): 183–186.
- Calnan CD. Cyanoacrylate dermatitis. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 165–167.
- Gibson K, Ferris B. Cyanoacrylate closure of incompetent great, small and accessory saphenous veins without the use of post-procedure compression: Initial outcomes of a post-market evaluation of the VenaSeal System (the WAVES Study). *Vascular* 2016 May 20. pii: 1708538116651014.
- Almeida JL, Javier JJ, Mackay EG et al. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology* 2015; 30(6): 397–404.
- Proebstle T, Alm J, Dimitri S et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2015; 3(1): 2–7.
- Morrison N, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg* 2015; 61(4): 985–994.
- Çalik ES, Arslan Ü, Ayaz F et al. N-butyl cyanoacrylate in the treatment of venous insufficiency—the effect of embolisation with ablative polymerisation. *Vasa* 2016; 45(3): 241–246.
- Zierau UT. 1000-Tage-Ergebnisse an 795 behandelten Stammvenen. *Vasomed* 2015; 27: 124–127.
- Zierau UT. Venenverklebung versus Radiofrequenztherapie bei Varikosis. *Vasomed* 2016; 5: 212–216.
- Almeida JL, Javier JJ, Mackay E et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013; 1(2): 174–180.
- Almeida JL, et al. Three-Year Follow-Up of First Human Use of Cyanoacrylate Adhesive for Treatment of Saphenous Vein Incompetence. *J Vasc Surg Venous Lym Dis* 2015; 3(1): 125.
- Lengfellner G. Therapie der Stammvarikose – pro Glue. *Erfahrungsbericht nach 135 behandelten Stammvenen. Vasomed* 2015; 1.
- Tekin Aİ, Tuncer ON, Memetoğlu ME et al. Non-thermal, Nontumescent Endovenous Treatment of Varicose Veins. *Ann Vasc Surg* 2016; 36: 231–235.
- Bozkurt AK, Yilmaz MF. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology* 2016; 32 (IS): 106–113.
- Yasim A, et al. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose®). *Phlebology* 2016; pii: 0268355116638577.
- Chan YC, Law Y, Cheung GC et al. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: Measures of outcome. *Phlebology* 2017; 32(2): 99–106.