

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. Hendrik van den Bussche

Qualitätssicherung in der hausärztlichen Behandlung der chronisch venösen
Insuffizienz -
Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von
Maren Ehrhardt
aus Hamburg
Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 19.05.2005

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende/r: Prof. Dr. H. van den Bussche

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. H.-P. Beck-Bornholdt

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. K. Neuber

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Chronisch venöse Insuffizienz	5
1.1.1	Definition.....	5
1.1.2	Gegenstand der Arbeit.....	6
1.1.3	Prävalenz, Inzidenz und Bedeutung	7
1.1.3.1	Prävalenz und Inzidenz.....	7
1.1.3.2	Bedeutung der CVI.....	9
1.1.4	Risikofaktoren	9
1.1.5	Diagnostik.....	10
1.1.5.1	Anamnese	10
1.1.5.2	Körperliche Untersuchung.....	11
1.1.5.3	Klinische Tests	11
1.1.5.4	Apparative Untersuchungsmethoden.....	12
1.1.5.5	Invasive Untersuchungsmethoden.....	12
1.1.5.6	Phlebographie	12
1.1.5.7	Direkte Varikographie	12
1.1.5.8	Phlebodynamometrie	13
1.1.5.9	Nichtinvasive Untersuchungsmethoden	13
1.1.5.10	Cw (continous-waves) Doppler-Sonographie	13
1.1.5.11	Duplexsonographie.....	13
1.1.5.12	Wasserverdrängungsplethysmographie.....	13
1.1.5.13	Venenverschlussplethysmographie	14
1.1.5.14	Lichtreflexrheographie	14
1.1.6	Therapie.....	14
1.2	Leitlinien.....	15
1.2.1	Definition.....	15
1.2.2	Allgemeine Ziele	15
1.2.3	Qualitätskriterien für Leitlinien.....	16
1.2.4	Implementierung von Leitlinien	17
1.2.5	Effektivität von Leitlinien	18
1.2.6	Stufenkonzept der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF).....	19

1.2.7	Instrument zur Beurteilung der methodischen Qualität von Leitlinien.....	20
1.2.8	Qualität der vorhandenen Leitlinien.....	21
1.2.9	Leitlinien zur CVI.....	22
1.2.10	Ziele der DEGAM Leitlinien.....	22
1.2.11	DEGAM Konzept der Leitlinienentwicklung	23
1.3	Studienbewertung, <i>Level of evidence</i> und Stärke der Empfehlung	24
1.3.1	Studienbewertung	24
1.3.2	<i>Level of evidence</i>	30
1.3.3	Stärke der Empfehlung	31
1.3.3.1	Stärke der Empfehlung „Keine“	31
1.4	Aufgabenstellung.....	32
2	Material und Methodik	33
2.1	Literaturrecherche.....	33
2.1.1	Literaturdatenbanken	33
2.1.2	Suchstrategie.....	33
2.1.3	Software und Datenerfassung.....	35
2.2	Checkliste zur Auswertung von Studien	35
2.3	Erklärung über den eigenen Anteil und den Anteil des Koautoren der Leitlinie.....	38
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Ausgewertete Artikel.....	39
3.2	Medikamentöse Therapie	40
3.2.1	Arnika	40
3.2.2	Calciumdobesilat	41
3.2.3	Digitalis	48
3.2.4	Diosmin	49
3.2.5	Diuretika	52
3.2.6	Flunarizin.....	54
3.2.7	Glyvenol	55
3.2.8	Oxerutin.....	56
3.2.9	Placebo	68
3.2.10	Roskastanienextrakt	69
3.2.11	Troxerutin	81
3.2.12	Extrakt aus rotem Weinlaub	85

3.2.13	Weitere Monosubstanzen	87
3.2.14	Kombinationspräparate.....	90
3.3	Kompressionstherapie	101
3.3.1	Einführung	101
3.3.2	Studien zu Grundlagen der Kompressionstherapie	103
3.3.3	Studien zur Therapie mit Medizinische Kompressionstrümpfe	105
3.3.4	Studien zur Therapie mit Kompressionsverbänden.....	110
3.3.5	Studien zur Kompressionstherapie nach Operation/ Sklerosierung	110
3.3.6	Studien zum Vergleich von Kompression und medikamentöser Therapie.....	115
3.3.7	Studien zur Kompressionstherapie von venösen Ulzera	116
3.3.8	Studien zur Anwendung von Kompression als Diagnostikum.....	117
3.4	Physikalische Therapie (ohne externe Kompression)	118
3.4.1	Hydrotherapie	118
3.4.2	Bewegungsübungen.....	121
3.4.3	Kombinierte Therapieverfahren	122
3.4.4	Alternative Therapieansätze	124
3.4.5	Elevation der Beine	124
3.5	Operative Verfahren	125
3.5.1	Operationen	125
3.5.2	Vergleich unterschiedlicher Sklerosierungsverfahren.....	133
3.5.3	Vergleich Sklerosierung/Operation	139
3.6	Zusammenfassung der Therapieempfehlungen.....	148
4	Diskussion	151
4.1	Diskussion der Methodik der ausgewerteten klinischen Studien	151
4.2	Leitlinien anderer nationaler und internationaler Fachgesellschaften.....	153
4.2.1	Diskussion der Leitlinien im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit	154
4.2.2	Ausblick bezüglich der Versorgung der Patienten	156
4.3	Ausblick auf die Varikosisforschung	157
4.3.1	Studie zum Nutzen von Bewegungsübungen	159
5	Zusammenfassung	164
6	Literaturverzeichnis	166
7	Anhang: Schlagwortliste der Literaturdatenbank	191

8	Danksagung	194
9	Lebenslauf	195
10	Erklärung	196

1 Einleitung

Die chronische venöse Insuffizienz (CVI) gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland und hat damit neben der medizinischen auch eine große sozioökonomische Bedeutung. Dennoch steht die CVI selten im Mittelpunkt der medizinischen Aus- und Weiterbildung.

Internationale Leitlinien zur CVI beschäftigen sich überwiegend mit den Komplikationen der CVI. Auch das Konzept der evidenzbasierten Medizin wird hinsichtlich der CVI nur bedingt umgesetzt. So existiert an evidenzbasierten Leitlinien zur Zeit nur die neuseeländische Leitlinie „*Care of People with Chronic Leg Ulcers*“ [188].

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die CVI, Leitlinien und die Bewertung von Studien gegeben.

1.1 Chronisch venöse Insuffizienz

1.1.1 Definition

Die venösen Gefäße sollen den Rückstrom des Blutes zum Herzen sicherstellen. Die wichtigsten Mechanismen hierfür sind die Muskelpumpe [z.B. Mm.gastrocnemii, Mm. solei, Mm.quadriceps femoris) und die thorako-abdominale Zweiphasenpumpe (Atempumpe)]. Haut- Fußsohlen- und Gelenkpumpe sowie die rhythmische Verschiebung der Ventilebene des Herzens tragen ebenfalls dazu bei, dass das Blutvolumen trotz des nur geringen Blutdruckes im venösen Niedrigdrucksystem und entgegen der Schwerkraft in Richtung der zentralen Organe gefördert wird. Funktionierende Venenklappen verhindern den Reflux in die Peripherie [Gallenkemper in 217, S.41 – 56].

Die chronisch venöse Insuffizienz der unteren Extremitäten (CVI) wird durch einen pathologisch erhöhten Druck im Venensystem (venöse Hypertonie) verursacht. Dieser resultiert aus strukturellen und/oder funktionellen Störungen der Venen [189], [88]. Zusammengefasst werden unter dem Begriff CVI alle Folgezustände der primären Varikosis, der primären Klappeninsuffizienz sowie des postthrombotischen Syndroms einschliesslich ihrer dermalen Komplikationen. Man unterscheidet eine supra- bzw.

epifasciale von einer subfascialen Insuffizienz [Herouy et al. in 217, S. 85]. Die chronisch venöse Insuffizienz kann nach klinischen, hämodynamischen oder morphologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Im deutschsprachigen Raum verbreitet ist die klinische Einteilung nach Widmer aus dem Jahr 1959 die sich vor allem an Art und Ausprägung der Hautveränderungen orientiert.

Einteilung nach Widmer aus [88]

Grad 1: Corona phlebectatica paraplantaris, Phleb-Ödem.

Grad 2: zusätzliche trophische Störungen mit Ausnahme des Ulcus cruris (z.B. Dermato-liposklerose, Pigmentveränderungen, Atrophie blanche).

Grad 3: Ulcus cruris venosum (Grad 3a abgeheiltes, Grad 3b florides Ulcus).

Demgegenüber erlaubt die von Porter und Moneta 1995 entwickelte CEAP Klassifikation eine genauere Einteilung, da sie neben den klinischen Zeichen auch die Ursachen, die anatomische Lokalisation und die pathophysiologische Störung berücksichtigt [210].

CEAP Klassifikation der CVI nach Porter und Moneta

C:	Clinical Signs
E:	Etiologic Classification
A:	Anatomic Distribution
P:	Pathophysiologic Dysfunction

Tabelle 1 [210]

1.1.2 Gegenstand der Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die chronisch venöse Insuffizienz ohne Komplikationen entsprechend Grad 1 - 2 nach Widmer oder C 1 - 4 der CEAP Klassifikation. Nicht berücksichtigt wurden die akuten Komplikationen wie die Thrombophlebitis oder chronische Komplikationen wie das Ulcus cruris venosum (CVI Grad 3 nach Widmer, C 5 - 6 der CEAP Klassifikation)

1.1.3 Prävalenz, Inzidenz und Bedeutung

1.1.3.1 Prävalenz und Inzidenz

Prävalenz und Inzidenz der CVI unterscheiden sich in verschiedenen Populationen. Die CVI ist eine in den Industrienationen verbreitete Erkrankung. In anderen Teilen der Welt wie in Afrika und unter den Ureinwohnern Neu Guineas ist die Prävalenz mit 0,1 bis 5 % extrem niedrig [259], [227].

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1994 analysierte Callam 21 epidemiologische Studien und ermittelte folgende in Tabelle 2 dargestellte Prävalenzen:

	Männer	Frauen
Venöse Veränderungen (all Arten inkl. Teleangiiektasien,)	40 - 50	50 – 55
Sichtbare Varizen	10 - 15	20 – 25
CVI (Hyperpigmentation, Ekzem, Liposklerosis)	2 - 7	3 – 7
Ulcera cruris	0,5 - 1	1 – 1,5

Tabelle 2 Prävalenz (%) der CVI bei Erwachsenen [45]

Auf Grund der unterschiedlichen Methodik und der verschiedenen Definitionen von CVI ist ein Vergleich der in den einzelnen Studien ermittelten Prävalenzen nicht ohne weiteres möglich [154]. Callam kommt zu dem Schluss, dass „*definite answers to many important questions remain elusive, because of imperfections in the data available*“ [45].

Die bedeutendsten im deutschsprachigen Raum durchgeführten epidemiologischen Studien sind die Baseler, die Tübinger [293], [81] und die Bonner Venenstudie aus dem Jahr 2002 [219].

In der Baseler Studie III wurden 4529 Berufstätige der chemischen Industrie untersucht. Die Prävalenz von Venenveränderungen lag bei 50%. Als venenkrank wurden 12% der Untersuchten eingeschätzt. Problematisch bei dieser Studie ist, dass der Anteil der Männer stark überwog (4,8 : 1) und somit nicht dem realen Verhältnis in der

Bevölkerung entsprach. Ferner waren besondere Risikogruppen (z. B. Multipara) unterrepräsentiert.

In der Tübinger Studie wurden 4530 Bürger aus Baden-Württemberg (Stadt- und Landbevölkerung) untersucht. Insgesamt wurden bei 86% der Untersuchten Veränderungen der Vene festgestellt. Als klinisch relevant wurden diese Veränderungen bei 28% eingeschätzt.

Befundgruppen der Tübinger Studie, Einteilung nach Widmer

		% der Befunde
Gruppe 0	ohne Befund	14
Gruppe 1	leichte Veränderungen	58
Gruppe 2	deutlich ausgeprägte Varikosis; klinisch relevant	15
Gruppe 3	fortgeschrittene CVI, Ulkus; klinisch relevant	13

Tabelle 3 [82]

An der Bonner Kohortenstudie nahmen insgesamt 3072 Probanden (Stadt- und Landbevölkerung, Rücklaufquote 59%) teil. Insgesamt 20% der Frauen und 17% der Männer litten unter einer CVI Grad C3 - C6.

Zur Inzidenz der Varikosis sind nur wenige Daten vorhanden [154]. In einem 16 jährigen Nachbeobachtungszeitraum der Framingham Studie wurde eine jährliche Inzidenz der Varikosis mit 2,6% bei Frauen und 1,9% bei Männern ermittelt [38].

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass je nach Definition circa die Hälfte der Erwachsenen in Deutschland von Veränderungen der Venen betroffen ist. Frauen sind geringfügig häufiger betroffen als Männer. Der Anteil der Venenkranken wird je nach Studie mit 12 bis 30% angegeben, wobei auch die Definition einer behandlungsbedürftigen CVI in den Studien voneinander abweicht [Vgl. 165].

1.1.3.2 Bedeutung der CVI

Ein erheblicher Anteil der Erwachsenen in Deutschland ist von Veränderungen der Venen betroffen. Je nach Definition und Klassifizierung leiden 12 bis 28 % der Erwachsenen unter krankhaften Veränderungen der Venen. Bei 66 Millionen über 20 Jahre alten Einwohnern in Deutschland ergibt sich eine Zahl von 8 bis 20 Millionen Venenkranken.

In verschiedenen Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Lebensqualität der Betroffenen durch die mit der CVI verbundenen Symptomatik und Therapie eingeschränkt ist [Vgl. 85], [15], [148].

Durch die CVI (alle Schweregrade) entstehen in Deutschland neben den Ausgaben für ambulante und stationäre Behandlung, Kosten für Kompressionsmittel sowie für medikamentöse und physikalische Therapie. Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung und rehabilitative Maßnahmen belasten die unterschiedlichen Versicherungsträger. Die Gesamtkosten, die durch Varikosis entstanden in der Bundesrepublik (alte Bundesländer) entstanden, wurden auf 1,8 Milliarden DM im Jahr 1980 geschätzt [Dinkel 1989 zitiert in 152]. In einer belgischen Untersuchung werden die durch die ambulante und stationäre Behandlung der CVI entstandenen Kosten für die Jahre 1988 bis 1995 mit 10 Milliarden Belgischen Franc (ca. 250 Millionen Euro) oder 2 bis 2,5% des gesamten Gesundheitsbudgets angegeben [275].

Die CVI ist eine häufige Erkrankung von erheblicher medizinischer, sozialer und ökonomischer Bedeutung.

1.1.4 Risikofaktoren

Die Ursachen der CVI sind wahrscheinlich multifaktoriell. Welches Gewicht die unten aufgeführten Risikofaktoren bei der Entstehung der CVI im Einzelnen haben, ist unklar. Auf Grund der in den Studien verwandten Definitionen von CVI und der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden unterschieden sich die identifizierten Risikofaktoren. Im Folgenden werden die Risikofaktoren aufgeführt, die in verschiedenen Studien als bedeutsam identifiziert wurden:

Risikofaktoren für die CVI

- weibliches Geschlecht
- Übergewicht
- Schwangerschaften
- körperliche Inaktivität
- "Stehberufe"
- familiäre Belastung
- Alter

aus [81], [38], [125], [85], [251], [129], [103], [104].

1.1.5 Diagnostik

Zur Diagnostik der CVI stehen die Anamneseerhebung, die körperliche Untersuchung, verschiedene klinische Tests sowie nichtinvasive und invasive apparative Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

1.1.5.1 Anamnese

Die Anamneseerhebung dient der Evaluation der Symptome und möglicher Risikofaktoren (s.o. Risikofaktoren).

Folgende Beschwerden können im Zusammenhang mit einer CVI stehen:

- Schwere- und/oder Druckgefühl in den Beinen,
- Schwellungsgefühl der Beine,
- Schmerzen,
- Unruhige Beine (restless legs),
- Wadenkrämpfe,
- Juckreiz und
- Kribbeln.

Die oben aufgeführten Symptome sind jedoch nicht pathognomonisch für die CVI. Auch Patienten ohne (Venen-) Erkrankungen klagen über derartige Symptome. Hinzu

kommt, dass die Stärke der Symptome nicht in einem direkten Zusammenhang mit der Schwere der venösen Insuffizienz steht [37].

1.1.5.2 Körperliche Untersuchung

In vielen Fällen handelt es sich bei der CVI um eine Blickdiagnose, da die erweiterten Varizen, die Stauung und die Hautveränderungen mit bloßem Auge gut erkennbar sind. Folgendes Vorgehen wird bei der körperlichen Untersuchung empfohlen:

- Untersuchung am stehenden Patienten,
- Inspektion beider Beine,
- Palpation der sichtbaren Varizen, Faszienlücken, Ödeme,
- Erfassen von Hautveränderungen,
- Palpation der Fußpulse und
- Dokumentation der Varizen anhand einer Skizze.

[5], [110], [23], [119], [213], [44], [80], [22].

1.1.5.3 Klinische Tests

Es existieren verschiedene klinische Testverfahren zur Überprüfung der Venenklappen. Tests, die die Funktion der Venenklappen des tiefen Venensystems und der Vv. perforantes prüfen wie:

- Perthes-Test,
- Trendelenburg-Test I,
- Lincon-Test,
- Pratt-Test und
- Mahorner-Ochsner-Test.

Sowie Tests zur Prüfung der oberflächlichen Venenklappen wie:

- Husten-Test,
- Schwartz-Test und
- Trendelenburg-Test II.

Die Aussagekraft dieser Tests wird von verschiedenen Autoren als zu gering eingeschätzt um die weitere Anwendung zu empfehlen [5], [58]. Mit den sonographischen Untersuchungsmethoden stehen zuverlässigere, nichtinvasive Alternativen zur Verfügung.

1.1.5.4 Apparative Untersuchungsmethoden

Die apparative Diagnostik wird sowohl zur Sicherung der Diagnose CVI und ihres Ausmaßes als auch im Besonderen in der präoperativen Diagnostik eingesetzt. Bei der präoperativen Untersuchung ist neben der exakten Darstellung des oberflächlichen Venensystems die Frage nach der Durchgängigkeit des tiefen Beinvenensystems von Bedeutung. Die operative Entfernung von beispielsweise als Kollateralen gebrauchten oberflächlichen Venen verbietet sich bei Undurchlässigkeit des tiefen Venensystems. Ebenso relevant ist die präoperative Beurteilung der arteriellen Versorgung.

1.1.5.5 Invasive Untersuchungsmethoden

1.1.5.6 Phlebographie

Bei der Phlebographie handelt es sich um ein photographisch-radiologisches Verfahren zur Darstellung des tiefen und des epifaszialen Beinvenensystems. Sie gilt als Goldstandard in der Venendiagnostik, da sie allen anderen Verfahren an morphologischer Präzision und Spezifität überlegen ist [5]. Der Einsatz der Phlebographie in der Diagnostik der unkomplizierten oberflächlichen Varicosis geht auf Grund der heute zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Methoden, wie Doppler- und Duplexsonographie, die aussagekräftig, ungefährlicher und preiswerter sind, langsam zurück [212 IV/C].

1.1.5.7 Direkte Varikographie

Die direkte Varikographie ist eine Ergänzung der Phlebographie und „*erlaubt eine genaue Darstellung der Varizenkonvolute und der Hyperzirkulationskreisläufe*“ [5]. Sie wird auch präoperativ zur genauen Identifizierung von Seitenastvarizen und Vv. perforantes angewandt [5].

1.1.5.8 Phlebodynamometrie

Die Phlebodynamometrie oder dynamische Venendruckmessung dient der quantitativen Bestimmung des venösen Funktionsverlustes. Sie wird auch zur postoperativen Kontrolle der venösen Pumpfunktion eingesetzt [5], [93].

1.1.5.9 Nichtinvasive Untersuchungsmethoden

1.1.5.10 Cw (continous-waves) Doppler-Sonographie

Die cw-Doppler-Sonographie ist ein einfaches, preiswertes, nichtinvasives Verfahren, welches die Lokalisation der Venen und die Überprüfung der Venenklappen im epi-, trans- und subfaszialen Venensystem erlaubt [5].

1.1.5.11 Duplexsonographie

Es handelt sich hierbei um die simultane Anwendung des Ultraschall B-Bildes und der cw-Doppler-Sonographie, ggf. mit Farbkodierung. Das bildgebende Verfahren eignet sich auch für die Beurteilung des tiefen Venensystems [289], [205], [233]. Ein vollständiger duplexsonographischer Befund wird heute als präoperative Diagnostik akzeptiert.

Im Bereich der oberflächlichen Varikosis kann die Duplexsonographie dem Auffinden von Rezidivvarizen [180] und Perforansinsuffizienzen dienen [145].

1.1.5.12 Wasserverdrängungsplethysmographie

Bei der Wasserverdrängungsplethysmographie handelt es sich um eine Methode, mittels derer die Volumenänderung im Extremitätenbereich gemessen werden kann. Dieses Verfahren wird vor allem im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt. Wegen zahlreicher Fehlermöglichkeiten müssen die Untersuchungen nach streng standardisierten Gesichtspunkten (Raumtemperatur, Lagerung, Lage des Messfühlers, verzögerte Deflation am Ende der Aufstauzeit) durchgeführt werden [94].

1.1.5.13 Venenverschlussplethysmographie

Die Venenverschlussplethysmographie wird mittels eines Quecksilberdehnungsstreifens durchgeführt. Es handelt sich um eine nichtinvasive Methode, die der Messung von Volumenänderungen in den Extremitäten dient [94]. Sie wird vor allem in der Verlaufskontrolle von Therapien eingesetzt. Auf Grund der vielfältigen Fehlermöglichkeiten muss das Verfahren streng standardisiert durchgeführt werden.

1.1.5.14 Lichtreflexrheographie

Bei der Lichtreflexrheographie werden während eines standardisierten Bewegungsprogrammes (Dorsalflexion im Sprunggelenk) mittels eines Fotodetektors Veränderungen der Venenfüllung in der Haut gemessen. Die Aussagekraft der Lichtreflexrheographie ist gering, da keine quantitativen Aussagen möglich sind.

1.1.6 Therapie

Für die Therapie der CVI stehen verschiedene operative und konservative Konzepte zur Verfügung. Keines der bekannten Therapieverfahren ist im eigentlichen Sinne kurativ. Die verschiedenen Therapien werden im Ergebnisteil dieser Arbeit ausführlich dargestellt.

Die Operative Therapie besteht aus

- Operationen (s. Abschnitt 3.5.1 Operation),
- Sklerotherapie (s. Abschnitt 3.5.2 Sklerotherapie),
- sowie Kombinationen der beiden Verfahren.

Versuche, Venenklappen zu ersetzen, gehören immer noch zu den experimentellen Verfahren. Zu den in letzter Zeit eingesetzten Laserverfahren fehlen zuverlässige Ergebnisse.

An konservativen Therapieverfahren werden

- Kompressionstherapie (siehe Abschnitt 3.3.),
- physikalische Therapie (siehe Abschnitt 3.4) und
- medikamentöse Therapie (siehe Abschnitt 3.2) eingesetzt.

1.2 Leitlinien

Im Folgenden werden neben der Definition, den Zielen, Qualitätskriterien und Implementierungsstrategien von Leitlinien die Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und das Stufenkonzept der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) zur Leitlinienentwicklung dargestellt.

1.2.1 Definition

Eine international anerkannte Definition von Leitlinien ist die der Agency for Health Care Policy and Research: Leitlinien sind demnach „... *systematically developed statements to assist practioner and patients decisions about health care to be provided for specific clinical circumstances*“ [3, S. 35]. Leitlinien sollen sowohl Ärzte als auch Patienten bei der Entscheidungsfindung unterstützen, wissenschaftlich begründet und praxisorientiert sein [90, S. 24 ff].

Die Leitliniendefinition der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) entspricht der obigen Definition: „*Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen*“ [91, S. 8]. Sie stützt sich zusätzlich auf die Leitliniendefinition des Instituts of Medicine [79].

In beiden hier zitierten Definitionen liegen die Schwerpunkte somit auf der systematischen Entwicklung und der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten.

1.2.2 Allgemeine Ziele

Leitlinien sollen eine gute medizinische Praxis unterstützen und fördern [175]. Sie ermöglichen im Idealfall eine kontinuierliche Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung bzw. stellen die Versorgung auf einem hohen Niveau sicher. Weitere Ziele sind die Minimierung von Qualitätsschwankungen in der Versorgung, Vermeidung unnötiger und überholter medizinischer Maßnahmen sowie unnötiger Kosten [42].

Leitlinien dienen außerdem der Information der Öffentlichkeit, wie Patienten, Kostenträgern und der Politik.

1.2.3 Qualitätskriterien für Leitlinien

Field und Loht haben Anforderungen an Leitlinien für die medizinische Versorgung definiert, die als Basis gelten [79] und [200]. Zum Teil darauf aufbauend entwickelten verschiedene Organisationen, wie die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften [12], die Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung [42] sowie der Ministerrat der Europäischen Union [175], Kriterien zur Beurteilung der Qualität von Leitlinien. Die Qualitätskriterien aller genannten Autoren bzw. Organisatoren stimmen im Wesentlichen überein. Es konnten folgende zwölf Qualitätskriterien identifiziert werden:

1. Transparenz

Das Verfahren nach dem die Leitlinie erstellt wurde ist transparent und nachvollziehbar. Das Verfahren, die Beteiligten, die verwendeten Materialien, Annahmen, Prämissen und die Analysemethoden sind exakt beschrieben (siehe auch S. 18 Dokumentation).

2. Validität/ Gültigkeit

Die verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen wurden korrekt interpretiert. Die Verknüpfung von wissenschaftlicher Erkenntnis und den Empfehlungen der Leitlinie ist nachvollziehbar. Die Nutzung der Leitlinie führt zu einer Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung.

3. Reproduzierbarkeit

Leitlinien sind als zuverlässig und reproduzierbar anzusehen, wenn bei gleichen verfügbaren Erkenntnissen unabhängige Expertengruppen bei der Verwendung der gleichen Methoden zu identischen Ergebnissen gelangen.

4. Zuverlässigkeit / Reliabilität

Unter gleichen klinischen Umständen sollte jeder Arzt die Leitlinie in gleicher oder sehr ähnlicher Form zur Entscheidungsfindung nutzen.

5. Multidisziplinarität /Repräsentative Entwicklung

Die Entwicklung von ärztlichen Leitlinien sollte unter Einbeziehung aller Schlüsseldisziplinen sowie von Repräsentanten der Zielgruppen stattfinden.

6. Anwendbarkeit

Die Zielgruppe der Leitlinie ist eindeutig definiert.

7. Flexibilität

Ausnahmefälle werden aufgezeigt. Möglichkeiten, wie die Bedürfnisse der Patienten in die Entscheidungsprozesse einbezogen werden können, werden dargelegt.

8. Klarheit

Die Darstellung und Sprache der Leitlinie ist eindeutig und verständlich. Die Präsentationsformate sind geeignet und benutzerfreundlich.

9. Dokumentation der Entwicklung

Das Verfahren, die Beteiligten, die verwendeten Materialien, Annahmen, Prämissen und die Analysemethoden sind exakt beschrieben (vgl. Kriterium 1 Transparenz). Die Verknüpfung von wissenschaftlicher Erkenntnis und den Empfehlungen der Leitlinie ist nachvollziehbar (vgl. Kriterium 2 Validität).

10. Planmäßige Überprüfung

Es werden Angaben gemacht wann, wie und durch wen eine Überprüfung stattfindet.

11. Förderung der Anwendung/Verfügbarkeit

Die Leitlinie enthält Angaben über Verfahren mit deren Hilfe die Akzeptanz und Umsetzung der Leitlinienempfehlungen in der Praxis ermittelt werden können. Leitlinien sollen über Elemente verfügen, die eine effektive Nutzung im ärztlichen Alltag ermöglichen; hierzu können unter anderem gehören: Praxishilfen, Kurzversionen, Fortbildungsmaterial, Patientenmaterialien.

12. Kosten-Nutzen-Verhältnis

Die Leitlinie soll zu einer Verbesserung der medizinischen Versorgung unter Berücksichtigung eines akzeptablen Kosten-Nutzen-Verhältnisses führen.

1.2.4 Implementierung von Leitlinien

Die grundsätzliche Entscheidung, Leitlinien zu entwickeln impliziert, dass sie bei Bedarf in der Lage sind, die bestehenden Praxisroutinen - und damit eingeschliffenes

Verhalten - zu verändern. Darüber hinaus wird unterstellt, dass dies ein notwendiger und sinnvoller Weg zur Verbesserung der Versorgungsqualität ist [90, S. 99ff].

Die Beeinflussung des ärztlichen Routinehandelns ist allerdings ein äußerst anspruchsvolles Unterfangen. Aus diesem Grund gibt es inzwischen in vielen Ländern - so auch im deutschsprachigen Raum - „guidelines for guidelines“ [175], [11], [68], [301] welche die Wege der Implementierung von Leitlinien beziehungsweise die hierzu notwendigen Voraussetzungen beschreiben.

Die Einbeziehung der Leitlinienanwender in den Entwicklungsprozess bzw. Pilotversuche zur Implementierung scheinen ebenso nützliche Schritte zu sein, wie das Ansprechen verschiedener Zielgruppen (z.B. Patienten, Praxismitarbeiter) durch unterschiedliche Module [175].

Mögliche Werkzeuge zur erfolgreichen Implementierung von Leitlinien und damit zur Veränderung des Verhaltens von Ärzten und Patienten sind nach Gerlach et al [92]:

- Kurz-, „Kitteltaschen-“ oder Desktop-Versionen von Leitlinien.
- Module, die sich in die Praxis-EDV integrieren lassen.
- Feedback durch Monitoring und individuelle Praxislisten zur Pharmakotherapie.
- Telefonleitfäden für Praxismitarbeiter.
- Wartezimmerinformationen und Patientenrezepte.

Es gibt außerdem Überlegungen, Anreizsysteme zu entwickeln. Neben beruflichen und organisatorischen sind auch finanzielle positive oder negative Anreize denkbar, die ein leitliniengerechtes Verhalten unterstützen [175]. Eine Möglichkeit wäre die Einführung leitlinien- bzw. ergebnisorientierter Vergütungsanteile, wie sie vom Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 1997 vorgeschlagen wurden [239]. Eine weitere Möglichkeit ist die Etablierung von Leitlinien als Bestandteil des Medizinstudiums, der Facharztweiterbildung und der Fortbildung [175].

1.2.5 Effektivität von Leitlinien

Ob eine Leitlinie effektiv ist, hängt von vielen Komponenten wie den Entwicklungs-, Verbreitungs- und Umsetzungsstrategien ab. Grimshaw und Russell haben an Hand

einer systematischen Übersichtsarbeit ein System zur Klassifizierung der Effektivität von klinischen Leitlinien entwickelt [101].

Die Wahrscheinlichkeit einer Leitlinie, effektiv zu sein, ist hiernach unter folgenden Bedingungen am höchsten:

- Entwicklung durch die späteren Anwender,
- spezifisches Training der Anwender und
- patientenspezifischen Erinnerungen während der Arzt- Patienten Konsultation.

Die niedrigste Effektivität ist hingegen bei nationalen, durch externe Experten erstellten Leitlinien zu erwarten, die lediglich in Fachzeitschriften veröffentlicht werden und als Umsetzungsstrategie nur allgemeine Erinnerungen vorsehen.

Der 10-Stufenplan der DEGAM trägt den von Grimshaw und Russell identifizierten Punkten Rechnung. Die Leitlinien werden von den Anwendern auf nationaler Ebene entwickelt, die Verbreitungsstrategien sind vielfältig und durch die Erstellung verschiedener Module - unter anderem des Patienteninfozeptes und der Kurzversion - soll eine patientenspezifische Erinnerung während der Beratung ermöglicht werden.

Es gibt verschiedene Konzepte zur Bewertung der Qualität von Leitlinien. In Deutschland wurde von der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften ein Stufenkonzept entwickelt, nach dem existierende Leitlinien bewertet werden.

1.2.6 Stufenkonzept der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)

Die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) ordnet Leitlinien in drei Entwicklungsstufen (S1 bis S3) ein [11].

Leitlinien der Entwicklungsstufe S1

Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet im Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.

Leitlinien der Entwicklungsstufe S2

In einem formalen Konsensusprozess werden die Leitlinien erarbeitet und verabschiedet. Der Konsensusprozess geht über den der Stufe 1 hinaus. Es ist auch möglich, dass vorhandene Leitlinien der Stufe 1 in einem formalen Konsensusverfahren überarbeitet und als LL der Stufe 2 verabschiedet werden.

Leitlinien der Entwicklungsstufe S 3

Hierbei handelt es sich um Leitlinien mit allen Elementen einer systematischen Entwicklung:

- Logik
- Konsensus
- Evidence-based medicine
- Entscheidungsanalyse
- Outcome-Analyse

Die deutliche Mehrheit der in der Datenbank der AWMF publizierten Leitlinien entspricht den Entwicklungsstufen S1 und S2. Leitlinien der Entwicklungsstufe S3 sind in Deutschland immer noch selten, auch wenn ihre Zahl in den letzten Jahren stetig ansteigt.

1.2.7 Instrument zur Beurteilung der methodischen Qualität von Leitlinien

Da im letzten Jahrzehnt eine Vielzahl von Leitlinien publiziert wurde, ergab sich die Notwendigkeit, auch ein Beurteilungsinstrument für die Leitlinien selbst zu entwickeln. Neben dem Stufenplan der AWMF steht mit dem von einer internationalen Expertengruppe entwickelten AGREE Instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) ein umfangreicheres Instrument zur Beurteilung der methodischen

Qualität von Leitlinien zur Verfügung [4]. Das AGREE Instrument enthält 23 Schlüsselbegriffe, die in sechs Domänen organisiert sind.

- Geltungsbereich und Zweck
- Beteiligung von Interessengruppen
- Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung
- Klarheit und Gestaltung
- Anwendbarkeit
- Redaktionelle Unabhängigkeit

Durch jede dieser Domänen soll eine separate Dimension der Leitlinienqualität abgedeckt werden [4, S. 4]. In einem Entwurf der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung wird das AGREE Instrument um ein deutsches Zusatzmodul ergänzt, in dem unter anderem die Einbeziehung der Patienten in die Leitlinienentwicklung, die Abgrenzung der Versorgungsebenen und der zu erwartende gesundheitliche Nutzen erfasst werden [302]. Es handelt sich hierbei um ein umfassendes Instrument, das eine wichtige Hilfe bei der Bewertung der Leitlinienqualität darstellt. Die zuvor von der Zentralstelle veröffentlichte „Checkliste zur Methodischen Qualität von Leitlinien“ (Gültigkeit bis Ende 2003) war deutlich weniger differenziert und damit auch ungenauer in der Beurteilung der Leitlinien [301].

1.2.8 Qualität der vorhandenen Leitlinien

Zur Qualität und Quantität der vorhandenen Leitlinien stellte die WHO 1997 fest, dass: „an *“epidemic” of guidelines is now inundating the health services in many countrys, however only a minority of these guidelines are explicit, evidence-based, and with planned dissemination, implementation and evaluation strategies*“ [90, S. 102].

Auch die Gesundheitsministerkonferenz übte 1997 Kritik an den vorhandenen Leitlinien: „*Grundsätzlich begrüßenswert sind die umfangreichen Bemühungen der Bundesärztekammer, der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Fachverbände der Pflege und der anderen Fachberufe zur Erstellung von Richtlinien und Standards. Dennoch entbehren diese vielfach einer genügenden empirisch-wissenschaftlichen Absicherung oder sind zu wenig praxisorientiert. Sie*

thematisieren zu selten die Frage der Indikationsstellung bzw. der nicht indizierten Leistungen. Darüber hinaus werden sie zu wenig den international anerkannten Methoden und Verfahren entsprechend entwickelt (z.B. bei der Konsensbildung), implementiert und evaluiert. Ihre Akzeptanz und Effektivität ist damit oft fraglich.“ [292].

1.2.9 Leitlinien zur CVI

Diese Zweifel an der Qualität haben in Deutschland auch im Jahre 2003 noch ihre Berechtigung, beruht doch die überwältigende Mehrheit der publizierten Leitlinien auf Expertenmeinung (siehe Abschnitt 1.2.6 Stufenkonzept AWMF) [vgl. 200]. Dies gilt auch für die CVI, zu der nur S1 Leitlinien in Deutschland veröffentlicht wurden. An internationalen Leitlinien wurde lediglich eine Leitlinie der niederländischen Hausarztgesellschaft, welche einer S2 Leitlinie entspricht, gefunden (vgl. Abschnitt 4.2.1 Leitlinien andere Fachgesellschaften).

1.2.10 Ziele der DEGAM Leitlinien

Über die allgemeinen Ziele hinaus verfolgen die Leitlinien der DEGAM spezifische Ziele, wie eine angemessene, bedarfs- und aufgabengerechte hausärztliche Versorgung. Sie definieren hausärztliche Handlungsstrategien und gleichzeitig die Schnittstellen zur nächsten Versorgungsebene in Zusammenarbeit mit den Vertretern der anderen Fachgesellschaften.

Einige Allgemeinmediziner verfügen über spezielle Kenntnisse (z.B. Zusatzbezeichnung Phlebologie). Die Anforderungen dieser Gruppe von besonders spezialisierten Allgemeinmedizinern an den Inhalt von Leitlinien, werden in den hausärztlichen Leitlinien nicht gesondert berücksichtigt. Weitere Ziele über die obengenannten hinaus, sind die Vermeidung von abwendbar gefährlichen Verläufen und die Darstellung des im Regelfall medizinisch Notwendigen. Ausdrücklich nicht Gegenstand einer hausärztlichen Leitlinie ist die Darstellung des maximal Möglichen [91].

1.2.11 DEGAM Konzept der Leitlinienentwicklung

Der Ergebnisteil (Kapitel 3) der hier vorliegenden Arbeit bildet den Therapieteil der DEGAM Leitlinie „CVI“. Bei der Entwicklung der Leitlinie wurde nach dem Zehnstufenplan der DEGAM vorgegangen.

1.	Interessierte Autoren aus allgemeinmedizinischen Universitätseinrichtungen werden durch Beschluss des DEGAM-Arbeitskreises "Leitlinien" in der Sektion Qualitätsförderung mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfs für ein definiertes Thema beauftragt . Die beauftragte Einrichtung übernimmt die Funktion eines koordinierenden Zentrums und ruft zur Gründung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe auf. Durch öffentliche Bekanntmachungen (insbesondere Mailings an DEGAM-Mitglieder bzw. bekannte Qualitätszirkel, Publikationen im Forum Qualität der ZFA etc.), die von der DEGAM-Geschäftsstelle "Leitlinienentwicklung" sowie dem koordinierenden Zentrum veranlaßt werden, wird um die Bereitstellung von bereits vorhandenen Arbeitsergebnissen sowie um Mitwirkung gebeten. Auf diese Weise werden Empfehlungen, Leitlinienentwürfe, Literaturhinweise etc. gesammelt sowie interessierte Personen zur Mitarbeit gewonnen.
2.	Nach Konstituierung der themenbezogenen interdisziplinären Arbeitsgruppe durch das koordinierende Zentrum wird auf der Basis der vorliegenden Materialien eine systematische Literatur-Review zum Thema durchgeführt, die der Ermittlung bestehender Leitlinien (z.B. Leitlinien von NHG, AHCPR, SIGN) sowie der vorhandenen Evidenz (in Literaturdatenbanken, der Cochrane Library, Best Evidence etc.) dient. Die Arbeitsgruppe sollte auch Patienten, Vertreter des Berufsverbandes sowie je nach Thema auch Vertreter anderer Berufsgruppen einbeziehen
3..	Die Arbeitsgruppe erstellt auf der Basis der vorliegenden Informationen einen Erstentwurf der Leitlinie, der sich inhaltlich nach den festgelegten Anforderungen richtet und formal dem vorgegebenen Musterformat entspricht.
4.	Der Leitlinien-Erstentwurf geht über die Geschäftsstelle <i>Leitlinienentwicklung</i> an ein Panel von etwa 25 erfahrenen Allgemeinärzten (aus Forschung, Lehre und Praxis), die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren und eine strukturierte Stellungnahme zu Inhalten, Umsetzbarkeit, Relevanz und Akzeptanz abgeben.
5.	Aufgrund der Stellungnahmen der Panel-Ärzte erstellt die Arbeitsgruppe einen Zweitentwurf der Leitlinie. Dieser wird mit einzelnen externen Experten diskutiert und ggf. ein modifizierter Drittentwurf der Leitlinie erarbeitet.
6.	Über die Geschäftsstelle werden die Fachgesellschaften , die ebenfalls mit der Betreuung des jeweiligen Beratungsanlasses befasst sind, um eine abgestimmte Kommentierung gebeten (vgl. <i>Anlage G</i>). Gleichzeitig werden auch der Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands (BDA) und Patienten- bzw. Verbraucherorganisationen beteiligt. Die eingehenden Kommentare werden an die Arbeitsgruppe weitergeleitet. Diese prüft deren Relevanz und erstellt einen Viertentwurf .

7.	Der Viertentwurf (ggf. auch der Drittentwurf) wird von interessierten Qualitätszirkeln, einzelnen Allgemeinpraxen oder Praxisnetzen erprobt. Ziel dieses explorativen Praxistests ist die Feststellung der Akzeptanz und Praktikabilität der Leitlinie unter Praxisbedingungen (vgl. <i>Anlage H</i>). Die Implementierungs-Erfahrungen von Ärzten/innen, Praxismitarbeitern/innen und Patienten/innen werden mit Hilfe verschiedener Instrumente festgehalten.
8.	Aufgrund der Ergebnisse des Praxistests wird von der Arbeitsgruppe ein Fünftentwurf der Leitlinie erstellt. Die Geschäftsstelle prüft – u.a. anhand der Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ (vgl. <i>Anlage E</i>) – ob die von der DEGAM beschlossenen formalen Anforderungen (vgl. <i>Anlage B und D</i>) erfüllt sind.
9.	Vertreter der Arbeitsgruppe stellen den Leitlinienentwurf abschließend dem DEGAM-Arbeitskreis "Leitlinien" in der Sektion Qualitätsförderung vor . Das Präsidium der DEGAM autorisiert durch formellen Beschluss die Leitlinie schließlich als Empfehlung der Fachgesellschaft.
10.	Die Erstveröffentlichung der Leitlinie erfolgt im "Forum Qualität" der "ZFA—Zeitschrift für Allgemeinmedizin".

Tabelle 4 [127]

1.3 Studienbewertung, *Level of evidence* und Stärke der Empfehlung

Im Folgenden werden die Art der Studienbewertung sowie die Konzepte zur Studieneinteilung: „*Level of evidence*“ und „Stärke der Empfehlung“ beschrieben.

1.3.1 Studienbewertung

Die ausgewerteten Studien wurden einer systematischen Analyse unterzogen. Um die interne Validität („*How well has it been done?*“ [55, S. 68]) und die externe Validität („*How useful and relevant are the measurements?*“ [55, S. 68]) der Studien beurteilen zu können, wurde eine Checkliste (siehe Seite 35) entwickelt. Die Liste wurde aus verschiedenen Veröffentlichungen unter anderem dem „*Users Guide to the Medical Literature*“ sowie Checklisten aus dem Bereich der Evidence Based Medicine und des Critical Appraisals zusammengestellt und um eigene Punkte ergänzt [201], [105], [106], [136], [135], [160], [158], [202], [228], [229], [116], [299], [107], [181], [65], [108], [57], [40],[128], [61], [20], [100, S. 217ff], [281], [171], [95]. Im Folgenden werden die einzelnen Punkte der Checkliste dargestellt und ihre Bedeutung erläutert.

Fragestellung

Die a priori Festlegung der Fragestellung (Hypothese) ist notwendig, um valide Ergebnisse zu erhalten. Wird die Hypothese nicht im Voraus festgelegt, so handelt es sich um eine rein explorative Untersuchung, die ausschließlich zur Hypothesengenerierung genutzt werden kann. Wichtig ist außerdem, dass die untersuchte Fragestellung eindeutig, sinnvoll und relevant ist.

Studientyp

Die Identifizierung des Studientypus ist zur Zuordnung der *level of evidence* notwendig (vgl. 1.3.2). Aus dem *level of evidence* ergibt sich (sofern die Publikation den methodischen Standard entspricht) die Stärke der Empfehlung (vgl. 1.3.3). Es wurde versucht, alle wichtigen Information zur Methodik aus der Publikation zu extrahieren. Hierzu gehörten insbesondere: Die Art der Randomisierung bei RCTs, ob stratifiziert wurde und die Art der Verblindung. Informationen zu diesen Punkten sind besonders wichtig, da diese Verfahren der Ausschaltung verfälschender Einflüsse dienen. Die Beeinflussung kann dabei sowohl bewusst als auch unbewusst geschehen. Die Gültigkeit der Ergebnisse wird durch die obengenannten Maßnahmen entscheidend verbessert. Außerdem wurde geprüft, ob der Studientyp in Bezug auf die gewählte Fragestellung angemessen war.

Patienten

Die Art, wie die Patienten für die Untersuchung ausgewählt wurden, beeinflusst das Ergebnis. So ist bei einem konsekutiven Einschluss das Risiko eines Bias geringer. Von entscheidender Bedeutung ist, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten auch über die wesentlichen Merkmale in Bezug auf die untersuchten Fragestellungen verfügen.

Auch die Ein- und Ausschlusskriterien können die Qualität der Studie und damit die Relevanz der Ergebnisse beeinflussen. Durch diese Kriterien wird die Gruppe der teilnehmenden Patienten definiert und damit letztendlich auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die normale Patientenversorgung beeinflusst. Folgenden Informationen sind in diesem Zusammenhang wichtig: Wurden die Kriterien vorab festgelegt? Sind sie in Bezug auf die Fragestellung sinnvoll? Wurden sie eingehalten? Problematisch ist

stets das Nichtbeachten der Ein- und Ausschlusskriterien. Es wirft die Frage auf, wie es zu einem Einschluss von Patienten kommen konnte, die nicht den Kriterien entsprechen. Dies stellt ebenso wie der nachträgliche Ausschluss von Patienten einen groben methodischen Mangel dar. Von besonderer Bedeutung ist ferner, dass die genannten Kriterien die Patientenauswahl sinnvoll begrenzen ohne eine besondere Selektion – etwa besonders gesunder Patienten – zu betreiben. Letzteres könnte die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse deutlich beeinträchtigen.

Intervention

Die Intervention sollte durchführbar, sinnvoll und in einem angemessenen Verhältnis zur Schwere der Erkrankung stehen. So sind radikale Behandlungsmethoden mit hohen Risiken und Kosten bei vergleichsweise ungefährlichen Erkrankungen sicherlich nicht sinnvoll.

Endpunkte

„Der Endpunkt ist eine messbare Größe, mit der die Wirkung über Intervention quantifiziert werden kann“ [21]. Die Studie sollte über einen primären Endpunkt verfügen. Der Endpunkt muss a priori festgelegt werden. Er sollte ebenso wie die Fragestellung sinnvoll und klinisch relevant sein. Es ist nicht zulässig, diverse Endpunkte zu untersuchen und post hoc eines dieser Resultate, beispielsweise weil es erfolgreich war, als Ergebnis der Studie zu deklarieren (siehe auch 1.4 Aufgabenstellung). Sekundäre Endpunkte dienen der Hypothesengenerierung.

Studienende und Studiendauer

Die Dauer einer Studie bzw. ihr Ende müssen a priori festgelegt werden. Geschieht dies nicht, so handelt es sich um einen groben methodischen Fehler, durch den Manipulationen möglich gemacht werden.

Fehler 1. Art

Beim Fehler 1. Art handelt es sich um „die Ablehnung der Nullhypothese, obwohl diese richtig ist“ [21]. Der Fehler 1. Art bedeutet, dass man einen statistisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zweier Behandlungsarten findet, obwohl beide

Therapien gleich wirksam sind. Letztendlich entspricht er einem falsch positiven Ergebnis. Das Signifikanzniveau für einen Fehler erster Art wird gegenwärtig international für gewöhnlich bei 5% festgelegt ($p < 0,05$). Es gibt allerdings auch Studien in denen das Signifikanzniveau auf $p < 0,01$ festgelegt wird. Entscheidend ist, dass das Signifikanzniveau also die Größe des Fehlers 1. Art vorab definiert wird. Werden mehrere Tests durchgeführt, so steigt die Wahrscheinlichkeit ein zufällig statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen, das Signifikanzniveau muss dann entsprechend angepasst werden (Korrektur nach Bonferroni). Dies gilt nicht nur für multiple Testungen, sondern auch bei Subgruppenanalysen.

Fehler 2. Art

„Der Fehler 2. Art besteht darin, die Nullhypothese zu akzeptieren, obwohl sie falsch ist“ [21]. Der Fehler 2. Art entspricht also einem falsch negativen Ergebnis. Die Größe des Fehlers zweiter Art ergibt sich aus dem minimalen klinisch relevanten Unterschied, dem Stichprobenumfang und dem Signifikanzniveau. Eine Wahrscheinlichkeit von 20% für den Fehler 2. Art wird gegenwärtig in der medizinischen Literatur akzeptiert. Eine 20%ige Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art entspricht einer Power von 80%.

Auswertung der Patientendaten

Die Auswertung der Patientendaten verdient besondere Aufmerksamkeit, da sie die Grundlage der Schlussfolgerungen bildet. Folgende Punkte sind besonders wichtig:

- Anteil der ausgewerteten im Vergleich zu der Anzahl der eingeschlossenen Patienten.
- Intention-to-treat Analyse (Wurden alle Patienten in der ursprünglichen Gruppe ausgewertet?).

Der nachträgliche Ausschluss von Patienten stellt einen schweren methodischen Fehler dar. Während einer Studie kann es immer wieder dazukommen, dass Patientendaten nicht mehr erhoben sind. Es ist allerdings nicht zulässig diese Patienten von der Analyse auszuschließen, da die Gefahr besteht, dass das Ergebnis der gesamten Studie hierdurch verfälscht wird. Augenscheinlich wird dies in Studie in denen der Anteil der ausgeschlossenen Patienten größer ist als der Unterschied zwischen den Studiengruppen. Eine der Möglichkeiten mit dem Verlust von Patienten umzugehen, besteht darin ein

sogenanntes best-case und ein worst-case Szenario zu berechnen, also alle Patienten als geheilt (best-case) oder als verschlimmert (worst-case) zu werten. Diese Berechnungen dienen dazu, den tatsächlichen Effekt einer Behandlung abzuschätzen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse werden unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet:

- Werden alle Ergebnisse dargestellt, oder ist die Darstellung unvollständig? Eine unvollständige Darstellung könnte bedeuten, dass unerwünschte Ergebnisse weggelassen wurden.
- Sind die Ergebnisse im Text, in den Abbildungen und den Tabellen kongruent? Bei methodisch korrekter Durchführung und Auswertung einer Studie dürfte in den Darstellungen keine Inkongruenz zu beobachten sein. Stimmen die Ergebnisse in den verschiedenen Darstellungen nicht überein oder sind widersprüchlich, so handelt es sich um ein wichtiges Indiz dafür, dass auch an anderer Stelle keine besondere Sorgfalt im Umgang mit Zahlen gepflegt wurde.
- Sind die Ergebnisse klinisch relevant? Neben der methodischen Qualität ist auch die Relevanz der Ergebnisse bei den ausgewerteten Studien von immenser Bedeutung. Ein klinisch irrelevantes Ergebnis wird nicht zur Verbesserung der Versorgung führen und ist damit ohne Nutzen.

Unerwünschte Wirkungen

Zur Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und damit zur Beurteilung einer Therapie für Patienten ist es unabdingbar, Informationen über Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen zu erhalten. Geprüft wurde, ob in den Studien geeignete Instrumente zur Ermittlung und Auswertung von unerwünschten Wirkungen eingesetzt wurden.

Schlussfolgerungen der Autoren

Die Schlussfolgerungen der Autoren in Titel, Text und Zusammenfassung wurden miteinander hinsichtlich ihrer Übereinstimmung verglichen. Außerdem wurden die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Ergebnissen der Studie verglichen. Deckten sich die Schlussfolgerungen der Autoren in den verschiedenen Abschnitten der

Publikation nicht, bzw. waren sie nicht aus den Ergebnissen abzuleiten, so wird aus der Studie keine Empfehlung abgeleitet.

Veröffentlichung der Studie oder von Teilergebnissen

Einige Studien wurden zum Teil von verschiedenen Erstautoren in unterschiedlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Zum Teil wurden auch Zwischenergebnisse publiziert, ohne dass dieses kenntlich gemacht wurde (vgl. S. 26 Studiendauer, Endpunkt). Die Zusammenführung aller eine Studie betreffenden Publikationen erlaubt einen Vergleich der Daten und ihrer Darstellung und damit einer besseren Beurteilung der aufgeführten Kriterien.

Interessenkonflikte/Sponsoring

Es gehört zur guten wissenschaftlichen Praxis, Unterstützungen durch Dritte und daraus möglicherweise resultierende Interessenkonflikte offen zulegen. Hierzu gehört auch die Art der Unterstützung zu publizieren. Dies dient sowohl dem Schutz der Forscher als auch der Leser.

Es wurde versucht alle obengenannten Informationen aus den Veröffentlichungen zu erfassen. Die Nichtveröffentlichung einzelner Informationen führte nicht zwangsweise zur Einschätzung des *grade of recommendation* „Keine“. Vielmehr wurde versucht aus den Publikationen ein Gesamtbild der durchgeführten Untersuchungen zu gewinnen, um so die interne und externe Validität beurteilen zu können. Wurden bei einer Studie jedoch so schwerwiegende methodische Mängel entdeckt, dass eine Empfehlung für die Leitlinie ausgeschlossen war, wurde die Auswertung vorzeitig beendet. Zur Darstellung kommen im Ergebnisteil die Punkte die zur jeweiligen Beurteilung geführt haben.

1.3.2 *Level of evidence*

Die Hierarchisierung der Evidenz wurde zuerst durch die Candian Task Force on Periodic Health Examination im Jahre 1979 konsequent verwendet [49]. Verschiedene Studientypen unterscheiden sich in ihrer Aussagekraft. So ist zum Beispiel eine *legis artis* durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie zur Beantwortung einer therapeutischer Fragestellung am besten geeignet. Aus diesem Grund wurde eine Rangordnung der Studientypen, sogenannte *levels of evidence* gebildet. Diese Hierarchisierung bezieht sich allerdings nur auf die interne Validität. Eine Differenzierung der *level of evidence* in Bezug auf die Fragestellung wurde von Sackett et al. durchgeführt [206]. Hierbei wird das Studiendesign in Bezug zur Fragestellung (z.B. therapeutisch, diagnostisch, symptomevaluierend) gesetzt. Das in dieser Arbeit angewandte Konzept der DEGAM [62] (vgl. Tbl. 5 LoE) geht auf die Einteilung der „Candian Task Force on the Periodic Health Examination“ [266] zurück und wurde auf die Bedürfnisse einer hausärztlichen Leitlinie angepasst .

Die Ermittlung des *level of evidence* erfolgt in dieser Arbeit in drei Schritten:

1. Fragestellung der Originalarbeit

Handelt es sich um eine therapeutische, diagnostische, prognostische oder symptombezogenen Fragestellung? Oder wird ein Kausalzusammenhang untersucht?

2. Studientyp

Welches Studiendesign liegt zu Grunde?

Folgende Studientypen lassen sich unterscheiden: Fallberichte, Querschnittsstudien, ökologische Studien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeiten und „Expertenmeinungen“.

3. Festlegung des level of evidence

Die Festlegung des *level of evidence* erfolgt wie in Tabelle 5 (LoE) beschrieben.

„*Level of evidence* und Stärke der Empfehlung bei Therapiestudien“

Level	Stärke der Empfehlung	Definition
T I a	A	MA/SÜ von RCTs oder 'Megatrial'
T I b		einzelne(r) RCT(s)
T II a	B	Kohortenstudie mit Kontrollgruppe/nicht randomisierter CT, quasiexperimentelle St.
T II b		Fall-Kontroll-St.
T III		Querschnitts-, ökologische Studie, Kohorte ohne Kontrollgruppe (Anwendungsbeobachtung), Fallserie
T IV	C	Expertenmeinung, Grundlagenforschung

Tabelle 5 *Levels of evidence* für therapeutische Fragestellungen aus [62]

1.3.3 Stärke der Empfehlung

Dem jeweiligen „*level of evidence*“ wird eine Stärke der Empfehlung („*grade of recommendation*“) zu geordnet. „A“ für die höchsten „*level of evidence*“, d.h. für Studien mit der höchsten internen Validität, bis zur Stärke der Empfehlung „C“ für Expertenmeinungen (vgl. Tbl. 5 *LoE*). Dies dient der Vereinfachung, da der Nutzen der Studiendesigns je nach Fragestellung variiert, eine Empfehlung „A“ aber immer bedeutet, dass die zugrunde liegende Evidenz die höchste für diese Fragestellung ist. Allerdings kann man bei der Einteilung der „Stärke der Empfehlung“ auch Faktoren wie die externe Validität (Übertragbarkeit der Ergebnisse), die klinische Relevanz und die Angemessenheit der Fragestellung berücksichtigen.

1.3.3.1 Stärke der Empfehlung „Keine“

Die Vergabe der mit dem „*Level of evidence*“ korrespondierenden „Stärke der Empfehlung“ ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Studie lege artis durchgeführt und publiziert wurde (vgl. Abschnitt 2.2 Checkliste). Da viele Studien schwerwiegende methodische Mängel aufwiesen, war es notwendig die Stärken der Empfehlung um die Kategorie „Keine (Empfehlung)“ zu ergänzen.

1.4 Aufgabenstellung

Bisher existiert auf nationaler und internationaler Ebene keine evidenzbasierte Leitlinie zur Varikosis und CVI. Zu einigen wenigen therapeutischen Konzepten wie zum Beispiel der Therapie mit Rosskastanienextrakt und wurden systematische Übersichtsarbeiten veröffentlicht.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es die wissenschaftliche Literatur systematisch auszuwerten und auf dieser Basis Therapieempfehlungen zu entwickeln, die letztendlich den therapeutischen Teil der DEGAM Leitlinie bilden.

2 Material und Methodik

2.1 Literaturrecherche

2.1.1 Literaturdatenbanken

Folgende Literaturdatenbanken wurden für die Recherche herangezogen:

- Medline Januar 1966 bis Oktober 2002
- Embase Januar 1980 bis Oktober 2002
- ACP Journal Club von 1991 bis Dezember 2002
- Cochrane Central Register of Controlled Trials von 1991 bis Dezember 2002
- Cochrane Database of Systematic Reviews von 1991 bis Dezember 2002
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness von 1991 bis Dezember 2002.

Von Oktober 2002 bis Mai 2003 erfolgte eine automatische Medline-Recherche im zweiwöchigen Abstand mittels eines Literaturagenten <http://www.litbot.de/>, der die Neuerscheinungen der Datenbank Medline nach dem Stichwort VARICOSE VEINS durchsucht. Zusätzlich erfolgte eine Handsuche in Fachzeitschriften sowie eine Sichtung der Literaturverzeichnisse der ausgewerteten Artikel.

Darüber hinaus wurde im Internet nach Leitlinien internationaler Fachgesellschaften gesucht. Der Zugang erfolgte unter anderem über eine Linkliste der DEGAM www.degam.de, der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Wissenschaftlichen Fachgesellschaften <http://www.awmf-online.de/> und einer Suche mit dem Agenten Google www.google.de.

2.1.2 Suchstrategie

Gesucht wurde in Medline nach den Schlagworten VARICOSE VEINS oder VENOUSE INSUFFICIENCY in Kombination mit GENERAL PRACTICE, FAMILY PRACTICE, PRIMARY CARE oder PRIMARY HEALTH CARE. Insgesamt ergaben sich bei der Suche lediglich 26 Treffer, so dass die Beschränkung auf allgemeinmedizinische Veröffentlichungen aufgehoben wurde. Statt dessen wurden die

Schlagworte VARICOSE VEINS oder VENOUSE INSUFFICIENCY mit den folgenden Begriffen kombiniert: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, SYMPTOM*¹ oder TREATMENT. Die Literatursuche wurde auf Artikel mit dem Inhaltsmerkmal (TG check tag) „human“ beschränkt. Es wurde nach Veröffentlichungen in Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Polnisch, Portugiesisch und Spanisch gesucht (siehe auch Abschnitt 2.3.). In Medline wurden auf diese Weise insgesamt 2170 Treffer erzielt.

In Embase ergab eine entsprechende Suche mit dem Schlagwort VARICOSIS in Kombination mit GENERAL PRACTICE, FAMILY PRACTICE, PRIMARY CARE oder PRIMARY HEALTH CARE 14 Treffer. Auch in Embase wurde auf Grund der geringen Trefferzahl die Suchstrategie geändert und mit folgenden Schlagwörtern durchgeführt: VARICOSIS kombiniert mit EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, SYMPTOM* oder TREATMENT. Auch hier erfolgte eine Einschränkung auf dieselben oben aufgeführten Sprachen. Insgesamt wurden auf diese Weise 1509 Treffer erzielt.

Bei der Suche in ACP Journal Club, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews und der Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness wurde analog verfahren.

Bei der Sichtung der Überschriften und Abstracts wurden diejenigen Artikel ausgeschlossen, die für die Leitlinienentwicklung als nicht relevant erschienen. Hierzu gehörten insbesondere Artikel, die sich mit Grundlagenforschung, Varicosis, nicht den unteren Extremitäten oder Falldarstellungen befassen, wie beispielsweise:

- Zukowski AJ et al (1991)
Haemodynamic significance of incompetent calf perforating veins. Br J Surg 78:
625-629 [303]
(Grundlagenforschung)
- Tseng JJ et al (2002)
Varix of the portal vein: prenatal diagnosis in a fetus with mosaic trisomy 9

¹ Der * ist ein sogenanntes Maskierungssymbol, welches für kein, ein oder mehrere Zeichen steht. Gesucht wurde also u.a. nach den Begriffen SYMPTOM und SYMPTOMS.

syndrome. *Prenatal Diagn* 22 (6): 495-497 [270]

(Varicosis, nicht der unteren Extremität)

- Anderson T et al (2002)

Right posthemorrhagic polyp with vocal fold varices. *Ear Nose Throat J* 81 (8): 494 [9]

(Falldarstellung)

Nach dieser Vorselektion wurden die verbliebenen 400 Veröffentlichungen vollständig gesichtet. Hierbei erwiesen sich wiederum einige als nicht relevant für die Leitlinie. Die Gründe hierfür waren vergleichbar mit den oben angeführten. Letztendlich wurden für die Leitlinie 400 Artikel strukturiert ausgewertet (siehe Abschnitt 3.1. Ausgewertet Artikel). von denen die 212 Studien zur Therapie in die hier vorliegende Arbeit einfließen.

2.1.3 Software und Datenerfassung

Erfasst wurden die bibliographischen Daten, die Originalsprache des Artikels und die Klassifikation der Studien (vgl. Abschnitt 1.3 Studienbewertung). Außerdem erfolgte eine Verschlagwortung um den späteren Zugriff auf die Datensätze zu erleichtern (siehe Anhang 6.1 Schlagwortliste). In Freitextform wurden Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und Bemerkungen, z.B. zu Besonderheiten der Veröffentlichung, wie Doppelpublikation, besonders hervorzuhebenden Graphiken oder Querverweise, erfasst. Die Verwaltung der Daten erfolgte in einer FileMaker Pro 6.0 Literaturdatenbank.

2.2 Checkliste zur Auswertung von Studien

Die Einschätzung der „*levels of evidence*“ erfolgte nach rein formalen Kriterien, die den Studientyp und die Adäquanz des Studientyps bezüglich der Fragestellung berücksichtigen. Aus den „*levels of evidence*“ ergab sich dann die Stärke der Empfehlung (grade of recommendation) (vgl. Abschnitt 1.3.2 *Level of evidence* und Abschnitt 1.3.3 Stärke der Empfehlung).

Um die interne Validität („*How well has it been done?*“ [55, S. 68]) und die externe Validität („*How useful and relevant are the measurements?*“ [55, S. 68]) der Studien

beurteilen zu können, erfolgte die Auswertung an Hand einer Checkliste. Die Liste wurde aus verschiedenen Veröffentlichungen, unter anderem dem „*Users Guide to the Medical Literature*“, sowie Checklisten aus dem Bereich der Evidence Based Medicine und des Critical Appraisals zusammengestellt und um eigene Punkte ergänzt [105], [106], [136], [135], [160], [158], [202], [107], [108], [61], [20], [100, S. 217ff], [281].

Folgende Aspekte wurden bei der Auswertung überprüft:

1. Fragestellung

Wurde die Fragestellung bzw. die zu prüfende Hypothese eindeutig formuliert? Ist die Fragestellung relevant?

2. Studientyp

War das Studiendesign der Fragestellung angemessen? Gab es eine Kontrollgruppe? Sind die Gruppen vergleichbar? Wurde randomisiert, stratifiziert und/oder verblindet? Wenn ja, wie?

3a. Patienten

Gab es klare Angaben zur Art der Patientenrekrutierung und dem Patientenspektrum?

Verfügten die untersuchten Patienten über die wesentlichen Merkmale in Bezug auf die untersuchte Fragestellung?

3b. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Wurden die Ein- und Ausschlusskriterien vorab festgelegt? Sind sie in Bezug auf die untersuchte Fragestellung relevant? Wurden sie eingehalten?

4. Intervention

Welcher Art war die Intervention? War sie sinnvoll?

5. Endpunkte

Sind die Endpunkte a priori festgelegt worden? Handelte es sich um primäre oder sekundäre Endpunkte? Sind sie von klinischer Relevanz?

6. Studienende bzw. Dauer

Wurde die Studiendauer bzw. das Ende der Studie vor Beginn der Studie festgelegt?

7. Fehler 1. Art

Wurde das Signifikanzniveau vorab festgelegt? Wurde es erreicht? Erfolgte eine Korrektur nach Bonferroni bei multiplen Testungen? Wurden Subgruppenanalysen durchgeführt?

8. Fehler 2. Art

Welches ist der minimale klinische Unterschied der bei dieser Studie entdeckt werden konnte? Wie groß war der geplante Stichprobenumfang? Wie groß ist er tatsächlich?

9. Auswertung der Patientendaten

Wie hoch ist der Anteil der tatsächlich ausgewerteten Patienten?

Intention-to-treat Analyse: Wurden alle Patienten in ihrer ursprünglichen Gruppe ausgewertet?

Nicht ausgewertete Patienten: Wie wurde mit verlorenen Patienten umgegangen (lost of follow up)? Wurden nachträglich Patienten aus der Analyse ausgeschlossen?

10. Ergebnisse

Ist die Darstellung der Ergebnisse suffizient? Sind die Ergebnisse im Text, in den Abbildungen und den Tabellen kongruent? Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

11. Unerwünschte Wirkungen

Wurden unerwünschte Wirkungen erfasst, ausgewertet und adäquat dargestellt?

12. Schlussfolgerungen der Autoren

Decken sich die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Ergebnissen der Studie? Gibt es unterschiedliche Schlussfolgerungen im Titel, Abstract, Text und Zusammenfassung?

13. Veröffentlichung der Studie oder von (Teil-)Ergebnissen

Wurde diese Studie oder Teile davon noch an anderer Stelle veröffentlicht?

14. Sponsoring/Interessenkonflikte

Wurde die Studie gesponsert? Wurde die Art des Sponsoring beschrieben? Erfolgte die Offenlegung möglicher Interessenkonflikte?

Die in den Studien präsentierten Berechnungen, wie zum Beispiel die des p-Wertes, der Power, der Patientenzahl etc. wurden bei Bedarf überprüft.

Die Checkliste diente als Leitfaden für die Auswertung der Studien. Es wurde versucht, alle oben genannten Informationen aus den Veröffentlichungen zu erfassen. Wurden bei einer Studie jedoch so schwerwiegende methodische Mängel entdeckt, dass eine Empfehlung für die Leitlinie ausgeschlossen war, wurde die Auswertung vorzeitig beendet. Die Ergebnisse der Auswertung wurden in Freitextform in einer Literaturdatenbank erfasst.

In dem Fall, dass für eine plausible, unschädliche therapeutische Maßnahme keine geeigneten Studien gefunden wurden, wurde eine Empfehlung C entsprechende Empfehlung „good clinical practice“ in die Leitlinie aufgenommen (vgl. Abschnitt 1.3.3). Diese „good clinical practice points“ ermöglichten es, erfahrungsgemäß wirksame aber nicht wissenschaftlich untersuchte Therapiekonzepte (z.B. „Hochlegen der Beine“), in die Leitlinie einfließen zu lassen.

2.3 Erklärung über den eigenen Anteil und den Anteil des Koautoren der Leitlinie

Die gesamte vorliegende Arbeit wurde von der Verfasserin durchgeführt. Die DEGAM Leitlinie „Varicosis“ wurde zusammen mit Herrn Dr. Karl-Christian Münter, Facharzt für Allgemeinmedizin und Phlebologe erstellt. Die Literatursuche in den elektronischen Verzeichnissen erfolgte durch die Verfasserin. Die Sichtung der erzielten Treffer zur Diagnostik erfolgte durch Herrn Dr. med. K.-C. Münter, ebenso die Handsuche für diesen Abschnitt und die Auswertung der Studien zur Diagnostik. Die Sichtung der erzielten Treffer zur Therapie, die Handsuche und die Auswertung der Studien erfolgte durch die Verfasserin. Das Gleiche gilt für den Abschnitt Epidemiologie. Die Endfassung der Leitlinie wurde entsprechend der obengenannten Arbeitsteilung erstellt. Die Anpassung des Layouts und alle anderen redaktionellen Arbeiten an der Leitlinie wurden durch die Verfasserin vorgenommen, ebenso die Erstellung der Kurzfassung.

Artikel in französischer Sprache wurden von Herrn Dr. med. K.-C. Münter, Artikel in polnischer und niederländischer Sprache von Frau Dr. med. H. Kaduskiewicz, Artikel in Spanisch und Portugiesisch von Herrn Prof. Dr. rer.nat. H.-P. Beck-Bornholdt übersetzt

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung der einzelnen Studien dargestellt.

3.1 Ausgewertete Artikel

Von den insgesamt 400 für die Leitlinie strukturiert ausgewerteten Veröffentlichungen gingen letztendlich 212 in den Abschnitt „Therapie“ ein (vgl. Abschnitt 3 Ergebnisse).

Einige Publikationen wurden nicht weiter berücksichtigt, da sie sich nicht mit der Indikation „CVI“, sondern mit anderen venösen Erkrankungen wie tiefer venöser Insuffizienz, Ulcus cruris oder der Varicosis in der Schwangerschaft befassten.

Zum Beispiel:

- Campisi C 1991
Use of autologous interposition vein graft in management of lymphedema: preliminary experimental and clinical observations.
Lymphology 24: 71-76 [48]
- Wesener G 1969
Therapie des Ulcus cruris und der Begleiterscheinungen der chronisch venösen Insuffizienz (Ekzeme, DermoePIDermitis, Mykosen usw.).
Therap Umschau 26(4): 226-32 [291]
- Abramowitz I 1973
The Treatment of Varicose Veins in Pregnancy by Empty Vein Compressive Sclerotherapy.
S.A. Medical Journal 47: 607-610 [1]

Verschiedene Übersichtsarbeiten entsprachen eher Kapiteln eines Lehrbuches und waren als Grundlage für die Leitlinie nicht geeignet.

Zum Beispiel:

- Alguire PC Mathes BM 1997
Chronic venous insufficiency and venous ulceration.
J Gen Intern Med 12: 374-383 [6]

- Uslar D von 1988
Therapierichtlinien bei der chronischen venösen Insuffizienz.
Z Hautkr 63: 87-91 [273]

Dasselbe galt auch für einige als „Leitlinien“ titulierte Veröffentlichungen die einfachen Zusammenfassungen entsprachen, wie zum Beispiel

- Schmitz R 1983
Venenleiden. Leitlinien einer medikamentösen Therapie.
Z Allgemeinmed 59: 1471-1473 [250]

3.2 Medikamentöse Therapie

Verschiedene Wirkstoffe werden in der Behandlung der CVI eingesetzt. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die einzelnen Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge behandelt. Bei einem Vergleich verschiedener Wirkstoffe im Rahmen einer Studie erfolgte die Darstellung nur in einem Abschnitt. Die Ergebnisse der Studiauswertung wurden jedoch für alle untersuchten Wirkstoffe berücksichtigt.

3.2.1 Arnika

Arnika wird als homöopathisches Mittel häufig bei Verletzungen eingesetzt. Bei der Literatursuche fanden sich zwei Publikationen, die sich mit der Anwendung von Arnika in Zusammenhang mit der Hämatombildung nach einer Operation befassten:

- In eine randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studie von Ramelet et al. wurden 130 Patienten konsekutiv eingeschlossen [222]. Die Patienten bekamen am Abend vor und direkt nach der Operation eine Tablette mit Arnika in der Potenz CH5 oder ein Placebo. Die Patientengruppen waren vergleichbar. Die Einschätzung der Ausdehnung der Hämatome erfolgte mittels einer vierteiligen Skala (0 bis +++). Die Auswertung ist insgesamt nachvollziehbar. Die Autoren konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Entwicklung von postoperativen Hämatomen nach Varizenstripping finden. Die Einschätzung der

Hämatomausbreitung mittels einer einfachen Skala ist sicherlich sehr praktikabel, sie dürfte jedoch unzuverlässig und extrem vom Beobachter abhängig sein. Insgesamt ist die Beibehaltung der Nullhypothese durch die Autoren jedoch plausibel [222 T Ia/A].

- Im Jahr 1998 wurde eine von Ernst und Pittler durchgeführte Metaanalyse zur Wirksamkeit von Arnika bei unterschiedlichen Indikationen veröffentlicht [74]. Im Literaturverzeichnis fanden sich keine Studien, die sich mit der Anwendung von Arnika bei Venenerkrankungen befassten.

Es konnte kein wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen einer perioperativen Anwendung von Arnika bei Venenoperationen gefunden werden. Die Therapie mit Arnika kann nicht empfohlen werden.

3.2.2 Calciumdobesilat

Calciumdobesilat ist ein synthetischer Wirkstoff, der auf kapillärer Ebene wirken soll. Einer der Effekte ist die Hemmung von gefäßaktiven Substanzen wie Bradykininen, Histaminen und freie Radikalen. Die Hemmung der obengenannten Substanzen soll zu einer Stabilisierung der Gefäßwände und einer Reduktion der Hyperpermeabilität der Kapillaren führen. Außerdem soll Calciumdobesilat die Fließeigenschaften des Blutes verbessern (verminderte Erythrozytenaggregation, Reduktion des Fibrinogens) und zu einer Verbesserung der lymphalen Zirkulation und damit zu einer Verminderung von Ödemen beitragen. In Deutschland sind Monopräparate von zwei Anbietern im Handel. Die empfohlene Dosierung beträgt bei CVI zwischen 750 mg am Anfang der Therapie und 250 bis 500 mg täglich bei der Dauertherapie [236].

Es wurden insgesamt 10 Studien zur internen Anwendung von Calciumdobesilat ausgewertet:

- In einer placebokontrollierten, doppelverblindeten Crossover-Studie konnte nach Ansicht der Autoren eine „*eindeutige Wirkung des Präparates 205 MD*“

(*Calciumdobesilat*) auf die subjektive Symptomatologie der Veneninsuffizienz der unteren Gliedmaßen nachgewiesen werden“ [64]. Es finden sich keine Details zur Auswertung, so werden beispielsweise die Therapieergebnisse nach einem nicht veröffentlichten Schlüssel in sieben Gruppen von „ausgezeichnet“ bis „ohne Erfolg“ eingeteilt. „Zur Vereinfachung der Auswertung“ erfolgt dann eine Zusammenfassung in drei Gruppen: „gut“, „ausreichend“ und „ungenügend“ [64]. Die Einteilung erscheint willkürlich. Eine Verschlechterung ist als mögliches Ergebnis nicht vorgesehen. Die Ergebnisse sind nicht nachvollziehbar. Anhand der vorliegenden Studie kann die Therapie mit Calciumdobesilat nicht sicher beurteilt werden. Daher kann keine Empfehlung abgeleitet werden [64 T Ib/Keine].

- Hachen und Lorenz untersuchten die Wirkung von Calciumdobesilat an fünfzig Patientinnen mit Symptomen einer CVI, die aber nicht unter klinischen Zeichen (Ödeme, Hautveränderungen) einer venösen Insuffizienz litten [111]. Einschlusskriterien waren unter anderem die Zunahme der Symptome im Stehen und Sitzen sowie in der prämenstruellen Phase. Die Symptome mussten in beiden Beinen auftreten. Ausschlusskriterien waren neben der Einnahme von oralen Kontrazeptiva auch „*poor cooperation and compliance*“ [111, S. 486]. Von insgesamt acht bei der Plethysmographie erhobenen Messgrößen wurden nur sechs ausgewertet. In der Verumgruppe wurden zwei von 25 Patientinnen nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Im Text wurde beschrieben, dass die p Werte für vier der gemessenen Parameter in der Verumgruppe das Signifikanzniveau $p < 0,01$ erreichen. Dem gegenüber findet sich in der Tabelle nur eine Messgröße, welche dieses Signifikanzniveau erreicht [111, S. 485 Tab. VI]. Die Darstellung der Ergebnisse in Text und Tabellen ist nicht kongruent. Die Schlussfolgerung hinsichtlich des Nutzen von Calciumdobesilat können nicht nachvollzogen und somit kann keine Empfehlung für die Therapie mit Calciumdobesilat abgeleitet werden [111 T Ib/Keine].
- In eine randomisierte kontrollierte Studie von Baricevic aus dem Jahr 1980 wurden 120 Patientinnen mit primärer Varicosis, 120 Patientinnen mit Varicosis, die sie nach Angaben des Autoren unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva entwickelt

hatten, sowie 60 Patientinnen ohne Varicosis eingeschlossen [19]. Jede diese Gruppen wurde unterteilt. Die eine Hälfte der Patientinnen erhielt Calciumdobesilat 3 x 250 mg/die für sechs Monate, die andere Gruppe keine Behandlung. Die Studie wurde nicht verblindet. Als Endpunkt wurde die Differenz zwischen den plethysmographischen Messungen am Beginn und am Ende der Studie erhoben. Es finden sich keine Angaben über die Anfangsvolumina der Beine. Auch die Tageszeit, zu der die Messungen stattfanden, wurden nicht aufgeführt. Für die Interpretation der Ergebnisse ist es allerdings unerlässlich, dass die plethysmographische Messung zur gleichen Zeit unter den gleichen klimatischen Bedingungen durchgeführt wird, da es sonst möglich ist, dass Veränderungen in den Werten nicht auf die therapeutische Intervention zurückzuführen sind, sondern lediglich auf die Umstände der Messungen. Es finden sich keine Angaben zu der Anzahl der Patientinnen, die die Studie beendet haben, und zu parallelen Therapien, etwa ob Kompressionsmaßnahmen erlaubt waren. Auf Grund der publizierten Daten lassen sich die Aussagen der Autoren nicht nachvollziehen. Eine Empfehlung kann nicht abgeleitet werden [19 T Ib/Keine].

- Eine weitere placebokontrollierte, randomisierte Studie untersuchte die Wirkung von zweimal 500 mg Calciumdobesilat täglich an je 30 gesunden Probanden und Patienten mit CVI Grad I bis III [52]. Sechsdreißig Prozent der Patienten waren schon an den Varizen operiert worden. Insgesamt wurden zwölf Endpunkte untersucht. Die Studiendauer betrug sechs Wochen. Es finden sich keine Angaben dazu, wie mögliche Nebenwirkungen erfasst wurden. Das gemessene Beinvolumen (Ausgangsvolumen 1178 ml \pm 30ml) nahm in der Verumgruppe um 81 ml bei einer Standardabweichung von 24 ab ($p < 0.001$). Die klinische Bedeutung dieser Volumenreduktion ist jedoch zweifelhaft. Der klinische Eindruck der Ödeme änderte sich nicht signifikant. Auf Grund der fehlenden Angaben zur Erhebung möglicher Nebenwirkungen und zu Begleittherapien, der kurzen Studiendauer, der nicht vergleichbaren Kontrollgruppe („Gesunde“) und der klinisch wenig bedeutsamen Änderung des Beinvolumens kann die Therapie mit Calciumdobesilat nicht empfohlen werden [52 T Ib/Keine].

- Androulakis et al. publizierten eine randomisierte, kontrollierte Studie über die Wirkung einer Therapie mit 750mg Calciumdobesilat pro Tag [10]. Die Kontrollgruppe erhielt keine Therapie. Von den 30 Patienten der Verumgruppe beendeten 25 die viermonatige Studie. Eine klinische Verbesserung wurde nach Ansicht der Autoren bei 19 Patienten beobachtet. Die Auswertung plethysmographischen Messergebnisse erfolgte ausschließlich für die Patienten, die sich nach dem klinischen Eindruck der behandelnden Ärzte verbessert hatten. Auf Grund dieser unzulässigen Subgruppenanalyse kann eine Therapieempfehlung nicht ausgesprochen werden [10 T Ib/Keine].
- Widmer et al. untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie die Wirksamkeit von 1.500 mg Calciumdobesilat [292]. In die vierwöchige Studie wurden 225 Patienten mit einer CVI Grad I bis II eingeschlossen. Zweihundertundacht Patienten wurden laut Autoren in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen. In der Ergebnisdarstellung finden sich jedoch nur die Werte von insgesamt 206 Patienten. Nachträglich von der Analyse ausgeschlossen wurden 17 Patienten (18%). Es wurde die wöchentliche Frequenz der Symptome (0, 1, < 2) erhoben. Zum Zeitpunkt null finden sich jedoch nur Angaben zu 103 bis 97 Patienten je nach Symptom in der Verumgruppe. Bei der gewählten Darstellung müsste eigentlich für jedes Symptom die Frequenz bei allen Patienten dokumentiert sein. Auch wenn man davon ausgeht, dass es sich um einen Druckfehler handelt und die Einteilung der Frequenz 0, 1 und ≥ 2 war, erklären sich die fehlenden Daten nicht. In der Placebogruppe wurden die Daten von 104 bis 97 Patienten am Tag null aufgelistet. Es besteht der Verdacht, dass die errechneten Signifikanzen lediglich auf den analysierten und nicht auf den erhobenen Daten basieren. Aus dieser Studie lässt sich keine Therapieempfehlung ableiten [292 T Ib/Keine].
- Eine weitere Studie untersuchte den Einfluss von Calciumdobesilat auf Art und Ausprägungsgrad perioperativer Beschwerden, Ergebnisse der plethysmographischen und lichtreflexrheographischen Untersuchungen sowie des postoperativen Heilungsverlaufes [179]. Die Aufnahme in die Studie erfolgte nicht konsekutiv, sondern nach einem nicht näher beschriebenen Zufallsprinzip. Eine

Randomisierung in die einzelnen Gruppen erfolgte jedoch nicht. Es wurden drei Gruppen gebildet: Gruppe I Patienten mit einer „*leichten Varicosis*“ in etwa Grad I nach Widmer entsprechend, Gruppe II Patienten mit einer „*schweren Varicosis*“ entsprechend Grad II und III nach Widmer. In die nicht medikamentös behandelte Kontrollgruppe wurden Patienten mit leichter (Gruppe IIIa) und schwerer Varicosis (Gruppe IIIb) aufgenommen. Die Patienten der Calciumdobesilatgruppen erhielten über zwei Wochen prä- und sechs Wochen postoperativ 2 x 500 mg täglich. In den Therapiegruppen berichten die Autoren über eine signifikante Abnahme der Ödeme. Sechs Wochen nach der Operation unterschieden sich Therapie und Kontrollgruppen hinsichtlich der Ödementwicklung nicht mehr. Auch in Bezug auf die Symptombeurteilung durch die Patienten unterschieden sich die drei Gruppen nicht. Hauptursache für die Abnahme der Ödeme scheint die operative Intervention zu sein. Der Nutzen einer perioperativen Gabe von Calciumdobesilat ist nicht ersichtlicht [179 T IIa/Keine].

- Kappert untersuchte die Wirkung von Calciumdobesilat auf die Kapillarfunktion [143]. Von den 20 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden die Daten von 19 Patienten ausgewertet. Als Kontrollgruppen dienten Patienten mit Diabetes mellitus (insulinpflichtig bzw. tablettengeführt) und eine Gruppe gesunder Probanden. Die Patienten wurden über vier Monate mit 3 x 250 mg Calciumdobesilat per os behandelt. Über eine parallele Zusatztherapie (Kompression) und ob die Untersuchungen stets zur gleichen Tageszeit durchgeführt wurden finden sich keine Angaben. Die Kontrollgruppe der gesunden Patienten wurde nur am Beginn der Studie untersucht. Ausgewertet wurden neben der Volumenveränderung im plethysmographischen Test auch die Ergebnisse eines Histamin Quaddeltestes, sowie die Kapillarresistenz nach Parrot und die Beeinflussung der subjektiven Beschwerden. Die Ergebnisse der späteren Messungen in den Interventionsgruppen wurden mit den Ergebnissen zum Zeitpunkt null der Kontrollgruppe verglichen. Sollte sich das Volumen in Abhängigkeit von der Zeit auch ohne Intervention ändern, so hätten man dies bei diesem Studiendesign nicht beobachten können. Patienten die ausfielen wurden durch Patienten der gleichen Gruppe ersetzt [143, S. 73]. Es müssen also mehr Patienten

den Gruppen zugeteilt worden sein, als analysiert wurden. Die Publikation entspricht vom Design her einer Zusammenfassung mehrerer Fallserien. Die Therapie mit Calciumdobesilat kann auf Grund dieser Publikation nicht empfohlen werden [143 T III/Keine].

- In einer Beobachtungsreihe mit 100 Patienten sollte die Wirkung von Dexium® bei Patienten mit sekundärer und primärer Varicosis beurteilt werden [39]. Problematisch ist auch hier, dass die Einteilung der Ergebnisse auf einer fünfteiligen Notenskala von Note 1 (sehr gut) bis Note 5 (ungenügender Erfolg) anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar ist [39 T III/Keine]. Die Autoren betonen den besonderen Nutzen von Dexium® bei der Therapie der Thrombophlebitis. Allerdings erscheint bei diesem Krankheitsbild mit einer großen Spontanheilungstendenz ein Beobachtungszeitraum von acht Wochen inadäquat, da zu lang.
- Von Januar 1990 bis Juni 2000 wurden insgesamt 350 Patienten mit einer CVI Grad I oder II in eine openlabel Studie ohne Kontrollgruppe eingeschlossen [13]. Untersucht wurde die Wirkung von 3 x 500 mg Calciumdobesilat über eine Dauer von neun Wochen. Als Endpunkte wurden die Veränderung des Knöchel- und des Wadenumfanges, sowie die Symptomentwicklung beurteilt. Es finden sich keinerlei genaue Angaben über die Anzahl der Patienten, die für die Auswertung herangezogen wurden. Die Veränderungen werden in Prozent angegeben. In 18 % der Fälle wurde über Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Benommenheit etc. berichtet. Die Schlussfolgerungen der Autoren lassen sich auf Grund der fehlenden Daten nicht nachvollziehen. Eine Nebenwirkungsrate von 18 % erscheint sehr hoch. Die Behandlungsdosis von 1500 mg/die über neun Wochen liegt deutlich über der in Deutschland von den Herstellern empfohlenen Dosis von 1000 mg/die ab der dritten Behandlungswoche. Eine Empfehlung kann anhand dieser Studie nicht erfolgen [13 T III/Keine].

Externe Anwendung von Calciumdobesilat

- Bello et al. verglichen die Wirkung von drei verschiedenen Gelen (Calciumdobesilat allein, Heparin allein und eine Kombination der beiden Wirkstoffe) [26]. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelverblindete über vier Wochen dauernde Studie mit insgesamt 70 Patienten. Eingeschlossen wurden Patienten mit CVI Grad I bis III, postphlebitischem Syndrom, Ulcus cruris, „spontanen Hämatomen der Glutealregion“ und/oder Thrombophlebitis. Neben der lokalen Anwendung wurde bei zwölf Patienten eine Sklerosierung durchgeführt. Die Ergebnisse (Veränderung der Symptome, körperliche Untersuchung, Plethysmographie) werden nur gemeinsam in den Kategorien „*excellent*“, „*good*“ und „*nil*“ dargestellt. Detailangaben zu den Ergebnissen fehlen völlig. Die Ergebnisse „*good*“ und „*excellent*“ werden nochmals zusammengefasst. Der Schluss der Autoren, dass alle Therapien wirksam sind, die Kombination jedoch am besten wirkt, lässt sich auf Grund der vorliegenden Publikation nicht nachvollziehen. Besonders problematisch scheint neben der zusätzlichen Sklerosierungstherapie die Vielfältigkeit der eingeschlossenen Diagnosen und die zum Teil inadäquate Studiendauer. So ist davon auszugehen, dass Hämatome und Phlebitiden nach vier Wochen auch ohne Behandlung geheilt bzw. deutlich gebessert sind. Der Nutzen einer Therapie mit einem der drei Externa wird durch die vorliegende Publikation nicht belegt [26 T Ib/Keine].
- Im Jahr 2000 wurde von Ibanez et al. eine Studie zum Agranulozytoserisiko nach der Einnahme von Calciumdobesilat veröffentlicht [130]. Da es sich um eine sehr seltene Nebenwirkung handelt wurden zwei Analysemethoden verwandt: Die case-control Methode und die case-population Methode. Ziel der Kombination beider Methoden war es den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Agranulozytose und der Einnahme von Calciumdobesilat zu untersuchen. Grundsätzlich sind solche Untersuchungen schwierig, da der Zeitraum von Einnahme bis Auftreten einer Agranulozytose zwischen sieben Tagen und mehreren Jahren differiert. Andere Einflüsse sind somit denkbar [130 K IIIa/B]. Allerdings gibt es bei sehr seltenen Nebenwirkungen keine Analysealternativen.

- Zu den Nebenwirkungen von Calciumdobesilat gehören laut den Herstellern der in Deutschland erhältlichen Präparate Dexium® und Dobica® gastrointestinale Störungen, Gelenkbeschwerden, Fieber, Blutbildveränderungen und Agranulozytose [236].
- In Spanien wurde die Zulassung von Calciumdobesilat 250mg wegen des fehlenden Wirkungsnachweises und eines ungünstigen Nutzen-Risikoprofils widerrufen [224], [2].

Anhand der vorliegenden Studien wurde kein wissenschaftlicher Beweis für den Nutzen einer Behandlung der CVI mit Calciumdobesilat gefunden. Auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen ist von einer Therapie abzuraten.

3.2.3 Digitalis

Ausgehend von der Vorstellung, dass auch die Muskulatur der Venen Analogien zum Herzmuskel besitzt, wurde die Wirksamkeit von Digitalis bei CVI untersucht. Die lokale Anwendung von Digitalis soll zu einer Kontraktion der Gefäßmuskulatur führen und so einem „*chemischem Druckverband*“ [283, S. 2028] entsprechen. Es wurden zwei Publikationen identifiziert:

- Zur lokalen Digitalistherapie wurden insgesamt zwei Studien von Wasilewski gefunden [283], [284]. In der ersten Beobachtungsreihe mit 258 Patienten innerhalb von drei Jahren wurde die vasokonstriktive Wirkung von Digitoxin in diesem Fall Digimerck® Tropfen, beobachtet. Das Diagnosespektrum der Patienten reicht von der Venenklappeninsuffizienz der oberflächlichen Venen über Phlebitiden bis zu Ulzera cruris. Neben der lokalen Digitalistherapie wurden diverse andere Therapien wie: lokale Salbenbehandlung, elastische Verbände, regelmäßiges Gehen und nicht näher ausgeführte chirurgische Maßnahmen bei der Behandlung der Ulzera durchgeführt. Die beschriebenen Effekte, wie die Kontraktionen der Anastomosen, der oberflächlichen und der tiefen Venen sowie der Arteriolen, und eine Wirkung im Sinne eines „*chemischen Druckverbandes*“ lassen sich nicht eindeutig auf die lokale Anwendung von Digitoxin zurückführen. Eine statistische Auswertung wurde nicht

veröffentlicht. Die Schlussfolgerungen des Autors hinsichtlich des Nutzen von Digimerck Tropfen sind nicht nachzuvollziehen [283 T III/Keine].

- In der zweiten placebokontrollierten, doppelblinden Studie aus dem Jahre 1973 wurde die Wirkung von Ditaven Lotion® (0,3mg Digitoxin in 1ml Lotion) mit einer Placebolotion verglichen. Es wurde die Veränderung der Venenkontraktion mittels eines Rheogramms gemessen. In der Publikation finden sich keine detaillierten Angaben über die Ergebnisse der Untersuchung. Lediglich die Zahl der ausgewerteten Fälle (n=63), die aber nicht der Anzahl der durchgeführten Tests entspricht und die Aussage, dass sich der „*t-Test als statistisch signifikant erwies*“ lässt sich dem Text entnehmen. Die Schlussfolgerungen des Autors, dass die lokale Anwendung von Digitoxin zu einem „*stundenlang anhaltenden venenkonstriktorischem Effekt*“ führe, sind anhand dieser Veröffentlichung nicht nachzuvollziehen [284 T IIa/Keine].
- Ferner geht Wasilewski in der Veröffentlichung aus dem Jahr 1975 [284] davon aus, dass die lokale Anwendung von Digitalis nicht zu einer systemischen Wirkung führt. In der Beobachtungsreihe aus dem Jahr 1963 [283] berichtet er jedoch über die im Blut gemessenen Konzentration von Digitoxin: „*verglichen mit ebenso hohen i.v. Gaben lagen die Werte nach lokaler Applikation niedriger (4 Stunden nach 1 mg. Digitoxin i.v. sind etwa 0,05 γ pro ml Zitratblut feststellbar)*“ [283, S. 2029].

Die lokale Anwendung von Digitalis kann nach den hier vorliegenden Studien nicht empfohlen werden. Berücksichtigt man die potentiellen unerwünschten Wirkungen, so muss sogar von der Therapie abgeraten werden.

Die Zulassung für Ditaven® ist in Deutschland im Jahr 2003 erloschen. Auch Digimerck Tropfen® zur Behandlung der CVI sind nicht mehr im Handel [236].

3.2.4 Diosmin

Diosmin (3´ 5-Dihydroxy-4´ methoxy-4-oxo-4H-chromen-7-ylrutosid) gehört zur Gruppe der Bioflavinoide. Es soll zur Tonisierung der venösen Gefäße beitragen und

somit die Symptome der CVI verringern und ein Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern. In der Bundesrepublik ist zur Zeit nur Tovene® 300 im Handel mit der Dosierungsempfehlung von 2 x 300 mg/die bzw. bei Beginn der Therapie mit 3 x 300 mg/die Diosmin [236].

Im Folgenden wird die Auswertung von fünf Publikationen zur Anwendung von Diosmin dargestellt:

- In einer Publikation aus dem Jahr 2002 verglichen Belcaro et al. die Wirkung von Daflon® 500 (Diosmin 500 mg) und Venoruton® 1000 (0-(beta-hydroxyethyl)-rutoside 1000 mg) [25]. Eingeschlossen wurden in diese kontrollierte, randomisierte Studie 90 Patienten mit schwerer Varicosis (Venendruck > 60 mm, Schwellung der Knöchel und Lipo-dermatosklerose). Eine Verblindung erfolgte nicht. Die Patienten wurden nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase über acht Wochen mit zweimal täglich einer Kapsel Venoruton bzw. dreimal täglich einer Kapsel Daflon 500mg behandelt. Zusätzlich wurden die Patienten mit Kompressionskniestrümpfen in etwa der Klasse I entsprechend versorgt. Ausgewertet wurde die venöse Rückfüllungszeit, Schwellung der Knöchel und ein Symptomscore. Dieser Score wurde aus den folgenden fünf Komponenten zusammengesetzt: Ödeme, Schmerz, restless legs, Hautirritationen, Rötung und subjektives Schwellungsgefühl. Im Verlauf der Behandlung verminderte sich die venöse Rückfüllungszeit ebenso wie die Knöchelschwellung laut Darstellung in den Tabellen in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$). Im Text beschreiben die Autoren jedoch die Änderung in der Daflongruppe wie folgt: „*Only minor, non-significant changes were observed in the DF group*“ und widersprechen somit ihren eigenen Berechnungen. Nach acht Wochen sind die Veränderungen in der Venorutongruppe ausgeprägter ($p < 0,05$). Der Symptomscore verbesserte sich nur in der Venorutongruppe signifikant. Allerdings ist es möglich, dass sowohl die fehlende Verblindung, als auch die dreimalige Gabe (gegenüber einer zweimaligen Gabe von Daflon 500) zu diesem Effekt beigetragen haben. Auf Grund der starken Selektion (Run-in-Phase, nur Patienten mit schwerer CVI und Lipodermatosklerose), der unterschiedlichen Bewertung der Ergebnisse in Text und Tabellen, der fehlenden Verblindung und des

Fehlens einer Placebovergleichsgruppe kann eine Therapieempfehlung für die beiden hier geprüften Wirkstoffe nicht ausgesprochen werden [25 T Ib/Keine].

- Pérez und Meca verglichen die Wirkung von 900mg Diosmin und 600mg Hidrosmin [203]. Zwanzig Patienten zwischen 25 und 70 Jahren mit chronisch venöser Insuffizienz wurden in die doppelverblindete, nichtrandomisierte Studie eingeschlossen. Die Studiendauer betrug 90 Tage. Folgende Ergebnisse wurden ausgewertet: Körperliche Untersuchung, Phlebographie, EKG, Augenhintergrund, Blutbild, Blutkörperchengeschwindigkeit, Zustand der Haut, Hauttonus sowie folgende Symptome: Schweregefühl, lokale Empfindlichkeit, Krämpfe, Parästhesien, Schmerzen. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass nach 90 Tagen Hidrosmin Diosmin in allen ausgewählten Endpunkten signifikant überlegen sei ($p < 0,05$). Nicht ausgewertet wurden schlecht zu quantifizierende Parameter, bzw. solche die während der Studie zu selten erhoben wurden, wie Ödeme, Zustand der Haut und die Phlebographien. Neben der sehr geringen Patientenzahl, den diversen Endpunkten und der unvollständigen Auswertung ist vor allem das Fehlen einer Placebogruppe problematisch. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung der CVI ein Placeboeffekt von bis zu 60% eintritt (vgl. Abschnitt 3.2.9. Placebo). Aus diesem Grund kann anhand der vorliegenden Studie weder die Anwendung von Diosmin noch von Hidrosmin empfohlen werden [203] T IIa/Keine.
- In Spanien wurde die Zulassung von Diosmin 150 mg und 300 mg Kapseln auf Grund eines ungünstigen Nutzen-Risikoprofils widerrufen [224], [2]. Mögliche Nebenwirkungen sind: Gastrointestinale Nebenwirkungen, Kopfschmerzen, Juckreiz, Herzklopfen und allergische Reaktionen [236]. Lediglich Diosmin 500 mg ist für eine Behandlungsdauer von bis zu 3 Monaten bei CVI noch zugelassen. Berücksichtigt man, dass es sich bei der CVI um eine über Jahre verlaufende, meist progressive Erkrankung ohne Spontanheilungstendenzen handelt, erscheint die Anwendung über drei Monate wenig sinnvoll [224], [2].

Anhand der vorliegenden Publikationen kann die Behandlung der CVI mit Diosmin nicht empfohlen werden. Auf Grund des ungünstigen Nutzen/Risikoprofiles sollte vom Einsatz abgesehen werden.

3.2.5 Diuretika

Diuretika werden unter anderem in der Behandlung von Beinödemen unterschiedlicher Genese eingesetzt. Bei der Behandlung der CVI sollen Diuretika ebenfalls die Ödeme reduzieren, den Gewebsdruck vermindern, die ödematös bedingten Symptome wie Spannungsgefühle mindern und der Entwicklung von Ulzera vorbeugen.

Es wurden Studien zu zwei diuretischen Präparaten gefunden, dem Kombinationspräparat dehydro sanol tri® und dem Schleifendiuretikum Furosemid.

In einer 1974 von Sedlmaier veröffentlichten Fallserie wurden 73 Patienten mit einem Kombinationsdiuretikum (dehydro sanol tri® 10 mg Bemethizide, 20mg Triamteren, 50 mg Hesperidin Komplex und 2 mg Aneurinnitrat) über 12 bis 14 Tage behandelt [254]. Es wurden Patienten mit variköser Dermatose, Ulcus cruris oder „*sonstigen Diagnosen*“, bei denen es sich laut Autor vor allem um venöse Ödeme ohne Hautveränderungen handelt, in die Studie eingeschlossen. Beurteilt wurde der Gewichtsverlust und die Verringerung des Wadenumfanges. Angegeben wurden nur die Veränderungen, nicht die Ausgangswerte. Offensichtlich wurden auch Patienten mit einer Herzinsuffizienz („*Husten und Lungenstauung*“) in die Studie eingeschlossen, über ihren Anteil gibt es jedoch keine Angaben. Es ist möglich, dass der Therapieerfolg ausschließlich auf das Ausschwemmen der Ödeme bei Patienten mit Herzinsuffizienz zurückzuführen ist. Eine Wirkung bei Varikosis wird durch diese Studie nicht belegt. Auf Grund der vorliegenden Publikation kann ein Nutzen für die Anwendung von dehydro sanol tri® zur Behandlung einer Varicosis nicht abgeleitet werden [254 T III/Keine].

Bei einer Untersuchung mit 100 Patienten wurde die Wirkung dehydro sanol tri® auf den Waden- und Knöchelumfang, das Körpergewicht und den systolischen und diastolischen Blutdruck überprüft [300]. Außerdem wurden diverse „*Durchblutungs-*

messungen“ wie: Oszillographie, Rheographie und Ultraschall-Doppeldetektor durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Varicosis, Ulcus cruris, Thrombophlebitis und Elephantiasis. Auf Grund der Vielzahl der eingeschlossenen Diagnosen, der multiplen Testungen und der zusätzlichen Intervention (Operation der Varicosis Patienten während der Beobachtung) kann eine Therapieempfehlung für die Anwendung von dehydro sanol tri® nicht erfolgen [300 T III/Keine].

Eine Anwendungsbeobachtung von Weidmann zu dehydro sanol tri® weist ebenfalls gravierende Mängel auf. So wurden in dieser Anwendungsbeobachtung alle älteren Patienten zusätzlich mit Digitalis behandelt, und eine Kompressionsbehandlung durchgeführt [287]. Auf eine Umfangsmessung der Beine wurde verzichtet, weil diese laut den Autoren sowohl auf die Kompressionstherapie als auch die Diuretikatherapie zurückzuführen sein könnte. Warum dies für die Beurteilung der Ödemveränderung nicht auch gelten soll, wird nicht erklärt. Die Schlussfolgerung der Autoren hinsichtlich eines Nutzen von dehydrosanol tri ist nicht nachvollziehbar. Ein therapeutischer Nutzen wird durch diese Studie nicht belegt [287 T III/Keine].

Furosemid ist in ein in der Behandlung von Ödemen unterschiedlicher Genese erprobtes Diuretikum. In eine Fallserie wurden 29 Patienten mit Ulcus cruris, venösem Ekzem oder dekompensierter Herzinsuffizienz über eine Dauer von sechs Tagen bis vier Wochen mit Furosemid behandelt [134]. Bei allen Patienten trat eine Besserung der Hautveränderungen ein, allerdings wurden auch verschiedene andere Maßnahmen wie externe Kompression und lokale Wundbehandlung durchgeführt. Neben der vielfältigen Einschlusskriterien führen vor allem die parallelen Behandlungsansätze dazu, dass durch diese Publikation der Nutzen von Furosemid bei der Behandlung einer CVI nicht belegt werden kann [134 T III/Keine].

In einer Studie, die eigentlich die Wirksamkeit von Oxerutin und Kompressionsstrümpfen Klasse II vergleicht, wurden in der Run-in-Periode die Patienten für eine Woche mit 50 mg Triamteren und 25 mg Hydrochlorothiazid pro Tag behandelt. Diese kurzfristige Gabe von Diuretika diente lediglich dazu, die Ödeme auszuschwemmen um ein korrektes Anpassen von Kompressionsstrümpfen zu ermöglichen (siehe auch

Abschnitt 3.3. Kompression). Dies scheint ein praktikables Vorgehen zu sein, da bei diesen Studien aber eigentlich anderen therapeutische Verfahren überprüft werden, entspricht das beschriebene Vorgehen einer Expertenempfehlung [102 T IV/C] identisch [272 T IV/C].

Es wurden keine wissenschaftlichen Beweise gefunden, die den Nutzen einer dauerhaften Anwendung von Diuretika bei der Behandlung der CVI belegen. Angesichts der bekannten potentiellen Nebenwirkungen von Diuretika kann bei der CVI eine Dauertherapie mit Diuretika nicht empfohlen werden. Eine kurzfristige Anwendung zum Ausschwemmen vorhandener Ödeme vor dem Anpassen von Kompressionsstrümpfen erscheint bei Bedarf sinnvoll.

3.2.6 Flunarizin

Auch die Wirkung des Calciumantagonisten Flunarizin bei CVI wurde untersucht. Roeckarts und Vanden Bussche veröffentlichten 1980 eine Arbeit zu dem in Deutschland nur zur Behandlung des vestibulären Schwindels und zur Migräneprophylaxe zugelassenen Flunarizins [232]. Es handelt sich hierbei um eine Originalarbeit, in der die Ergebnisse von vier Studien dargestellt werden. Das Diagnosespektrum der einzelnen Studien ist sehr unterschiedlich und reicht von der Varicosis bis zum Ulcus cruris. Es finden sich keine Angaben über die Anzahl der ausgewerteten Patienten, nur zu der Anzahl der in die Studien eingeschlossenen. Außerdem fehlen Angaben über Nebenwirkungen und Studienabbrüche. Die Ergebnisse werden zum Teil nur für den Messzeitpunkt nach zwei Monaten dargestellt, die Studiendauer betrug jedoch bei zwei Studien drei Monate. Es wurden nur Veränderungen in den erhobenen Symptom scores gezeigt, Angaben zu den absoluten Werten fehlen. Einige Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf Subgruppen (z. B. alle Patienten mit einem Symptom score ≥ 2). Aus den vorliegenden Daten können die Schlussfolgerungen der Autoren, dass Flunarizin ein wirksames Therapeutikum bei der Behandlung der CVI Grad I bis IIIb ist, nicht nachvollzogen werden. Der Nutzen einer Therapie wird durch diese Publikation nicht belegt [232 T Ib/Keine].

3.2.7 Glyvenol

Glyvenol ist ein Glukofuranosid und soll antiphlogistische und antianaphylaktische Eigenschaften besitzen. Hierdurch sollen entzündliche Prozesse in den Gefäßwänden der Venen unterdrückt und ein Fortschreiten der Insuffizienz sowie Komplikationen vermieden werden.

In einer Studie von Burckhardt wurden 259 Patienten, die an einem nicht näher beschriebenen „*varikösen Symptomkomplex*“ litten, in einer doppelverblindeten Studie mit Glyvenol oder Placebo behandelt [43]. Das Ergebnis der Therapie wurde mittels Befragung der Patienten und eines Urteils des Arztes über den Gesamtzustand erhoben. Beide Verfahren sind auf Grund der Angaben in der Publikation nicht nachvollziehbar. Ferner wurden 77 Patienten nachträglich wegen unregelmäßiger Einnahme ausgeschlossen. Dies entspricht einem Anteil von 30%. Auf Grund dieser schwerwiegenden methodischen Mängel erfolgt keine Empfehlung [43 T Ib/Keine].

Bei einer 1967 veröffentlichten, nicht verblindeten Multicenterstudie, in der die Wirkung von Glyvenol mit einem nicht näher bezeichneten Rutinderivat verglichen wird, wurde der Therapieeffekt mittels verschiedener subjektiver und objektiver Parameter beurteilt [173]. Die Behandlungsergebnisse wurden in Gruppen eingeteilt. Verwandt wurden folgende Kategorien: „*von praktischem Wert*“, „*angedeuteter Effekt*“ oder „*kein Effekt*“ nach Ansicht des Arztes, sowie „*gute Wirkung*“, „*unverändert*“ oder „*schlechter*“ nach Meinung der Patienten. Wie die Einschätzung erfolgte, lässt sich anhand der Veröffentlichung in keiner Weise nachvollziehen. Zudem wurden 67 von 631 Patienten nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Die Schlussfolgerungen des Autors, dass sowohl Glyvenol als auch das Rutinderivat wirksam, Glyvenol jedoch überlegen sei, wird durch diese Publikation nicht belegt [173 T Ib/Keine].

Matanic untersuchte innerhalb von zwei Jahren 405 Patienten mit „*Prävaricosis*“, Varicosis, Thrombophlebitiden, Thrombosen und Ulzera cruris. Die Behandlung erfolgte dreimal täglich mit 400 mg Glyvenol über drei bis sechs Wochen [168]. Ein nicht näher beschriebener Anteil der Patienten unterzog sich zusätzlich einer

Verödungstherapie. Der Einfluss dieser Maßnahme auf das Ergebnis ist nicht kalkulierbar. Gemessen wurde unter anderem der Einfluss auf die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, die Gerinnung, die Thrombozytenzahl sowie den Albumin und Globulingehalt des Blutes. Bei all diesen Endpunkten handelt es sich um Surrogatmarker. Der Untersuchung liegt die Vorstellung zu Grunde, dass die Fließeigenschaften des Blutes einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf und die Ausprägung von Venenerkrankungen haben, wofür es keinen wissenschaftlichen Beweis gibt. Zusätzlich wurde der Therapieerfolg nach selbstdefinierten Erfolgskriterien beurteilt, d.h. der behandelnde Arzt schätzte wie ausgeprägt die Verbesserung war. Die Beurteilung einer Verschlechterung war auf der Skala nicht vorgesehen. Auf Grund der aufgeführten methodischen Mängel kann keine Empfehlung ausgesprochen werden [168 T III/ Keine].

Die Zulassung für den Inhaltsstoff Glyvenol ist 1992 in der Deutschland erloschen. In der Schweiz ist der Wirkstoff noch im Handel. Anhand der vorliegenden Studien gibt es keine Belege für einen therapeutischen Nutzen.

3.2.8 Oxerutin

O-(β -hydroxyethyl)-rutosid, im angloamerikanischen Sprachraum auch Oxerutin, ist ein Bioflavinoid, welches über eine ödemprotektive, antiexsudative und membran-stabilisierende Wirkung verfügen soll. In Deutschland und den meisten anderen europäischen Ländern wird es unter dem Namen Venoruton® vertrieben, in Amerika als Paroven®. Die aktuelle Dosierungsempfehlung liegt nach Herstellerangaben bei 300 bis 600 mg täglich [236].

Es wurden insgesamt 23 Publikationen zur Therapie mit Oxerutin ausgewertet:

- In einer doppelblinden, randomisierten Studie verglichen Rehn et al. die Wirkung von Oxerutin und Troxerutin Lösung [225]. Es wurden zwölf Frauen in der Menopause mit einem Alter unter 60 Jahre in diese Studie eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Beobachtungsphase. Die Stärke der CVI wurde am Beginn der Studie anhand der

Ausprägung der Ödeme eingeschätzt. Die Stärke der Ödeme wurde durch die Tiefe des Fingerabdrucks im Unterschenkel ermittelt. Diese Methode erscheint sehr unzuverlässig. Als Endpunkt wurde neben der Veränderung von drei Symptomen auch die Änderung des Beinvolumens erfasst. Das Beinvolumen wurde mittels Wasserverdrängung gemessen. Nur das Beinvolumen war in beiden Gruppen statistisch signifikant verändert. Die Wahrscheinlichkeit, bei vier primären Endpunkten ein zufällig statistisch signifikantes Ergebnis zu bekommen, liegt bei 19%. Problematisch ist außerdem die starke Selektion der Patienten (Menopause, jünger als 60 J.) und die sehr geringe Fallzahl. Wegen eines bekannt hohen Placeboeffektes ist die Aussagekraft einer Studie die zwei verschiedene Wirkstoffe ohne Placebokontrolle vergleicht begrenzt. Auf Grund dieser Mängel kann weder die Anwendung von Oxerutin noch von Troxerutin empfohlen werden [225 T Ib/Keine].

- Unkauf et al. untersuchten die Wirkung von Oxerutin in Kombination mit Kompressionsstrümpfen Klasse II im Vergleich zu Placebo, ebenfalls in Kombination mit Kompressionstrümpfen der Klasse II [102], [272]. Es wurden 133 Patientinnen mit einer CVI Grad II in diese doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie aufgenommen. Die Dosierung des Oxerutin betrug zweimal täglich 500 mg. Primärer Endpunkt war die *„Änderung der Fläche unter der Kurve des auf die jeweilige Ausgangslage adjustierten Beinvolumens über 12 Wochen Behandlung und 6 Wochen Nachbeobachtung (AUB 0-18), als Maß für den globalen Effekt der Therapie (Dimension: Ödemreduktion x Studientage)“*. Weitere Endpunkte waren die Ödemreduktion am Unterschenkel und die Änderung der individuellen Symptomatik. Von den 133 Patientinnen wurden 13 wegen Verstößen gegen das Protokoll ausgeschlossen. 120 Patientinnen waren für die Intention to treat Analyse vorgesehen. Wegen Noncompliance, Einnahme von verbotener Komedikation und vorzeitigem Studienabbruch wurden nur die Daten von 109 Patientinnen ausgewertet. Es finden sich keinerlei Angaben, in welchem Umfang die ausgeschlossenen Patientinnen zu den beiden untersuchten Gruppen gehörten. Auf Grund des nachträglichen Ausschlusses von 18% der Patientinnen bei der Therapieanalyse sind die Schlussfolgerungen der Autoren möglicherweise nicht auf

die Intervention, sondern auf die Auswahl der analysierten Patienten zurückzuführen. Die bessere Wirksamkeit von Oxerutin wird durch die publizierten Daten nicht belegt. Es ist möglich, dass der vorhandene Therapieeffekt ausschließlich auf das Tragen der Kompressionsstrümpfe zurückzuführen ist. Die Studie wurde auch in der Zeitschrift „Phlebologie“ durch K. Großmann publiziert [102]. Die Angaben in beiden Publikationen entsprechen einander. Eine Empfehlung kann nicht erfolgen [102 T Ib/ Keine] identisch mit [272 T Ib/Keine].

- In einer multizentrischen, doppelblinden Studie wurden Patienten mit 250 mg Paroven viermal täglich oder Placebo behandelt [214]. Die Studiendauer betrug acht Wochen. Patienten, die schon Kompressionsstrümpfe trugen, wurden angehalten, diese im gleichen Umfang wie vorher weiter zu tragen. Die Daten von 90 Patienten wurden ausgewertet. Ursprünglich waren 112 Patienten in die Studie eingeschlossen worden (drop out 20%). Die Patienten sollten die Veränderung der folgenden drei Symptome beurteilen: Schweregefühl der Beine, unruhige Beine in der Nacht, nächtliche Wadenkrämpfe. Die Beurteilung erfolgte mittels eines Fragebogens bei dem für die Symptome Schweregefühl und Wadenkrämpfe vier Auswahlmöglichkeiten, für das Symptom unruhige Beine nur drei Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung standen. Außerdem wurde ein „globaler Eindruck“ der Patienten und der Ärzte ermittelt. In der Auswertung findet sich der Hinweis, dass „*In the Paroven group, 32 patients were better or much better*“ [214, S. 840]. Bezogen auf das Schweregefühl in den Beine in der Abbildung 1 [214, S. 840] wird der Anteil der Patienten bei denen sich dieses Symptom verbessert hat mit 51% angegeben. Legt man die Anzahl der Patienten (n = 32, entspricht 51%) zugrunde kommt man auf eine Grundgesamtheit von 63 und nicht von 49 Patienten wie angegeben. Neben der beschriebenen Ungereimtheiten und des hohen drop outs ist vor allem das zusätzliche Tragen von Kompressionsstrümpfen in nicht bekanntem Umfang für die Beurteilung der Veränderungen problematisch. Ein therapeutischer Nutzen von Paroven® wird durch diese Studie nicht belegt [214 T Ib/Keine].

- Balmer und Limoni überprüften die Wirkung von Venoruton® dreimal täglich 300 mg an 20 Patienten [18]. Weitere 20 Patienten wurden in dieser vierwöchigen doppelblinden, randomisierten Studie mit Placebo behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit CVI und Symptomen der Insuffizienz, ausgeschlossen wurden Patienten mit primärer Varicosis ohne Symptome der Insuffizienz. Vor Studienbeginn wurden die Patienten *„in Bezug auf ihre Symptome als auch ihre Fähigkeit bei der Prüfung voll mitzuwirken, sorgfältig ausgewählt“* [18, 76]. Eine begonnene Kompressionstherapie sollte von den Patienten fortgeführt werden (6 Patienten in der Verum-, 7 Patienten in der Placebogruppe). Insgesamt wurden sechs Symptome auf einer fünfteiligen Skala eingeschätzt. Außerdem wurde der minimale Knöchel- und der maximale Wadenumfang beider Beine gemessen. Es erfolgte zudem eine Auswertung der Beinumfangfänge getrennt nach *„ödematösen“* und *„gesunden“* Beinen. Ferner wurden die Prüfer gebeten eine Einschätzung vorzunehmen, ob die Patienten mit Verum oder Placebo behandelt wurden. Insgesamt wurden in der Verumgruppe 20 Beine (50%) in die Analyse einbezogen, in der Placebogruppe nur 16 (40%). Aus der Publikation lässt sich nicht entnehmen, wie viele Patienten von den Symptomen betroffen waren, es finden sich nämlich jeweils nur die Anzahl der Beine. Bei der getrennten Auswertung der *„ödematösen Beine“* handelt es sich um eine nicht zulässige Subgruppenanalyse, es findet sich genau in dieser Untergruppe *„ein gesicherter Placeboeffekt“* [18, S. 80]. Auf Grund der extremen Selektion vor Beginn der Studie, der sich deutlich unterscheidenden Gruppen, der nicht genau definierten begleitenden Kompressionstherapie und fehlender Angaben zur Anzahl der betroffenen Patienten, kann eine Therapieempfehlung für Venoruton® aus dieser Studie nicht abgeleitet werden [18 T Ib/Keine].
- In einer in 147 allgemeinmedizinischen Praxen in Großbritannien durchgeführten Untersuchung wurden die Daten von 481 Patienten der Verumgruppe und 115 Patienten der Placebogruppe analysiert [215]. Die Patienten wurden mit viermal täglich einer Kapsel Paroven® oder analog einer Kapsel Placebo behandelt. Nachträglich ausgeschlossen wurden 64 Patienten (10%). Die Studiendauer betrug 28 Tage. Es finden sich in der Auswertung nur prozentuale Angaben zur

Verbesserung der Symptome (Schwere, geschwollene Beine, Schmerzen, nächtliche Krämpfe, unruhige Beine, Taubheitsgefühle). Es finden sich keine Angaben über die Ausprägung der Symptome vor Studienbeginn. Es ist auch nicht ersichtlich, ob sich die Stärke und Frequenz der Symptome in den beiden Gruppen am Anfang unterschieden. Auf Grund dieser fehlenden Information kann die Therapie mit Paroven® nicht beurteilt werden [215 T Ib/Keine].

- In einer schwedischen Studie wurde die Wirkung von 1000 mg 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid i.v., gefolgt von dreimal täglich 500 mg oral mit der Wirkung von Placebo verglichen [30]. Eingeschlossen wurden in die vier Wochen dauernde prospektive, randomisierte, doppelverblindete Studie 160 Patienten mit oberflächlicher Varicosis, Stammvarikosis, Rezidiven nach Operation und tiefer Beinveneninsuffizienz. Folgende Endpunkte wurden untersucht: Wadenumfang, CFR (capillary filtration rate), RVV (reserve venous volume), VE (venous emptying), subjektive Symptome und Nebenwirkungen. Es werden die Ergebnisse diverser Subgruppen getrennt nach Alter, Geschlecht, Patienten mit oder ohne Ödemen, Behandlung im Sommer oder Winter dargestellt. Die Gesamtergebnisse werden nicht dargestellt. Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid einen kleinen aber signifikanten Nutzen bei der Verminderung von Ödemen hat, kann nicht nachvollzogen werden. Ein therapeutischer Nutzen wird nicht belegt [30 T Ib/Keine].
- Nocker et al. publizierten 1989 eine dreimonatige Dosis-Wirkungsstudie zu 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid Trinklösung [195]. Eingeschlossen wurden insgesamt 30 Patientinnen mit einer CVI II, die unter 60 Jahre alt und in der Menopause waren. Die Patientinnen wurden in fünf Gruppen eingeteilt: Placebo, 600 mg, 900 mg, 1200 mg und 1500 mg 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid Trinklösung täglich. Die Gruppen wurden untereinander verglichen, das Signifikanzniveau entsprechend den multiplen Testungen angepasst. Dosierungen von 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid zwischen 600mg und 1200mg waren dem Placebo hinsichtlich der Endpunkte Ödemreduktion und subjektiver Symptomatik (Schweregefühl, Spannungsgefühl, Kribbeln) überlegen, dies galt nicht für eine Dosierung von 1500 mg. Die Veränderung des Beinvolumens

fiel nach der Gabe von 1500 mg geringer aus als bei allen anderen Dosierungen. Die Symptomentwicklung verlief bei allen Dosierungen ähnlich. Dieselbe Studie wurde außerdem im Jahr 1990 in der Zeitschrift *Phlebology* publiziert [196]. Dort findet sich die Angabe, dass als *Placebo* „*simply distilled water*“ eingesetzt wurde [196, S. 24]. Eine Nachfrage bei dem deutschen Hersteller von Venoruton, der Firma Novartis ergab, dass die Placebolösung im Aussehen und Geschmack der Verumlösung angepasst worden sei, 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid sei nicht geschmacksneutral. Diese Information würde aus dem Studienprotokoll stammen. Die Firma Novartis ist laut eigener Auskunft im Besitz der Studienprotokolle, habe die Studie jedoch nicht unterstützt. Es bestehen erhebliche Zweifel an der Effektivität der Verblindung. In den einzelnen Gruppen wurden nur jeweils sechs Patienten eingeschlossen. Zur Art der Randomisierung finden sich keine Angaben. Eine Therapieempfehlung kann aus dieser Publikationen nicht abgeleitet werden [195 T Ib/Keine] identisch [196 T Ib/Keine].

- In einer open-label, randomisierten Multicenterstudie wurde die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid mit der von CYCLO 3® FORT verglichen [27]. CYCLO 3® FORT enthält Ruscus aculaetus 150 mg (Mäusedorn), Hesperidin 150 mg und Ascorbinsäure 100 mg. Das in Deutschland erhältliche Phlebodril®, welches dem CYCLO 3® FORT entsprechen soll, enthält keine Ascorbinsäure [236]. Die Patienten wurden über 90 Tage mit einem der beiden Präparate behandelt. Es findet sich kein Hinweis auf eine Verblindung. Erhoben wurde neben der Umfangsänderung des stärker betroffenen Beines (Messung durch den Arzt) die Veränderung der Symptomatik (beurteilt durch den Patienten). Eine Korrektur des Signifikanzniveaus fand nicht statt. Bei der Erhebung von subjektiven Veränderungen der Symptome ist eine Verblindung essentiell. Es finden sich keine Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Patienten. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Knöchelumfanges am Anfang signifikant. Die Wirksamkeit von CYCLO 3® FORT und 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid wird durch die vorliegende Studie nicht belegt. Ein Nutzen wird nicht belegt [27 T Ib/Keine]. Trotz der angeblichen Wirksamkeit beider Präparate lehnten 36% der Patienten, die mit 0-

(β -hydroxyethyl)-rutosid behandelt wurden, eine weitere Behandlung mit dem Präparat ab.

- Bei einer 1967 veröffentlichten, nicht verblindeten Multicenterstudie, in der die Wirkung von einem nicht näher bezeichneten Rutinderivat mit Glyvenol verglichen wird, wurde der Therapieeffekt mittels verschiedener subjektiver und objektiver Parameter beurteilt [173]. Die Behandlungsergebnisse wurden in folgende Gruppen eingeteilt: „*von praktischen Wert*“, „*angedeuteter*“ oder „*kein Effekt*“ nach Ansicht des Arztes, sowie „*gute Wirkung*“, „*unverändert*“ oder „*schlechter*“ nach Meinung der Patienten. Wie die Einschätzung erfolgte, lässt sich anhand der Veröffentlichung in keiner Weise nachvollziehen. Siebenundsechzig von 631 Patienten wurden nachträglich aus der Analyse ausgeschlossen. Die Schlussfolgerungen des Autors, dass sowohl Glyvenol als auch das Rutinderivat wirksam, Glyvenol jedoch überlegen sei, wird durch diese Publikation nicht belegt [173 T Ib/Keine].
- Van Cauwenberge untersuchte in einer doppelblinden Studie die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid [274]. In der Veröffentlichung wurden zwei Studien zusammengefasst: In der ersten Studie wurden 44 Patienten über sechs Wochen mit dreimal täglich 300 mg des Rutosides behandelt. In der zweiten Studie wurden 60 Patienten in einem Crossover-Design jeweils vier Wochen mit Rutosid 900 mg bzw. Placebo behandelt. Die Anzahl der nicht ausgewerteten Patienten betrug in der ersten Studie 16% in der Placebo- und 7% in der Verumgruppe. In der zweiten Studie wurden die Daten von 12% der Patienten nicht analysiert. Bei den ausgewerteten Patienten wurde die Veränderung der Ödeme und der Symptome beurteilt. Wie die Beurteilung geschah, lässt sich anhand der Publikation nicht nachvollziehen. Es finden sich außerdem keine Angaben, ob sich die Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen der ersten Studie am Anfang unterschieden. Patienten, die am Anfang nicht unter Ödemen litten, wurden in die Kategorie „*Keine Veränderung*“ eingeteilt. Die Anzahl der Patienten ohne Ödeme ist nicht dargestellt. Die Veränderung der Symptome und der Ödeme wurde nur in Prozent und nicht in absoluten Zahlen dargestellt. Es ist denkbar, dass sich die Verbesserung in der Therapiegruppe darauf zurückführen lässt, dass dort mehr Patienten unter

Ödemen litten, also eine Verbesserung überhaupt möglich war. Auf Grund der vorliegenden Studie lässt sich eine Therapieempfehlung für 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid nicht ableiten [274 T Ib/Keine].

- In einer in Siena durchgeführten Studie wurde die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid 500 mg, als Venoruton®itens im Handel untersucht [83]. Eingeschlossen in diese doppelverblindete, randomisierte Studie wurden Patienten mit einer CVI mit Veränderungen der Haut wie Hyperpigmentation, Ekzeme, Ulcus, Dermatitis, aber ohne Anzeichen einer vorhandenen oder durchgemachten Phlebitis. Je zehn Patienten wurden über 30 Tage mit zweimal 500 mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid, oder entsprechendem Placebo behandelt. Die Messung der Volumenveränderung erfolgte zum Zeitpunkt null und 30 Tage mittels Straingauge Plethysmographie. Es wurden jeweils mindestens drei Messungen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Die genaue Anzahl der Messungen wurde nicht publiziert. Anhand einer von Barnes entwickelten Formel wurde das „*maximum venous incremental volume (MVIV)*“ ermittelt. Eine Auswertung des venösen Ausstromes fehlt. Es finden sich keine Angaben zur Veränderung des Beinvolumens ohne Provokation. Die alleinige signifikante Veränderung des MVIV beweist nicht den therapeutischen Nutzen einer Behandlung mit 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid [83 T Ib/Keine].
- Auch Incadela et al. untersuchten die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid (Paroven®, Venoruton®) in einer placebokontrollierten, randomisierten, prospektiven Studie [133]. In die acht Wochen dauernde Studie wurden 60 Patienten mit CVI, Knöchelödemen und Lipodermatosklerose eingeschlossen. Die Dosierung betrug zwei Gramm pro Tag. Am Anfang und am Ende der Behandlungsphase wurden der venöse Reflux, die kapilläre Filtration, die Hautdurchblutung sowie als kompositer Endpunkt ein Score aus verschiedenen Symptomen wie: Ödeme, Schmerz, restless legs, Schwellungsgefühl und Hautveränderungen erhoben. Neben der medikamentösen Therapie wurden allen Patienten Kompressionskniestrümpfe mit einem maximalen Knöcheldruck von 20 mmHg verordnet. Nach acht Wochen hatten sich die venösen Funktionsparameter in beiden Gruppen statistisch

signifikant verbessert, der Symptomscore jedoch nicht. Es ist möglich, dass die Verbesserung auf die Kompressionstherapie zurückzuführen ist. Beim Vergleich der beiden Gruppen miteinander ist das Verum dem Placebo in der statistischen Analyse überlegen. Es ist allerdings unklar ob diese Differenz von klinischer Bedeutung ist, eine Besserung der Funktionsparameter trat auch bei der Placebobehandlung auf. Es finden sich keine Hinweise auf eine Verblindung. Es fehlen Angaben über die Verteilung der Symptome in den beiden Gruppen, nur der Mittelwert wird abgebildet. Ob sich die Gruppen hinsichtlich der Symptomatik unterscheiden, lässt sich nicht beurteilen. Auf Grund der vorliegenden Informationen kann die Anwendung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid nicht empfohlen werden [133 T Ib/Keine].

- Von den gleichen Autoren wurde in einer weiteren Studie die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid in einer Dosisfindungsstudie untersucht [53]. Im Abstract werden die Größen der Gruppen mit jeweils 30 Patienten in der Placebogruppe, 30 Patienten in der Gruppe die 500mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid, und ebenfalls 30 Patienten in der Gruppe die mit 1500mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid behandelt wurde angegeben. Ausgewertet wurden jedoch nur 15, 16 bzw. 15 Patienten. Eine Kontrollgruppe bestand aus zehn gesunden Personen von denen alle Daten ausgewertet wurden. Die durchgeführten statistischen Analysen sind auf Grund des hohen Ausschlusses an Patienten nicht aussagekräftig. Der Nutzen wird durch diese Studie nicht belegt [53 T Ib/Keine].
- Rose publizierte 1970 eine Studie zur Wirksamkeit von 1200 mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid [234]. In einem doppelblinden Crossover-Design wurden die Patienten jeweils zwei Monate mit dem Verum, gefolgt von einer zweimonatigen Pause und einer weiteren zweimonatigen Behandlung mit Placebo oder in umgekehrter Reihenfolge, behandelt. Von ursprünglich 33 Patienten beendeten nur 25 die Studie (75%). Es findet sich keine ausreichende Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien und der Alters- oder Geschlechterverteilung. Außerdem fehlen Angaben dazu, wie die Veränderung der Symptome erhoben wurde. Bei einer Graphik, die den Vorteil des Verums belegen soll fehlt der Maßstab. Auf Grund der

äußerst lückenhaften Darstellung kann die Therapie mit 1200mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid nicht empfohlen werden [234 T Ib/Keine].

- Die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid auf die CVI wurde auch von Neumann und van den Broeck untersucht [187]. Gemessen wurde der Sauerstoffpartialdruck mittels transcutaner Sauerstoffmessung und Lichtreflexrheographie. Die 50 Patienten mit einer CVI II bis III trugen seit mindestens sechs Monaten Kompressionstrümpfe und führten die Behandlung auch während der Studie fort. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert. Das Design entsprach einer placebokontrollierten, doppelverblindeten Studie. Patienten der Verumgruppe wurden mit zweimal 500 mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid täglich über vier Wochen, die Patienten der Placebogruppe analog behandelt. Am Ende der Studie war das Verum dem Placebo in beiden Endpunkten statistisch signifikant überlegen. Bei der Messung des Sauerstoffpartialdruckes handelt es sich allerdings um einen Surrogatmarker, dessen tatsächliche Bedeutung für die CVI nicht eindeutig ist. Die Autoren selbst listen achtzehn verschiedene mögliche Ursachen für einen verminderten Sauerstoffpartialdruck auf (u.a. Respiratorische Erkrankungen, erhöhter oder verminderter Gewebsstoffwechsel). Auf Grund der unklaren Bedeutung der Endpunkte kann keine Therapieempfehlung für eine Hochdosisbehandlung mit 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid erfolgen [187 T Ib/Keine].
- In einer Studie mit 137 postmenopausalen Patientinnen (max. Alter 70 J.) mit CVI erfolgte die Behandlung mit 600 mg Rosskastanienextrakt oder 500 bzw. 1000 mg Rutosiden [226]. Untersucht wurde die Veränderung des Beinvolumens mittels Wasserverdrängungs-plethysmographie sowie die Veränderung verschiedener Symptome. Nach 12 Wochen fand sich keine Überlegenheit für eine der drei Behandlungsstrategien. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachvollziehbar. Problematisch ist in diesem Fall das Fehlen einer Placebokontrollgruppe bei bekannt hohem Placeboeffekt. Auf eine Wirksamkeit aller drei Therapien kann nicht rückgeschlossen werden [226 T Ib/A].

- In einer prospektiven, randomisierten, crossover Studie wurde die Wirkung einer vierwöchigen Therapie von Paroven® allein, Placebo, Kompressionsstrumpfhosen (entsprechend Klasse II) in Kombination mit Paroven® oder mit Placebo untersucht [8]. Nur 32 der insgesamt 72 Patienten kamen jeweils innerhalb von 50 Tagen zur Nachuntersuchung (44%). Warum dieses Intervall bei einer Therapiedauer von 28 Tagen gewählt wurde wird nicht erklärt. Zudem haben 34 Patienten weder Placebo noch Paroven® länger als 22 Tage eingenommen. Die Veränderung der Symptome wurde auf einer linearen, analogen Skala ermittelt. Die Autoren konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vier Behandlungsansätzen ermitteln. Auf Grund der unklaren Therapiedauer und fehlender Darstellung der Ergebnisse der Placebogruppe kann keine der Behandlungen empfohlen werden [8 T Ib/Keine].
- Prerosvsky et al. untersuchten die Wirkung einer Einmalgabe von 900 mg 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid im Vergleich zur Gabe von Placebo an zwölf Patienten [211]. Bei den nach zwei Stunden durchgeführten Venenfunktions-tests fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Außerdem wurden 50 Patienten in eine randomisierte, doppelblinde, crossover Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden jeweils zwei Monate mit dem Verum (4 x 300 mg) und zwei Monate mit dem Placebo behandelt. Es wurde die Veränderung von fünf Symptomen, drei körperlichen Untersuchungsbefunden (Ödeme, Cellulitis, Druckempfindlichkeit) und der Beinvolumen erfasst. Daneben wurden auch die elektrische Leitfähigkeit und die kapilläre Fragilität gemessen. Statistisch signifikante Ergebnisse fanden sich nur bei der Analyse von Subgruppen (Patienten mit Ödemen). Von den Symptomen besserten sich alle (fünf von fünf) unter der Behandlung mit dem Verum und vier von fünf während der Placebothherapie. Die Anzahl der analysierten Beine unterschied sich in beiden Gruppen. Dies kann entweder am crossover Design (ein Teil der Patienten war in den ersten zwei Monaten erfolgreich behandelt worden) oder an dem Ausschluss von Patienten liegen. Es finden sich keine Angaben zur Anzahl der analysierten Patienten, nur zur Zahl der analysierten Beine. Das Fehlen einer „Auswaschphase“ ist insofern problematisch, da es zu überlappenden Therapieeffekten kommen kann. Des

Weiteren finden sich keine Angaben wie die Veränderung der Symptome erhoben wurde. Die präsentierten Ergebnisse lassen sich anhand der Publikation nicht nachvollziehen. Der Nutzen einer Therapie mit 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid wird durch diese Publikation nicht belegt [211 T Ib/Keine].

- In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer prä- und postoperativen Kombination von Kompressionstherapie und 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid im Vergleich mit Kompression/Placebo untersucht [150]. Je zehn Patienten wurden zwei Wochen vor der Operation mit Kompressionstrümpfen der Klasse II und zwei Gramm 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid oder mit Kompression und Placebo behandelt. Nach der Operation wurde die Therapie für sechs Wochen fortgeführt. Die Veränderung der Symptome wurde mittels eines Scores erhoben, die Beinvolumenmessung erfolgte elektro-optisch. Die Ergebnisse wurden für die Tage 0, 1, 10, Woche 3 und 6 sowie nach 3 Monaten erhoben. Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Veränderung des Unterschenkelvolumens, der Symptome und der Arbeitsfähigkeit zwischen den beiden Gruppen. Um ein signifikantes Ergebnis, welches die Überlegenheit des Verums demonstriert zu erhalten werteten die Autoren zusätzlich die prozentuale Veränderung des distalen Unterschenkelvolumens aus. Auf Grund der vorliegenden Studie wird der Nutzen einer prä- und postoperative Therapie mit 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid nicht belegt [150 T Ib/Keine].
- Petruzzellis und Velon verglichen die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid mit der von Mesoglycan [204]. Die Studie wurde weder randomisiert, noch verblindet. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer CVI entsprechend Grad I bis IV. Es wurde unter anderem die Symptomentwicklung, der transcutane O₂ Druck und der venöse Blutfluss gemessen. Bei dem Vergleich beider Wirkstoffe finden sich hinsichtlich der Wirkung keine Unterschiede. Wegen der fehlenden Verblindung, der fehlenden Randomisierung und der fehlenden Placebokontrolle kann eine Therapieempfehlung für 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid oder Mesoglycan nicht erfolgen [204 T IIb/Keine].

- Sørensen und Hansen untersuchten die Wirkung von 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid in einer Fallserie mit 64 Patienten mit verschiedenen Diagnosen (CVI, posttraumatische Ödeme, pAVK, Wadenkrämpfe unklarer Genese, Raynoulds Syndrom) [258]. Alle Patienten, so auch die mit CVI erhielten 400mg 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid dreimal täglich für vier Wochen. Die Autoren beobachteten eine Verringerung des Beinumfangs zwischen einem und vier Zentimetern in der ersten Woche, in den folgenden drei Wochen konnte keine weitere Reduktion beobachtet werden. Es erfolgte keine statistische Auswertung, da das Design der Studie und das vorhandene Material dies nicht zulassen (keine Festlegung der Endpunkte, geringe Fallzahl, deskriptive Erhebung der Veränderungen). Die weitere Schlussfolgerung der Autoren, dass die antiödematöse Wirkung des 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid bewiesen wurde kann nicht nachvollzogen werden. Die Therapie mit 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid kann anhand der vorliegenden Fallserie nicht empfohlen werden [258 T III/Keine].

Anhand der vorliegenden Studien konnte kein Beleg für den therapeutischen Nutzen einer Therapie mit 0-(β -hydroxyethyl)-rutosid gefunden werden. Die Anwendung kann nicht empfohlen werden.

3.2.9 Placebo

Saradeth et al. veröffentlichten 1994 eine Studie in der die Wirkung eines oralen mit einem topisch angewandten Placebo verglichen wurde [244]. Einundsechzig Patienten wurden in diese randomisierte, kontrollierte, einfachverblindete Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war eine primäre Varicosis. Die beiden Gruppen unterschieden sich in folgenden Punkten: Die Patienten der Gruppe A (orale Gabe) waren schwerer und hatten häufiger entbunden, die der Gruppe B (topische Anwendung) waren älter und häufiger weiblichen Geschlechts. Je nach Symptom konnte eine Verbesserung in 30 bis 70% der Fälle erreicht werden. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarten gefunden werden. Bei der Messung der Beinvolumina reduzierte sich die venöse Rückfüllungszeit in der Gruppe B (topische Anwendung) signifikant ($p < 0.001$). Dieser Effekt könnte jedoch auch dadurch begünstigt worden sein, dass es notwendig ist Salben einzumassieren und auch so ein entstauer Effekt

hervorgerufen worden sein kann. Die Behandlung mit Placebo scheint zu einer Linderung der Symptomatik bei primärer Varicosis zu führen [244 T Ib/A].

Die gleichen Autoren veröffentlichten 1995 eine Metaanalyse zum Placeboeffekt bei chronisch venöser Insuffizienz [245]. Sie führten hierzu eine Literatursuche in Medline für den Zeitraum von Januar 1987 bis Mai 1994 durch. Eingeschlossen wurden Studien, die sich mit der venösen Insuffizienz der Beine beschäftigten und bei denen die Begriffe „clinical trial“, „controlled“ oder „randomized“ genannt wurden. Insgesamt wurden aus 156 Studien sieben ausgewählt. Bei diesen Studien handelt es sich um Originalarbeiten in englischer oder deutscher Sprache, die sich auf die Untersuchung einer pathophysiologischen Entität, nämlich der chronisch venösen Insuffizienz beschränkten. Die Studien waren placebokontrolliert. Studien die einen Soforteffekt untersuchten wurden ausgeschlossen (Einmalgabe). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei den analysierten Studien zur medikamentösen Therapie der Placeboeffekt bei klinischen Messparametern eine relativ geringe Rolle spielt, bei der Beurteilung der Symptome jedoch einen dem einer spezifischen Therapie vergleichbar Effekt erzielen. Ferner stellen die Autoren fest, dass *„das Niveau der im Rahmen dieser Metaanalyse gesichteten wie der meisten inkludierten Publikationen (aufgrund derer sicherlich nur mit starken Einschränkungen auf die Qualität der experimentellen Arbeiten geschlossen werden sollte) enttäuschend war“* [245, S. 142], [245 T Ia/A]. Alle in der Metaanalyse berücksichtigten Originalarbeiten wurden in dieser Arbeit in den jeweiligen Abschnitten berücksichtigt.

Es wird deutlich, dass der Placeboeffekt ausgeprägt ist und nicht nur die subjektiven Parameter wie Symptome sondern auch objektive Parameter beeinflusst werden. Es besteht also die Notwendigkeit bei der Beurteilung von Therapien eine Placebokontrolle durchzuführen um eine reale Wirkungsweise identifizieren zu können. Die Anwendung eines Placebos scheint wirksam zu sein. Auf Grund von ethischen Bedenken kann die Placebothherapie jedoch nicht empfohlen werden.

3.2.10 Roskastanienextrakt

Das Roskastanienextrakt besteht aus 30 Substanzen. Die aktive Komponente ist das Aescin. In den in der Bundesrepublik erhältlichen Roskastanienpräparaten wird als

Inhaltsstoff entweder Aescin oder Rosskastanienextrakt angegeben. Rosskastanienextrakt soll einen hemmenden Einfluss auf die Aktivität verschiedener Enzyme (Elastase und Hyaluronidase) und die Leukozytenaggregation haben. Die beschriebenen Effekte sollen eine entscheidende Rolle im pathophysiologischen Mechanismus der Entstehung der CVI spielen.

Die Cochrane peripheral diseases group hat 2002 eine systematische Übersichtsarbeit zu „*Horsechestnut seed extract for chronic venous insufficiency*“ veröffentlicht [209]. Es wurde in verschiedenen Datenbanken (Medline, Embase, Amed und Phytobase) eine Suche ohne Sprachbegrenzung durchgeführt. Außerdem wurden Experten und Firmen angeschrieben und nach unveröffentlichten Studien gefragt. Eingeschlossen in die Analyse wurden randomisierte, kontrollierte, doppelverblindete Studien. Mittels eines standardisierten Auswertungssystems wurden die Studien, die Auswahl und Auswertung der Daten sowie die methodische Qualität beurteilt. In der systematischen Übersicht wurden letztendlich 14 Publikationen (davon eine unveröffentlichte), die den vorher festgelegten Kriterien zur Therapie, Studiendesign und untersuchte Erkrankung entsprachen, berücksichtigt. Neun dieser Studien waren placebokontrolliert, in vier Studien wurde die Kontrollgruppe mit O-(β)-Hydroxyethyl rutosid behandelt und in einer Studie mit Kompression. Die eingeschlossenen Studien wurden bis auf die unveröffentlichte Arbeit von Cloarec: „*Study on the effect of a new vasoprotective Venostasin administered over a period of 2 months in chronic venous insufficiency of the lower limb*“ aus dem Jahr 1992 in dieser Arbeit analysiert. Die Schlussfolgerungen der Autorengruppe sind, dass die Anwendung von Rosskastanienextrakt eine wirksame und sichere Behandlungsoption in der Kurzzeitbehandlung zu sein scheint. Es existieren aber nach Angaben der Autoren des Cochrane Reviews diverse Widersprüche: Rigorosere und größere randomisierte Studien werden gefordert, um die Wirksamkeit dieser therapeutischen Option zu untermauern. Für die weitere Forschung wird außerdem gefordert, dass die Studiendauer länger sein sollte um einen tatsächlichen therapeutischen Effekt beurteilen zu können. In den Publikationen sollte die Methodik detailliert beschrieben werden [209, S. 9], [209 T Ia]. Die in dem Cochrane Review eingeschlossenen Studien werden im Folgenden (1- 14) einzeln analysiert.

1. In einer brasilianischen Publikation wurde die Wirkung von Venostasin ret® (Roskastanienextrakt) bei Patienten mit verschiedenen venösen Erkrankungen untersucht [177]. In die zwanzig Tage dauernde randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie wurden 54 Patienten eingeschlossen. Drei Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen. Insgesamt wurden elf Endpunkte untersucht, von denen sechs statistisch signifikant waren. Auf Grund der veröffentlichten Daten lassen sich diese p-Werte nicht alle nachvollziehen. Die Veränderung der Symptome und der „Zeichen“ der CVI wurden zu einem Score zusammengefasst und dargestellt. Wie sich dieser Score genau zusammensetzt wird nicht beschrieben. Auf Grund der breiten Indikation (oberflächlichen Varicosis bis Ulcus cruris), der relativ kleinen Patientenzahl, der multiplen Testungen und fehlender Detailergebnisse kann keine Therapieempfehlung abgeleitet werden [177 T Ib/Keine].
2. Diehm et al. verglichen die Wirkung von Aescin 50 mg zweimal täglich mit Placebo und Kompression [59]. Es wurden 262 Patienten für die teilverblindete Studie rekrutiert, von denen 240 nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase in die Studie eingeschlossen wurden. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 (Verum): 2 (Kompression): 1 (Placebo). Die Patienten der Kompressionsgruppe wurden über sieben Tage mit einem Diuretikum behandelt um ein exaktes Anpassen der Strümpfe zu ermöglichen. Einschlusskriterien waren: deutliche Unterschenkelödeme verursacht durch eine CVI. Die CVI wurde anhand der Anamnese, klinischen Untersuchung und einer Dopplersonographie und/oder einer Duplexsonographie diagnostiziert. Patienten die in den sechs Wochen vor dem Beginn der Studie mit Venentherapeutika behandelt wurden, wurden ausgeschlossen. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters, des Körpergewichtes und der Größe sowie der Ausprägung der CVI nicht. Nach der zwölfwöchigen Behandlungsdauer wurde eine Reduktion des Beinvolumens (primärer Endpunkt) in der Verumgruppe um durchschnittlich 46,7 ml und in der Kompressionsgruppe um durchschnittlich 43,8ml plethysmographisch gemessen. Die Beinvolumina stiegen in der Placebogruppe hingegen um durchschnittlich 9,8 ml an. Nach der Run-in-Phase

wurden die Daten aller eingeschlossenen Patienten analysiert. Bei Patienten die zur letzten Untersuchung nicht mehr erschienen wurde des Ergebnis der letzten Untersuchung in die Endanalyse einbezogen. Die Darstellung der Ergebnisse ist plausibel. Problematisch ist eine Run-in-Phase, da dort dann alle Patienten die nicht kompliant sind ausgeschlossen werden und man so eine ideale Studiengruppe bekommt, die aber nicht dem durchschnittlichen Patienten entspricht. Die Behandlungsdauer von 12 Wochen erscheint bei einer chronischen, über Jahre verlaufenden Erkrankung relativ kurz. Der gewählte Endpunkt bildet die Ödementwicklung ab. Ein Reduktion um 46 bzw. 44 ml bei einem Gesamtvolumen von durchschnittlich 2200 ml erscheint jedoch klinisch nicht relevant. Von Bedeutung ist, ob die Verringerung der Ödeme zu einer geringeren Zahl von Komplikation wie Ulzera führt. Ein klinisch relevanter Nutzen wird durch die vorliegende Studie nicht belegt [59 T Ib/Keine].

Im arznei-telegramm finden sich zwei Kommentare zum Vergleich von Rosskastanienextrakt mit Kompressionsstrümpfen („*Venostasin contra Kompressionsstrümpfe*“ [192] und „*The Lancet und Venostasin*“ [193]). Kritisch bewertet wird in diesen Artikeln die Studie von Diehm et al. [59]. Es wird die klinische Relevanz der gemessenen Reduktion des Unterschenkelvolumens in der entsprechenden Studie in Frage gestellt. Im Tagesverlauf finden sich Schwankungen des Volumens um 60 bis 80 ml [237]. Eine Reduktion von weniger als 50 ml wird von Diehm et al. selbst als nicht relevant eingeschätzt.

Zu der Studie von Diehm findet sich auch ein Kommentar von Hyatt im ACP Journal Club. Auch hier wird noch mal auf die Problematik der Studiendauer und des Endpunktes hingewiesen [121].

3. Steiner und Hillemanns untersuchten die Wirkung von Venostasin® retard (300 mg Rosskastanienextrakt 2 x 1 Kps./die) in einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie im Crossover-Design [261]. Es wurden 20 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, 13 wiesen eine Schwangerschaftsvaricosis auf, sieben litten unter einer CVI Grad I. Nach einer fünfwöchigen Auswaschphase erfolgte eine Behandlung mit Placebo oder Verum für jeweils 14 Tage. Hauptprüfpunkt war die

Änderung des Beinvolumens welches mittels Wasserverdrängungsplethysmographie bestimmt wurde, sowie die Änderung des Beinumfangs gemessen an drei Stellen. Die Gruppen waren bei Studienbeginn vergleichbar. Nur hinsichtlich des „*Umfanges Ferse über dem Rist*“ und der Ausprägung des Symptoms „*Schweregefühl*“ unterschieden sich die beiden Gruppen. Am Ende der Behandlung mit dem Verum sank das Beinvolumen im Schnitt im Mittelwert um 114 ml bzw. 126 ml. Nach der Placebobehandlung blieb das Beinvolumen konstant bzw. stieg um 129 ml an. Unklar ist, wieso eine relativ lange fünfwöchige Auswaschphase der Studie vorgeschaltet wurde. Es finden sich keine Hinweise, ob alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet wurden. Die Studiendauer ist mit 14 Tagen kurz. Es können keine Aussagen über einen Langzeiteffekt einer Therapie mit Venostasin® retard getroffen werden. Die Schlussfolgerung der Autoren, die Anwendung des Präparates in der Schwangerschaft sei ungefährlich ist auf Grund der geringen Patientenzahl und der fehlenden Nachbeobachtungszeit nicht zulässig. Fruchtschädigende Wirkungen wären nicht erfasst worden. Aus dieser Publikation lässt sich keine Therapieempfehlung ableiten [261 T Ib/Keine].

4. Auch Lohr et al. untersuchten die Wirkung von Venostasin® retard (300 mg Roskastanienextrakt 2 x 1 Kps./die) [162]. In die placebokontrollierte, doppelverblindete Studie wurden 80 Patienten aufgenommen. Nach der achtwöchigen Prüfphase wurden nur die Daten von 74 Patienten ausgewertet. Auf Grund von nicht näher bezeichneten Ausschlusskriterien wurden vier Patienten der Verumgruppe und zwei Patienten der Placebogruppe nicht weiter berücksichtigt. Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der ausgeschlossenen Patienten das Gesamtergebnis verändert hätten. Als Hauptprüfvariable wurde die Beinvolumenmessung festgelegt. In der Verumgruppe sank die Zunahme des Beinvolumens nach Provokationstestung von 32,05 ml auf 27,59 ml ab. In der Placebogruppe erhöhte sich der Wert von durchschnittlich 27,21 ml auf 31,15 ml. Es handelt sich hierbei um klinisch nicht bedeutsame Unterschiede. Zu dem unterschieden sich die Gruppen am Beginn der Therapie. So betrug der Median des Beinvolumens in der Verumgruppe 1387,2 ml gegenüber 1433,4 ml in der Placebogruppe. Die Veränderung der subjektiven Symptomatik wird nur

übersichtsartig dargestellt. Wie die Stärke der Symptome erhoben wurde und ob sich die Gruppen am Therapiebeginn voneinander in diesem Punkt unterschieden, wird nicht beschrieben, es finden sich im Text lediglich Angaben zu den erreichten Signifikanzniveaus. Die Schlussfolgerungen der Autoren hinsichtlich des Nutzens von Rosskastanienextrakt lassen sich auf Grund der publizierten Daten nicht nachvollziehen. Eine Empfehlung zur Therapie mit Venostasin® retard lässt sich nicht ableiten [162 T Ib/Keine].

5. In einer Untersuchung zur Wirksamkeit von Venostasin ret® wurden 118 Patienten eingeschlossen [87]. In einem doppelblinden, randomisierten, crossover Design betrug die Behandlungsdauer zweimal zwei Wochen (2 x 1 Kps/die). Es war zunächst vorgesehen 130 Patienten in die Studie einzuschleusen, aus zeitlichen und personellen Gründen wurde die Rekrutierung bereits nach 108 Patienten beendet. Für die Auswertung wurden nur 95 Patienten herangezogen (88%). Es wurden Patienten mit einer CVI entsprechend Grad I bis III nach Widmer behandelt. Die Veränderung der Symptome (fünf Endpunkte) wird nur in einer Übersicht dargestellt. Auf Grund der kurzen Behandlungsdauer, der vielfältigen venösen Diagnosen, des nachträglichen Ausschlusses von 12% der Patienten sowie der fehlenden Darstellung der Ergebnisse im Detail kann keine Therapieempfehlung erfolgen [87 T Ib/Keine].

6. Diehm et al. untersuchten die Wirkung von standardisiertem Rosskastanienextrakt (entsprechend 57 mg Aescin) [60]. In die doppelverblindete, placebokontrollierte, randomisierte Studie wurden 40 Patienten zwischen 25 und 65 Jahre mit einer CVI Stadium 2 nach Hach eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden klar formuliert. Nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase wurde die Behandlung über sechs Wochen durchgeführt. Am Ende der Run-in-Phase und nach ein, zwei, drei, vier, fünf und sechs Wochen wurde das Körpergewicht, die Stärke der subjektiven Beschwerden (Schwere, Empfindlichkeit während des Tages und der Nacht, Müdigkeitsgefühle in den Beinen, Stechen und Missempfindungen) erhoben. Außerdem wurde der Umfang des Knöchel und der Wade nach einer Ödemprovokation (Hängenlassen der Beine für 15 Minuten) gemessen. Es finden

sich keine Hinweis darauf, dass die Messung zum gleichen Tageszeitpunkt durchgeführt wurden. Die Beinvolumina in der Verum- (1565ml) und der Placebogruppe (1600ml) unterschieden sich am Anfang. Korrigiert man die Werte der Beinvolumina nach der Behandlung hinsichtlich der Anfangsunterschiede, so findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die weiteren Endpunkte werden nicht im Detail dargestellt. Ein Patient der Placebogruppe wurde wegen einer Verletzung der Ausschlusskriterien nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Ein Nachvollziehen der Schlussfolgerungen der Autoren ist anhand dieser Publikation nicht möglich. Eine Therapieempfehlung kann nicht abgeleitet werden [60 T Ib/Keine].

7. Neiss und Böhm publizierten eine Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Rosskastanienextrakt [184]. Getestet wurde die Wirkung von Venostasin ret® (300mg Rosskastanienextrakt 2 x 1 Kps/die) im Vergleich zu Placebo. Die Therapiedauer betrug zweimal zwei Wochen ohne ein therapiefreies Zwischenintervall. Von 233 Fragebögen wurden 226 vollständig ausgewertet. Die Studie wurde doppelverblindet, randomisiert und im Cross-over-Design an fünf Zentren und in einem Altenheim durchgeführt. Vor Therapiebeginn nach zwei und nach vier Wochen (Studienende) wurden die Patienten nach dem Grad ihrer Beschwerden (0 = nicht vorhanden bis 3 = stark) gefragt. Die Eintragung erfolgte durch den Arzt. Außerdem wurde das Gewicht, Alter, Größe, Geschlecht, Dauer der CVI und Vorbehandlungen sowie Begleiterkrankungen und Medikation durch die behandelnden Ärzte erfasst. Waren die Beschwerden nach der ersten Medikation bereits beseitigt und blieben die Patienten auch in der zweiten Behandlungsphase beschwerdefrei, so wurde auch die zweite Therapie als erfolgreich gewertet. Die Stärke der Symptome wird nicht dargestellt, lediglich das Vorhandensein am Anfang der Therapie und der Vergleich der Wirkung Verum und Placebo auf die Symptome am Ende der Behandlungsphase. Die Ergebnisse lassen sich auf Grund der publizierten Daten nicht im Detail nachvollziehen. Bei der Auswertung ist das Verum dem Placebo in der Verbesserung von vier Symptomen überlegen (Ödeme, Schmerzen, Juckreiz, Müdigkeits- und Schweregefühl). Problematisch ist die subjektive Einschätzung eines objektivierbaren Befundes wie „Ödeme“. Die

Therapiedauer ist mit zwei Wochen kurz. Unklar ist, inwieweit das Ausfüllen der Fragebögen zur Erhebung der Symptome durch den Arzt die Antwort der Patienten beeinflusst hat. Die Anwendung von Rosskastanienextrakt scheint einen positiven Einfluss auf die Stärke der Symptome bei CVI zu haben. Für eine abschließende Beurteilung wäre die Durchführung einer Studie mit einer längeren Behandlungsdauer und einer größeren Patientenzahl auch zur Beurteilung möglicher unerwünschter Wirkungen nötig [184 T Ib/Keine].

8. In einer Studie mit 137 postmenopausalen Patientinnen (maximales Alter 70 J.) mit CVI wurden mit Rosskastanienextrakt (600 mg) oder Rutosiden (1000 mg bzw. 500 mg) behandelt [226]. Untersucht wurde die Veränderung des Beinvolumens mittels Wasserverdrängungsplethysmographie sowie die Veränderung verschiedener Symptome. Nach 12 Wochen fand sich keine Überlegenheit einer der drei Behandlungsstrategien. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind nachvollziehbar. Problematisch ist in diesem Fall das Fehlen einer Placebokontrollgruppe bei bekannt hohem Placeboeffekt. Auf eine Wirksamkeit aller drei Therapien kann nicht rückgeschlossen werden [226 T Ib/Keine].

9. In einer doppelblinden, randomisierten Studie verglich Erdlen die Wirkung von Rosskastanienextrakt mit einem nicht näher beschriebenen „weiteren Ödemprotektivum“ [71]. Es wurden 30 Patienten zu Blöcken à zehn randomisiert und mit 2 x 300 mg /die Rosskastanienextrakt behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit Ödemen und Varicosis bei CVI über 18 Jahre alt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Ödemen anderer Ursache, Allergien gegen die untersuchten Wirkstoffe oder Patienten die einer Kompressionsbehandlung bedurften. Die Ergebnisse wurden beschreibend dargestellt. Laut Autoren verfehlen *„die Veränderungen in beiden Gruppen im Verlauf der Therapie hinsichtlich des ödemprotektiven Effektes knapp die Signifikanzgrenzen“*. *„Der ödemvermindernde Effekt ist jedoch unter Adjustierung des Signifikanzniveaus statistisch signifikant“* [71, S 996]. Nähere Angaben zu dieser Adjustierung als auch zu den Ausgangswerten und detaillierte Ergebnissen fehlen völlig. Besonders problematisch sind die fehlenden Informationen über Dosierung und Inhalt des

Vergleichpräparates. Ein therapeutischer Nutzen wird durch diese Studie nicht belegt [71 T Ib/Keine].

10. Erler untersuchte die ödemprotektive Wirkung von 2 x 75 mg/die Aescin (Venostasin) im Vergleich mit O-(β -Hydroethyl)-rutoside 2 x 1000 mg/die [73]. Es wurden 40 Patienten mit CVI und peripheren Ödemen in diese randomisierte, doppelblinde Studie eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden klar formuliert. Die Beinumfangen wurden am Ende einer einwöchigen Run-in-Phase, zwei und acht Wochen nach Therapiebeginn sowohl vor als auch nach einer Ödemprovokation gemessen. Die Beinumfangen (insgesamt drei verschiedene Maße) wurden als Hauptprüfvariable erhoben, dies entspricht wohl mehreren „primären“ Endpunkten. Die Ergebnisse wurden summarisch dargestellt. *„Im Zwischengruppenvergleich zeigten sich bei keinem Zielkriterium Unterschiede zwischen den Prüfpräparaten“* [73, S. 595]. Von den drei gemessenen Umfangen wurden nur zwei ausgewertet. Die angeblich statistisch signifikanten Ergebnisse im Vorher- Nachhervergleich dieser beiden Messpunkte lassen sich auf Grund fehlender Publikation der Daten nicht nachvollziehen. Auf Grund fehlender Informationen bei der Ergebnisdarstellung und multiplen Testungen kann die Therapie mit keinem der beiden Prüfpräparate empfohlen werden [73 T Ib/Keine].

11. Auch Kalbfleisch und Pfalzgraf verglichen die Wirkung von O-(β -Hydroethyl)-rutoside (Venoruton intens, 500 mg Rutoside 1 x 1 Kps/die) mit der von Aescin (Venostasin ret, 50 mg Aescin 1 x 1 Kps/die) [142]. In die randomisierte, kontrollierte Studie wurden 33 Patienten mit CVI und Varicosis eingeschlossen. Ziel war es zu zeigen, dass beide Wirkstoffe in einer einmal täglichen Gabe gleichwertig ödemvermindernd sind. Die Autoren konnten zeigen, dass es weder unter der Therapie mit Venoruton intens, noch mit Venostasin ret. zu einer signifikanten Veränderung der gemessenen Parameter kommt (Messung von drei Beinumfangen vor und nach einer Ödemprovokation). In der Diskussion findet sich folgende Erklärung: *„Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass es uns in dieser Studie nicht darum ging, die beiden Präparate hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu testen, um das eine Präparat als das bessere gegenüber dem anderen zu bezeichnen,*

sondern allein darum, äquipotente Dosierungen beider Präparate zu finden“ [142, S. 3707]. Dies ist den Autoren auch gelungen, allerdings kann die Therapie für keines der beiden Präparate empfohlen werden, da für beide keine Wirkung nachgewiesen wurde [263 T Ib/Keine].

12. Pilz verglich die Wirkung von Venostasin ret® (2 x 300 mg/die Rosskastanienextrakt für zwei Wochen) mit Placebo [207]. Es wurden 30 Patienten mit peripheren Ödemen in die doppelblinde, randomisierte Studie eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte blockweise durch die Herstellerfirma. Ausgeschlossen wurden Patienten die jünger als 20 oder älter als 70 Jahre alt waren. Ausschlusskriterien waren außerdem nicht venös bedingte Schmerzen in den Beinen. Zwei Patienten wurden nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Beide Gruppen seien hinsichtlich der Symptomstärke (die auch im Verlauf erhoben aber nicht mehr ausgewertet wurde), sowie in Bezug auf demographische Daten vergleichbar gewesen. Es wurden drei verschiedene Beinumfang gemessen. Lediglich die Veränderung eines der drei Umfänge sei statistisch signifikant gewesen ($p < 0,05$) Die Ergebnisse wurden nur als Veränderungen dargestellt, Angaben zu den Ausgangswerten fehlen. Auf Grund der publizierten Daten lassen sich die Schlussfolgerungen der Autoren nicht nachvollziehen. Problematisch ist außerdem, dass nur einer von drei Endpunkten sich laut den Autoren signifikant veränderte und zusätzlich das Randomisierungsverfahren nicht eindeutig war. Der therapeutische Nutzen wird durch diese Studie nicht belegt [207 T Ib/Keine].

13. In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von Aescin auf den Venentonus untersucht [183]. An der Untersuchung nahmen 37 Jugendliche beiderlei Geschlechts ohne Venenerkrankungen teil. Die Probanden erhielten entweder 150 mg ($n = 23$) oder 80 mg ($n = 14$) Aescin. Die Reihenfolge Verum/Placebo war zufällig. Wurde keine Wirkung nach der Einnahme des ersten Präparates festgestellt, so wurde nach 1,5 Stunden das zweite Präparat gegeben. Da laut Autoren sehr schnell deutlich wurde, dass das Placebo keinen Einfluss auf die Symptomatik hat wurde zur Abkürzung der Studie auf die Gabe des Placebos verzichtet. Die anfängliche Doppelverblindung wurde aufgebrochen. Es wird

allerdings nicht beschrieben, das eine Zwischenanalyse zu einem vorher festgelegten Zeitpunkt erfolgte. Die Messungen des Venentonus erfolgte mittels Plethysmographie. Eine einmalige Gabe eines Medikamentes lässt keine Rückschlüsse auf eine Langzeitwirkung zu. Eine Untersuchung von gesunden Probanden ist nicht geeignet um die Wirkung eines Präparates bei erkrankten Personen zu beurteilen. Eine Behandlungsempfehlung kann anhand der vorliegenden Publikation nicht erfolgen [183 T Ib/Keine].

14. MacLennan et al. untersuchten die Wirkung von Rosskastanienextrakt bei Patienten mit den Symptomen und Zeichen einer CVI, die älter als 65 Jahre waren [164]. Es finden sich keine genaueren Angaben zur Schwere der CVI. Insgesamt wurden 104 Patienten in diese placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie eingeschlossen. Die Verum- und die Placebogruppe unterschieden sich vor Studienbeginn signifikant in Bezug auf den BMI, den gebildeten Symptomscore und in den Beinumfangen. Rosskastanienextrakt wurde in den teilnehmenden Ländern in drei unterschiedlichen Dosierungen (900 mg bis 1200 mg/die) verabreicht. Jedes Zentrum hatte seine eigene Kontrollgruppe. Die Daten für die verschiedenen Dosierung wurden ausschließlich zusammen ausgewertet. Ein Rückschluss auf die Wirksamkeit der einzelnen Dosierung ist damit nicht möglich. Außerdem wurden Patienten (n= 16), die nicht compliant waren (die Pillen wurden gezählt) von der Wirksamkeitsanalyse, aber nicht von der Verträglichkeitsanalyse ausgeschlossen. Auf Grund der schweren methodischen Mängel der vorliegenden Studie kann die Therapie mit Rosskastanienextrakt nicht empfohlen werden [164 T Ib/Keine].

15. Bisler et al. untersuchten die Wirkung von 600 mg Rosskastanienextrakt (standardisiert auf 100 mg Aescin) auf den kapilläre Filtrationskoeffiziente und das intravasale Volumen im Stauversuch [32]. Vierundzwanzig Frauen mit einer CVI Grad I bis III nach Widmer wurden in diese doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie im Crossover-Design eingeschlossen. Nach einer einmaligen Gabe von zwei Kapseln Venostasin ret® wurden der kapillären Filtrationskoeffizienten und das intravasale Volumen vor und nach der Einnahme

der Kapseln gemessen. Im Anschluss an die Einnahme erfolgte ein Stauversuch und drei Messungen im Abstand von jeweils 35 Minuten. Es wurden nur die Daten von 22 Patientinnen ausgewertet. Die klinische Bedeutung des Endpunktes ist äußerst zweifelhaft. Schlussfolgerungen für eine Langzeitanwendung sind auf Grund einer Einmalgabe eines Präparates nicht zulässig. Der Nutzen einer Anwendung wird durch diese Publikation nicht belegt [32 T Ib/Keine].

16. In einer Studie aus dem Jahr 1973 wurde die Wirksamkeit von Venostasin ret® (300 mg Rosskastanienextrakt entsprechend 50mg Aescin) in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie im Crossover-Design untersucht [7]. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden bei Beginn der Studie stark selektiert. So wurden nur Patientinnen behandelt *„bei denen während des Versuches und bei Abschluss verwertbare Angaben über die Therapie zu erwarten waren“* [7, S. 1302]. Die Patientinnen litten an unterschiedlichen gynäkologischen Erkrankungen oder waren schwanger. Von insgesamt 131 Patientinnen wurden nur die Daten von 96 (75%) ausgewertet. Sechzehn Patientinnen wurden wegen einer Zusatztherapie ausgeschlossen, neunzehn weil die *„Therapie aus verschiedenen Gründen nicht beendet wurde“*. Die Ergebnisse werden nicht im Detail sondern im Vergleich (Placebo oder Verum besser) dargestellt. Auf Grund des hohen Anteils nachträglich ausgeschlossener Patientinnen und der lückenhaften Darstellung der Ergebnisse kann eine Therapieempfehlung aus dieser Veröffentlichung nicht abgeleitet werden [7 T IIa/Keine].

17. Nill und Fischer publizierten eine *„Vergleichende Untersuchung zur Beeinflussung des Druck-Volumen-Diagramms durch Rosskastanienextrakt bei Venenkranken“* [191]. Die Messung erfolgte in Ruhe vor und 1,5 h nach Einnahme einer einmaligen Gabe von Placebo, Rosskastanienextrakt (80 mg Aescin) oder Sennesblätterextrakt. Alle zwanzig Patienten wurden mit jedem der drei Präparate behandelt. Es finden sich keine Angaben über das Alter oder Geschlecht der Probanden. Die Ausgangswerte im Druckvolumendiagramm unterschieden sich zum Zeitpunkt der Behandlung mit den einzelnen Präparaten signifikant. Nach der Behandlung mit Rosskastanienextrakt wird eine Verbesserung erreicht, die dem Ausgangswert zum

Zeitpunkt der Placeboeinnahme entspricht. Die gemessene signifikante Veränderung unter Rosskastanienextrakt kann also auf die deutlichen Schwankungen der Ausgangswerte zurückzuführen sein. Auf Grund einer einmaligen Gabe eines Präparates lassen sich keine Rückschlüsse auf eine Langzeitwirkung ziehen. Der Nutzen einer Anwendung wird nicht belegt [191 T IIa/Keine].

18. In einer Studie aus dem Jahr 1969 wurde die Wirkung von Essaven (Aescin 22 mg) an Schwangeren und nichtschwangeren Frauen mit Varicosis untersucht [169]. Einhundert Patientinnen wurden mit Essaven ohne zusätzliche Sklerosierung und 150 Patientinnen mit Essaven in Kombination mit einer Sklerosierungstherapie behandelt. Von den 250 Patientinnen waren 56 nichtschwanger. Die Ergebnisse wurden nur übersichtsartig als „*Nachlassen der Symptome*“ in Prozent angegeben. Eine Berechnung der Umfangsdifferenz zwischen gesunden und erkrankten Beinen wurde nur bei einem Teil der Patientinnen durchgeführt (n = 51). Aufgrund fehlender Detaildarstellung der Ergebnisse kann der Nutzen einer Therapie mit Essaven nicht beurteilt werden [169 T III/Keine].

In den ausgewerteten Studien wurde kein ausreichender wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen einer Therapie mit Rosskastanienextrakt erbracht. Die Anwendung kann nicht empfohlen werden.

3.2.11 Troxerutin

Troxerutin gehört zu der Gruppe der Bioflavinoide. Durch eine Veränderung der Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation und die Erhöhung des venösen Tonus soll der venöse Rückfluss verbessert werden. In der Bundesrepublik sind verschiedene Monopräparate im Handel. Die Dosierungsempfehlung liegt bei 300 mg pro Tag [236]. Bei der CVI kommt es auf Grund des verminderten Rückflusses des Blutes zu einer Stauung des Blutes in den Beinen. Die Stasis wird durch eine erhöhte Erythrozytenaggregation begünstigt. Hieraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass eine Verringerung der Erythrozytenaggregation zu einer Reduzierung der Stasis in den Beinen und somit zu einer Verbesserung des venösen Rückflusses führen würde. Zur

Überprüfung dieser Hypothese ist die alleinige Messung der Blutparameter jedoch nicht ausreichend.

Boisseau et al. untersuchten die Wirkung von Troxerutin auf verschiedene rheologische Parameter in einer placebokontrollierten, randomisierten Studie (n = 75, CVI I bis II, Dauer 15 Tage) [33]. Es wurden ausschließlich die Veränderungen der Blutparameter gemessen. Es fehlt ein wissenschaftlicher Beleg, dass die gemessenen Veränderungen einen günstigen Einfluss auf den Verlauf einer CVI haben [33 T Ib/Keine].

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie verglichen Vin et al. die Wirkung von 3500 mg/die Troxerutin mit der von Placebo [279]. Insgesamt nahmen 69 Patienten mit Varizen der Beine an der Studie teil (Placebo n = 34, Troxerutin n = 35). Die subjektiven Symptome wurden anhand eines Scores beurteilt. Beim Symptom „*Schwere der Beine*“ reichte die Skala von null bis neun und wurde mit der Dauer der Beschwerde (Skala von null bis drei) multipliziert. Die Skala zur Einschätzung der Ödeme reichte hingegen von null bis sechs, die Dauer wurde in diesem Fall auf einer Skala von null bis zwei eingeschätzt. Insgesamt wurden so vier verschiedene Scores zu einem sogenannten venösen Funktionsscore (VFS) zusammengefasst. Es wurden noch weitere Endpunkte erhoben: Knöchelumfang, venöse Rückfüllungszeit, halbe venöse Rückfüllungszeit, Fibrinogen und Thrombozytenaggregationszeit. Am Ende der Studie nach 60 Tagen Behandlung unterschieden sich nur die halbe venöse Rückfüllungszeit der linken Beine (nicht der rechten Beine) sowie der venöse Funktionsscore (VFS) signifikant in den beiden Behandlungsgruppen. Außerdem wurde noch bei verschiedenen rheologischen Parametern (Aggregationszeit und Index, Fibrinogenplasmalevel), deren Bedeutung für die CVI nicht belegt ist, signifikante Veränderungen beobachtet. Die Entwicklung des Scores und die Gewichtung ist nicht nachvollziehbar. Der positive Einfluss auf die venöse Rückfüllungszeit des linken aber nicht des rechten Beines, kann nicht zu einer Empfehlung der Therapie mit Troxerutin führen [279 T Ib/Keine].

Le Dévéhat et al. untersuchten die Wirkung von Troxerutin auf verschiedene Blutwerte wie: Plasmaviskosität, Fibrinogen und Hämatokrit [159]. Es handelte sich um eine

doppelblinde, nicht randomisierte Studie in der zehn Patienten mit venöser Insuffizienz mit vier Gramm Troxerutin pro Tag für 15 Tage und zehn Patienten mit Placebo behandelt wurden. Eine weitere Kontrollgruppe bestand aus zwanzig Patienten ohne venöse Insuffizienz. Die Messung der Blutparameter als Endpunkte erscheint nicht sinnvoll, da nicht bekannt ist, inwieweit diese Parameter einen Einfluss auf den Verlauf der CVI haben. Auf Grund dieser Studie kann keine Empfehlung für die Gabe von Troxerutin gegeben werden [159 T IIa/Keine].

In einer Studie mit insgesamt 99 Patienten wurde die Wirkung von Troxerutin und Oxamarin Hydro P2 Derivat (einem Teil des Aescins) mit Placebo verglichen [84]. Die Patienten wurden nicht in die Gruppen randomisiert, sondern eingeteilt. Es findet sich kein Hinweis auf eine Verblindung. Pro Gruppe wurden nur 21 Patienten für die statistische Analyse herangezogen, obwohl von bis zu 26 Patienten Daten vorhanden waren. Wie diese 21 Patienten ausgesucht wurden, wird nicht beschrieben. Dieser Ausschluss von bis zu 20% der Patienten ist ein schwerer methodischer Fehler. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind anhand der publizierten Daten nicht nachvollziehbar. Der Nutzen wird durch diese Studie nicht belegt [84 T IIa/Keine].

Im Jahr 1967 wurde von Fitzgerald et al. eine Pilotstudie veröffentlicht [82]. In dieser doppelblinden kontrollierten Studie wurden 61 Patienten mit einer venösen Insuffizienz beider Beine mit zweimal 400 mg Troxerutin oder Placebo über zwei Monate behandelt. Eine detaillierte Auswertung fehlt. Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass Troxerutin bei der Behandlung einer CVI möglicherweise von Nutzen ist kann nicht nachvollzogen werden [82 T IIa/Keine].

In einer weiteren doppelblinden kontrollierten Studie wurde die Wirkung von Troxerutin 3500 mg im Vergleich mit Placebo untersucht [132]. In die acht Wochen dauernde Studie wurden 30 Patienten mit CVI und Hautveränderungen (Ödeme, Lipodermatosklerose, Atrophie blanche) eingeschlossen. Es konnte keine statistisch signifikante Änderung der venösen Funktionsparameter beobachtet werden. Inwieweit die beobachteten Veränderungen des Sauerstoffpartialdruckes und der

Erythrozytenaggregationszeit von klinischer Bedeutung ist, ist nicht bekannt. Ein klinischer Nutzen wird durch diese Publikation nicht belegt [132 T IIa/Keine].

Vergleich von Troxerutin und Oxerutin

In einer doppelblinden, randomisierten Studie verglichen Rehn et al. die Wirkung von Troxerutin und Oxerutin Lösung [225]. Es wurden zwölf Frauen in der Menopause mit einem Alter unter 60 Jahre in diese Studie eingeschlossen. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen gefolgt von einer zweiwöchigen Beobachtungsphase. Die Stärke der CVI wurde am Beginn der Studie anhand der Ausprägung der Ödeme eingeschätzt. Die Stärke der Ödeme wurde durch die Tiefe des Fingerabdrucks im Unterschenkel ermittelt. Diese Methode erscheint sehr unzuverlässig. Als Endpunkt wurde neben der Veränderung von drei Symptomen auch die Änderung des Beinvolumens erfasst. Das Beinvolumen wurde mittels Wasserverdrängung gemessen. Nur die Volumenveränderung war in beiden Gruppen statistisch signifikant. Die Wahrscheinlichkeit bei vier primären Endpunkten ein zufällig statistisch signifikantes Ergebnis zu bekommen liegt bei 19%. Problematisch ist außerdem die starke Selektion der Patienten und die äußerst geringe Fallzahl. Wegen eines bekannt hohen Placeboeffektes ist die Aussagekraft einer Studie, die zwei verschiedene Wirkstoffe ohne Placebokontrolle vergleicht, begrenzt. Auf Grund dieser methodischen Mängel kann weder die Anwendung von Oxerutin noch von Troxerutin empfohlen werden [225 T Ib/Keine].

Nebenwirkungen

In einer Multicenterstudie von Kauffmann et al. aus dem Jahr 1991 wurde nach den Ursachen von Agranulozytose und aplastischer Anämie geforscht [144]. Es wurden insgesamt fünf Fälle von Agranulozytose gefunden, bei denen ein Zusammenhang mit der Einnahme von Troxerutin vermutet wurde. Der Zusammenhang lässt sich laut den Autoren nicht ohne weiteres herstellen, da zwischen der Einnahme von Troxerutin und dem Auftreten der Agranulozytose unterschiedlich lange Zeiträume lagen. Es konnte jedoch keine andere Ursache für die beobachteten Agranulozytosen identifiziert werden [144 K II/A].

Als mögliche Nebenwirkungen werden bei den in Deutschland erhältlichen Troxerutinpräparaten allergische Reaktion mit Rötung und Schwellung der Haut, Beschleunigung des Herzschlages, Kopfschmerzen, Zittern und gastrointestinale Symptome angegeben [236].

In Spanien wurden die Zulassungen für Troxerutin und Rutoside auf Grund eines ungünstigen Nutzen-Risikoprofils zurückgezogen bzw. für einige Konzentrationen auf eine maximale Behandlungsdauer von 2-3 Monaten begrenzt [2], [224].

Im Arzneitelegramm wird 1999 über einen Patienten berichtet, bei dem es unter der Einnahme von 3 x 500 mg/die Troxerutin zu einer immunallergischen Reaktion mit Fieber, Durchfall und Gelenkschwellungen kam. Nach Absetzen des Präparates verschwanden diese Beschwerden. Nach einer Pause von vier Wochen nahm der Patient das Präparat wieder ein und es kam zu einem erneuten, diesmal verstärkten Auftreten der Symptome. Noch sieben Wochen nach dem Ereignis fand sich ein positiver Lymphozyten-Transformationstest. Der Zusammenhang zwischen der aufgetretenen Symptomatik und der Einnahme des Präparates ist wahrscheinlich [194].

Durch die vorliegenden Studien wird ein Nutzen von Troxerutin bei der Behandlung der CVI nicht belegt. Auf Grund des ungünstigen Nutzen/Risiko Verhältnisses ist vom Einsatz von Troxerutin abzuraten.

3.2.12 Extrakt aus rotem Weinlaub

Bei dem Extrakt aus rotem Weinlaub handelt es sich um einen pflanzlichen Wirkstoff, der verschiedene Flavinoide enthält. Extrakt aus rotem Weinlaub soll die Ödembildung verringern und Symptome wie Schwellung und Schmerzen reduzieren.

In einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studie wurde die Wirkung von 360 mg Extrakt aus rotem Weinlaub (Antistax Venenkapseln®) mit der Wirkung von 720 mg Weinlaubextrakt und von Placebo verglichen [146]. Der primäre Endpunkt der zwölfwöchigen Studie war die Veränderung des Unterschenkelvolumens, gemessen mittels einer Wasserverdrängungs-

phlethysmographie. Zweihundertundsechzig Patienten mit CVI Grad I oder II nach Widmer wurden randomisiert. Bei der ersten Visite wurde das stärker betroffene Bein identifiziert und im Verlauf nur noch dieses ausgewertet. Die Veränderung des Unterschenkelvolumens wurde jeweils zweimal im Abstand von fünf bis zehn Minuten gemessen. Die Variabilität betrug 0,8%. Das Unterschenkelvolumen nahm sowohl bei der Gabe von 360 mg als auch bei der Gabe von 720 mg Weinlaubextrakt ab. Nach Gabe des Placebo stieg das Unterschenkelvolumen hingegen an ($p = 0,0001$). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind ebenso klar definiert, wie die primären und sekundären Endpunkte und die Dauer der Studie. Es wurde eine Intention to treat Analyse durchgeführt. Die Angaben in den Tabellen und im Text sind kongruent.

Problematisch erscheinen jedoch die folgenden Punkte:

- In der Placebogruppe finden sich Patienten zwischen 25 und 80 Jahren, obwohl ein Einschlusskriterium ein Alter zwischen 25 und 75 Jahren war.
- Es finden sich keine Angaben darüber, wie viele der Patienten tatsächlich über die gesamte Dauer der Studie (84 Tage) behandelt wurden.
- Vor der Messung des Unterschenkelvolumens mussten die Patienten 45 Minuten mit übereinander geschlagenen Beinen sitzen. In der Auswertung finden sich keine Angaben darüber, welches Bein übergeschlagen werden sollte, oder ob dieses den Patienten überlassen wurde. Der Sinn dieses Manövers bleibt unklar. Der venöse Rückfluss in dem übergeschlagenen Bein ist jedoch erschwert. Sollte bei allen Patienten der Placebogruppe das übergeschlagene Bein und bei allen Patienten der Verumgruppen das untergeschlagene Bein analysiert worden sein, so ist es möglich, dass der signifikante Unterschied in den Gruppen nur durch diese Manöver verursacht wurde.

Aufgrund der methodischen Mängel dieser Studie, insbesondere dem unklaren Prozedere bei den Messungen (Übereinanderschlagen der Beine) wird ein therapeutischer Nutzen von rotem Weinlaubextrakt durch diese Studie nicht belegt [146 T Ib/Keine].

3.2.13 Weitere Monosubstanzen

Benzaron

Haas et al. untersuchten 1982 die Wirkung von Benzaron auf die fibrinolytische Aktivität in der Venenwand [109]. Benzaron wurde in Deutschland wegen Lebertoxizität aus dem Handel genommen. In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten, nicht verblindeten Studie wurden nach einer zweiwöchigen Therapie mit Benzaron 3 x 200 mg/die bei einer Operation der Varizen die fibrinolytischen Aktivität in den entnommenen Venen untersucht. Es handelt sich bei diesem Endpunkt um einen Surrogatmarker dessen Bedeutung für die Varikosis unklar ist. Zudem wurden nach einer Inkubationszeit von 30, 60 und 90 Minuten die fibrinolytische Aktivität der Intima und der Adventitia der V. saphena magna und der varikösen Vene gemessen. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen fanden sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Ein Nutzen wird durch die vorliegende Studie nicht belegt [109 T Ib/Keine]. Auf Grund der Lebertoxizität von Benzaron muß von der Therapie abgeraten werden [223].

Cortison

In einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie wurden sechzig Patienten mit einem varikösem Ekzem behandelt [120]. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, die entweder Salben mit 0,25% Desoxymethason, 0,1% Hydrocortison oder die Ölbasis allein erhielten. Die Behandlung erfolgte zweimal täglich. Eine klinische Untersuchung wurde an den Tagen 0, 3, 10, 17, 24, 31 und 38 (Studienende) durchgeführt. Insgesamt wurden 9 Endpunkte zu 6 Zeitpunkten getestet (n = 54). Die Ergebnisse wurden für den Tag 10 ausgewertet, da 25 % der Patienten die Behandlung nach dem zehnten Tag abbrachen. Als Begründung wird angegeben, dass: „*Patients discontinued treatment either because of resolution of their signs and symptoms or because they made no progress*“ [120, S. 503]. Eine Therapieempfehlung für 0,25% Desoxymethason oder 0,1% Hydrocortison in einer Ölbasis kann auf Grund des multiplen Testens und der unklaren Ergebnisse anhand der vorliegenden Studie nicht ausgesprochen werden [120 T Ib/Keine].

Dihydroergotamin

Wiemers et al. untersuchten die Wirkung von Dihydroergotamin im Vergleich zu einer Kompressionstherapie [294]. Dihydroergotamin soll die eine Erhöhung des Venentonus bewirken. Über die Art der venösen Erkrankungen finden sich keine Angaben. Die Studie wurde nicht randomisiert und/oder teilverblindet. Untersucht wurde die Beeinflussung des venösen Rückstromes, der Schwellungsneigung und des Venenpools. Alle Parameter besserten sich in beiden Therapiegruppen signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Im Methodikteil fand sich folgende Aussage: „Zur Auswertung kamen 12 Patientinnen“ [294, S. 29]. Es wurden keine Angaben über die Anzahl der in Studie eingeschlossenen Patientinnen gemacht. Auf Grund der lückenhaften Darstellung wird der Nutzen einer Anwendung von Dihydroergotamin nicht belegt [294 T IIa/Keine].

Heparin

In einer kontrollierten, doppelverblindeten, randomisierten Studie wurde die Wirkung von zwei verschiedenen Dosierungen eines niedermolekularen Heparins (7.500 I.E.; 15.000 I.E.) mit der von Calcium-Heparin verglichen [242]. In die Studie wurden 90 selektierte Patienten mit CVI verschiedener Stadien (ohne Ulcus) eingeschlossen. Zum Zeitpunkt 0, 15 und 30 Tage wurde die Stärke von sechs venösen Symptomen, das Beinvolumen, der maximale venöse Rückfluss, die venöse Kapazität, die fibrinolytische Aktivität, der Plasmafibrinogengehalt und die Plasmaviskosität gemessen. Insgesamt wurden in jeder der drei Gruppen zwölf Endpunkte getestet und die Ergebnisse der einzelnen Gruppen verglichen. Wie bei derartigen multiplen Tests nicht anders zu erwarten, finden sich diverse statistisch signifikante Ergebnisse. So ändert sich der venöse Rückfluss in den Gruppen A und B, die venöse Kapazität in Gruppe C, die fibrinolytischen Aktivität in allen drei Gruppen, ebenso wie der Plasmafibrinogengehalt und die Plasmaviskosität. Angesichts des bekannten Wirkspektrums von Heparin überraschen diese Ergebnisse nicht. Es ist allerdings nicht bekannt, welchen Einfluss die Therapie mit Heparin auf die Progredienz der CVI hat. Hinzu kommt ein deutliches Nebenwirkungsspektrum und die Notwendigkeit den Wirkstoff zu injizieren. Alle Symptome verbesserten sich in allen drei Gruppen. Eine Placebokontrolle fehlte (siehe Abschnitt 3.2.9 Placebothherapie). Eine Therapie kann auf Grund der vorliegenden Studie und der bekannten Risiken nicht empfohlen werden [242 IIa/Keine].

Heptaminol adenocin phosphate

In einer randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Studie wurde die Wirkung von drei Gramm HAP (Heptaminol adenosin phosphate) untersucht [249]. Eingeschlossen wurden 30 Patienten (15 je Gruppe). Die Gruppen unterschieden sich bei Studienbeginn nicht signifikant. Gegeben wurde eine einzelne Dosis von drei Gramm. Zu den Zeitpunkten null, eine, zwei, drei und vier Stunden nach der Einnahme wurden das venöse Volumen und die venöse Rückfüllungszeit plethysmographisch gemessen. Bei beiden Gruppen sanken beide Parameter im Laufe der Zeit. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur zum Zeitpunkt zwei Stunden nach Einnahme für das venöse Volumen, und drei Stunden nach Einnahme für die Rückfüllungszeit errechnet werden. Die normale Dosierung beträgt 1,2 Gramm pro Tag. Eine einmalige Gabe lässt keine Rückschlüsse auf eine Dauerbehandlung zu. Die methodischen Mängel wie multiples Testen und die Einmalgabe des Verums führen dazu, dass eine Therapieempfehlung für Heptaminol adenosin phosphat auf Grund dieser Studie nicht erfolgen kann [249 T Ib/Keine].

Naftazone

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelverblindete Multicenterstudie untersuchte die Wirkung von Naftazone bei primärer Varicosis [277]. Naftazone ist in Deutschland nicht mehr erhältlich. Es wurden 270 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Zweihundertzwei Patientinnen wurden in drei Verumgruppen mit unterschiedlicher Dosierung eingeteilt, 68 Patientinnen in die Placebogruppe. Nach einer Behandlungsdauer von 14 Tagen wurden die Patientinnen gebeten die Symptomstärke auf einer analogen Skala anzugeben. Es finden sich keine Angaben über die Stärke der Symptome zum Beginn der Studie. Bei der gemeinsamen Auswertung der drei Verumgruppen betrug die durchschnittliche Verbesserung der Symptome 45% und in der Placebogruppe 38%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Vergleicht man jedoch die Verumgruppen einzeln mit der Placebogruppe so beträgt der p-Wert 0,048 und ist nur noch knapp signifikant. Es ist fraglich ob dieser Unterschied klinisch relevant ist. Es fand sich bei der Messung des Beinvolumens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen allen Gruppen. Die vorliegende Studie kann auf

Grund der nur geringen Verbesserung der Symptome im Vergleich zum Placebo und dem Fehlen von objektiven Verbesserungen den Nutzen einer Anwendung nicht belegen [277 T Ib/Keine].

3.2.14 Kombinationspräparate

Es wurden Studien zu den verschiedensten Kombinationspräparaten ausgewertet.

DRA 363

In einer Publikation von Riebenbauer wurden zwei Studien veröffentlicht: Eine Fallserie mit 155 Patienten und eine kontrollierte Studie mit 40 Patienten [230]. Untersucht wurde die Wirkung eines Kombinationspräparates DRA 363 (Dihydroergocristin 0,5 mg; Rutin 30,0 mg; Aescin 1,5 mg), das zum Zeitpunkt der Publikation unter dem Namen Rexiloven® im Handel war. Der Name wurde weitergeführt, im heute in Deutschland erhältlichen Rexiloven® ist allerdings nur noch Aescin enthalten. In der Fallserie wurden Patienten mit unterschiedlichsten Diagnosen mit DRA 363 behandelt: Varicosis ohne Insuffizienz, Varicosis mit Insuffizienz, Thrombophlebitis, Ulcus cruris, Mischformen, Hämorrhoiden, pAVK und „*postcommotionelle Zustandsbilder*“. Angegeben wurde eine durchschnittliche Anfangsdosis von dreimal drei Dragees, bzw. das Äquivalent in Tropfen. Die Reduzierung der Dosis erfolgte je nach Schwere und Dauer der Erkrankung. Die Behandlungsdauer betrug zwischen vier und sechs Wochen. Die vielfältigen Indikationen, die unterschiedliche Behandlungsdauer und die unterschiedliche Dosierung machen eine Beurteilung der Wirkung von DRA 363 unmöglich [230 T III/Keine]. Ebenfalls in dieser Publikation wurden die Ergebnisse einer nichtrandomisierten, einfachverblindeten, kontrollierten Studie veröffentlicht. Es finden sich keine genauen Angaben über die Dosierung des Vergleichspräparates. So ist es möglich, dass dieses unterdosiert war. Das Indikationsspektrum entspricht dem der Fallserie. Die Patienten in der Vergleichsgruppe sind im Durchschnitt 11 Jahre älter als in der DRA 363 Gruppe. Auf Grund der vielfältigen Indikationen, der sehr kleinen Subgruppen mit zum Teil nur einem Patienten und der fehlenden Angaben zu den Ausgangswerten kann anhand dieser Studie keine Therapieempfehlung erfolgen [230 T IIa/Keine].

Gordon untersuchte die Wirkung von DRA bei 35 Patienten mit venösen Beschwerden (Müdigkeit, Schwere, Brennen) [99]. Die Ergebnisse wurden in einer Zusammenfassung in sechs Kategorien dargestellt. Es fanden sich keine detaillierten Angaben dazu, wie die Einteilung in die Kategorien vorgenommen wurde. Die Schlussfolgerungen der Autoren hinsichtlich der Wirksamkeit von DRA 363 lassen sich nicht nachvollziehen. Die Studie kann daher zu keiner Therapieempfehlung führen [99 T III/Keine].

Heim untersuchte die Wirkung von DRA 363 bei insgesamt 222 Patienten [117]. Es wurden drei Gruppen gebildet. In Gruppe I wurden die Patienten über einen Zeitraum von 3 bis 16 Wochen (MW 7,6 Wochen) mit DRA 363 behandelt. In der zweiten Gruppe wurde zusätzlich bei allen Patienten eine Sklerotherapie durchgeführt (Therapiedauer 4 bis 16 Wochen MW 8,9 Wochen) und in der dritten Gruppe wurden neben der Behandlung mit DRA 363 zusätzlich diverse andere Therapien wie: Sklerotherapie, Kompression, Ekzembehandlung und Balneotherapie durchgeführt. Die Gruppen unterschieden sich bei Studienbeginn deutlich hinsichtlich der eingeschlossenen Diagnosen und des Schweregrades der CVI. Die dargestellte Auswertung ist unvollständig. Es wurden nur von einem Teil der Patienten die Ergebnisse dargestellt (zwischen 29 und 36 Patienten pro Gruppe). Beinumfang und Gewicht wurden ebenfalls nur bei einem Teil der Patienten kontrolliert (Gruppe II 9 Patienten, Gruppe III 14 Patienten). Im Text findet sich dann noch der Hinweis auf einen Doppelblindversuch mit 30 Patienten in der sich eine *„weit überlegende therapeutische Wirkung (von DRA 363) gegenüber Placebo-Dragees“* laut den Autoren ergab. Angaben zur Dosierung, Dauer, Endpunkten und den Ergebnissen fehlen völlig. Auf Grund der beschriebenen Mängel kann die Therapie mit DRA 363 anhand der vorliegenden Studie nicht empfohlen werden [117 T IIa bzw. Ib/Keine].

Venelot®

In einer Studie der Universitätshautklinik Göttingen wurde die Wirkung des Kombinationspräparates Venalot® (Cumarin 15 mg; Troxerutin 90 mg) mit der von Benzaron verglichen [35]. Benzaron wurde mittlerweile wegen seiner Lebertoxizität die

Zulassung entzogen. Es wurden insgesamt 33 Frauen und acht Männer in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 (n = 8) Venalot (ohne Ulcus)

Gruppe 2 (n = 9) Benzaron (ohne Ulcus)

Gruppe 3 (n = 8) Venalot (mit Ulcus)

Gruppe 4 (n = 8) Benzaron (mit Ulcus)

Gemessen wurde nach sechs Wochen Therapie die mittlere Reduktion des Wadenumfanges und des Fesselumfanges bei Patienten ohne Ulcus sowie die mittlere Reduktion der Ulcusfläche bei Patienten mit Ulcus. Die Gruppen 1 und 2 (ohne Ulcus) unterschieden sich vor Therapiebeginn signifikant. Die Patienten der Venalotgruppe litten unter ausgeprägteren Ödemen. Von den Patienten mit Ulzera hatten die Patienten der Gruppe 3 die ausgeprägteren Läsionen. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wurden die Ulzera auch noch lokal behandelt und alle Patienten mit Kompressionsstrümpfen versorgt. Es ist denkbar, dass die Reduktion der Ödeme vor allem auf die Kompression zurückzuführen ist. Auf Grund der methodischen Mängel kann eine Therapieempfehlung nicht abgeleitet werden [35 T IIa/Keine].

BayroVas®

Berger und Derra berichteten 1972 über die Wirkung von BayroVas® Tbl. einem nicht mehr erhältlichen Kombinationspräparat (ASS 500 mg; Bamerthan 12,5 mg; Aescin 10 mg) [29]. In dieser offenen, nicht randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit verschiedenen venösen Erkrankungen eingeschlossen. Die Behandlungsdauer variierte von neun bis zweiundzwanzig Tage. In der Verumgruppe litten fünf von 30 Patienten unter einer Thrombophlebitis und/oder Thrombose, in der Placebogruppe hingegen kein einziger. Es ist möglich, dass die Patienten mit Thrombophlebitis für die Therapieergebnisse in der Verumgruppe verantwortlich sind, da es sich hierbei um eine Erkrankung mit ausgeprägter Spontanheilungstendenz handelt. Bei der Ergebnisdarstellung wurde nur ein Teil der Patienten eingeschlossen (Verum n = 25, Placebo n = 8). Es ist davon auszugehen, dass der hohe Anteil an Acetylsalicylsäure schon für sich allein einen schmerzstillenden Effekt hat. Durch die vorliegende Publikation wird ein therapeutischer Nutzen von BayroVas® nicht belegt [29 T IIa/Keine].

Zu dem gleichen Wirkstoff fand sich noch eine weitere Veröffentlichung [263]. Es wurde die Wirkung von BayroVas® Gel (100 g Gel enthielten: 0,5 g Natriumsalz; 1 g Bamethan; 0,5 g Aescin) bei 547 Patientinnen einer geburtshilflichen und einer „allgemeinmedizinischen“ Abteilung erfasst. Behandelt wurden Patientinnen mit Varizen, mit Ödemen und/oder Thrombophlebitis, Ulcus cruris, Thrombosen, postthrombotischem Syndrom und Prellungen. Die Behandlungsdauer betrug zwischen einer Woche und zwei Monaten. Die lokale Anwendung wurde von 61 % der Patientinnen als sehr angenehm empfunden. Auf Grund der verschiedenen Diagnosen bei denen auch hier wieder Prellungen und Thrombophlebitis (mit starker Selbstheilungstendenz) eingeschlossen wurden und der fehlenden objektiven Endpunkte sowie der unterschiedlichen Studiendauer kann eine Therapieempfehlung nicht abgeleitet werden [263 T III/ Keine].

Pisch und Hennes untersuchten die systemische und lokale Anwendung von BayroVas® [208]. Die Zusammensetzung entsprach den in den beiden oben beschriebenen Studien [Vgl. 29], [263]. In der Publikation wurden drei Studien veröffentlicht.

Studie A: Offene, klinische Studie mit BayroVas® Tbl. n =70

Studie B: Kontrollierte Studie BayroVas® Tbl/Placebo n = 50

Studie C: Klinische Prüfung von BayroVas® Gel n = 130

In der Studie A wurden 70 Patienten, von denen 59 unter einer Thrombophlebitis litten, mit drei Tabletten BayroVas® täglich behandelt. Die mittleren Studiendauer betrug zehn Tage. Es finden sich keine detaillierten Angaben über die Studiendauer und die Auswertung. Die Ergebnisse werden in einer Gesamtbeurteilung in folgenden Kategorien dargestellt: „bewährt“, „allmähliche Besserung“ und „unverändert“. Eine Empfehlung zur Therapie lässt sich anhand dieser minimalen Informationen nicht ableiten [208 T III/Keine].

In der Studie B wurden jeweils 25 Patienten mit BayroVas® Tbl. oder Placebo behandelt. Es finden sich keine Angaben zur Verblindung oder Randomisierung. Laut Autoren entsprach das Indikationsspektrum dem in Studie A. Detaillierte Angaben zu den Diagnosen wurden nicht dargestellt. Es wird wiederum nur über eine mittlere Studiendauer von 12 Tagen und auch über eine durchschnittliche Dosierung (3 Tbl.)

berichtet. Weder Studiendauer noch Dosierung werden im Detail dargestellt. Auf Grund dieser methodischen Mängel kann eine Empfehlung zur Therapie mit BayroVas® Tbl. nicht erfolgen [208 T IIa/Keine].

In Studie C wurden neben den Patienten mit Thrombophlebitis, Ulkus cruris auch Patienten mit Distorsionen und Prellungen eingeschlossen (n = 71). Bei 100 von insgesamt 130 Patienten wurde die Wirkung von BayroVas®Gel noch mit der Wirkung anderer Präparate verglichen. Informationen zu diesen Präparaten fehlen völlig. Auch über die Dauer der Anwendung finden sich keine Angaben. Die Therapie mit BayroVas® kann anhand der vorliegenden Information nicht beurteilt werden [208 T III/Keine].

Venopyronum®triplex

Straube untersuchte die Wirkung von Venopyronum®triplex (Rutin 300mg; Roßkastanienextrakt 100mg; Miroton (Extrakt aus Oleander, Adonis, Scilla und Convallaria)) [262]. Ziel der Untersuchung war es, den therapeutischen Effekt zu objektivieren. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: (n = 37) Patientinnen zwischen 21 und 42 Jahren alt, familiär vorbelastet hinsichtlich CVI, keine Schwangerschaft

Gruppe 2: (n = 58) Patientinnen zwischen 42 und 65 Jahren alt, eine oder mehrere Schwangerschaften, keine Veranlagung zur CVI

Gruppe 3: (n = 22) Patienten mit Veneektasien

Gruppe 4: (n = 12) Patienten mit Ulzera und familiärer Belastung

Die Ergebnisse der vier Gruppen werden lediglich in Form einer Zusammenfassung präsentiert. Es fehlen detaillierte Angaben zu den Endpunkten und den Messungen. Auf Grund der Darstellung lassen sich keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie ziehen. Eine Therapieempfehlung für Venopyronum®triplex kann nicht erfolgen [262 T III/Keine].

Lindigoa depot®

In einer Fallserie mit 22 Patienten wurde die Wirksamkeit von Lindigoa depot® Dragees (Extr. Hippocastani 300 mg; Troxerutin 75 mg; Bupheininhydrochlorid 6,0 mg; Vitamin B1 nitrat 10 mg; Vitamin B6 5 mg) beobachtet [161]. Es handelte sich um

Patienten mit primärer und sekundärer Varicosis, die zum Teil zusätzlich unter einer Herzinsuffizienz litten. Die Therapiedauer betrug zwischen zwei und vier Wochen. Die Dosierung schwankte zwischen zwei und sechs Dragees täglich. Zusätzlich wurde „in vielen Fällen“ auch Lindigoa® Gel verabreicht. Auf Grund der unterschiedlichen Behandlungsdauer, des inhomogenen Patientengutes und der unterschiedlichen Dosierungen kann diese Studie keinen wissenschaftlichen Beleg für den therapeutischen Nutzen von Lindigoa depot® erbringen [161 T III/Keine].

Hammer untersuchte die Wirkung von Lindigoa depot® Dragees dreimal zwei Dragees täglich in Kombination mit physikalischer Therapie [114]. Die physikalische Therapie bestand aus Massagen, intermittierender externer Kompression, Kurzwelle, Ultraschall, Bindegewebsmassage, Bewegungstherapie, Atemtherapie, Hydrotherapie, Radfahren, Schwimmen und Gymnastik. Die Kontrollgruppe erhielt nur die physikalische Therapie ohne Placebogabe. In jeder Gruppe wurden 50 Patienten über die Dauer von vier Wochen behandelt. Eine Randomisierung erfolgte ebenso wenig wie eine Verblindung. Die Kontrollgruppe unterschied sich in fünf von sechs Parametern von der Verumgruppe. Von den untersuchten Endpunkten wurden nur die Beinumfange (Knöchel, Unterschenkel, 10 cm über dem Knöchel und Unterschenkelmitte) sowie die Venenfüllungszeit, die Venenleerlaufzeit und die Wiederauffüllungszeit dargestellt. Eine Auswertung zu der Veränderung der Symptome fehlt. Das Studiendesign und die Auswertung lassen eine Beurteilung der Wirksamkeit von Lindigoa Dragees nicht zu [114 T IIa/Keine].

Phlebolan®

In einer Schweizer Studie wurde die Wirkung von drei verschiedenen Sprays zur externen Anwendung verglichen [126]. Die Sprays (Phlebolan® I bis III) enthielten neben Dimethylsulfoxid (DMSO) auch Prednison, Rutinsulfat und/oder Heparin. Es wurden 53 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde in zwei Phasen unterteilt. In der ersten Phase wurden die drei Sprays über drei Wochen zusammen angewandt, in der zweiten Phase die Wirkung der einzelnen Sprays bei gleicher Indikation verglichen. Die Ergebnisse werden nur übersichtsartig dargestellt. Es fehlen Angaben dazu, wie die Endpunkte erfasst wurden. Durch die vorliegende Publikation

wird der Nutzen einer Anwendung von Dimethylsulfoxid (DMSO) in Kombination mit Prednison, Rutinsulfat und/oder Heparin nicht belegt [126 T IIa/Keine].

Phlebodril®

Weindorf und Schultz-Ehrenburg untersuchten die Wirkung des Kombinationspräparates Phlebodril® (Ruscusextrakt (Mäusedorn), Trimethylhesperidinchalkon (Flavonoid) und Ascorbinsäure) in einer vierzehn Tage dauernden, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie [288]. Fünfzig Patienten mit einer mittelstarken Stamm und/oder Seitenastvarikosis ohne Ulcus cruris und ohne erkennbares Ödem wurden mit dreimal zwei Kapseln Phlebodril® oder entsprechend mit Placebo behandelt. Es fanden sich **keine** statistisch signifikanten Unterschiede bei der Auswertung der Endpunkte (Venöse Kapazität, venöse Drainage, venöse Dehnbarkeit, venöse Pumpleistung). Dennoch werden die Ergebnisse im Abstract „*als teilweise statistisch signifikant ($p < 0,05$)*“ beschrieben [288, S. 29]. Tatsächlich ist nur das Ergebnis für die „*Änderung des abgepumpten Blutvolumens*“ [288, S. 36]. statistisch signifikant, und dies nur sofern ausschließlich die Patienten mit der schlechteren Ausgangslage analysiert werden. Es handelt sich hierbei um eine unzulässige Subgruppenanalyse, ein therapeutischer Nutzen wird nicht belegt [288 T Ib/Keine].

Venelbin®

Über einen Zeitraum von vier Wochen wurden 42 Patienten mit Venelbin® (Troloxerutin 300 mg; DHE (Dihydroergotamin) 25 mg Retardform) und weitere 40 Patienten nicht medikamentös behandelt [199]. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Übergewichtes (Placebogruppe 8 kg, Verumgruppe 2 kg). Es erfolgte weder eine Randomisierung noch eine Verblindung. Die Patienten wurden zusätzlich mit Kompressionstrümpfen und Physiotherapie therapiert. Bei einer Rechtsherzinsuffizienz wurden die Patienten mit einem Digitalispräparat behandelt. Diese Intervention führte dann auch zur Reduktion der Ödeme. Es wurde die Veränderung von acht Symptomen ausgewertet und diese in vier Kategorien zusammengefasst. Zwischen elf und zwanzig Patienten litten unter den jeweiligen Symptomen am Beginn der Studie, über die Stärke

der Symptome finden sich keine Angaben. Die Ödemveränderung wurde anhand eines „Dellentestes“ erhoben. Dabei wird mittels eines Fingerdrucks in die Wade geprüft ob ein Ödem vorhanden ist. Nur 10 bzw. 11 der Patienten litten vor Therapiebeginn unter Ödemen. Neben der nicht nachvollziehbaren Auswertungsstrategie ist auch das Fehlen einer Placebogruppe bei bekannt hohem Placeboeffekt problematisch (vgl. 3.2.9 Placeboeffekt). Die Beurteilung von Ödemen mittels eines Fingerabdrucks erscheint unzuverlässig. Hinzu kommt, dass ein Teil der Patienten zusätzlich unter einer Rechtsherzinsuffizienz litt und mit Digitalis behandelt wurde, die Veränderung somit auch auf diese Intervention zurückzuführen sein könnte. Ein therapeutischer Nutzen für Venelbin® wird durch diese Publikation nicht belegt [199 T IIa/Keine].

Opino Gel®

Die Wirkung von Opino Gel® wurde in einem randomisierten, Doppelblindversuch überprüft [285]. Vierzig Patientinnen wurden in vier Gruppen eingeteilt und sollten über sieben Tage ca. drei Gramm Gel dreimal täglich auf die untere Hälfte des Unterschenkels applizieren. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Varicosis und Ödemen, ohne Ulzera. Die Patientinnen erhielten jeweils eine Tube mit Gel. Charge A enthielt Gel mit Aetherolea, Charge B Gel mit Aetherolea plus 1% Buphenin, Charge C Gel mit Aetherolea plus 1% Aescin und Charge D Gel mit Aetherolea plus 1% Aescin plus 1% Buphenin (= Opino Gel). Vor der ersten Anwendung, eine Stunde nach und am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde eine Rheographie durchgeführt. Als Endpunkte wurden ein rheographischer Quotient nach Schuhfried und die subjektive Einschätzung der Patientinnen ermittelt. Als „*sehr gut*“ wurden die Ergebnisse bei einer Erhöhung des rheographischen Quotienten von mindestens 0,1, als statistisch signifikant wurden Erhöhungen um 0,03 ($p < 0,03$) gewertet. Es konnte nicht ermittelt werden inwieweit dieser Quotient und die Erhöhung tatsächlich aussagekräftig für eine Verbesserung der venösen Durchblutung sind. Es finden sich keine Angaben, ob die Messungen stets zur gleichen Tageszeit durchgeführt wurden. Bei insgesamt acht von vierzig Patientinnen wurde ein statistisch signifikanter Effekt gemessen (drei Patientinnen Gruppe aus B, fünf Patientinnen aus Gruppe D). Erstaunlich ist, dass die Klassifizierung der Ergebnisse bei gleicher Veränderung unterschiedlich ausfällt. So findet sich bei einer Erhöhung des rheographischen Quotienten um 0,1 sowohl die

Beurteilung „*sehr gut*“ als auch „*gut*“. Wie die subjektive Beurteilung durch die Patientinnen ermittelt wurde, wird nicht beschrieben. Die Daten von drei Patientinnen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Neben der kurzen Therapiedauer von sieben Tagen und der Anwendungsbeschränkung auf die untere Hälfte des Unterschenkels, ist sowohl der rheographische Quotient als Endpunkt wie auch die unterschiedliche Bewertung identischer Ergebnisse problematisch. Eine Empfehlung lässt sich aus dieser Publikation nicht ableiten [285 T Ib/Keine].

Ruscus aculeatus, Hesperidin, Ascorbinsäure

Cappelli et al. untersuchten die Effektivität und Verträglichkeit eines Kombinationspräparates, das sich aus Ruscus aculeatus 16,5 mg, Hesperidin 75 mg und Ascorbinsäure 50 mg zusammensetzt [51]. In dieser randomisierten, placebokontrollierten, doppelverblindeten Studie wurden im Crossover-Design 40 Patienten mit Varicosis der unteren Extremitäten über jeweils zwei Monate mit zweimal drei Kapseln täglich des Verums und des Placebos, unterbrochen von einer 15tägigen Auswaschphase, behandelt. Insgesamt wurden 15 Endpunkte erhoben. Ein primärer Endpunkt wurde nicht festgelegt. Als zusätzliche Therapie wurden Kompressionsmaßnahmen und ein nicht näher beschriebenes Anhalten zu „*hygienic-behaviour condition*“ [51, S. 283] therapiert. Sowohl durch die Behandlung mit Placebo als auch Verum verbesserte sich die Symptomatik statistisch signifikant. Einige der erhobenen venösen Indizes blieben unter der Therapie mit dem Verum unverändert, verschlechterten sich aber in der Placebophase. Dies erklärt einen Teil der Signifikanzen, die also nicht primär auf einen therapeutischen Effekt des Verums zurückzuführen sind. Zwei der Indikatoren für den venösen Abfluss blieben unverändert bzw. verschlechterten sich unter der Verumgabe. Auf Grund der vorliegenden Arbeit in der die Symptomatik durch Verum und Placebo verbessert wird, die Veränderungen der objektiven Parameter nicht eindeutig auf eine höhere Effektivität des Verums weisen und noch zusätzliche Therapien (Kompression und Verhaltensmaßnahmen) durchgeführt wurden, kann die Therapie mit diesem Kombinationspräparat nicht empfohlen werden [51 T Ib/Keine].

Essaven ultra®

In einer Studie aus dem Jahr 1971 wurde die Wirkung von Essaven ultra® (Aescin 50mg, Hesperidin 65mg) untersucht [170]. Die Zusammensetzung entspricht dem heute im Handel erhältlichen Präparat [236]. Es wurden 238 Patientinnen in die einfachverblindete Studie eingeschlossen (132 Verum, 106 Placebo). Es finden sich keine Angaben zu einer Randomisierung. Die Patientinnen waren zwischen 20 und 60 Jahren alt. Der Altersdurchschnitt oder Median wird nicht erwähnt. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Ödemen oder Varizen. Es wird nicht beschrieben, um welche Art von Ödemen es sich handelt. In der ersten Woche der Studie wurden die Patientinnen mit zweimal zwei Kapseln Essaven ultra® behandelt, danach sollte die Dosierung auf zweimal eine Kapsel täglich reduziert werden. Bei anhaltenden Beschwerden wurde die Anfangsdosierung jedoch beibehalten. Die Behandlungsdauer wird mit durchschnittlich 27 Tagen angegeben. Die Ergebnisse werden in Form einer Tabelle mit der Einteilung „*sehr gut*“, „*gut*“ und „*unbefriedigend*“ dargestellt. Es finden sich keine Angaben dazu, auf Grund welcher Kriterien die Einschätzung des Therapieerfolges geschah. Die Therapie mit Essaven Ultra kann auf Grund der methodischen Schwächen dieser Publikation nicht empfohlen werden [170 T IIa/Keine].

Daflon®

In einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie überprüften Biland et al. die Wirkung von Daflon® 500 (450 mg Diosmin, 50 mg Hesperidinextrakt) [31]. Die Endpunkte wurden nicht explizit benannt, es wurde jedoch am Anfang und nach durchschnittlich 30 Tagen eine körperliche Untersuchung inkl. Messung des Unterschenkelumfanges sowie eine Befragung der Patienten durchgeführt. In der Publikation fehlen Angaben zur genauen Studiendauer. Von sechs Endpunkten wurden nur fünf ausgewertet. Nur ein Endpunkt (Veränderung des Schwellungsgefühl) verbesserte sich in der Verumgruppe signifikant ($p < 0,01$). Bei der Durchführung von sechs Tests besteht eine Wahrscheinlichkeit von 26% für einen signifikanten Zufallsbefund. Außerdem wird beschrieben, dass sich das Item „*Gesamteindruck*“ sowohl in der Beurteilung durch den Arzt, als auch in der Beurteilung durch die Patienten in der Verumgruppe signifikant gebessert haben. Da sich keinerlei Erläuterung zur Erhebung dieses Items fanden, konnte diese Aussage nicht

nachvollzogen werden. In die Analyse der Daten wurden nur 56 Patienten einbezogen. Siebzehn Prozent der Patienten aus der Verum- und 14 % aus der Placebogruppe wurden nachträglich von der Analyse ausgeschlossen (gesamt 16 %). In der Diskussion der Ergebnisse wird von den Autoren sogar ein drop-out von 20 % beschrieben. Geht man von einem sogenannten „worst-case-Szenario“ aus, so würden sich die Veränderungen des Schwellungsgefühles in der Verum und der Placebogruppe nicht mehr signifikant unterscheiden. Auf Grund der dargestellten schwerwiegenden methodischen Mängel kann die Anwendung von Daflon®500 mg nicht empfohlen werden [31 T Ib/Keine].

In einer Übersichtsarbeit zur Anwendung von Daflon®500 wurden verschiedene publizierte und nicht publizierte Studien ausgewertet [271]. Zwei der Studien untersuchten die Anwendung von Daflon®500 bei Patienten mit CVI, in drei anderen Studien wurden Patienten mit postthrombotischem Syndrom behandelt. Außerdem wurden noch sieben Studien ausgewertet, die sich mit der Anwendung von Daflon®500 im Tierversuch oder in Grundlagenforschung beschäftigten. Der Vergleich der Studien erfolgte nicht im Sinne einer systematischen Auswertung. Primär wurden die Ergebnisse dargestellt und zusammengefasst. Eine der beiden Untersuchungen zur Anwendung von Daflon bei CVI wurde nicht veröffentlicht. Nur das Abstract, nicht jedoch die Originalpublikation der zweiten Studie, war der Verfasserin zugänglich [56]. Hierbei handelte es sich um den Vergleich von Daflon®500 mit reinem, nichtmicronisiertem Diosmin. Die Studie wurden von 88 der 90 eingeschlossenen Patienten beendet. In beiden Gruppen kam es laut den Autoren zu statistisch signifikanten Verbesserungen der funktionellen Parameter und der Symptome. Tsouderos kommt in seiner Übersichtsarbeit allerdings zu dem Ergebnis, dass Daflon® reinem Diosmin überlegen ist. Diese Widersprüche lassen sich an Hand des vorliegenden Materials nicht auflösen. Problematisch bleibt die fehlende Placebokontrolle. Die Wirksamkeit von Daflon ließe sich bei bekannt hohem Placeboeffekt (vgl. Abschnitt 3.2.9 Placebo) nur bei einem entsprechendem Studiendesign überprüfen. Eine Empfehlung zur Anwendung von Daflon® kann auf Grund des vorliegenden Materials nicht erfolgen [271 T Ia/Keine] und [56 Abstract T Ib/Keine].

3.3 Kompressionstherapie

3.3.1 Einführung

Kompressionsmaßnahmen gehören schon seit über 150 Jahren zu den Behandlungsstrategien bei CVI. Das Wirkprinzip, bei ödematös geschwollen Beinen mittels Kompression die Extremität zu entstauen ist einfach und einleuchtend. Durch den dadurch verringerten Gewebedruck soll die Mikrozirkulation verbessert werden. Die Kompressionstherapie gilt als Goldstandard der konservativen Behandlung bei der CVI unterschiedlicher Schweregrade.

Kompression wird mittels Verbänden, medizinischer Kompressionsstrümpfen (MKS) unterschiedlicher Länge oder auch als intermittierende apparative Kompression durchgeführt. Bei der apparativen intermittierenden Kompression kommen pneumatischer Wechseldruckgeräte zum Einsatz [296]. Die apparative intermittierende Kompression wird bei der Therapie der CVI (ohne Ulcus) sehr selten eingesetzt.

Indikationen für die Anwendung von MKS und Kompressionsverbände sind verschiedene venöse Erkrankungen und Stauungserscheinungen wie zum Beispiel primäre und sekundäre Varicosis, Varizen in der Schwangerschaft, Thrombophlebitis, Postthrombotisches Syndrom, Lymphödeme, nach venenchirurgischen Eingriffen sowie die Thromboseprophylaxe.

Als absolute Kontraindikationen der Anwendung von Kompressionsmaßnahmen gelten: eine fortgeschrittene pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, eine septische Phlebitis sowie eine Phlegmasia coerulea dolens. Nässende Dermatosen, allergische Reaktion auf das Material der MKS, die primäre chronische Polyarthrititis und fortgeschrittene periphere Neuropathien gelten als relative Kontraindikationen [297] und [295].

Kompressionsverbände

Bei den Verbänden stehen unterschiedliche Materialien und Wickeltechniken zur Verfügung. Man kann zwischen Dauerverbänden (Wechsel alle 1-2 Wochen) und täglich zu wechselnden Verbänden unterscheiden.

Bei der Anlage von Kompressionsverbänden sind verschiedene Dinge zu beachten: Der Druck muss von distal nach proximal kontinuierlich abnehmen. Es muss stets der gesamte Fuß und Unterschenkel inklusive der Ferse gewickelt werden um Abschnürungen zu vermeiden [70 T V/C].

Problematisch ist, dass der durch den Verband ausgeübte Druck stark von der Wickeltechnik und dem einzelnen Anwender abhängt, eine vergleichende Beurteilung also nur eingeschränkt möglich ist. Die Anwendung von Kompressionsverbänden ist für den einzelnen Patienten eher aufwendig und unter Umständen wenig komfortabel.

Medizinische Kompressionsstrümpfe

Medizinische Kompressionstrümpfe (MKS) werden von diversen Herstellern angeboten. Es stehen fertige Produkte und solche die nach Maß angefertigt werden zur Verfügung. Man unterscheidet MKS verschiedener Kompressionsklassen

Die Einteilung der Kompressionsklassen bei medizinischen Kompressionsstrümpfen erfolgt entsprechend einer GZG Norm (Gütezeichengemeinschaft medizinischer Gummistrümpfe) nach dem applizierten Druck [297]:

KKI I	18,4 mmHg (2,45 kPa) bis 21,2 mmHg (2,80 kPa)
KKI II	25,1 mmHg (3,35 kPa) bis 32,1 mmHg (4,30 kPa)
KKI III	36,4 mmHg (4,85 kPa) bis 46,5 mmHg (6,20 kPa)
KKI IV	Über 59 mmHg (über 7,85 kPa)

Die Anpressdrucke der Kompressionsklassen beziehen sich auf den Knöchelbereich. Der Kompressionsdruck sollte von distal nach proximal abfallen um eine Entstauung der Extremität zu ermöglichen [297 IV/ C].

Medizinische Kompressionstrümpfe werden häufig als zu eng und schwer anzuziehen beschrieben. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Compliance bei der Kompressionstherapie sehr unterschiedlich ausfällt.

Anpassen von Kompressionsstrümpfen

Beim Anpassen von Kompressionsstrümpfen ist neben einer genauen und reproduzierbaren Messung vor allem wichtig, dass das Bein nicht ödematös geschwollen ist [140 T IV/C]. Es ist also sinnvoll am Morgen zu messen, bzw. vor der

Messung entstauenden Maßnahmen (Kompressionsverbände, Gabe eines Diuretikums) durchzuführen [102 T IV/C] identisch [272 T IV/C].

3.3.2 Studien zu Grundlagen der Kompressionstherapie

Kuiper und Brakkee untersuchten in einer Arbeit aus dem Jahr 1990 die „*Basisprinzipien der Kompressionstherapie*“ [153]. In verschiedenen Versuchsreihen wurde versucht, die physikalischen Grundlagen darzustellen und die Wirkmechanismen zu überprüfen. Untersucht wurde der Effekt von Kompressionsstrümpfen auf die venöse Pumpfunktion bei Probanden mit und ohne CVI. Abhängig vom als Endpunkt gewähltem Kriterium (Druckmessung, Volumenmessung, Messung des transmuralen Druckes) wurden zum Teil widersprüchliche Ergebnisse erzielt, insbesondere in Bezug auf die venösen Pumpfunktion. So besteht eine nichtlineare Beziehung zwischen dem venösen Druck und dem Unterschenkelvolumen. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei einer Volumenmessung der Beine die Auswertung und die zulässigen Rückschlüsse auf Grund der Nichtlinearität der Druckvolumendiagramme kompliziert sein können [153 Grundlagen IIa/Keine].

Häfner et al. untersuchten die durch Kompressionsstrümpfe der Klasse II in Ruhe und Bewegung erzeugten Drucke [112]. In einer prospektiven, offenen, randomisierten Studie wurden 22 Patienten mit CVI Stadium CEAP 1-4 untersucht. Die Ausschlusskriterien wurden klar formuliert. Gemessen wurde der Anpressdruck in vivo unter statischen Bedingungen im Stehen und Liegen und unter dynamischen Bedingungen während Zehenständen. Getestet wurden neun Kompressionstrümpfe der Klasse II von verschiedenen Herstellern. Gemessen wurde jeweils an vier Punkten: Zweimal medial, lateral der Tibiakante und Wadenmitte. Die venöse Wiederauffüllungszeit verlängerte sich signifikant, wobei die Verlängerung zwischen 5 und 22 Sekunden bei den einzelnen Patienten variierte. Die in vivo gemessenen Drucke entsprachen den in vitro gemessenen Herstellerangabe [112 Grundlagen Ib/A].

Wienert und Kiesewetter untersuchten, ob „*Der Stützstrumpf – eine Alternative zum medizinischen Kompressionsstrumpf*“ darstellt [298]. Es wurden zwölf in Kaufhäusern erhältliche Stützstrümpfe unterschiedlicher Größe und von verschiedenen Herstellern

untersucht. Die jeweilige Größe wurde von der Schuh- oder Konfektionsgröße abgeleitet. Die mittleren gemessenen Andruckwerte schwankten je nach Fabrikat zwischen fünf und 35 mmHg. Einige entsprachen also der Klasse I bzw. II und könnten im Rahmen der Prophylaxe bzw. der Therapie von Stauungserscheinungen und venösen Erkrankungen angewandt werden. Da die Druckwerte der einzelnen Fabrikate sehr unterschiedlich waren, kann eine generelle Empfehlung nicht erfolgen [298 Grundlagen C].

Gandhi et al. untersuchten die Wirkung von verschiedenen Kompressionsmaßnahmen bei Patienten mit CVI, „*clinical gravitational disease*“ und bei der Prophylaxe von postoperativen Thrombosen [89]. In dieser Publikation wurden zwei Studien veröffentlicht. In der ersten Studie wurden 40 Patienten mit Varicosis und zwölf Patienten mit „*clinical gravitational disease*“ untersucht. Alle Patienten trugen in zufälliger zeitlicher Abfolge vier verschiedenen MKS (Compressana, STD, Sigvaris und Elset). Die Tragedauer vor der Messung wurde nicht beschrieben. Die gemessenen Drucke unterschieden sich statistisch signifikant. Die Autoren fordern einen Standard für MKS um eine adäquate Kompression zu gewährleisten. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind einleuchtend. Eine Therapieempfehlung zur Behandlung der CVI lässt sich jedoch aufgrund des Untersuchungsgegenstandes nicht ableiten [89 T Ib/Keine].

Veraart et al. untersuchten folgende Frage: „Wie lange bewirken elastische Kompressionsstrümpfe einen effektiven Andruck?“ [278] Getestet wurden 99 Unterschenkelkompressionsstrümpfe der Klasse II und III. Geprüft wurden die Strümpfe mittels eines CEN (Comité Européen de Normisation) zugelassenen Testgerätes (TNO-Tester). Ausgewertet wurden die Anpressdrucke in Knöchelhöhe zum Zeitpunkt null, ein und drei Monate. Neunundfünfzig Patienten einer dermatologischen Ambulanz, die unter einer CVI litten und seit langem MKS trugen, nahmen an der Studie teil. Sie sollten die MKS wie bisher regelmäßig tragen. Ausgewertet wurde der Anpressdruck zu den obengenannten Zeitpunkten. Die Ergebnisse sind plausibel. Die Ergebnisse für den Zeitpunkt sechs Monate wurden nicht gemessen, sondern mittels einer Regressionsanalyse errechnet. Zum Zeitpunkt drei Monate hatten Kompressionsstrümpfe der Klasse II noch einen ihrer Klasse entsprechenden Druck,

wenn er auch unter dem Ausgangswert lag. Es ist nicht bekannt, ob das Ergebnis der Regressionsanalyse der Wirklichkeit entspricht. Die Empfehlung der Autoren Kompressionsstrümpfe der Klasse II alle vier Monate zu erneuern um eine optimale Kompressionswirkung zu erzielen wird durch die vorliegende Arbeit nicht ausreichend gestützt [278 T III/Keine].

Es konnten nur wenige Studien gefunden werden, die sich mit der Kompression als therapeutischer Intervention bei CVI ohne Ulcus cruris befassen.

3.3.3 Studien zur Therapie mit Medizinische Kompressionstrümpfe

Bezüglich der Therapie mit MKS wurden fünf randomisierte, kontrollierte Studien gefunden.

Labropoulos et al. untersuchten den Kurz- und Langzeiteffekt von Kompressionsstrümpfen in einer randomisierten, kontrollierten Studie [155]. Insgesamt 20 Patienten mit einer CVI Stadium 2 trugen über vier Wochen Kompressionsstrümpfe der Klasse II. Gemessen wurde ein venöser Füllungsindex (VFI), die Ejektionsfraktion und das Residualvolumen mittels Farbduplexsonographie bzw. Plethysmographie. In der Gruppe A (n = 9) wurden die Messungen vor, während der Studie und am Tag nach Studienende durchgeführt. In der Gruppe B (n = 11) vor, während des Tragens und direkt nach dem Ausziehen der Strümpfe. Die venösen Funktionsparameter verbesserten sich in beiden Gruppen während des Tragens, nach dem Ausziehen sanken die Werte auf die Ausgangswerte zurück. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Wirkung der Kompressionsstrümpfe durch den direkten Druck auf die Gefäße bedingt ist, erscheint plausibel. Ein länger anhaltender Effekt, der über die Tragedauer hinausgeht, konnte nicht nachgewiesen werden [155 T Ib/A].

Krijnen et al. veröffentlichten 1997 Ergebnisse zur Effektivität von Kompressionskniestrümpfen bei Patienten mit CVI in Stehberufen [151]. In einer vorangegangenen epidemiologischen Studie wurden 378 männliche Arbeitnehmer in Stehberufen untersucht. In die hier publizierte Studie wurden die 114 Probanden, die unter einer CVI litten eingeschlossen. Die Einteilung in zwei Gruppen erfolgte „*quasirandomisiert*“:

Einundfünfzig der Arbeitnehmer sollten Kompressionskniestrümpfe der Klasse II für drei Monate tragen, die Kontrollgruppe erhielt keine Kompressionstherapie. Fünf Patienten konnten nicht nachuntersucht werden. Fünfzehn Probanden trugen aus verschiedenen Gründen die Kompressionstrümpfe nicht. In den Ergebnissen werden nur die 30 Patienten, die compliant waren, ausgewertet. Es handelt sich somit um eine unzulässige Subgruppenanalyse. Wertet man nur diese Patienten aus, so überrascht es wenig, dass sich die Symptome signifikant bessern. Unter Umständen haben alle Probanden, die keinen Effekt bemerkten die Behandlung abgebrochen. Ein therapeutischer Nutzen für die Anwendung einer Kompressionstherapie kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden [151 T Ib/Keine].

Ziel der Untersuchung von Jones et al. war es, den physiologischen Effekt zu überprüfen und zwei verschiedene Marken von Kompressionstrümpfen zu vergleichen [139]. Die verwendeten Kompressionsstrümpfe reichten bis unter das Knie (Eesiness NHS 20 mmHg, Sigvaris medium 30 – 40 mmHg und Sigvaris strong 40 - 50 mmHg). Insgesamt wurden 30 Patienten in die Studie eingeschlossen und drei Gruppen à 10 Patienten gebildet:

- Patienten ohne Varicosis
- Patienten mit oberflächlicher Varicosis
- Patienten mit postthrombotischem Syndrom

Die Patienten mit Varicosis trugen in zufälliger Reihenfolge jeweils drei Wochen Eesiness NHS und Sigvaris medium unterbrochen von einer einwöchigen Pause. Am Beginn und Ende jedes Beobachtungszeitraumes wurde eine Volumetrie durchgeführt und die Natriumclearance gemessen. Bei den insgesamt sechs ausgewerteten venösen Funktionsparametern ergaben sich nur zwei signifikante Ergebnisse. Aufgrund der inkongruenten Ergebnisse (warum verbessern sich nicht alle venösen Funktionsparameter, wenn sich die venöse Funktion angeblich verbessert?) und der unklaren Bedeutung der Natriumclearance für die CVI lässt sich eine Therapieempfehlung aus dieser Publikation nicht ableiten [139 T Ib/Keine].

In einer Studie aus dem Jahr 2002 von Hirai et al. wurde die Prävention von Ödemen durch vier verschiedene MKS untersucht [122]. In die Studie wurden 14 Patientinnen

mit primärer Varicosis eingeschlossen. Da einige der Patientinnen unter einer beidseitigen Varicosis litten, wurden 20 Beine ausgewertet. Als Kontrollgruppe dienten 14 gesunde Frauen. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Alters (MW 53 bzw. 20 Jahre). Alle Probandinnen trugen alle vier verschiedenen MKS (8 mmHg, 14 mmHg, 22 mmHg, 30 - 40 mmHg) in randomisierter Reihenfolge. Die MKS wurden entsprechend den Herstellerangaben individuell angepasst. Nach dem Hochlegen der Beine für eine Minute wurden die Zunahme der Fußvolumina nach dem langsamen Absenken der Beine drei Minuten mittels Strain-Gauge-Plethysmographie gemessen. Es finden sich keine Angaben über die Ausprägung der Volumina am Beginn der Studie. Die Veränderungen wurden in ml/100ml angegeben. Eine Versuchsreihe wurde ohne Kompression durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sowohl bei den Patientinnen mit Varicosis als auch bei den gesunden Probandinnen das Fußvolumen nach dem Absenken der Beine ansteigt. In der Gruppe der Patientinnen war die Volumenzunahme jedoch signifikant stärker ausgeprägt. Bei den folgenden Versuchsreihen konnte ein vermindertes Ansteigen der Fußvolumina beim Tragen von MKS auch bei den Gesunden gezeigt werden. Zwischen den verschiedenen Fabrikaten bestand kein Unterschied in den Ergebnissen. In der Gruppe der Patientinnen führten alle MKS zu einer geringeren Fußvolumenzunahme, wobei die Kompressionsstärke 22 mmHg der mit 14 mmHg überlegen war. Beim Vergleich der beiden schwächeren MKS (8 und 14 mmHg) und der beiden stärkeren (22 und 30 - 40 mmHg) fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied. In der Diskussion beschrieben die Autoren folgendes Problem: Die Messungen wurden im Sitzen durchgeführt, und es ist zu vermuten, dass die Ödementwicklung im Stehen anders verläuft. Die Messung über drei Minuten erscheint kurz, unklar ist ob danach keine weitere Zunahme von Ödemen mehr stattfindet. Eine Empfehlung für eine Therapie lässt sich somit nicht uneingeschränkt ableiten. Es wurde jedoch auch hier gezeigt, dass auch geringe Kompressionsstärken einen ödemprotektiven Effekt haben können [122 T Ib/Keine].

Auch Norgren verglich die Wirkung dreier verschiedener MKS der Klasse II [198]. Die Veränderung verschiedener Parameter wurde mittels Wasserverdrängungs-, Strain-Gauge- und Photoplethysmographie gemessen. Die MKS wurden in randomisierter Reihenfolge von allen 15 Patienten für die Zeit des Experimentes getragen. Es wurden

sechs Parameter pro MKS erhoben. Insgesamt besserten sich nur fünf der achtzehn Messwerte statistisch signifikant, allerdings veränderten sich unterschiedliche Parameter bei den verschiedenen MKS. Da es sich um standardisierte Kompressionstrümpfe handelt, ist es eher unwahrscheinlich, dass sich die Abweichungen in den Messungen durch unterschiedliche Kompressionsstärken erklären lassen. Von den Autoren wurde folgende Erklärung diskutiert: Die Art der Messung sei nicht zuverlässig [198, S. 507]. Eine Therapieempfehlung kann aus dieser Studie nicht erfolgen [198 T Ib/Keine].

In einer prospektiven Crossover-Studie mit Flugbegleitern wurde die Wirkung von Kompressionsstrumpfhosen auf verschiedene Symptome untersucht [290]. Diese Berufsgruppe wurde gewählt, weil es bei einer längeren Flugdauer es auf Grund der Druckverhältnisse in der Kabine häufig zu einer ödematösen Schwellung der Beine kommt. Es wurden 49 Probanden in die Studie eingeschlossen. Kompressionstrümpfe mit einem Druck von 8 - 15 mmHg und in der zweiten Studienphase von 15 - 20 mmHg wurden zur Verfügung gestellt. Einschlusskriterium war die Begleitung von internationalen Flügen. Nur 19 von 49 Flugbegleitern füllten die Fragebögen aus und nahmen an der Studie teil. Auf Grund des hohen Dropouts sind die Ergebnisse nicht mehr aussagekräftig. Achtzehn der 19 Teilnehmer hatten Anzeichen einer CVI. Sechs von ihnen waren schon einmal wegen einer Varicosis behandelt worden. Die Symptome (Schwellung, Müdigkeit, Brennen, Stauungsgefühl der Beine) besserte sich bei den Teilnehmern signifikant. Auf Grund des hohen Dropouts sind die Ergebnisse nicht valide. Unter Umständen wäre es sinnvoller gewesen, nur Flugbegleiter mit einer CVI in die Studie einzuschließen, da bei ihnen eine höhere Motivation zur Teilnahme vermutet werden kann [290 T IIa/Keine].

Kraemer et al. untersuchten die Wirkung von Fertigkompressionstrümpfen (entsprechend Klasse I) [149]. Zwölf gesunde Probandinnen nahmen an der Untersuchung teil, die Auswertung geschah verblindet. Im Abstand von jeweils sieben Tagen trugen sie für acht Stunden die Kompressionstrümpfe (insgesamt vier verschiedene) und führten dabei unterschiedliche Übungen durch (Stillstehen, Hüpfen). Gemessen wurde der Knöchel-, Waden- und Oberschenkelumfang. Es kam laut den Autoren zu einer geringeren Zunahme des Knöchel- und Wadenumfanges während des

Tages. Durch das Tragen von Kompressionsstrümpfen würde auch bei gesunden Frauen die Ödemneigung vermindert werden. Die Darstellung der Ergebnisse ist kongruent. Eine Übertragung auf Patienten mit CVI nicht zulässig. Die Untersuchung generiert aber die Hypothese, dass auch geringe Kompressionsklassen einen entstauenden Effekt haben können [149 T IIa/Keine].

Ibegbuna et al. untersuchten den Effekt von drei Kompressionsstärken (7, 8, 10, 14 mmHg) auf verschiedene venöse Funktionsparameter [131]. Insgesamt wurden neunzehn Patienten mit einer CVI entsprechend Grad C2S-4S E^pA^sPR in diese nichtrandomisierte Studie eingeschlossen. Jeder Patient diente als seine eigene Kontrollgruppe und wurde mit allen drei MKS behandelt. Plethysmographisch wurden der venöse Rückfluss, die Auswurffraktion der Wadenmuskelpumpe (nach einem Zehenspitzenstand), das Residualvolumen (nach zehn Zehenspitzenständen), sowie das venöse Volumen gemessen. Nahezu alle Parameter verbesserten sich bei allen drei Kompressionsstärken signifikant, wobei die MKS mit einer Stärke von 14 mmHg den anderen drei Stärken überlegen war. Das venöse Volumen nahm beim Tragen von MKS 14 mmHg um 10 ml/l ab. Es handelt sich hierbei um eine klinisch nicht bedeutsame Reduktion. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass auch geringgradige Kompression einen Effekt hat, ist nachzuvollziehen. Es fehlt allerdings der Beleg, dass es sich hierbei um einen klinisch bedeutsamen und nicht nur statistisch signifikanten Effekt handelt. Der Nutzen einer Therapie mit MKS (7-14 mmHg) wird durch die vorliegende Studie nicht belegt [131 T IIa/Keine].

In einer weiteren Studie wurde der Effekt von Kompression auf den Venentonus an neun Patienten (10 Beine) untersucht [264]. Es wurden plethysmographische Messungen vor und nach dem sechswöchigen Tragen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden nur getrennt für zwei vorher nicht festgelegte Subgruppen (stärkere/schwächere Störung der Hämodynamik) ausgewertet. Auf Grund dieser unzulässigen Subgruppenanalyse kann die Wirkung von Kompression auf den Venentonus anhand dieser Studie nicht beurteilt werden [264 T III/Keine].

3.3.4 Studien zur Therapie mit Kompressionsverbänden

Pütter et al. untersuchten die Wirkung von verschiedenen MKS und Verbänden auf diverse venöse Funktionsparameter [216]. Dreizehn Probanden trugen jeweils vier verschiedene Kompressionsmittel (Kompressionsstrumpf, Kompressionsverband mit einer Binde und mit zwei Binden kreuzweise oder gegenläufig gewickelt). Messungen wurden am Abend vorher, am Morgen vor und nach dem Anlegen, sowie am Abend vor und nach dem Ablegen der Kompressionsmittel durchgeführt. Laut Autoren wurden insgesamt 11436 Einzelwerte gemessen. Bei fünf Versuchen pro Proband (vier Versuche, eine Leermessung) ergeben sich somit 175 Messungen pro Versuch und Proband. Über die Anzahl der Durchläufe finden sich keine Angaben. Ein primärer Endpunkt wurde nicht festgelegt. Das Patientengut war inhomogen zusammengesetzt. Auf Grund der Art der Datenerhebung und des fehlenden Endpunktes können keine Aussagen über die Überlegenheit einer der vier Kompressionsmaßnahmen getroffen werden [216 T IIa/Keine].

3.3.5 Studien zur Kompressionstherapie nach Operation/ Sklerosierung

Im Anschluss an eine Operation oder Sklerosierung soll die Kompressionstherapie Schwellungen und Entzündungen reduzieren und außerdem langfristig die Rezidivrate senken. In der Praxis werden postoperativ verschiedene Kompressionsmittel über einen unterschiedlich langen Zeitraum eingesetzt. Das Spektrum reicht von fertigen Kompressionsstrümpfen unterschiedlicher Stärken bis zu verschiedenen Verbänden. Die Therapiedauer variiert von vier Wochen bis zu sechs Monaten.

Shouler und Crunchman untersuchten die Wirkung von Kompressionstherapie nach Operation oder Sklerosierung der Venen [256]. Im ersten Teil der Studie wurde die Wirkung von Kompressionstrümpfen mit 40 mmHg oder 15 mmHg Knöcheldruck verglichen. Endpunkt war die Entwicklung von Schwellung und Thrombophlebitiden. Es wurden 99 Patienten nach einer Varizenoperation (Ligatur plus Stripping) in zwei Gruppen randomisiert (starke Kompression n = 51, schwächere n = 48). Die Auswertung erfolgte unverblindet. Direkt im Anschluss an die Operation wurde ein Kompressionsverband angelegt, ab dem ersten postoperativen Tag sollten die Patienten

für 10 Tage die Kompressionsstrümpfe ununterbrochen und dann für vier Wochen nur tagsüber tragen. In Bezug auf die entwickelten Phlebitiden wurde kein Unterschied gefunden (9,8% versus 10,4%). Allerdings fanden 35% der Patienten mit der hohen Kompression das Tragen unangenehm, gegenüber 30% in der Vergleichsgruppe. Es findet sich keine Angabe über die Anzahl der tatsächlich ausgewerteten Patienten. Die Ergebnisse hinsichtlich der Schwellung fehlen. Auf Grund dieser methodischen Mängel kann keine Empfehlung erfolgen. Im zweiten Teil der Studie wurden 62 Patienten nach einer Sklerotherapie entweder mit Kompressionstrümpfen allein oder in Kombination mit einem Kompressionsverband über sechs Wochen behandelt. Die Kompressionsstrümpfe rutschten häufiger als die Kombination Strumpf/Verband (42% versus 32%). Insgesamt hielten sich 18 Patienten nicht an die Anweisung. Es finden sich keine Angaben in welchem Umfang die Therapieabbrecher zu den einzelnen Studiengruppen gehörten. Hinsichtlich des Auftretens von Thrombophlebitiden fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Kompressionsarten oder in der (unzulässigen) Subgruppenanalyse der compliant/noncompliant Patienten. Der Endpunkt Schwellungsneigung wurde auch hier nicht ausgewertet. Die Autoren berechneten die Anzahl der Studienteilnehmer die für die Ermittlung eines 10 % Therapieunterschiedes nötig wären ($n = 250$). Die tatsächliche Anzahl der Patienten war hiervon weit entfernt. Die vorliegende Publikation ist nicht geeignet, den Nutzen von unterschiedlichen Kompressionsmaßnahmen nach Operation oder Sklerotherapie der Venen zu belegen [256 T Ib/Keine].

Traver und Makin untersuchten die Wirkung einer einjährigen postoperativen Kompressionstherapie auf die Rezidivrate [268]. Zu den Zeitpunkten 3, 6, 9 und 12 Monaten nach der Operation wurde eine Doppleruntersuchung der Beine durchgeführt und die Patienten hinsichtlich ihrer Beschwerden befragt. Die Studie war randomisiert und verblindet. Alle Patienten wurden postoperativ für zwei Wochen mit Kompressionsverbänden versorgt. Im Anschluss sollten 36 Patienten (40 operierte Beine) für ein Jahr Kompressionsstrümpfe der Klasse II tragen. Die Kontrollgruppe (keine Kompressionstherapie) bestand aus 32 Patienten (36 operierte Beine). Von den Patienten der Kompressionsgruppe wurden vier ausgeschlossen, da diese sich weigerten, die Kompressionstrümpfe zu tragen. Nach drei Monaten erschienen acht

Patienten nicht zur Untersuchung, nach sechs Monaten weitere sechs Patienten. Somit wurden nur 18 der ursprünglich 36 Patienten nach 12 Monaten ausgewertet (Lost of follow up 50%). In der Kontrollgruppe standen die Daten von 28 Patienten zur Verfügung (Lost of follow up 15%). Der Anteil der nicht analysierten Patienten ist höher als der Anteil der Patienten ohne Rezidiv. Der Nutzen einer längerfristigen postoperativen Kompression wird durch diese Studie nicht belegt [268 T Ib/Keine].

Auch Scurr et al. untersuchten in einer randomisierten, einfachverblindeten Studie die Wirkung von Kompressionsmaßnahmen nach einer Sklerotherapie [252]. Verglichen wurde die Wirkung von Verband (dreilagig) und Kompressionsstrumpf (35 - 40 mmHg). Bei einseitiger Lokalisation der Varicosis wurde der Patienten in eine der Gruppen (Verband oder Kompressionstrumpf) randomisierte, bei beidseitiger Varicosis wurde ein Bein mit einem Verband, das andere mit einem Strumpf versorgt. Ob bei Patienten mit beidseitiger Varicosis auch die einzelnen Beine randomisiert wurden, wird nicht beschrieben. Alle Patienten wurden angewiesen innerhalb ihrer Belastungsgrenzen mindestens drei Meilen am Tag zu gehen. Die Nachuntersuchung erfolgte nach drei und sechs Wochen. Beurteilt wurde die Effektivität der Sklerosierung, Auftreten von Thrombophlebitiden, Verhärtungen an den Injektionsstellen, Akzeptanz und Zufriedenheit der Patienten. Insgesamt wurden 44 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ausgewertet wurde das Ergebnis der einzelnen Injektion (MKS n =156, Verband n = 147). In der Publikation wird nicht beschrieben, wie die Einteilung der Ergebnisse in „erfolgreich“, „Thrombophlebitis“ und „Hautveränderung“ erfolgte. Es gibt offensichtlich Injektionen, die in zwei Kategorien eingeteilt wurden, da die Summe aus den einzelnen Kategorien größer ist (189 bzw. 216) als die Anzahl der durchgeführten Injektionen (156 bzw. 147). Addiert man die behandelten Beine, so wurden in jeder der zwei Gruppen 42 Beine behandelt. Dies bedeutet, dass 40 Patienten unter einer beidseitigen Varicosis gelitten haben müssen. Die Auswertung hinsichtlich der Akzeptanz und Zufriedenheit fehlt. Auf Grund der Widersprüche in der Beschreibung und im Text, der unklaren Randomisierung und der lückenhaften Darstellung der Auswertungsstrategie und der Ergebnisse wird die Schlussfolgerung, dass MKS der Therapie mit Verbänden überlegen sind nicht belegt [252 T Ib/Keine].

Raj und Makin untersuchten den Effekt von Kompression nach Sklerosierung [167]. Einhundertundzwei Patienten wurden in die randomisierte, teilverblindete Studie eingeschlossen. Zwölf wurden aus den verschiedensten Gründen nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. In die Analyse einbezogen wurden 47 Patienten der Gruppe A (kontinuierliches Tragen des Kompressionsverbandes für sechs Wochen), in der Gruppe B (Kompression für 8h postoperativ) 53 Patienten. Aus den einzelnen Ergebnissen wurde ein Score gebildet, in den die Veränderung der Symptome beurteilt durch den Patienten, Beurteilung des Therapieerfolges durch den behandelnden Arzt und durch einen unabhängigen Gutachter und Veränderung der Hauterscheinungen (gemessen mittels Infrarotphotographie) einfließen. Ein primärer Endpunkt fehlt. Bei den Ergebnissen fand sich nur ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und zwar bei der Analyse der Subgruppe: „Patienten mit einem „sehr gutem“ Therapieergebnis“. Es findet sich beim Gesamtvergleich beider Gruppen kein Unterschied. Die Beobachtungszeit von sechs Wochen ist zu kurz um mögliche langfristige Effekte zu beurteilen. Vor allem aber scheint die Vergleichstherapie A (ununterbrochenes Tragen von Kompressionsverbänden für sechs Wochen) unrealistisch. Diese Belastung erklärt unter Umständen auch den höheren Ausfall von Patienten in dieser Gruppe. Eine Therapieempfehlung lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten [221 T Ib/Keine]. Die Studie wurde nochmals 1982 in der französischen Zeitschrift *Phlébologie* veröffentlicht [167 T Ib/Keine].

Fraser et al. verglichen die Wirkung von drei verschiedenen Kompressionsmaßnahmen im Anschluss an eine Sklerosierungstherapie [86]. Insgesamt wurden 154 Patienten bzw. 158 Beine für die Studie ausgewertet. Gruppe A (n = 54 Beine) wurde über 6 Wochen nach der Sklerosierung mit einem Crepe-Verband, Gruppe B (n = 53) über sechs Wochen mit einem Verband nach Coban und Gruppe C (n = 52) über drei Tage mit einem Kompressionsverband nach Coban behandelt. Die Gruppen unterschieden sich am Anfang der Studie nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Symptomscore oder Anzahl der durchgeführten Injektionen. Die Studie wurde randomisiert, aber nicht verblindet. Zwischen 96% und 92% der Beine wurden in die Analyse einbezogen. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate. Untersucht wurde der mittlere Symptomscore nach drei Monaten, die Anzahl der Beine mit Varicosis am Ende der

Kompressionstherapie, die Anzahl der Beine bei denen eine erneute Sklerotherapie notwendig war nach sechs Wochen und nach drei Monaten. Außerdem wurde die Anzahl der Beine mit Phlebitis am Enden der Kompression und nach drei Monaten erhoben. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Problematisch ist, dass sowohl die Sklerosierung, als auch die Beurteilung durch ein und denselben Arzt erfolgte. Die Schlussfolgerung des Autors, dass alle drei Kompressionsmaßnahmen gleichwertig sind ist plausibel. Für die Beurteilung eines entscheidenden Langzeiteffektes ist die Nachbeobachtungsdauer von sechs Wochen jedoch zu kurz [86 T Ib/Keine].

Melrose et al. untersuchten die Wirkung einer intermittierenden externen Kompression nach einem Venenstripping [172]. In diese randomisierte, prospektive Studie wurden 50 Patienten eingeschlossen. In der Therapiegruppe wurden die 25 Patienten täglich über vier Stunden mit externer Kompression behandelt, die Kontrollgruppe blieb ohne weitere Behandlung. Folgende Endpunkte wurden bestimmt:

- Die Anzahl der Patienten deren Verband am Tag der Operation oder an den Tagen 1, 2, 3 oder 4 durchnässt war („*mild or moderate Saturation*“).
- Die Anzahl der Schmerzeinheiten ("*pain units*") innerhalb der ersten 7 Tage beurteilt durch den Chirurgen, den Physiotherapeuten und den Patienten.
- Die Ausprägung der Ödeme am fünften postoperativen Tag.
- Die Anzahl der Patienten die ohne Schmerzen laufen konnten bis zum zehnten Tag.

Die Beurteilungszeitpunkte wurden nicht a priori festgelegt. Signifikante Unterschiede fanden sich hinsichtlich der „Schmerzeinheiten“ wobei unklar ist wie diese Einheiten ermittelt wurden, sowie beim Endpunkt: „Gehen ohne Schmerzen“. In der Interventionsgruppe konnten alle Patienten am sechsten Tag schmerzfrei gehen, in der Kontrollgruppe am zehnten postoperativen Tag. Einen Nutzen für die Anwendung der externen intermittierenden Kompression kann aus dieser Publikation auf Grund der methodischen Mängel nicht abgeleitet werden [172 T Ib/Keine].

Bond et al. veröffentlichten 1997 ein Abstract zu einer prospektiven, randomisierten Studie in der die Akzeptanz verschiedener postoperativer Kompressionsmaßnahmen durch die Patienten untersucht werden sollte [34]. Eine weitere Publikation der Studie

konnte nicht gefunden werden. Im Abstract kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die drei verschiedenen Kompressionsarten (MKS Klasse I, Klasse II und Kompressionsverbände) sich hinsichtlich des Tragekomforts, Reduktion des postoperativen Schmerzes, zu engem oder zu lockerem Sitz nicht unterscheiden. Nur in Bezug auf die Mobilität der Patienten während des Tragens schnitten die Kompressionsverbände signifikant schlechter ab. Insgesamt wurden 12 Tests durchgeführt (vier Endpunkte, drei Interventionen). Die Wahrscheinlichkeit für ein zufällig signifikantes statistisches Ereignis bei 12 Tests liegt bei 46%. Auf Grund der publizierten Daten in diesem Abstract lassen sich die Schlussfolgerungen der Autoren nicht nachvollziehen [34 T Ib/Keine].

Seekt untersuchte den Effekt eines Kompressionsverbandes mit SYSPursan®- Binden [255]. Es wurden 52 Patienten mit CVI und mehrheitlich Ulcus cruris, sowie 200 Patienten nach einer Sklerosierungstherapie behandelt. Die Beurteilungsdauer betrug jeweils vier Wochen. Anfänglich wurde die Verbandstechnik nach Pütter angewandt. Da ein Teil der Patienten über Engegefühle klagte, wurde die Verbandstechnik modifiziert. Wann und in welchem Umfang dies geschah, wurde nicht publiziert. Die Ergebnisse werden nur als Zusammenfassung dargestellt. Auf Grund der lückenhaften Darstellung ist eine Empfehlung einer Therapie mit Kompressionsverbänden anhand dieser Publikation nicht möglich [255 T III/Keine].

Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane collaboration über Sklerotherapie bei Varizen kommt zu dem Schluss, dass auf Grund der vorliegenden Studien keine Aussage über ein überlegenes Therapieregime (Dauer/Art) bei der Kompression nach Sklerosierung möglich ist (vgl. Abschnitt 3.5.2 Sklerosierung) [267 T Ia/A].

3.3.6 Studien zum Vergleich von Kompression und medikamentöser Therapie

In verschiedenen Studien wurde die Wirkung von medikamentösen Therapien mit einer Kompressionstherapie verglichen. Die Kompressionstherapie wurde in diesen Studien als Standardtherapie angewandt. In keiner der Studien war die medikamentöse Therapie der Kompression überlegen oder gleichwertig.

Die Ergebnisse dieser Studien werden in den einzelnen Abschnitten der medikamentösen Therapie dargestellt.

- Vergleich von Oxerutin und Kompression [8 T Ib/Keine], [102 T Ib/Keine] identisch mit [272 T Ib/Keine]
- Vergleich von Rosskastanienextrakt und Kompression [59 T Ib/Keine], [169 T III/Keine]
- Vergleich von Dihydroergotamin und Kompression [294 T IIa/Keine].

3.3.7 Studien zur Kompressionstherapie von venösen Ulzera

Die Therapie des Ulcus cruris ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es gibt zahlreiche Arbeiten zur Kompressionstherapie als Behandlung oder zur Vermeidung eines Rezidivulcus. Auf Grund der Art der Untersuchung und der Ergebnisse sind dennoch einige der Studien für diese Arbeit von Interesse.

In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit von Kompression bei der Therapie von Ulzera kommen Baker et al. zu dem Schluss, dass eine stärkere Kompression effektiver als eine schwächere ist [17]. Eingeschlossen wurden RCTs mit den Endpunkten: Komplettes Abheilen der Ulzera bzw. Studien zur Rezidivrate unter einer Kompressionstherapie. Die Suche wurde ohne zeitliche und sprachliche Beschränkungen in 19 Datenbanken durchgeführt. Die Studien wurden im Detail dargestellt und die Methodik strukturiert beurteilt. Die Anwendung von Kompressionsmaßnahmen (Strümpfe, Verbände) führt demnach zu einer schnelleren Abheilung von Ulzera und senken die Rezidivrate. Stärkere Kompressionsmittel sind effektiver als schwächere. Die Schlussfolgerungen der Autoren erscheinen plausibel [17 T Ia/A für Ulzera]. Eine direkte Übertragung auf andere Grade der CVI ist nicht zulässig. Dennoch wird durch die vorliegende Arbeit der Nutzen von Kompressionsmaßnahmen unterstützt. Die Autoren weisen außerdem daraufhin, dass auch die Anwendung von geringgradiger Kompression von Nutzen ist. Sie sollte dann eingesetzt werden, wenn die Patienten stärkere komprimierende Maßnahmen ablehnen [17].

Es gibt Hinweise darauf, dass mit zunehmender Kompressionsstärke die Compliance der Patienten abnimmt. Die Autoren der Cochrane Review „*Compression for preventing recurrence of venous ulcers*“ ziehen daraus den Schluss, dass bei der Verordnung der Kompressionsklasse neben der Indikation auch die Compliance der Patienten zu berücksichtigen ist. Das heißt, eher sollte eine geringere Kompressionsklasse als medizinisch indiziert ist verordnet werden, als das der Patient die Kompressionstherapie völlig ablehnt. Dieser praxisnahe Vorschlag entspricht einer Expertenmeinung, da es zur Untermauerung dieser These keine wissenschaftlichen Untersuchungen gibt [185 T C/Keine].

Bowering untersuchte die Wirkung von Kompressionsverbänden bei Patienten mit Diabetes mellitus und Ulzera der Unterschenkel in einer nichtrandomisierten Studie [36]. Die Patienten litten unter Stauungserscheinungen und Hautveränderungen oder venösen Ulzera. Von den insgesamt 44 Patienten litten 18 unter einer pAVK, die bei Patienten mit Diabetes häufig auftritt. In der Gruppe ohne pAVK (n = 26) heilten 80% der Ulzera unter der Therapie mit einem vierlagigen Kompressionsverband (Knöcheldruck 40 mmHg) ab. Die Patienten mit pAVK wurden mit einer moderateren Kompression (dreilagiger Kompressionsverband, Knöcheldruck 23 mmHg) behandelt. In dieser Gruppe heilten 55% der Ulzera ab. Die genaue Behandlungsdauer wird im Artikel nicht beschrieben (Minimum follow-up 12 Wochen). In der Gruppe der Patienten mit pAVK und Ulzera konnte keine Verschlechterung der arteriellen Durchblutung festgestellt werden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Abheilung von Ulzera. Aus den Ergebnissen kann die Hypothese abgeleitet werden, dass eine moderate Kompressionstherapie auch bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen durchgeführt werden kann. Diese Hypothese bedarf allerdings der Überprüfung [36 T III/Keine].

3.3.8 Studien zur Anwendung von Kompression als Diagnostikum

Die Symptome der CVI sind vielfältig, ihre Stärke steht nicht im direkten Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. London und Nash empfehlen folgendes Vorgehen: Sind die Symptome eines Patienten nicht eindeutig der CVI zuzuordnen, so sollte vor einer Operation das Tragen von Kompressionsstrümpfen

ausprobiert werden. Hierdurch soll der venöse Rückstrom verbessert werden und der postoperative Zustand imitiert werden. Bessert sich hierunter die Symptomatik, könnte man davon ausgehen, dass unter Umständen auch eine Operation erfolgreich wäre [163 T IV/C].

Kompressionstrümpfe erzeugen in vivo den im Labor gemessenen Druck. Während des Tragens bewirken Kompressionsmittel eine Verbesserung von Symptomatik und venösen Funktionsparametern, sie reduzieren außerdem die Ödembildung. Es wurden keine Studien gefunden, die sich mit dem Effekt einer Langzeittherapie bei CVI ohne Ulcus beschäftigen. Nach den vorliegenden Studien ist es nicht möglich, eine Aussage über den unterschiedlichen Nutzen verschiedener Kompressionsmittel zu treffen. Die Kompressionstherapie wird allgemein als Standardtherapie bei CVI akzeptiert. Wissenschaftliche Belege fehlen jedoch. Ein Schaden ist bei Berücksichtigung der Kontraindikationen nicht zu erwarten. Es konnte kein wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen einer postoperativen Kompressionstherapie gefunden werden.

3.4 Physikalische Therapie (ohne externe Kompression)

Verschiedenen physikalischen Therapien wie Bewegungsübungen, Krankengymnastik, Gefäßsport, Kälteanwendungen, Massagen oder externe Kompression werden positive Wirkungen auf die Varicosis zugeschrieben [vgl. 141]. Mit Ausnahme der externen Kompression (vgl. Abschnitt 3.3) finden sich hierzu jedoch nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen.

Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration über physikalische Therapien zur Reduktion und Kontrolle von Lymphödemen der Beine ist in Vorbereitung. Bisher wurde jedoch nur das Protokoll veröffentlicht [16].

3.4.1 Hydrotherapie

Verschiedene hydrotherapeutische Anwendungen wie kalte Güsse, Wechselbäder und Wassertreten werden Patienten mit CVI empfohlen. Die thermischen Reize sollen zu

einer Tonisierung und somit zu einem verbesserten venösen Rückfluss führen. Hierzu wurden jedoch nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen gefunden.

In einer randomisierten, kontrollierten und einfachverblindeten Studie (Verblindung der untersuchenden Ärzte) überprüften Saradeth et al. die Wirksamkeit der Hydrotherapie bei primärer Varicosis [77], [243]. In die Studie eingeschlossen wurden 122 Patienten einer Reha-Klinik, die nicht wegen ihrer Varicosis in Behandlung waren. Eine bis fünf Anwendungen wurden an fünf Tagen in der Woche durchgeführt: Wechselduschen, kalte Güsse, wechselnde Fußbäder und Wassertreten. Hinsichtlich der Veränderung der venösen Rückfüllungszeit, des Fußvolumens und des Knöchelumfanges waren die Ergebnisse statistisch signifikant. Von den Symptomen verbesserten sich folgende in der Versuchsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe: Krämpfe, stechende Schmerzen, Juckreiz, und Schmerzen beim Stehen. Angegeben wurde allerdings nur die prozentuale Anzahl der Verbesserungen. Unklar ist, wie viele Patienten überhaupt von den Symptomen vor der Intervention betroffen waren. Auch in der Gruppe der nichtbehandelten Patienten besserten sich alle acht Symptome in mindestens 52% der Fälle gegenüber einer Verbesserung in mindestens 60% der Fälle in der Behandlungsgruppe.

Insgesamt wurden in dieser Studie zehn Parameter beurteilt. Eine Korrektur nach Bonferroni erfolgte nicht. Die Wahrscheinlichkeit, bei zehn durchgeführten Tests mindestens acht statistisch signifikante Ergebnisse zu finden, liegt jedoch bei weniger als 0,01%. Die Studie wurde in zwei verschiedenen Zeitschriften veröffentlicht. Die Darstellungen stimmen überein.

Auf Grund folgender Mängel der Studie kann keine Empfehlung ausgesprochen werden:

- Beide Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Beinvolumina schon am Anfang signifikant.
- Es fehlen Angaben zur Symptompräsenz am Beginn der Studie.
- Die Messungen des Fußvolumens und des Knöchelumfanges scheinen nicht geeignet den Therapieerfolg zu messen, da Patienten mit Varicosis hauptsächlich unter einer ödematösen Schwellung der Unterschenkel leiden. Eine Messung des

Unterschenkelvolumens und des Wadenumfanges wäre geeigneter gewesen, ist aber nicht erfolgt.

- Angaben über die exakte Anzahl der Anwendungen fehlen (von einer bis fünf Anwendungen pro Tag, an fünf von sieben Tagen).

Eine Therapieempfehlung lässt sich aus diesen Publikationen nicht ableiten [77 T Ib/Keine] und [243 T Ib/Keine].

Bereits ein Jahr zuvor (1991) veröffentlichten die gleichen Autoren eine Studie mit identischem Design [76]. Der einzige Unterschied bestand darin, dass auch der Wadenumfang gemessen wurde. An dieser Studie nahmen 60 Patienten teil. Es besteht der Verdacht, dass es sich hierbei um die Veröffentlichung von Teilergebnissen aus der oben beschriebenen Studie handelt [77] und [243]. Darüber hinaus bestehen die selben methodischen Mängel wie bei den oben beschriebenen Veröffentlichungen aus den Jahren 1992 und 1993. Eine Empfehlung erfolgt dementsprechend nicht. [76 T Ib/Keine].

Bei einer Untersuchung von dreizehn Studentinnen mit gesunden Beinen konnte gezeigt werden, dass das Tragen von Kompressionsstrümpfen und die Anwendung kalter Güsse zu einer verringerten Zunahme des Beinvolumens im Tagesverlauf führt [231]. Insgesamt wurden acht Versuchsreihen durchgeführt. Zum Beispiel: Sitzen und Stehen, Stehen und Treppensteigen, Stehen und gleichzeitiges Tragen von Kompressionsstrumpfhosen Klasse I. Vor und im Anschluss an die von 9.00 bis 18.00 Uhr dauernden Versuchsreihen wurden die Beinvolumina gemessen. Die Versuchsreihen wurden zum Teil wiederholt. Problematisch an dieser Untersuchung ist unter anderem, dass die kalten Güsse über den gesamten Tag verteilt regelmäßig wiederholt wurden und die Effektivität dieser Maßnahme am Nachmittag nicht mehr nachweisbar war. Es ist außerdem fraglich, ob sich die Ergebnisse auf Patienten mit Varicosis übertragen lassen. Durch die vorliegende Publikation wird die Wirksamkeit der obengenannten physikalischen Methoden bei der Behandlung der CVI nicht belegt [231 T III/Keine].

An Hand der vorliegenden Studien konnte kein Beleg für die Wirksamkeit von hydrotherapeutischen Anwendungen bei der CVI gefunden werden. Ein potentieller Schaden ist nicht bekannt.

3.4.2 Bewegungsübungen

Durch die Aktivierung und die Kräftigung der Beinmuskulatur sollen der venöse Rückfluss und die Symptome verbessert werden. Weidinger und Bach untersuchten den Effekt eines viermonatigen Gefäßtrainings auf Patienten mit Varicosis und Postthrombotischem Syndrom [286]. Insgesamt wurden 82 Patienten mit einer Varicosis von Grad I bis III oder einem Postthrombotischen Syndrom in die Studie eingeschlossen. Die Einteilung der Varicosisgrade erfolgte nach einem eigenen Schema, das aber mit dem nach Widmer vergleichbar ist. Das Training wurde an einem Pedalergometer in Rückenlage durchgeführt. Während des Trainings wurden außerdem Kompressionsstrümpfe oder Verbände getragen. Es wurden die Veränderungen der Venenkapazität und der venösen Drainage plethysmographisch gemessen. In der Gruppe der Patienten mit einer hämodynamisch nicht wirksamen Varicosis (Varicosis Grad I) konnten keine Veränderungen beobachtet werden. Bei Patienten mit schwerer ausgeprägter Varicosis (Grad II, III und postthrombotisches Syndrom) konnte hingegen eine signifikante Verbesserung der venösen Funktionsparameter gemessen werden. Die Beobachtungen der Autoren sind nachvollziehbar und plausibel [286 T III/B]. Die Übertragung der Ergebnisse dieser Studie auf ergometrische Übungen im Sitzen (Trimmfahrrad) ist auf Grund der unterschiedlichen venösen Drucke im Liegen und Sitzen jedoch nicht unbedingt zulässig. Der praktischen Nutzen dieser Studie ist auf Grund der Tatsache, dass die wenigsten Patienten ein Liege-Pedalergometer besitzen, jedoch gering. Ein Schaden ist durch Bewegungsübungen nicht zu erwarten. Ein pedalergometrisches Training kann mit den obengenannten Einschränkungen empfohlen werden.

In einer Studie von Klysz et al. wurde die Wirkung eines sechsmonatigen Gefäßtrainings auf die hämodynamisch wichtige Dorsalflexion des Fußes und die Beweglichkeit im oberen Sprunggelenk beziehungsweise die Abheilung von Ulzera untersucht [147]. Mit 33 Patienten mit einer CVI Grad I bis II nach Widmer wurde

zweimal wöchentlich ein einstündiges Gefäßtraining durchgeführt. Neben der Messung der Ulcusgröße wurde die Beweglichkeit im oberen Sprunggelenk, eine blutige Venendruckmessung und die Stärke der subjektiven Beschwerden am Anfang und am Ende des Untersuchungszeitraumes erhoben. Im Ergebnis kam es zur Reduktion beziehungsweise Abheilung vorhandener Ulcera und zu einer deutlichen Zunahme der Beweglichkeit im oberen Sprunggelenk und der Dorsalflexion. Problematisch ist allerdings, dass zu Beginn der Studie die Kompression optimiert und die Patienten bei Bedarf auch operiert wurden. Somit ist nicht sicher, dass die Verbesserungen durch das Training und nicht durch die anderen therapeutischen Interventionen verursacht wurden. Die Wirksamkeit eines Gefäßtrainings wird durch die vorliegende Studie nicht belegt. Ein Schaden durch das Training ist nicht zu erwarten [147 T III/ Keine].

Experten gehen davon aus, dass sich der venöse Rückstrom bei Bewegung durch die Aktivierung der Muskelpumpe verbessert. Dies gilt allerdings nur, sofern die Bewegung nicht mit abnormen Gelenkstellungen, abnormen Druckwellen oder einer Behinderung der Hilfsmechanismen des venösen Rückstroms verbunden ist. Auch diese Annahme erscheint plausibel. Eine negative Wirkung ist nicht zu erwarten. Empfehlenswert sind nach Ansicht von Jünger et al. Sportarten wie: Wandern, Laufen, Radfahren, Tanzen, Skilaufen, Schwimmen, Ballspiele und Tennis [141 T IV/C].

Zusammenfassend bewertet konnten die wenigen vorliegenden Studien zu verschiedenen Arten von Bewegungsübungen deren Wirksamkeit nicht belegen. Es besteht allerdings ein allgemeiner Konsens unter Experten, der durch Alltagserfahrung gestützt wird, dass Bewegungsübungen gesundheitsfördernd sind. Ein Schaden ist nicht zu erwarten.

3.4.3 Kombinierte Therapieverfahren

Sowohl Bewegungsübungen als auch hydrotherapeutischen Anwendungen wird ein positiver Effekt auf den venösen Rückstrom zugeschrieben (siehe Abschnitt 3.4.1 Hydrotherapie und Abschnitt 3.4.2 Bewegungsübungen).

In einer in Freiburg durchgeführten Studie wurde die Wirksamkeit einer kombinierten physikalischen Therapie auf Varizen untersucht [115]. In dieser kontrollierten, randomisierten Studie unterzogen sich zwölf Patienten mit manifester Varicosis beider Beine, erhöhter venöser Kapazität und verminderter Rückfüllungszeit einer kombinierten Anwendung aus Gymnastik (zweimal wöchentlich 60 min Dauer unter Anleitung, und täglich 15 min ohne Anleitung) sowie Kälteanwendungen und Massagen. Während der Bewegungsübungen trugen die Patienten Kompressionstrümpfe entsprechend der Klasse II. In der zwölf Personen starken Kontrollgruppe wurde ebenso wie in der Interventionsgruppe die venöse Kapazität und die venösen Füllungszeiten plethysmographisch gemessen und die Patienten um eine subjektive Einschätzung der Veränderung von Symptomen am Anfang und am Ende des vierundzwanzigwöchigen Studienzeitraumes gebeten. Zu einer Verblindung der beurteilenden Ärzte finden sich keine Angaben. Die Messungen wurden unter standardisierten klimatischen Bedingungen durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden klar definiert. Am Ende der Studie wurden in der Interventionsgruppe in allen neun Endpunkten signifikante Verbesserungen beobachtet. Die Veränderung der venösen Funktionsparameter in der Therapiegruppe ist statistisch signifikant. Unklar bleibt allerdings inwieweit dies auch von klinischer Bedeutung im Sinne einer Verlangsamung der Progression, beziehungsweise einer Reduzierung von Komplikationen bedeutet. Alternative, praktikable Messmethoden sind zur Zeit nicht bekannt. Eine Beurteilung an Hand harter Endpunkte wie zum Beispiel die Notwendigkeit einer Operation oder Auftreten von Ulcera cruris ist erstrebenswert, erscheint aber aufgrund der langen bis zu Jahrzehnten dauernden Krankheitsverläufe, der enormen Symptomvarianz und der Probleme bei der Festlegung der Endpunkte (Wann ist eine Operation notwendig?) nicht praktikabel. Die Verbesserung der Symptome in der Therapiegruppe ist ausgeprägt. Unter Umständen spielt jedoch auch die Aktivierung der Patienten eine Rolle bei dem gemessenen Therapieerfolg. Insgesamt sind die Schlussfolgerungen der Autoren nachvollziehbar und plausibel. Unklar bleibt allerdings, ob nur die Kombination der obengenannten Maßnahmen oder auch Teile hieraus einen positiven Effekt haben. Die kombinierte Anwendung von Bewegungsübungen, Massagen und Kälteanwendungen scheint einen positiven Effekt

auf die venöse Kapazität, die venösen Füllungszeiten und die Symptome auszuüben [115 T Ib/A].

Die Kombination der obengenannten Maßnahmen sind für die Patienten sehr aufwendig und somit sicherlich nicht uneingeschränkt alltagstauglich im Sinne einer dauerhaften Anwendung.

3.4.4 Alternative Therapieansätze

Über die obengenannten Verfahren hinaus gibt es noch alternative therapeutische Ansätze [190]. So soll die Anwendung von Elektrotherapie einem Fortschreiten der CVI vorbeugen. Außerdem sollen Komplikationen und Rezidive verhindert werden. In einer Fallserie wurden innerhalb von zehn Jahren insgesamt 80 Patienten mit „*beginnenden Varizen*“ oder „*varikösen Geschwüren*“ behandelt. Die Patienten wurden mit Interferenzstrom, diadynamischem Strom (zwei Verfahren der sog. Elektrotherapie) sowie synkardialer Massage (Massage mittels einer Manschette) behandelt. Zur Dauer und Häufigkeit der Anwendungen finden sich ebensowenig Angaben wie zur Ermittlung der Ergebnisse. Die Schlussfolgerungen der Autoren zur Nützlichkeit und Unschädlichkeit können auf Grund der vorliegenden Daten nicht nachvollzogen werden. Die Therapie mit synkardialer Massage, Interferenzstrom und Diadynamischen Strom kann daher nicht empfohlen werden [190 T III/Keine].

3.4.5 Elevation der Beine

Das von verschiedenen Autoren empfohlene Hochlagern der Beine führt zu einer Reduktion des Beinvolumens. Dieser Effekt ist nicht von Dauer. Es gibt keine Untersuchung zu einem langfristigen (sekundär-) präventiven Nutzen. Da der direkte Nutzen (Abschwellen der Beine, Linderung der Symptome) plausibel ist und ein nachteiliger Effekt nicht zu erwarten, kann Patienten mit Varicosis das Hochlagern der Beine empfohlen werden [75 T IV/C], [231 T IV/C].

3.5 Operative Verfahren

3.5.1 Operationen

Die operative Behandlung der primären Varicosis besteht in der Ausschaltung insuffizienter Abschnitte. Hierzu stehen verschiedene Maßnahmen wie Resektion und Unterbindung der betroffenen Anteile oder Crossektomie (Unterbindung der Verbindung zum tiefen Beinvenensystem) zur Verfügung. Die Maßnahme an sich scheint plausibel, durch das Entfernen bzw. Ausschalten der betroffenen Venenanteile die Erkrankung zu beheben bzw. die Symptomatik zu verbessern.

Die operative Behandlung der CVI verfolgt folgende Ziele: Eine Normalisierung der gestörten Hämodynamik, die Senkung der Rezidivrate bei Ulcera, beziehungsweise ein schnelleres Abheilen und ein reduziertes Auftreten von Thrombophlebitiden.

Als Indikation gilt eine Insuffizienz des Beinvenensystems mit allen Symptomen und Folgeerscheinungen.

Zu den absoluten Kontraindikationen einer operativen Therapie zählen eine akute tiefe Bein- und Beckenvenenthrombosen, sowie hämodynamisch relevante Kollateralfunktion des betroffenen Venensegmentes.

Relative Kontraindikationen sind schwere Allgemeinerkrankungen, Lymphödeme, pAVK (je nach Schweregrad) und eine Störung der Hämostase [157].

Es wurden nur wenige Studien gefunden, die sich mit dem Langzeiteffekt von operativen Verfahren befassen. Es wurde keine Studie identifiziert, in der ein operatives mit einem konservativen Verfahren verglichen wurde, die meisten Studien verglichen verschiedene operative Verfahren (siehe auch Abschnitt Sklero/Kompression). Ein Ursache für die geringe Anzahl der identifizierten Studien könnte darin liegen, dass es sich um eine seit längerem praktizierte und akzeptierte Behandlungsform handelt, eine Überprüfung somit als nicht notwendig angesehen wurde.

3.5.1.1 Studien zu venenschonender Chirurgie

Grundsätzlich können Teile der Unterschenkelvenen als autologe Transplantate in der modernen Kardiochirurgie (Bypassoperationen) dienen. Es gibt verschieden Studien die

sich mit den Vor- und Nachteilen der unterschiedlichen Operationsverfahren auseinandergesetzt haben.

Helsted et al. untersuchten eine partielle versus totale Entfernung der V. saphena magna [118]. Vierunddreißig Patienten mit Varicosis wurden in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. In der Gruppe I (n = 15) wurde eine Ligatur der saphenofemorale Verbindung und Entfernung der V. saphena magna von der Leiste bis zum Knöchel, mit zusätzlicher Unterbindung der insuffizienten V. perforantes durchgeführt. In Gruppe II (n = 19) wurde zusätzlich die V. saphena magna von der Leiste bis zum Knie entfernt, ansonst wurde die Behandlung wie in Gruppe I durchgeführt. Untersucht wurden die Patienten vor und drei Monate nach der Operation. Bei allen wurde mittels Straingauge-Plethysmographie die venöse Rückfüllzeit und das Verdrängungsvolumen gemessen. Die Patienten sollten die Einschätzung ihrer Symptome auf einer visuellen analogen Skala vornehmen. Die Alters und Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen vergleichbar. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angegeben. Alle Patienten wurden nachuntersucht. Hinsichtlich der Endpunkte fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die venösen Funktionsparameter erreichten in beiden Gruppen normale Werte. In Gruppe I litten fünf von 15 Patienten unter einer Dysästhesie im Bereich des Knöchels, in der Gruppe II einer von 19. Der Unterschied ist zwar deutlich, aber nicht statistisch signifikant bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$. Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass es nach drei Monaten keinen Unterschied zwischen den beiden Operationsstrategien gibt, ist plausibel [118 T Ib/Keine]. Die Nachbeobachtungszeit ist allerdings zu kurz um Langzeiteffekte zu beurteilen.

Jones et al. untersuchten ob das routinemäßige Entfernen der V. saphena magna (bis zum Knie) die Rezidivrate senkt [138]. In diese randomisierte, kontrollierte, einfachverblindete (patientenseitig) Studie wurden 100 Patienten (133 behandelte Beine) eingeschlossen. Der lost of follow up nach 28 bis 33 Monaten betrug 19%. Nachbeobachtet werden konnten 81 Patienten (113 operierte Beine; 53 nach Stripping; 60 nur Ligatur). Bei allen Patienten wurde eine Ligatur der saphenofemorale Verbindung durchgeführt. Alle Operationen wurden durch einen erfahrenen Operateur

durchgeführt. Die Ergebnisse nach fünf Jahren wurden von Dwerryhouse et al. veröffentlicht [67]. Hier konnten noch 78 Patienten (110 Beine) nachbeobachtet werden. Als Endpunkt wurde diesmal eine geplante oder durchgeführte Re-Operation festgelegt. Die Beschreibungen des Designs und der Patientenzahlen decken sich in beiden Publikationen. Zu beiden Nachbeobachtungszeitpunkten war die Zufriedenheit der Patienten in beiden Gruppen gleich groß. Nach fünf Jahren unterschieden sich beide Gruppen nur in der Anzahl der durchgeführten Reoperationen (2 Pat. nach Stripping, 10 Patienten nach Ligatur) signifikant. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist allerdings kleiner als der Anteil der Patienten, der nicht ausgewertet wurde. Hinsichtlich des Auftretens von sichtbaren Varizen unterschieden sich beide Gruppen nicht. Dies gilt auch für den Anteil der Patienten, die nach fünf Jahren nicht unter Varizen litten und keinerlei Behandlung bedurften (32 versus 28). Die publizierten Daten belegen die Überlegenheit einer radikalen Operation nicht eindeutig. Ein routinemäßiges Entfernen der V. saphena magna kann nicht empfohlen werden [138 T Ib/Keine], [67 T Ib/Keine].

Auch Hammarsten et al. beschäftigten sich mit der Frage, welchen Einfluss die Schonung der V. saphena magna auf die Langzeitergebnisse nach Varizenoperation hat [113]. Es wurden 42 Patienten ausgewertet (n = 24 Stripping, n = 18 Ligatur). Die Nachuntersuchung fand 43 bis 60 Monate nach der Operation statt (MW 52 Monate). Dabei wurde auf persistierende oder recurrenente Venen geachtet. Die Einteilung erfolgte in vier Gruppen von „*excellent*“ (keine sichtbaren Varizen, keine Beschwerden) bis „*worse*“ (sichtbare Varizen und stärkere Beschwerden als präoperativ). Die Ergebnisse unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Die venöse Rückfüllungszeit verbesserte sich in beiden Gruppen. Es finden sich in der Publikation keine Hinweise darauf ob es sich bei den ausgewerteten Patienten um alle in die Studie randomisierten handelt. Die Ergebnisse sind plausibel und die Schlussfolgerungen der Autoren nachvollziehbar, sofern alle in die Studie eingeschlossenen Patienten ausgewertet wurden. Unter dieser Prämisse scheint die Entfernung der V. saphena magna nicht zu einer Reduktion der Rezidivquote zu führen [113 T Ib/A].

Sarin et al. untersuchten die Auswirkungen der Entfernung der V. saphena magna auf die Langzeitergebnisse [246]. Neunundsechzig Patienten mit einem Reflux der V.

saphena magna und einer Inkompetenz des saphenofemorale Überganges wurden nach folgendem Schema operiert: Ligatur plus Unterbindung der kleinen Gefäße. In einer Gruppe wurde zusätzlich die V. saphena magna von der Leiste bis zum Knie entfernt. Es wurden vier Untersuchungsmethoden angewandt: Klinische Untersuchung, Befragung der Patienten, Photoplethysmographie und Duplexsonographie. Die Untersuchungen fanden vor, drei Monate nach und mindestens 18 Monate nach der Operation statt. Nach drei Monaten hatte sich die venöse Rückfüllungszeit in beiden Gruppen signifikant verbessert. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Ein Unterschied konnte nur bei den Patienten mit einem residualen Reflux gefunden werden. Hierbei handelt es sich um eine unzulässige Subgruppenanalyse. Außerdem ist zu vermuten, dass ein Teil dieses verbliebenen Refluxes auf einem Versagen der primären Therapie (Operation) zurückzuführen ist. Die Endergebnisse wurden 1994 veröffentlicht [247]. Die Angaben über das operative Vorgehen, die Anzahl der Patienten und die Untersuchungsmethoden stimmen in beiden Publikationen überein. Nach durchschnittlich 21 (20 – 21) Monaten konnten 58 Patienten nachuntersucht werden (lost of follow up 16%). Sowohl in der Einschätzung der Patienten als auch nach der klinischen Untersuchung scheint das Stripping zu einem besseren Ergebnis zu führen ($p < 0.05$). Auch bei der Verbesserung der venösen Funktionsparameter ist das Stripping überlegen. Dies gilt auch für die Anzahl der von einem Reflux betroffenen Beine. Der Unterschied zwischen beiden Verfahren ist größer als der Anteil der nicht ausgewerteten Beine und bleibt auch bei einem worst-case-Szenario bestehen. Der Anteil der Patienten, die postoperativ unter Dysästhesien im Bereich des Knöchels litten, war in beiden Gruppen gleich groß. Nach der vorliegenden Studie gibt es Hinweise darauf, dass das Entfernen der V. saphena magna bei Patienten mit einem saphenofemorale Reflux die erfolgreichere Operationsmethode ist [247 T Ib/A], [246 T Ib/A].

Auch Campanello et al. verglichen den Langzeiteffekt von konventionellem Stripping und venenschonender Chirurgie [46]. Achtzehn Patienten mit beidseitiger Varicosis dienten als ihre eigene Kontrollgruppe. Die Beine wurden in die Behandlungsgruppen randomisiert. Das am stärksten betroffene Bein wurde zuerst operiert, dann das andere Bein nach der zweiten Methode. Ziel war es, das postoperative Befinden und den

Langzeiteffekt zu vergleichen. Die Nachuntersuchungen fanden im Mittel nach 47 Monaten (von sechs bis 96 Monaten) und 48 Monaten (von drei bis 94 Monaten) statt. Auf Grund der unterschiedlich großen Zeitintervalle ist eine Aussage über den Langzeiteffekt nicht möglich. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung nach vier Jahren werden zusammen mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie [113] dargestellt. Die Schlussfolgerungen der Autoren hinsichtlich der Gleichwertigkeit beider Verfahren kann anhand dieser Publikation nicht nachvollzogen werden [46 T Ib/Keine].

Lacroix et al. verglichen die Methode der Invagination versus klassischem Venenstripping [156]. Untersucht werden sollte, ob die Invaginationstechnik mit weniger postoperativen Schmerzen, geringeren Hämatomen und/oder weniger Verletzungen des N. saphenous verbunden war. Eingeschlossen in die randomisierte Studie wurden 30 Patienten mit beidseitiger Varicosis ohne Insuffizienz der tiefen Beinvenen. Jeder Patient wurde an einem Bein mit der Invaginationstechnik und am anderen Bein nach klassischer Art operiert. Hinsichtlich der Schmerzbeurteilung durch die Patienten, der Größe der Hämatome und des Auftretens von Nervenverletzungen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Anzahl der erfolgreichen Prozeduren betrug in der Invaginationsgruppe 73% gegenüber 97% in der Gruppe des klassischen Strippings. Unter Umständen ist für diesen statistisch signifikanten Unterschied aber auch die unterschiedliche Erfahrung der Chirurgen in Bezug auf diese beiden Techniken verantwortlich. Die Schlussfolgerung, dass der Nutzen der Invagination nicht so offensichtlich ist wie behauptet ist plausibel [156 T Ib/A]. Eine Überlegenheit der Invaginationstechnik wurde nicht nachgewiesen.

Den Langzeiteffekt von venenschonender Chirurgie untersuchten Raivio et al. in einer nichtrandomisierten, kontrollierten Studie [220]. Insgesamt wurden 171 Patienten konsekutiv eingeschlossen. Die Patienten litten unter einer CVI der Unterschenkel, ohne Komplikationen. Es wurden die Daten von 139 Patienten (177 Beine) ausgewertet (lost of follow up 19%). Die Anzahl aller operierten Beine wird mit 177 angegeben. Addiert man die Anzahl der verschiedenen durchgeführten Operationstechniken (Stripping der V. saphena magna, kein Stripping, Stripping der V. saphena parva) so ergibt sich lediglich eine Gesamtsumme von 169 Beinen [Vgl. Tbl. 2 in 220]. Es findet sich in der

Publikation keine Erklärung für diese Differenz. Die Nachbeobachtung fand nach durchschnittlich acht Jahren statt. Die Ergebnisse wurden in vier Gruppen eingeteilt: Reoperation oder geplante Operation während der Beobachtungsphase, keine Operation aber recurrente Varizen (Reflux mittels Doppler nachgewiesen), keine Operation aber recurrente Varizen (ohne Refluxnachweis), kein Rezidiv. Insgesamt waren 52% aller Patienten ohne Rezidiv. Die Analyse der einzelnen Gruppen ist wegen der unterschiedlichen Gruppengröße, des unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitraumes und der inkongruenten Auswertung nicht valide. Eine Empfehlung für eines der operativen Vorgehen kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden [220 T IIa/Keine].

Cappelli et al. verglichen die Wirkung von CHIVA (von Franceschi und Bailly entwickelt) mit den Ergebnissen konventionellen Strippings [50]. Als Vergleichsgruppe wurden die Ergebnisse anderer Studien gewählt. Es wurden insgesamt 166 Operationen durchgeführt. Auf Grund der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien in den Vergleichsstudien, und der sich unterscheidenden Nachuntersuchungen ist ein Vergleich der Gruppen problematisch. Das statistisch signifikante Ergebnis ist nicht aussagekräftig. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass CHIVA ein signifikant besseres Ergebnis als konventionelles Stripping hat ($p < 0.001$) wird durch diese Studie nicht belegt [50 T IIb/Keine].

Noppeney et al. untersuchten die Ergebnisse der klassischen Varizenchirurgie [197]. In einer retrospektiven Analyse wurden Patienten ausgewertet, die 1995 operiert und bis 2000 in Nachbeobachtung waren. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug zwischen vier und 66 Monaten (MW 38 Monate). Die Patienten wurden zum Teil einer Duplexsonographie unterzogen, zum Teil klinisch untersucht und ein Teil der Patienten wurde schriftlich befragt. Auf Grund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer und der verschiedenartigen Nachuntersuchungen lassen sich keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Rezidivquote bzw. der Erfolgsrate nach Varizenoperation ziehen [197 T III/Keine].

3.5.1.2 Rekonstruktion von Venenklappen

Es wurden auch vier Studien zur Rekonstruktion von Venenklappen gefunden. Hierbei handelt es sich um ein wenig angewandtes Verfahren, welches vor allem der Therapie der tiefen venösen Insuffizienz vorbehalten bleibt.

Makarova et al. beobachteten Patienten mit einer CVI über fünf Jahre [166]. Aus einer Gruppe von 1879 Patienten mit primärer CVI wurden 169 für diese Studie ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Thrombose, akuten Ödemen der Unterschenkel, Traumata, großen Operationen oder Erkrankungen die einen Krankenhausaufenthalt mit einer Bettruhe von drei Tagen oder mehr notwendig machten. Die Patienten wurden über fünf Jahre beobachtet, um unterschiedliche Formen des Verlaufs bei CVI identifizieren zu können. Laut den Autoren kann zwischen den Verläufen „progressiv“ und „stabil“ unterschieden werden. Von den nach fünf Jahren verbliebenen 149 Patienten wurden 128 in die Studie eingeschlossen, 19 lehnten eine Operation ab. Die Patienten wurden nach dem Typ der klinischen Entwicklung stratifiziert und in die Behandlungsgruppen randomisiert. Alle Patienten litten unter einem saphenofemoralem Reflux. Es finden sich in der Publikation nur Angaben zur klinischen Klasse der CVI bei 125 Patienten vor der Operation. Die Ergebnisse werden zum Teil nur für Subgruppen dargestellt. Die Einteilung in die verschiedenen Ergebnisklassen ist auf Grund fehlender Informationen nicht nachvollziehbar. Die Veränderungen des Refluxes wurden nur in Prozent dargestellt, absolute Zahlen fehlen. Es kann somit nicht beurteilt werden, ob es sich hierbei um klinisch bedeutsame Veränderungen handelt. Auf Grund der publizierten Daten lässt sich keine Aussage treffen, ob die Rekonstruktion von Venenklappen von therapeutischem Nutzen ist [166 T Ib/Keine].

Gibbs et al. untersuchten den Nutzen eines aus der Faszie des M. pectineus konstruierten Venenklappenersatzes [96]. In die Studie wurden 37 Patienten mit recurrenten Varizen eingeschlossen. Alle Patienten wurden operiert (Ligatur). In der einen Gruppe wurde zusätzlich die Klappe rekonstruiert. Vierzig Beine wurden operiert, nach 18 Monaten konnten in jeder Gruppe die Ergebnisse von 17 Beinen analysiert werden. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden

Gruppen. Das bessere Abschneiden von 12% in der Gruppe mit Klappenersatz bedeutet laut den Autoren, dass im besten Fall die Rückfallquote um 40% reduziert oder im schlimmsten Fall um 18% gesteigert wird. Der therapeutische Nutzen eines Venenklappenersatzes wird durch die vorliegende Studie nicht belegt [96 T Ib/A].

In einer Fallserie von Eriksson und Almgren wurden sowohl Klappen rekonstruiert (n = 27) als auch transplantiert (n = 35) [72]. Auf Grund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten (ein bis fünf Jahre), unterschiedlicher venöser Erkrankungen (primäre und sekundäre Insuffizienz) und fehlender Details zu den Ergebnissen kann weder die Rekonstruktion, noch die Transplantation empfohlen werden [72 T III/Keine]. Nach der Transplantation kam es in acht von 35 Fällen zu einer Thrombose (23%).

Auch Gloor und Largiader berichten über Erfahrungen mit der Transplantation und Rekonstruktion von Venenklappen [97]. Insgesamt wird über fünfzehn Fälle berichtet. Die Ergebnisse werden übersichtsartig dargestellt. Die Nachbeobachtungszeit und die Art der durchgeführten Untersuchungen sind uneinheitlich. Auch durch diese Studie wird kein wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen dieser Therapieform erbracht [97 T III/Keine].

3.5.1.3 Postoperative Wundversorgung

Haas und Neues untersuchten die Beeinflussung der postoperativen Wundheilung durch Duschen nach Operationen an 817 Patienten [186]. Die Patienten unterzogen sich einer Operation der Venen (Crossektomie, Magna-, Parvastripping, Perforantesligaturen, Phlebektomien, Revisionen bei Rezidiven). Die Zuordnung zu drei Gruppen erfolgte nach Zeitintervallen von drei Monaten. Alle in den Monaten eins bis drei operierten Patienten durften nicht duschen. In den Monaten vier bis sechs war Duschen ohne Zusatz von Seifen erlaubt; in den Monaten sieben bis neun mit Zusatz von Seifen erlaubt. Wegen Protokollverletzungen wurden 47 Patienten nachträglich von der Analyse ausgeschlossen. Die Entfernung des Hautmaterials erfolgte am 8. bis 10. postoperativen Tag durch den Hausarzt. Sowohl Patienten als auch Hausärzte wurden gebeten, nach Abschluss der Wundheilung einen Fragebogen zurückzusenden. Von den ärztlichen Fragebogen wurden 68% in der Gruppe ohne Wasserkontakt, 72% in der

Gruppe Wasserkontakt ohne Seife und 82% in der Gruppe Duschen mit Seife zurückgeschickt. Die Anzahl der zurückgesandten Fragebögen ist für eine postalische Befragung sehr hoch, für die statistische Auswertung jedoch zu niedrig. Anhand der ausgewerteten Fragebögen fanden sich vergleichbare Nebenwirkungsraten in allen Gruppen (z.B. Thrombophlebitis, Wunddehiszenz). Problematisch ist allerdings, dass die Patienten in der Gruppe 2 und 3 zwar duschen durften, ob sie dies aber tatsächlich taten, ist nicht bekannt. Auf Grund der vorliegenden Studie lässt sich keine Aussage treffen, ob Wasserkontakt oder die Vermeidung von Wasserkontakt die Wundheilung beeinflussen [186 T Ib/Keine].

Zusammenfassend lassen sich anhand der vorliegenden Studien keine genauen Aussagen über die Rezidivquoten nach verschiedenen operativen Verfahren treffen. Es gibt Hinweise, dass die routinemäßige Entfernung der V. saphena magna nicht zu einer verringerten Rezidivrate führt, bei Patienten mit saphenofemoralem Reflux jedoch angezeigt sein kann.

Die ausgewerteten Studien zur Klappenrekonstruktion/Transplantation sind nicht geeignet, den Nutzen dieser Methoden zu belegen.

3.5.2 Vergleich unterschiedlicher Sklerosierungsverfahren

Die Sklerotherapie wird seit 1963 praktiziert. Mittels eines Verödungsmittels werden intra-, subkutane und/oder Perforansvenen ausgeschaltet. Fegan entwickelte die auch heute noch gebräuchliche Technik [78]. Die Behandlung zielt ab auf eine Vorbeugung möglicher Komplikationen, die Verbesserung der pathologisch veränderten Hämodynamik und ein ästhetisch und funktionell gutes Ergebnis.

Indikation für eine Sklerosierungstherapie sind Stammvarizen, Ast- und Seitenastvarizen, Varizen bei Insuffizienz der Vv. perforantes, retikuläre Varizen, Besenreiser und Rest- und Rezidivvarizen nach venenausschaltenden Maßnahmen.

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören unter anderem eine Allergie gegen das Verödungsmittel, eine akute Venenthrombose (oberflächlich oder tief), Infektionen im Gebiet der Behandlung, pAVK Stadium 3 oder 4 und die Anwendung während des

ersten Drittels Schwangerschaft und nach der 36. Schwangerschaftswoche. Als relative Kontraindikationen gelten: Beinödeme, pAVK Stadium 2, Asthma und Gerinnungsstörungen.

Folgende spezifische Komplikationen und Risiken wurden beobachtet [218]: Allergische Reaktionen, Hautnekrosen, Thrombophlebitiden, Hyperpigmentierung der Haut, Nervenschädigungen, Thromboembolien, orthostatischer Kollaps, Flimmerskrotome sowie bei einer intraarteriellen Injektion ausgedehnte Gewebsnekrosen.

In Deutschland werden verschiedene Verödungsmittel verwandt:

1. Aethoxysklerol (Wirkstoff Polidocanol)
2. Varigloban (Wirkstoff Jod)
3. Sklerosierungsmittel nach Individualrezeptur, wobei die Produkthaftung des Herstellers entfällt [218].

Tisi und Beverley veröffentlichten einen Cochrane Review zur Sklerotherapie bei Varicosis [267]. Ziel war es, die Wirksamkeit der Sklerotherapie in Bezug auf kosmetische Ergebnisse und die Verbesserung von Symptomen zu überprüfen sowie die Rezidivrate zu bestimmen. Eingeschlossen wurden RCTs zur Sklerotherapie. Studien die sich mit einem Vergleich von Sklerosierung und Operation befassten, wurden ausgeschlossen, da sie Gegenstand eines anderen Cochrane Review sind [174]. Die Datensuche, Ein- und Ausschlusskriterien und die Auswertungsstrategie wurden detailliert beschrieben. Zehn Studien wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Nachbeobachtungsdauer betrug zwischen drei Minuten (Beurteilung eines Gefäßspasmus) bis zu sechs Jahren. Alle Studien waren parallel laufende RCTs. Neun Studien enthielten keine Angaben zum Ein- oder Ausschluss von tiefer venöser Insuffizienz. Acht Studien waren in Kliniken durchgeführt worden. In den Studien wurden insgesamt fünf Verfahren jeweils mit einem Alternativverfahren verglichen.

- Sklerosierung mit Natrium tetradecyl Sulfat versus eine andere Sklerosierungslösung.
- Lokale Anästhesie in der Sklerosierungslösung versus ohne lokale Anästhesie.
- Anwendung von „Molefom“ versus „Sorbo pads“ an den Injektionsstellen.

- Anwendung von elastischer Kompression versus konventionelle Wundverbände nach Sklerosierung.
- Kurzzeit- versus Standardkompression nach Sklerosierung.

Die Art der Randomisierung wurde in acht Studien nicht beschrieben. In fünf Studien geschah die Auswertung durch einen verblindeten Gutachter. Das Risiko eines Bias wurde in einer Studie als niedrig, in den anderen neun als moderat eingeschätzt. Hätte man strengere Einschlusskriterien in Bezug auf Randomisierungsmethode und Verblindung der Gutachter angelegt, so wären laut den Autoren des Review neun der zehn Studien ausgeschlossen worden.

Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass es nach der Analyse der Studien es keine Hinweise darauf gibt, dass die Art der Sklerosierungslösung, lokale Druckverbände, Stärke und Dauer der Kompression einen Einfluss auf das Ergebnis einer Sklerotherapie haben, ist nachvollziehbar [267 T Ia/A].

Die in den Review eingeschlossenen Studien wurden in dieser Arbeit ausgewertet (Abschnitt 3.5.2 Sklerotherapie [41], [248], [260]; Abschnitt 3.3 Kompression [256], [252], [221], [86])

Schadeck et al. untersuchten die Wirkung von 4% Aethoxysklero (Wirkstoff Polidacolon) versus 3% Sotradecol Lösung [248]. Publiziert wurde lediglich ein Abstract. In diese randomisierte Studie wurden dreißig Patienten eingeschlossen. Es finden sich keine Angaben zur Alters- oder Geschlechterverteilung. Einschlusskriterium war ein Durchmesser der V. Saphena magna von < 6 mm, Ausschlusskriterium ein Durchmesser von > 6 mm. Beurteilt wurde der Venenspasmus drei Minuten nach der Injektion und das Verschwinden des Refluxes in der V. saphena magna. In der Gruppe der mit Aethoxysklero behandelten Patienten konnte in allen Fällen ein Verschluss der V. saphena magna, in der Vergleichsgruppe nur in zwei von fünfzehn Fällen nachgewiesen werden. Auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit von drei Minuten kann der Langzeitnutzen einer Therapie mit Aethoxysklero nicht beurteilt werden. Der therapeutische Nutzen einer Anwendung kann aus dieser Publikation nicht abgeleitet werden [248] T Ib/Keine.

Auch Goldman verglich die Wirkung von 4% Aethoxysklero versus 3% Sotradecol Lösung [98]. Es wurden 129 Patienten mit Varicosis, retikulären Varizen und/oder Teleangiiektasien ohne Insuffizienz der Crossen in diese Studie randomisiert. Zweiundvierzig Patienten hatten Varizen mit einem Durchmesser < 1mm, 41 Patienten hatten Varizen mit 1-3 mm Durchmesser und 46 Patienten Varizen mit einem Durchmesser von 3-6 mm. Der behandelnde Arzt wurde hinsichtlich der injizierten Lösung verblindet. Die Nachbeobachtung erfolgte nach 16 Wochen ebenfalls verblindet. Als Endpunkt wurde das Verschwinden der Varizen bewertet. In allen drei Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarten. Bei rund 70% aller Patienten in beiden Gruppen waren keine venösen Veränderungen mehr nachweisbar. Die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen war für beide Lösungen vergleichbar hoch: Hyperpigmentation (59%), Thrombose (44%), lokaler Juckreiz (30%), waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen. Bei der Behandlung mit Sotradecollsg. traten in 6% Hautnekrosen auf und es kam zu einer allergischen Reaktion. Beide Lösungen erzielten vergleichbare Effekte. Die Schlussfolgerungen des Autors hinsichtlich der Gleichwertigkeit beider Lösungen scheinen plausibel [98 T Ib/A]. Es ist allerdings fraglich, ob hieraus eine allgemeine Empfehlung für die Anwendung der Sklerosierungstherapie abgeleitet werden kann, da hier lediglich ein vergleichbarer Effekt für zwei verschiedene Sklerosierungslösungen ermittelt wurde, aber auch hier der Langzeitnutzen nicht beurteilt werden kann und kein Vergleich mit anderen Methoden durchgeführt wurde.

Bukahi et al. untersuchten die Frage, ob der Zusatz von Lidocain zur Sklerosierungslösung einen Einfluss auf das Ergebnis der Sklerotherapie hat [41]. Es wurde vermutet, dass die Zugabe des Lidocains zwar die Schmerzen reduziert, aber unter Umständen durch einen Verdünnungseffekt die Ergebnisse verschlechtert. Fünfunddreißig von 42 eingeschlossenen Patienten konnten über zwölf Wochen nachbeobachtet werden (83%). Die Patienten sollten die Schmerzen, die sie während der Sklerosierung empfanden, anhand einer vierteiligen Skala (1 = keine Schmerzen, 4 = starke Schmerzen) beurteilen. Einundzwanzig Patienten wurden nur mit hypertoner Salzlösung (HS) und die anderen 21 mit einer Kombination aus hypertoner Salzlösung und Lidocain (Lido) behandelt. Bei der Auswertung wurden die beiden niedrigsten

Schmerzstufen (1 und 2) zusammengefasst. Dabei ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarten. Dieser beruht aber nicht auf der Anzahl der Patienten, die keine Schmerzen empfanden (HS: n = 4; Lido n = 5), sondern auf der Gruppe von Patienten, die wenig Schmerzen empfanden (HS n = 9; Lido n = 14). Lidocain als Zusatz führt also zu weniger Schmerz, nicht aber zu einem höheren Anteil an Schmerzfreiheit. Es wurde außerdem ein Score („*Photographic score*“) zur Beurteilung des Behandlungserfolges gebildet. Beurteilt wurden: Gefäßneubildung, Pigmentierung, Abwesenheit von Zeichen venöser Insuffizienz. Es fehlen detaillierte Angaben zur Auswertungsstrategie. Die Einschätzung des Scores würde aber laut den Autoren zwischen den Beurteilern differieren. Zwischen beiden Behandlungsgruppen konnte kein signifikanter Unterschied im „*Photographic score*“ gefunden werden. In beiden Gruppen erlitten rund 20% der Patienten eine oder mehrere oberflächliche Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden. Auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit (12 Wochen) und der nicht nach vollziehbaren Beurteilung der Ergebnisse kann der Zusatz von Lidocain weder empfohlen noch abgelehnt werden [41 T Ib/Keine].

Stanley et al. untersuchten die Wirkung von zwei verschiedenen Verbandsmaterialien (Molefoam und Sorbo pads) bei der postoperativen Wundversorgung nach Sklerosierung [260]. In die randomisierte, kontrollierte Studie wurden 102 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden nach zwei und sechs Wochen sowie nach drei und sechs Monaten erhoben. Gemessen wurde der Erfolg der Behandlung und die lokale Reaktion. Die Therapie ist nach Angaben der Autoren in über 90% der Fälle erfolgreich gewesen. Eine detaillierte Auswertung fehlt ebenso wie Informationen dazu, wie die Untersuchungsbefunde beurteilt wurden. Auf Grund der publizierten Daten lassen sich die Schlussfolgerungen nicht überprüfen [260 T Ib/Keine]. Unklar bleibt, ob ein Einfluss der verschiedenen Verbandsmaterialien auf beide Endpunkte (Erfolg der Behandlung und lokale Reaktion) vermutet wurde oder nur in Bezug auf eine unterschiedliche lokale Reaktion. Im letzteren Fall würde dies bedeuten, dass die Studie vom Design her für den zweiten Endpunkt (Erfolg der Sklerosierung) einer Fallbeobachtung entspricht, da nur eine Art von Sklerosierung durchgeführt wurde.

Mosley und Gupta untersuchten den Effekt von Ethanolaminlösung im Vergleich zu Salzlösung bei Sklerosierung [178]. Es handelte sich um eine nichtrandomisierte Studie mit 54 Patienten mit einer Insuffizienz der Vv. Perforantes am Unterschenkel. Untersucht wurde der klinische und der histologische Effekt. Es wurden 0,5, 1 oder 2 ml 5% Ethanolaminlösung injiziert. Im Anschluss wurden MKS für die Dauer von 2, 4 oder acht Wochen verordnet. Danach wurden die Patienten operiert und die entnommenen sklerosierten Venen histologisch untersucht. Die Auswertung durch den Histologen erfolgte verblindet. Als Ergebnis wird angegeben, dass: „*After 8 weeks most varicosities has been destroyed*“. Genauere Angaben insbesondere zur Anzahl der jeweils zu den verschiedenen Zeitpunkten operierten Patienten fehlen. Problematisch sind bei dieser Studie auch die verschiedenen Dosierungen. Insgesamt wurden so neun verschiedenen Behandlungsstrategien getestet. Die Nachbeobachtungsdauer ist zu kurz, um einen langfristigen Effekt beurteilen zu können. Es fanden sich keine Angaben zu den klinischen Ergebnissen, lediglich die histologischen Ergebnisse wurden dargestellt. Eine Empfehlung kann auf Grund der vorliegenden Studie nicht erfolgen [178 T IIa/Keine].

In einer Fallserie von Sladen wurden 533 Patienten (663 behandelte Beine) eingeschlossen [257]. In dem Zeitraum von Januar 1976 bis Dezember 1980 wurden Patienten mit einer dreiprozentigen Sklerosierungslösung (Natriumsulfat) behandelt. Im Zeitraum von Januar 1981 bis Dezember 1982 wurden die Patienten mit einer nicht näher beschriebenen „aggressiveren“ Lösung behandelt. Die Ergebnisse wurden für beide Therapie gemeinsam dargestellt. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug zwischen zwei und sieben Jahre (Mittelwert vier Jahre). Es wurden lediglich die Daten von 200 Patienten (263 Beinen) ausgewertet, der lost of follow up beträgt 63%. Ein therapeutische Nutzen wird nicht durch diese Studie nicht belegt [257 T III/Keine].

Vin et al. untersuchten die Wirksamkeit der sogenannten 3S Technique (Surgical Section and Sclerotherapy of Large Saphenous Veins) [280]. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse der Studie nach einem Jahr Nachbeobachtung. Die Daten von 100 der 108 eingeschlossenen Patienten wurden nach einem Jahr ausgewertet. Das Hauptkriterium für die Begutachtung des Erfolges war, ob die Varizen im operierten Bein tatsächlich

kollabieren. Dies wurde mittels klinischer Untersuchung und Duplexsonographie überprüft. Nach einem Jahr war in 91% der ausgewerteten Fälle die Operation erfolgreich (Duplexsonographie), auch hinsichtlich der Entwicklung der Symptome und Ulzera waren über 90% der Operationen erfolgreich. Problematisch ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Auf Grund des Designs der vorliegenden Studie (Fallserie) kann diese Art des operativen Vorgehens nicht empfohlen werden (vgl. auch Abschnitt 1.3.2 Level of evidence, Abschnitt 1.3.3 Stärke der Empfehlung) [280 T III/Keine].

Auf Grund der vorliegenden Studien kann keine Aussage über den (längerfristigen) Nutzen einer Sklerosierung getroffen werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Art der Sklerosierung, Art und Dauer einer sich anschließenden Kompression einen Einfluss auf das Ergebnis hat.

3.5.3 Vergleich Sklerosierung/Operation

Die folgenden Studien beschäftigten sich mit einem direkten Vergleich von Sklerosierung und Operation bei CVI.

Einarsson et al. veröffentlichten eine Studie zum Vergleich der Langzeitergebnisse nach radikaler Operation oder Sklerotherapie [69]. Die Patienten wurden in die Gruppen randomisiert. Patienten der Sklerotherapiegruppe (n = 84, Anzahl der Beine n = 85) wurden im Anschluss über sechs Wochen mit Kompressionsverbänden versorgt. Bei Schwellungen wurden Kompressionsstrümpfe für weitere vier bis sechs Wochen verordnet. Die Nachuntersuchungen fanden zum Zeitpunkt sechs Monate, ein, drei und fünf Jahre statt. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Selbsteinschätzung der Patienten („cured“, „improved“, „unchanged“ oder „worse“) und die Einschätzung der Ärzte („cured“: keine Anzeichen einer Varicosis, „improved“: residuale oder kurrente Besenreiservarizen oder eine wieder durchblutete V. saphena; „failed“: ausgeprägte Varicosis, inkompetente Vv. perforantes oder Reflux der V. saphena). Patienten, die als Therapieversager eingestuft wurden, wurden nicht wieder einbestellt. Die Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht voneinander. In der Gruppe der sklerosierten Patienten litten jedoch 53 Patienten (63%) unter einer Inkompetenz der V. saphena in Verbindung mit einer Inkompetenz

der Vv. perforantes, gegenüber 44 Patienten (55%) in der Operationsgruppe. Am Anfang waren in beiden Gruppen gute Therapieergebnisse zu beobachten, nach fünf Jahren zeigte sich jedoch eine deutliche Überlegenheit der radikalen Operation. Die Anzahl der Therapieversager betrug in der Gruppe der Operierten 10%, als geheilt wurden 55% gewertet. Demgegenüber galten in der Sklerosierungsgruppe 74% als Therapieversager und 3% der Patienten als geheilt. Als sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung zweier venöser Funktionsparameter mittels Wasserverdrängungsvolumetrie untersucht. Problematisch an dieser Studie ist die Beurteilung durch den behandelnden Arzt. Es finden sich keine Hinweise, ob die Auswertung im Rahmen der Möglichkeiten verblindet geschah, und ob mehrere Auswerter beteiligt waren. Auch unterschieden sich die Anteile an Patienten mit kombinierter Insuffizienz (V. saphena, Vv. perforantes) in den Gruppen signifikant. Allerdings ist der Unterschied im Therapieerfolg so groß, dass er sich nicht nur durch den Unterschied zwischen den Gruppen am Beginn der Studie (kränkere Patienten in der Sklerotherapiegruppe) erklären lässt. Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht publiziert. Es finden sich keine Angaben darüber, ob die Einschätzungen von Ärzten und Patienten sich decken. Die Nebenwirkungsrate werden bei der Sklerotherapie wie folgt angegeben: 22% milde Thrombophlebitiden, sechs Prozent Wundinfektionen, Verletzung der N. saphenous in 10% und ein Fall einer „kleinen“ Lungenembolie. Die Arbeitsunfähigkeit bestand nach der Sklerotherapie für einen Tag, nach der Operation für 20 Tage. Anhand der vorliegenden Publikation insbesondere auf Grund des Fehlens von Ein- und Ausschlusskriterien und Unklarheiten über die Ergebnisbeurteilungen kann keine Empfehlung erfolgen [69 T Ib/Keine].

Die Patienten der oben genannten Studie [69] wurden auch in der Publikation von Naglen et al. ausgewertet und um eine Gruppe von Patienten ergänzt, die mit Sklerotherapie und Ligatur der Vena saphena magna (High Tie) behandelt wurden [182]. Es wurden 78 Beine mit Sklerotherapie behandelt und 74 Beine radikal operiert. Es findet sich in der Veröffentlichung folgender Hinweis: „*These patients were part of a randomized study by Eniarsson et al.*“ [182, S. 296]. Vergleicht man die hier genannten Zahlen mit denen der Originalpublikation, so wurden acht Prozent der Patienten in der zweiten Publikation nicht ausgewertet. Die weiteren Angaben stimmen (unter

Berücksichtigung des drop-outs) überein. Die Beurteilung erfolgte durch den Chirurgen. Auch hier wurden weder Ein- noch Ausschlusskriterien publiziert. Es wird auch nicht dargestellt, wie die Patienten der Gruppe mit Sklerotherapie und Ligatur ausgewählt wurden. Auf Grund der vorliegenden Publikation kann keine Empfehlung erfolgen [182 T IIa/Keine].

Auch Jakobsen untersuchte den Langzeiteffekt von verschiedenen operativen Behandlungsmethoden bei Insuffizienz der V. saphena [137]. Eingeschlossen wurden 516 Patienten ohne vorherige Behandlung. Die Patienten wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Art und Ausprägung der Varicosis stratifiziert und in drei Gruppen randomisiert. Dreiunddreißig Patienten verließen die Studie vor Beginn der Behandlung (Umzug, Behandlung in einem anderen Krankenhaus). Die Daten von 483 Patienten wurden ausgewertet. Die Gruppen unterschieden sich nur in einem Punkt signifikant: In der Gruppe 1 litten mehr Patienten unter einer Insuffizienz der Vv perforantes als in den beiden anderen Gruppen. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, ausgeübter Tätigkeit, Dauer der Erkrankung, Symptomen und Insuffizienz der Vv. saphenae unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. In der Gruppe 1 wurden 161 unter Vollnarkose operiert, in der Gruppe 2 165 Patienten mit einer Kombination aus Sklero- und Kompressionstherapie sowie einer Ligatur der saphenofemorale oder der saphenopopliteale Verbindung und der Vv. perforantes behandelt. In der dritten Gruppe wurden die Patienten ausschließlich mit einer Kombination von Sklerosierung und Kompression behandelt. Eine der operierten Patientinnen erlitt eine nichttödliche Lungeembolie vierzehn Tage nach der beidseitigen Operation. Die Nachuntersuchungen fanden nach drei Monaten und drei Jahren statt. Fünf Patienten waren nach drei Jahren verstorben, drei konnten nicht gefunden werden. Insgesamt konnten 98,1% der behandelten Patienten nachbeobachtet werden. Die Beurteilungskriterien wurden sowohl für die subjektive als auch die objektive Beurteilung klar definiert. In allen drei Gruppen war die Beurteilung durch die Patienten signifikant besser als durch den Operateur. Nach drei Jahren waren mit dem Ergebnis der Operation 93 % der Patienten zufrieden, der Operateur war in 90 % der Fälle zufrieden. In der Gruppe der Patienten, die mit Sklerotherapie/Kompression und Ligatur behandelt wurden, waren 84 % zufrieden, der Operateur mit 65 % der Ergebnisse. Bei der Gruppe der Patienten, die

sich ausschließlich einer Sklerotherapie/Kompression unterzogen, waren nach drei Jahren in 70 % der Fälle die Patienten zufrieden, der Operateur aber nur in 37 %. Insgesamt fünfunddreißig Patienten wurden zusätzlich von einem unabhängigen Gutachter untersucht, der die Ergebnisse eher positiver als Jakobsen bewertete. Auch in dieser Studie ist die fehlende Verblindung nicht unproblematisch. Die Behandlung wurde durch Allgemeinchirurgen mit besonderem Interesse an der Behandlung von venösen Erkrankungen durchgeführt. Die Schlussfolgerungen des Autors sind plausibel, eine radikale Operation scheint bei der Behandlung der Insuffizienz der V. saphena eine Methode mit besserem Langzeiteffekt. Die Kombination von Sklerotherapie/Kompression mit Ligatur ist der reinen Sklerotherapie mit Kompression überlegen [137 T Ib/A].

Rutgers et al. verglichen die Ergebnisse zweier verschiedener operativer Verfahren [238]. Von 268 konsekutiv untersuchten Patienten wurden schließlich 156 Patienten (181 Beine) mit einer isolierten Inkompetenz der V. saphena magna kombiniert mit lokaler Varicosis in die randomisierte Studie eingeschlossen. Bei beidseitiger Erkrankung wurden beide Beine auf die gleiche Art und Weise therapiert. Einem Stripping unterzogen sich 78 Patienten (89 Beine), die anderen 78 Patienten (92 Beine) wurden mit einer Kombination aus Crossektomie und Sklerotherapie / Kompression behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Jahre. Beurteilt wurden „Beschwerdefreiheit“ und „gute kosmetische Resultate“ nach Ansicht der Patienten und nach Ansicht der Chirurgen. Es finden sich keine Angaben über die Anzahl der nach drei Jahren ausgewerteten Patienten. Wie die Beurteilung stattfand wurde nicht dargestellt. Die radikale Operation ist der Kombinationstherapie hinsichtlich des kosmetischen Ergebnisses in der Beurteilung durch den Chirurgen und die Patienten statistisch signifikant überlegen. Auf Grund der Darstellung und des Textes lässt sich das absolute Ausmaß des Unterschiedes nicht erkennen. Dies gilt auch für die Darstellung der Ergebnisse der Doppleruntersuchung und klinischen Untersuchung ($p < 0,001$). Es überrascht nicht, dass nach einer Entfernung der saphena magna ein Reflux seltener auftritt als nach einer Crossektomie. Unklar bleibt jedoch die klinische Bedeutung, das heißt wie viele Patienten einer erneuten Therapie bedürfen. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass das Stripping einer kombinierten Therapie nach drei

Jahren überlegen ist, lässt sich auf Grund dieser Publikation (Darstellung der Ergebnisse, Anzahl der ausgewerteten Patienten) nicht nachvollziehen [238 T Ib/Keine].

Belcaro et al. verglichen die Wirksamkeit von Sklerotherapie, Operation und einer Kombination von beidem in einer randomisierten Studie mit einer zehnjährigen Nachbeobachtungszeit [24]. Von 150 ausgesuchten Patienten nahmen 121 an der Studie teil, 96 beendeten die Studie nach 10 Jahren (79%). Eingeschlossen wurden Patienten mit Varicosis und reiner Insuffizienz der oberflächlichen Venen. In der Gruppe A wurden 39 Patienten mit einer endovaskulären Sklerotherapie behandelt, in Gruppe B 40 Patienten mit Operation plus endovaskulärer Sklerosierung und in Gruppe C 42 Patienten nur mit einer Operation. Pro Gruppe wurden nach 10 Jahren die Daten von sieben bis neun Patienten nicht ausgewertet (18% - 23%) Zu den verlorenen Patienten fand sich folgende Erklärung der Autoren: „*Dropouts were due to nonmedical problems (loss of follow-up or failure to comply with the 10-year-no-treatment policy)*“ [24 S. 532]. Es ist nicht klar, inwieweit die Notwendigkeit einer erneuten Behandlung ein „nichtmedizinischer Grund“ für das Beenden der Studie sein kann. Der Vorteil der einzelnen Therapieformen ist geringer als der Anteil der ausgeschlossenen Patienten. Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die Operation den anderen Therapieformen bei der Langzeitwirkung überlegen ist, lässt sich anhand dieser Studie nicht nachvollziehen. Eine Empfehlung kann nicht gegeben werden [24 T Ib/Keine].

Doran und White verglichen die Wirkung von Sklerosierung und Operation [63]. In dieser randomisierten Studie wurden 280 Beine sklerosiert und 222 Beine operiert. Nach einem Jahr konnten in der Sklerosierungsgruppe 231 Beine nachuntersucht werden, von denen 56 eine zusätzliche Behandlung benötigten (primärer Endpunkt). In der Operationsgruppe konnten 196 Beine nachuntersucht werden, von denen 88 einer zusätzlichen Behandlung bedurften. Die Autoren berechneten vier worst/best case Szenarien: Alle 75 nicht in die Analyse einbezogenen Beine wurden erfolgreich behandelt, oder bei allen Schlug die Behandlung fehl oder die sklerosierten Beine wurden erfolgreich behandelt, die operierten nicht oder umgekehrt. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit der Sklerosierung. Allerdings wurden die Berechnungen nur für die Analyse nach einem Jahr, nicht aber für den Analysezeitpunkt nach zwei Jahren

durchgeführt. Nach zwei Jahren betrug der lost of follow up 37% und 29%. Eine Überlegenheit einer der beiden Therapieformen oder eine Gleichwertigkeit nach zwei Jahren wird durch diese Daten nicht belegt. Eine Empfehlung kann nicht gegeben werden [63 T Ib/Keine].

Auch Chant et al. verglichen die Wirksamkeit von Sklerosierung nach Fegan mit der von Operationen [54]. Von 339 untersuchten Patienten wurden 249 in die Studie eingeschlossen. Bei den 90 nicht eingeschlossenen Patienten lagen folgende Gründe vor:

- Die Patienten waren bereits vorbehandelt
- Es bestanden Kontraindikation gegen eine der beiden Behandlungsmöglichkeiten aus medizinischen oder sozialen Gründen
- Die Patienten hatten sich bereits für eine Behandlungsmöglichkeit entschieden

Es wurden 125 Patienten in die Sklerosierungsgruppe randomisiert (115 tatsächliche Behandlungen) und 124 Patienten in die Operationsgruppe (100 Behandlungen). Von den insgesamt 34 nicht behandelten erschienen 26 nicht wieder, zwei verzogen und sechs wurden auf Grund von medizinischen Gründen ausgeschlossen. Es finden sich keine Angaben über die Stärke und Dauer der CVI, sowie weitere Ein- und Ausschlusskriterien. Die Patienten wurden nach sechs Monaten, ein, zwei und drei Jahren nachuntersucht. Unterschieden wurde in „erfolgreich“ (brauchte keine Behandlung), „Verschreibung von Kompressionsstrümpfen nötig“ oder „andere Therapie notwendig“ (Sklerosierung, Operation). Eine völlig verblindete Auswertung war nicht möglich, da bei einigen Patienten Narben zu sehen waren. Dies habe laut den Autoren keinen Einfluss auf das Ergebnis hinsichtlich der Einschätzung des Erfolges oder der einer zwischenzeitlich erfolgten Behandlung gehabt, aber eventuell auf die Anzahl der verschriebenen Kompressionstrümpfe. Nach drei Jahren konnten alle operierten und 96% der Patienten nach Sklerotherapie untersucht werden. Es fand sich kein statisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Als erfolgreich wurden 86% der Operationen und 78% der Sklerosierungen beurteilt. Auf Grund der nicht publizierten Ein- und Ausschlusskriterien und fehlender Angaben zur Stärke und Dauer der CVI kann anhand dieser Publikation keine Aussage über den Nutzen der beiden Behandlungskonzepte getroffen werden [54 T Ib/Keine]. Es findet sich kein

Hinweis in der Publikation darauf, dass der Beobachtungszeitraum fünf Jahre betrug und hier Zwischenergebnisse publiziert wurden [siehe auch 28]).

Die Ergebnisse der Studie von Chant et al. nach einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren wurden von Beresford et al. publiziert [28]. Die Angaben zum Design, Anzahl der Patienten etc. stimmen in beiden Publikationen überein. Von den operierten Patienten konnten 93 untersucht werden (lost of follow up 6%) und von den Patienten nach Sklerotherapie 105 (lost of follow up 8%). Als erfolgreich wurden 51% der Sklerosierungen und 70% nach Operation. Berechnet man die Erfolgsraten unter Einbeziehung der nicht analysierten Patienten, so kommt man für die Sklerosierung auf eine minimale Erfolgsrate von 51% und eine maximale Erfolgsrate von 60%. Nach Operation beträgt die minimale Erfolgsquote 70% und die maximale 76%. Hieraus ergibt sich eine Überlegenheit der Operation. Problematisch bleibt die nicht vollständig mögliche Verblindung bei der Auswertung und der dadurch möglicherweise entstandene Bias bei der Verordnung von Kompressionsstrümpfen. Insbesondere die fehlende Publikation der Ein- und Ausschlusskriterien und das Fehlen von Information über die Stärke der CVI der behandelten Patienten machen eine Beurteilung der Ergebnisse unmöglich [28 T Ib/Keine].

Hobbs veröffentlichte im Jahr 1968 eine Studie, in der die Wirksamkeit einer Sklerosierungstherapie untersucht werden sollte [123]. Es wurden die Behandlungsergebnisse von 835 Beinen veröffentlicht. Die Patienten wurden in vier Therapiegruppen eingeteilt (Operation, Operation plus Sklerotherapie und Kompression, Sklerotherapie/Kompression, Sklerotherapie/Kompression plus Ligatur). Außerdem wurden vier Diagnosegruppen gebildet. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate, einige Patienten wurden auch nach 27 Monaten nachuntersucht. Auf Grund der großen Varianz des Zeitpunktes der Nachuntersuchung lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Gruppen nicht vergleichen. Es fehlen detaillierte Angaben über die Ergebnisse. Die Größe der einzelnen Gruppen lag zwischen 2 und 175 behandelten Beinen. Auf Grund der methodischen Mängel kann keine Empfehlung erfolgen [123 T IIa/Keine].

Im Jahr 1974 veröffentlichte Hobbs die Ergebnisse einer randomisierten Studie [124]. Auch in dieser Publikation wird die 1968 veröffentlichte Studie skizziert. Die Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen Patienten stimmen nicht überein. Es flossen noch zwei weitere Studien in diese Publikation ein. Von 1963 bis 1966 wurden 1212 Patienten mit einer Sklerosierungstherapie und innerhalb eines nicht näher beschriebenen Zeitraumes zusätzlich „a selection of 2.200 patients based on the results of the random trial“ [124, S. 793] behandelt. Es finden sich keine genauen Angaben über die Anzahl der eingeschlossenen, lediglich über die Anzahl der ausgewerteten Patienten (404 Beine wurden operiert, 275 Beine sklerosiert). Ebenso fehlen Angaben über die Art und Dauer der venösen Erkrankungen vor Therapiebeginn, die Vergleichbarkeit der Gruppen in Bezug auf Alter und Geschlecht und die Dauer des Beobachtungszeitraumes. Auf Grund der vorliegenden Publikation kann keine Aussage über die Wirksamkeit und den langfristigen Effekt von radikalen Operationen oder Sklerosierungstherapie getroffen werden [124 T IIa/Keine].

In den Jahren 1966 bis 1968 wurden in einer nichtrandomisierten Studie 110 Patienten mit einer Sklerotherapie/Kompression behandelt und 91 Patienten operiert [253]. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Inkompetenz der V. saphena und/oder Ulzera cruris verursacht durch eine Inkompetenz der V. tibialis posterior. Der Nachbeobachtungszeitraum lag zwischen zwölf und achtzehn Monaten. Die Beurteilung des Therapieergebnisses erfolgte durch den Autor und einen unabhängigen Chirurgen. Es finden sich keine Angaben zu einem Beurteilungsschema. Bei Bedarf wurden die Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes noch mal einer Sklerosierungstherapie unterzogen. Beide Therapien seien nach zwölf bis achtzehn Monaten in ihrem Ergebnis vergleichbar. Auf Grund der publizierten Daten kann diese Schlussfolgerung nicht nachvollzogen werden [253 T IIa/Keine].

Campbell berichtete im Jahr 2002 über verschiedene neue Methoden der operativen Therapie bei CVI: Sklerotherapie unter Ultraschallkontrolle, Lasereinsatz, Entwicklung neuer Sklerosierungslösung. Es lägen allerdings noch keine Studien oder Langzeitergebnisse zu diesen neuen Therapieansätzen vor [47] T IV/C.

Sowohl die Sklerosierungstherapie als auch die radikale Operation bzw. Kombinationen der beiden Verfahren scheinen primär erfolgreich zu sein. Über die Rezidivquoten und den langfristigen Effekt können auf Grund der vorliegenden Studien keine Aussagen getroffen werden. Bei der Langzeitwirkung scheint die radikale Operation bei einer Insuffizienz der V. saphena bessere Ergebnisse als eine Sklerosierungsbehandlung zu erbringen. Anhand der vorliegenden Studien lassen sich keine konkreteren Aussagen treffen.

Trembley et al. veröffentlichten eine Übersichtsarbeit in der auch die obengenannten Studien [63], [28], [137], [54], [124], [253] analysiert wurden [269]. Die Patientengruppen in den einzelnen Studien sind vergleichbar. Es wurden jedoch unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien gewählt, so haben einige der Autoren Patienten mit Ulcus cruris eingeschlossen, während dies in anderen Studien ein Ausschlusskriterium gewesen ist. Die Beurteilung der Ergebnisse sei auf den verschiedensten Wegen geschehen. Nicht in allen Studien wurde erfasst, ob eine zusätzliche Therapie nötig wurde. Eine Metaanalyse der vorhandenen Daten erschien den Autoren Trembley et al. auf Grund der oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien nicht zulässig. Sie übernahmen die Schlussfolgerungen der Autoren der einzelnen Studien und nahmen keine Bewertung der Methodik vor [269 T IV/C].

Tennant und Ruckley analysierten gerichtliche Klagen in Groß Britannien, die im Zusammenhang mit der Behandlung einer CVI standen [265]. Pro Jahr werden in Groß Britannien ca. 100.000 operative Behandlungen bei CVI durchgeführt (Operationen und Sklerosierungen). Es werden pro Jahr ca. 34 Klagen eingereicht. Am schwerwiegendsten sind Einzelfälle bei denen der N. peroneus verletzt wurde oder die A. femoralis verletzt oder entfernt wurde. Patienten klagen häufiger nach Operationen als nach Sklerosierungen. Am häufigsten wird wegen der Verletzung von Nerven (15%), Wundheilungsstörungen (13%), Verletzung der Venen in der Leistenbeuge (11%), sichtbaren Defekten (6%), Rezidiven (3%) und Verletzungen von Arterien (2%) geklagt. Wirkliche Behandlungsfehler sind selten. Die Autoren gehen davon aus, dass die Anzahl der Klagen nachlassen würde, wenn die Nebenwirkungsrate sänke. Hierzu

sei es nötig, dass man die Behandlung der CVI nicht als etwas Einfaches betrachte, was man unerfahrenen Juniorärzten überlassen könne [265 IV/C].

3.6 Zusammenfassung der Therapieempfehlungen

Kurzfassung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Empfehlungen für die einzelnen Therapieformen dargestellt.

Es wurden keine wissenschaftlichen Belege für den Nutzen einer medikamentösen Behandlung der CVI gefunden. Von der Anwendung einzelner Stoffe muss auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen abgeraten werden.

- Es konnte kein wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen einer perioperativen Anwendung von Arnika bei Venenoperationen gefunden werden (Keine).
- Anhand der vorliegenden Studien wurde kein wissenschaftlicher Beweis für den Nutzen einer Behandlung der CVI mit Calciumdobesilat gefunden. Auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen ist von einer Therapie abzuraten (Keine).
- Die lokale Anwendung von Digitalis kann nach den vorliegenden Studien nicht empfohlen werden. Berücksichtigt man die potentiellen unerwünschten Wirkungen, so muss von der Therapie abgeraten werden (Keine).
- Anhand der vorliegenden Publikationen kann die Behandlung der CVI mit Diosmin nicht empfohlen werden. Auf Grund des ungünstigen Nutzen/Risikoprofiles sollte vom Einsatz abgesehen werden (Keine).
- Es wurden keine wissenschaftlichen Beweise gefunden, die den Nutzen einer dauerhaften Anwendung von Diuretika bei der Behandlung der CVI belegen. Angesichts der bekannten potentiellen Nebenwirkungen von Diuretika sollte bei der CVI keine Dauertherapie mit Diuretika erfolgen (Keine). Eine kurzfristige Anwendung zum Ausschwemmen vorhandener Ödeme vor dem Anpassen von Kompressionsstrümpfen erscheint bei Bedarf sinnvoll (C).
- Es gibt keinen Beleg für den therapeutischen Nutzen von Flunarizin (Keine).
- Anhand der vorliegenden Studien gibt es keine Belege für einen therapeutischen Nutzen von Glyvenol (Keine).

- Anhand der vorliegenden Studien konnte kein Beleg für den therapeutischen Nutzen einer Therapie mit 0-(β-hydroxyethyl)-rutosid gefunden werden (Keine).
- Es wurde kein Beleg für den therapeutischen Nutzen von verschiedenen Kombinationspräparaten gefunden (siehe Abschnitt 3.2.14) (Keine).
- In den ausgewerteten Studien wurde kein ausreichender wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen einer Therapie mit Rosskastanienextrakt erbracht (Keine).
- Durch die vorliegenden Studien wird ein Nutzen von Troxerutin bei der Behandlung der CVI nicht belegt. Auf Grund des ungünstigen Nutzen/Risiko Verhältnisses ist vom Einsatz von Troxerutin abzuraten (Keine)
- Ein therapeutischer Nutzen für die Anwendung von Weinlaub wurde nicht belegt (Keine).

Physikalische Therapie

An Hand der vorliegenden Studien konnte kein Beleg für die Wirksamkeit von hydrotherapeutischen Anwendung bei der CVI gefunden werden (Keine). Ein potentieller Schaden ist nicht bekannt.

Die vorliegenden Studien zu verschiedenen Arten von Bewegungsübungen konnten die Wirksamkeit nicht belegen. Es besteht allerdings ein allgemeiner Konsens, der durch Alltagserfahrung gestützt wird, dass Bewegungsübungen gesundheitsfördernd sind (C). Ein Schaden ist nicht zu erwarten.

Die kombinierte Anwendung von Bewegungsübungen, Massagen und Kälteanwendungen scheint einen positiven Effekt auf die venöse Kapazität, die venösen Füllungszeiten und die Symptome auszuüben. Unerwünschte Wirkungen sind nicht zu erwarten (A).

Es gibt keine Untersuchung zu einem langfristigen präventiven Nutzen des Hochlagerns der Beine. Da der direkte Nutzen (Abschwellen der Beine, Linderung der Symptome) plausibel ist und ein nachteiliger Effekt nicht zu erwarten, kann Patienten mit Varicosis das Hochlagern der Beine empfohlen werden (C).

Kompressionstherapie

Während des Tragens bewirken Kompressionsmittel eine Verbesserung von Symptomatik und venösen Funktionsparametern, sie reduzieren außerdem die

Ödembildung. Es wurden keine Studien gefunden, die sich mit dem Effekt einer Langzeittherapie bei CVI ohne Ulcus beschäftigen. An Hand der vorliegenden Studien ist es nicht möglich, eine Aussage über den unterschiedlichen Nutzen verschiedener Kompressionsmittel zu treffen (Keine). Die Kompressionstherapie wird allgemein als Standardtherapie bei CVI akzeptiert (C). Wissenschaftliche Belege fehlen jedoch. Ein Schaden ist bei Berücksichtigung der Kontraindikationen nicht zu erwarten. Es konnte kein wissenschaftlicher Beleg für den Nutzen einer postoperativen Kompressionstherapie gefunden werden (Keine).

Operative Verfahren

Anhand der vorliegenden Studien lassen sich keine genauen Aussagen über die Rezidivquoten verschiedener operativer Verfahren treffen.

Es gibt Hinweise, dass die routinemäßige Entfernung der V. saphena magna nicht zu einer verringerten Rezidivrate führt, bei Patienten mit saphenofemoralem Reflux jedoch angezeigt sein kann (A).

Die ausgewerteten Studien zur Klappenrekonstruktion/Transplantation sind nicht geeignet, den Nutzen dieser Methoden zu belegen (Keine).

Es gibt keine wissenschaftlichen Beweise, dass die Art der Sklerosierung, die Art und Dauer der sich anschließenden Kompression einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Über den längerfristigen Nutzen einer Sklerosierungstherapie lassen sich keine Angaben machen (A).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik der ausgewerteten klinischen Studien

Bei der Analyse der klinischen Studien zur Therapie der Varikosis ergaben sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit verschiedene Probleme hinsichtlich der Qualität der Veröffentlichungen. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, dass es sich hierbei um ein spezifisches Problem der Varikosisforschung handelt. Vermutlich ergibt sich auch in anderen Bereichen der medizinischen Forschung ein ähnliches Bild. Die Ursachen dieser Qualitätsmängel können in methodischen Defiziten der Studien oder aber in der mangelhaften Darstellung in den Publikationen liegen.

Ein Großteil der analysierten Studien konnte zu keiner Empfehlung führen, da die Publikationen mangelhaft waren. Nur selten waren offensichtlich das Design, die Ergebnisse der Studien selbst oder wissenschaftliches Fehlverhalten („*scientific misconduct*“) der Grund dafür, dass keine Therapieempfehlung ausgesprochen werden konnte. In der Mehrzahl der Publikationen fehlten wichtige Angaben. Die Qualität der Publikationen würde sich deutlich verbessern, wenn Informationen zur a priori formulierten, überprüften Hypothese, Ein- und Ausschlusskriterien, und dem primären Endpunkt publiziert und alle in die Studie eingeschlossenen Patienten auch ausgewertet würden.

Die Aussagekraft klinischer Studien und der Publikationen hängt entscheidend davon ab, ob die methodischen Standards wissenschaftlichen Arbeitens eingehalten werden. Leider sind die meisten publizierten Studien methodisch unzureichend und fehlerhaft. Die Gründe für die methodischen Mängel sind sicherlich vielfältig. Neben einer unzureichenden methodischen Schulung der (medizinischen) Wissenschaftler, kommt als weitere Ursache der Publikationsdruck („*publish or perish*“), unter dem die meisten Forscher stehen, in Frage. Bei den derzeitigen Bewertungsmaßstäben für die Produktivität der Forschung, steht die Quantität und nicht die Qualität der Publikationen im Vordergrund. Es wäre wünschenswert, dass die wissenschaftlichen Fachzeitschriften klare und strengere Anforderungen an die methodische Qualität anlegen. Das CONSORT Statement ist ein erster wichtiger Schritt in diese Richtung [176]. Die Motivation, sich an strengere Maßstäbe anzupassen, wäre auf Grund des beschriebenen Publikationsdruckes in ausreichendem Maße vorhanden.

Neben der mangelhaften Qualität der meisten Veröffentlichungen fiel auf, dass fast ausschließlich Studien mit positivem Ergebnis publiziert wurden. Es ist schwer vorstellbar, dass ein derartig hoher Anteil an Studien zu einem positiven Ergebnis führt. Warum werden aber Studien mit negativem Ergebnis so selten veröffentlicht? Einer der Gründe hierfür scheint eine Bevorzugung von Studien mit positivem Ergebnis durch die Herausgeber von Fachzeitschriften zu sein [Vgl. 66]). Dieser Publikationsbias hat zur Folge, dass das Gesamtbild der wissenschaftlichen Evidenz von Therapien verfälscht wird [Vgl. 241].

Dadurch, dass bevorzugt Studien mit positivem Ergebnis publiziert werden, besteht außerdem die Gefahr, dass Fehler und Pannen, die bei der Durchführung von Studien zwangsläufig vorkommen, nicht veröffentlicht werden. Dadurch wird die Chance vertan, aus ihnen zu lernen. Zu befürchten ist, dass viel Geld und Arbeit in Forschungsprojekte investiert wird, die bereits von anderen durchgeführt aber nie publiziert wurden. Eine Lösung für die beschriebene Problematik wäre, das Fachzeitschriften die Veröffentlichung nicht vom Ergebnis der Studien abhängig machen, sondern bei entsprechender methodischer Qualität auch Studien mit negativem Ergebnis, sowie Publikationen, die die Aussagekraft ihrer Ergebnisse kritisch reflektieren.

Neben dem Publikationsdruck besteht das Risiko, dass die Darstellung der Ergebnisse auch durch die Förderer wissenschaftlicher Forschung beeinflusst wird. Ein Großteil der Projekte wird durch Drittmittel finanziert. Die Forderung nach einer stärkeren unabhängigen Förderung von Forschung ist plausibel aber nicht realistisch. Die Veröffentlichung von möglichen Interessenskonflikten ist hingegen eine Methode, das Risiko der Beeinflussung von Studienergebnissen zumindest offen zu legen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Empfehlungen anderer Leitlinien verglichen, die zur selben Thematik erstellt wurden.

4.2 Leitlinien anderer nationaler und internationaler Fachgesellschaften

Es wurden sieben deutsche und eine niederländische Leitlinie gefunden, die sich mit der CVI (ohne Ulcus) bzw. mit spezifischen Therapieformen bei der CVI befassen. Die Suche nach Leitlinien wurde analog der Literatursuche durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.1).

Die Deutsche Gesellschaft für Phlebologie hat folgende Leitlinien veröffentlicht:

- Leitlinie zum medizinischen Kompressionsstrumpf (MKS) (1998) [297].
- Leitlinie zum phlebologischen Kompressionsverband (1998) [295].
- Leitlinie zur apparativen intermittierenden Kompression (1998) [296].
- Leitlinie zur operativen Behandlung von Venenkrankheiten (1998) [157].
- Leitlinie zur Verödungsbehandlung der Varikose (2001) [218].
- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Chronisch Venösen Insuffizienz (CVI) 1998) [88].

Von der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie wurde 1998 die „*Leitlinie zur primären Varikose*“ [282] und vom niederländischen Hausarztverband (Nederlands Huisartsen Genootschap, NHG) im Jahr 1999 der „*Standaard Varices*“ [276] veröffentlicht.

Alle deutschen Leitlinien entsprechen S1 Leitlinien nach der Klassifikation der AWMF, d.h. sie wurden in einem informellen Konsensusprozess von einer Expertengruppe erarbeitet. Die niederländische Leitlinie entspricht einer S2 Leitlinie, da sie in einem formalen Konsensusprozess entstand. Eine S3 Leitlinie, d.h. eine Leitlinie, die alle fünf Elemente einer systematischen Erstellung wie formaler Konsensusprozess, logische Analyse, evidenzbasierte Medizin, Entscheidungsanalyse und Outcomeanalyse beinhaltet, wurde nicht gefunden.

4.2.1 Diskussion der Leitlinien im Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit

Folgende Punkte fielen bei der Betrachtung der Leitlinien anderer Fachgesellschaften im Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit auf:

- Die in den Leitlinien gegebenen Therapieempfehlungen sind auf Grund der publizierten Informationen nicht nachvollziehbar. Es bleibt unklar, wie die jeweilige Expertengruppe zu ihren Schlussfolgerungen gekommen ist. Eine Ausnahme stellt die niederländische Leitlinie dar, in deren Anhang sich zum Teil Hinweise auf die Quellen der Empfehlungen finden, z.B. ob sie auf einem internationalen Konsens, wie bei der Kompressionstherapie, oder auf der Sichtung der Literatur, wie bei der Ablehnung einer medikamentösen Therapie mit Rutosiden, fußen.
- In den deutschen Leitlinien fehlen die Literaturangaben zum Teil völlig, zum Teil lassen sie sich nicht den einzelnen Empfehlungen zuordnen. Es finden sich in keiner Leitlinie Angaben darüber, ob oder wie eine Literaturrecherche durchgeführt wurde. Betrachtet man die Literaturverzeichnisse, so bestehen aber auf Grund der Auswahl der zitierten Publikationen Zweifel, dass diese Recherchen systematisch waren.
- In keiner Leitlinie, außer der niederländischen, wird die methodische Qualität der Studien diskutiert, d.h. die Ergebnisse der Studien wurden von den Leitlinienautoren übernommen, ohne dass eine kritische Bewertung vorgenommen wurde. Eine eingehende wissenschaftlich-kritische Prüfung der Studien ist aber unverzichtbar. Dies wird auch am hohen Anteil der Studien in der vorliegenden Arbeit deutlich, deren Qualität nicht ausreichte, um zu einer Therapieempfehlung zu führen.
- Die verschiedenen Therapieformen werden in den deutschen Leitlinien dargestellt, ohne dass die Vor- und Nachteile der Therapieformen gegeneinander abgewogen werden. Es fehlt somit die Darstellung der Nutzen/Risikoverhältnisse. Erst diese Informationen machen, zusammen mit der individuellen Situation des Patienten, eine Entscheidungsfindung möglich. Lediglich in der niederländischen Leitlinie werden einige der Therapieformen bewertet.

- In den Leitlinien, mit Ausnahme der niederländischen Leitlinie, fehlen konkrete Therapieempfehlungen. Informationen zu Art, Dauer und ggf. Dosierung fehlen ebenfalls. Dies betrifft insbesondere auch die konservativen Therapieformen wie medikamentöse, physikalische und Kompressionstherapie. Für die Umsetzung der Leitlinien in der Patientenversorgung sind die obengenannten Informationen jedoch unerlässlich.
- In allen Leitlinien fehlen Angaben zum Langzeitnutzen der Therapieformen. Für die Empfehlung von Therapien sind diese Informationen notwendig. Lediglich die niederländische Leitlinie weist bei einzelnen Therapieformen auf das Fehlen von wissenschaftlichen Beweisen für den Langzeitnutzen hin.

Darüber hinaus fielen folgende Besonderheiten bei den Empfehlungen für die physikalische und die medikamentöse Therapie auf:

- Zur physikalischen Therapie finden sich keine bzw. nur sehr knappe Informationen in den Leitlinien. Bewegungsübungen werden ohne weitere Spezifizierung zu Art, Frequenz und Dauer empfohlen. Zu anderen physikalischen Maßnahmen, wie Massagen und Hydrotherapie sowie kombinierten Anwendungen, finden sich keine Stellungnahmen.
- Die medikamentöse Therapie wird in keiner Leitlinie direkt empfohlen. Zum Teil wird die Anwendung von Wirkstoffen, deren Nutzen belegt sei, empfohlen. Informationen dazu, um welche Wirkstoffe es sich dabei handelt, fehlen ebenso wie Angaben zu Dosierung und Therapiedauer. Insgesamt wird der Nutzen einer medikamentösen Therapie in nahezu allen Leitlinien angezweifelt, ohne dass explizit von der Anwendung abgeraten wird. Nur die niederländische Leitlinie rät vom Einsatz von Rutosiden und Diuretika ab.

Warum unterscheiden sich die Empfehlungen der Leitlinien untereinander und im Vergleich mit den Empfehlungen der vorliegenden Arbeit? Alle anderen Leitlinien sind

in einem Konsensusprozess entstanden. Die Empfehlungen beruhen dementsprechend auf der Meinung und der klinischen Erfahrung der beteiligten Experten. Sie basieren aber nicht, wie die vorliegende Arbeit, auf einer systematischen wissenschaftlichen Analyse. Hinzu kommt, dass die zitierten Publikationen nicht kritisch analysiert wurden, sondern die Ergebnisse der Autoren eins zu eins übernommen wurden.

Eine detaillierte Gegenüberstellung der in dieser Arbeit vorliegenden Therapieempfehlung war auf Grund des Übersichtscharakters und der unkonkreten Darstellung in den Leitlinien der anderen Fachgesellschaften bis auf die oben angeführten Ausnahmen nicht möglich.

4.2.2 Ausblick bezüglich der Versorgung der Patienten

Für den (Langzeit)-Nutzen verschiedener therapeutischer Verfahren, wie Operation, Sklerosierung und Kompressionsmitteln, konnte kein ausreichender wissenschaftlicher Beweis gefunden werden. Dies bedeutet aber nicht, dass die genannten Konzepte nicht wirksam sein könnten, sondern lediglich, dass die bisher publizierten Studien nicht in der Lage waren, diesen Beweis zu erbringen. Ein behandelnder Arzt hat allerdings nicht die Möglichkeit, sich in einen therapeutischen Nihilismus zu flüchten und eine Behandlung mit dem Verweis auf eine mangelnde Evidenz auszusetzen. Die Praxis der Evidenzbasierten Medizin besteht darin, die individuelle klinische Expertise, die Wünsche und Vorstellungen des Patienten und die bestmögliche externe Evidenz aus systematischer Forschung zu integrieren [240]. Bei der Versorgung von Patienten mit Varikosis könnte dies in Zukunft bedeuten:

- Die medikamentöse Therapie wegen eines mangelnden Nutznachweises und bekannter Risiken auszusetzen.
- Die Kompressionstherapie zur Reduktion der Symptomatik und der Ödeme, trotz fehlenden wissenschaftlichen Beweises eines Langzeitnutzens zu empfehlen, weil kein Schaden zu erwarten ist.
- Bei der Aufklärung von Patienten auf den fehlenden wissenschaftlichen Beweis eines Langzeitnutzens von Operationen hinzuweisen, wobei dies nicht bedeutet, grundsätzlich von der operativen Therapie abzuraten.

4.3 Ausblick auf die Varikosisforschung

Verschiedene Problemfelder in der Varikosisforschung sind noch ungeklärt, bzw. die Evidenz der vorliegenden Studien ist nicht ausreichend (vgl. Abschnitt 3. Ergebnisse). Hierzu gehören unter anderem:

- Spontanverlauf der CVI.
- Langzeitnutzen von Operation und Sklerotherapie bei CVI.
- Langzeitnutzen der Kompressionstherapie bei CVI ohne Ulcus.
- Nutzen von physikalischen Maßnahmen.
- Kosten der CVI (u.a. Therapiekosten, Arbeitsunfähigkeitszeiten, Kosten für Frühberentung).

Neben den verschiedenen Schwierigkeiten, die generell mit Forschungsvorhaben verbunden sind, wie die Entwicklung einer präzisen Fragestellung und die Definition eines eindeutigen Endpunkts, die Verwendung einer korrekten Methodik, die zahlreichen logistischen und praktisch-klinischen Probleme bei der Durchführung von Studien usw., gibt es noch spezifische Probleme bei der Untersuchung der obengenannten Forschungsfelder bei CVI:

Zur Beurteilung des langfristigen Nutzens verschiedener Therapien ist es notwendig, auf verlässliche Daten über den Spontanverlauf und die Häufigkeit und Art der auftretenden Komplikationen (akute und chronische) zurückgreifen zu können. Hierzu gehört auch die Identifikation verschiedener Verlaufsformen (z. B. stabil, progredient) und die dazugehörigen prädisponierenden Faktoren. Insgesamt scheint die Durchführung epidemiologischer Studien bei CVI aus folgenden Gründen besonders problematisch:

- Nur wenige Patienten erreichen einen „harten“ Endpunkt wie das Ulcus cruris (Prävalenz 0,1- 1%). Dies bedeutet, dass die in eine Studie einzuschließende Anzahl von Patienten sehr groß sein muss, damit eine ausreichende Anzahl von Ereignissen beobachtet werden kann.
- Um den Spontanverlauf beurteilen zu können wäre eine ggf. über Jahrzehnte dauernde Therapiekeuz nötig. Dies erscheint, was die praktische Durchführbarkeit angeht, wenig realistisch.

- Aufgrund der vielen verschiedenen Risikofaktoren und damit der Vielzahl an möglichen Risikokombinationen erscheint es nicht realistisch, wirklich valide Daten über die Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren bzw. ihrer Kombination zu gewinnen.

Die Untersuchung des Langzeitnutzens von Operation und Sklerosierungstherapie bei CVI erscheint aus folgenden Gründen schwierig:

- Das Vorgehen während der Operation/Sklerosierung wird entscheidend durch die pathologischen Venenveränderungen des Patienten bestimmt. Es ist kaum möglich, Gruppen von Patienten zu bilden, die unter der gleichen Form der CVI leiden (vgl. CEAP Klassifikation Tbl. 1, S. 6).
- Das Können des Operateurs beeinflusst stark die Ergebnisse. Die Varianz des Könnens lässt sich nicht ausgleichen. Untersucht man hingegen den Langzeitnutzen von Operationen/Sklerosierungen, die von einer Person durchgeführt werden, so sind die Ergebnisse nicht auf andere Anwender übertragbar, die Verallgemeinbarkeit wäre daher sehr gering.
- Die Festlegung des Endpunktes ist aus verschiedenen Gründen besonders schwierig, da es z.B. keine präzise Definition von „Notwendigkeit einer erneuten Operation“ gibt. Der Zusammenhang zwischen Untersuchungsbefunden (z.B. Reflux bei Duplexsonographie) und Symptomen ist eher schwach ausgeprägt. Andere Endpunkte, wie die Einschätzung der Symptome durch die Patienten, sind sehr subjektiv und darum nicht zuverlässig genug um reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Eine erneute Operation bedeutet zudem nicht unbedingt, dass die erste Operation/Sklerosierung erfolglos war. So ist es denkbar, dass andere Teile des Venensystems betroffen sind als bei der ersten Operation.

Zum Nutzen von physikalischen Maßnahmen gibt es nur wenige Forschungsarbeiten. Ziel der physikalischen Therapie ist unter anderem eine Progredienz der CVI zu verhindern und Symptome zu lindern. Zur Beurteilung des Langzeitnutzens fehlen hier, wie auch bei den anderen Therapieformen, die Grundlagen (Spontanverlauf s.o.). Ein Studienentwurf zum Nutzen von Bewegungsübungen als Beispiel einer physikalischen Therapie zur Symptomlinderung wird im letzten Abschnitt der Diskussion dargestellt.

Callam stellte in Bezug auf den Stand der epidemiologischen Erforschung der CVI 1994 fest, dass „*definite answers to many important questions remain elusive, because of imperfections in the data available*“ [45]. Es ist fraglich, ob sich die vielen offenen, nicht nur epidemiologischen Fragestellungen in absehbarer Zeit beantworten lassen. So erscheint es äußerst schwierig, den Langzeitnutzen der verschiedenen Therapieformen zu untersuchen. Die Abschätzung des Risiko-Nutzenverhältnisses bei Operationen und Sklerotherapie ist derzeit nicht möglich. Diese Informationsdefizite sollten diskutiert und bei der Patientenaufklärung, sowie der Therapieentscheidung berücksichtigt und die Indikationen entsprechend überdacht werden. Es bleibt abzuwarten, ob durch die Entwicklung neuer diagnostischer Möglichkeiten eine präzise Beurteilung des Langzeittherapieerfolges möglich wird. Angesichts der fehlenden Daten zum Langzeitnutzen sollten insbesondere Risiken der verschiedenen operativen Therapieformen genauer untersucht werden, dies gilt auch für neue Therapieansätze wie Laserbehandlung bei CVI.

Insgesamt sollten die Therapiekonzepte auf die Beschwerden, die Stärke der Erkrankung und die Bedürfnisse der Patienten abgestimmt werden. Die fehlende Evidenz kann zwar nicht ersetzt werden, aber es ist zu vermuten, dass die Therapie der CVI bei einem sorgfältigen Vorgehen erfolgreicher verläuft.

4.3.1 Studie zum Nutzen von Bewegungsübungen

Im Folgenden wird das Design einer Studie „Nutzen von Bewegungsübungen bei CVI mit Ödemen“ skizziert.

Fragestellung: Wie groß ist der Nutzen von Bewegungsübungen bei CVI mit Ödemen?

Studiendesign: Als Studiendesign ist eine randomisierte, kontrollierte und einfachverblindete (untersucherseitigverblindete) Studie geeignet.

Endpunkt: Bewegungsübungen können einen Einfluss auf die Ödemneigung und auf die damit verbundene subjektiv empfundene Symptomatik haben.

Allerdings kann man nicht davon ausgehen, dass Bewegungsübungen die Heilung der Insuffizienz bewirken. Eine mögliche Wirkung liegt in der Verbesserung der Effizienz der Muskelpumpe. Dies kann zu einer Verringerung der stauungsbedingten Beschwerden (Schmerzen, Schwere, Schwellungsgefühl) führen. Darüber hinaus kann eine Aktivierung der Patienten unter Umständen einen positiven Einfluss auf die Symptomwahrnehmung haben. Als Endpunkt bietet sich ein kompositer Endpunkt aus der Anzahl der Patienten deren Beinvolumen um mindestens 100ml abgenommen haben und einer Reduktion der Symptome um mindestens eine Stufe auf einer fünfteiligen Skala (gar nicht bis sehr stark) an. Eine Veränderung des Beinvolumens von weniger als 50 ml wird von verschiedenen Autoren als klinisch nicht relevant angesehen. Bei der Reduktion des Beinvolumens um 100ml handelt es sich somit um ein klinisch relevantes Ergebnis.

Rekrutieren der Patienten:

Die Rekrutierung der Patienten findet in phlebologischen Praxen statt. Da in Deutschland keine Wartelisten für Venenoperationen existieren, ist es nicht realistisch die Rekrutierung an operativen Zentren durchzuführen, dies gilt für stationäre und ambulante Einrichtungen. Es ist eine relativ kurze Rekrutierungsdauer anzustreben, um den Aufwand (Organisation, Personal, Räumlichkeiten) für das Training in Grenzen zu halten. Der Einschluss von 10 Patienten pro Praxis erscheint realistisch. Der Einschluss der Patienten erfolgt konsekutiv.

Randomisierung:

Eine Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach Zentren wird im organisierenden Institut durchgeführt.

Messung des Endpunktes:

Die Untersuchung kann nur einfach verblindet (untersucherseitig) geschehen. Eine Verblindung der Patienten ist auf Grund der Art der Intervention nicht möglich. Problematisch ist, dass es keine objektive, reproduzierbare Methode zur Beurteilung des Vorhandenseins und des Ausmaßes von Ödemen gibt. Mit der Wasserverdrängungsplethysmo-

graphie existiert ein Verfahren, mit dem Beinvolumina gemessen werden können. Das Beinvolumen schwankt im Tagesverlauf erheblich. Die Messungen sind außerdem stark von den Umgebungsbedingungen abhängig. Aus diesem Grund müssen die Messungen bei den Patienten zu einem vergleichbaren Tageszeitpunkt und unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Die Veränderungen der Symptome lassen sich durch einen standardisierten Fragebogen erheben. Als Vorlage für den Fragebogen eignet sich ein Teil des Freiburger Lebensqualitäts-Assessment-S [14] in dem unter anderem Fragen zu Schweregefühl und Schmerzgefühl in den Beinen gestellt werden. Eine Vorstudie zur Validierung ist trotz verschiedener existierender Vorlagen notwendig.

Studiendauer: Für die Rekrutierungsphase wird eine Dauer von zwei Wochen angenommen. Die eigentliche Studiendauer beträgt drei Monate.

Messzeitpunkte: Die aufgeführten Untersuchungen werden vor der Intervention und am Ende der Intervention nach drei Monaten durchgeführt.

Intervention: Ein auch in den Alltag der Patienten integrierbares Programm ist notwendig. Die Bewegungsübungen müssen also in Hinblick auf den Zeit- und Ausstattungsbedarf relativ einfach sein. Praktikabel ist eine einstündige Übungsstunde zweimal wöchentlich unter Anleitung in den ersten vier Wochen, gefolgt von eigenständigen Übungen zweimal pro Woche in den Wochen fünf bis acht und einer nochmaligen angeleiteten Übungsstunde in der Woche neun um die Art der Durchführung ggf. korrigieren zu können. In den Wochen 10 bis 12 sollten die Patienten wiederum die Bewegungsübungen selbständig ohne Anleitung durchführen. Für die Dauer der Studie ist das Tragen von Kompressionsstrümpfen in beiden Gruppen nicht zulässig. Die Bewegungsübungen müssen einfach und auch für untrainierte Personen durchführbar sein. Insbesondere Übungen, die die Beweglichkeit des

Sprunggelenkes verbessern und die Effizienz der Muskelpumpe steigern (z. B. Fahrradfahren), sind nach Ansicht mehrerer Experten geeignet.

Ein- und Ausschlusskriterien: In die Studie werden männliche und weibliche erwachsene Patienten (Alter 20 bis 65 Jahre) mit CVI mit Ödembildung (Widmer Klassifikation 1 - 2, CEAP C 2 - 4) und stauungsbedingten Beschwerden (Schwere, Schmerzen, Schwellungsgefühl) ohne Komplikationen (Thrombophlebitis, Ulcus cruris) eingeschlossen. Ausschlusskriterien sind Herz- Kreislaufserkrankungen, Malignome und Erkrankungen der Lymphwege sowie vorangegangenen Verletzungen der Beine, sekundäre Varikosis, primäre Varikosis mit Komplikationen und Notwendigkeit einer Kompressionsbehandlung ohne Unterbrechung.

Anzahl der Patienten: Die Anzahl der in die Studie einzuschließenden Patienten hängt von der Größe des klinisch relevanten Unterschiedes zwischen beiden Gruppen und der vermuteten Rate von spontanen Erfolgen ab. Geht man von einer (relativ hoch eingeschätzten) spontanen Erfolgsrate von 40% und einer Power von 80% aus, müssen 60 Patienten in jeden Studienarm eingeschlossen werden um einen 25% Unterschied detektieren zu können (Berechnung der Power [235]). Auf Grund der relativ kurzen Studiendauer dürfte die Zahl der Studienabbrecher („dropouts“) gering ausfallen.

Aussagekraft der Ergebnisse: Die Aussagekraft der Ergebnisse kann durch den trainingsbedingten Aufbau von Muskelmassen und dem hiermit verbundenen Abbau von Fettgewebe beeinflusst werden. Da das spezifische Gewicht von Muskeln höher als das von Fett ist, ist es möglich, dass eine beobachtete Reduktion des Beinvolumens auf die Abnahme des Fettgewebes und die Zunahme der Muskelmasse, nicht aber auf die Reduktion der Ödeme zurückzuführen ist. Messungen des Fettgewebes sind nicht

zuverlässig genug, um die Veränderungen zu beurteilen.

Die Beurteilung der Symptomatik durch die Patienten ist deutlichen Schwankungen unterworfen. So ist es möglich, dass die Symptomstärke von den Patienten unterschiedlich eingeschätzt wird, ohne dass sich die objektiven Zeichen der CVI verändert haben. Aus diesem Grunde scheint ein kompositer Endpunkt, der die Reduktion des Beinvolumens mit der Reduktion von ödembedingten Symptomen verbindet, sinnvoll.

Durchführbarkeit der Studie: Problematisch an der hier aufgeführten Studienskizze ist, dass die Wasserverdrängungsplethysmographie eine sehr aufwendige, anfällige Methode ist. Die Duplex-Sonographie ist aber primär keine Alternative, da sie der Beurteilung des Refluxes, aber nicht der von Ödemen dient.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer Checkliste zur Studienbeurteilung, die Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zur Therapie der CVI und letztendlich die Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie zur Therapie der CVI.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden 212 Studien identifiziert. Diese wurden systematisch und kritisch analysiert. Der überwiegende Teil der Studien war von derart mangelhafter methodischer Qualität, dass aus ihnen keine Therapieempfehlung abgeleitet werden kann.

Die Analyse der Publikationen führte zu folgenden Therapieempfehlungen:

- Für den Nutzen einer medikamentösen Therapie fehlt der wissenschaftliche Beweis. Auf Grund des bei einigen Wirkstoffen zu erwartenden Schadens sollte von einer medikamentösen Therapie abgesehen werden.
- Die Kompressionstherapie scheint zu einer Linderung der Symptome und einer Reduktion von Ödemen zu führen. Zwar gibt es für einen Langzeitnutzen keinen wissenschaftlichen Beweis, da aber kein Schaden zu erwarten ist, wird diese Therapie empfohlen.
- Eine Nutzen/Risiko- Bewertung von Venenoperationen und der Sklerotherapie ist auf Grund fehlender wissenschaftlicher Beweise zum Langzeitnutzen und zur Häufigkeit von Nebenwirkungen nicht möglich.
- Es gibt Hinweise darauf, dass kombinierte physikalische Therapieverfahren zu einer Verbesserung venöser Funktionsparameter führen. Da unerwünschte Wirkungen nicht zu erwarten sind, kann diese Therapie empfohlen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden als Therapieteil in eine nach dem DEGAM Konzept entwickelte evidenzbasierte Leitlinie zur CVI (ohne Ulcus cruris) eingehen. Der Leitlinienentwurf wird im Dezember 2004 in einem Paneltest eingesetzt, um eine Stellungnahme zu Inhalten, Umsetzbarkeit, Relevanz und Akzeptanz zu

erhalten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden mit den Therapieempfehlungen anderer nationaler und internationaler Leitlinien verglichen. Es wird ein Ausblick auf die Forschung zur CVI und der Versorgung der Patienten gegeben. Die Arbeit mündet in einem Vorschlag für ein Studiendesign zum Nutzen von Bewegungsübungen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abramowitz I (1973) The Treatment of Varicose Veins in Pregnancy by Empty Vein Compressive Sclerotherapy. S.A. Medical Journal 47: 607-610
- [2] Agencia Espanola del Medicamento (Hrsg.) (2002) Re-evaluacion de la relacion benefico-riesgo de los agentes flebotonicos para administracion por via oral. <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/flebotonicos.asp>
- [3] Agency for Health Care Policy and Research (Hrsg) (1995) Using clinical practice guidelines to evaluate quality of care. Volume I: Issues, Volume II Methods. U.S: Department of Health and Human Services, AHCPR Publications
- [4] AGREE Collaboration (Hrsg) (2002) Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Leitlinien (AGREE- Instrument)- Deutschsprachige Version. Ärztliche Zentralstelle zur Qualitätssicherung; Köln- Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte FMH; Bern
- [5] Alemany J, Ranft J (1997) Diagnose der Varicose. Chirurg 68: 1045-1052
- [6] Alguire PC, Mathes BM (1997) Chronic venous insufficiency and venous ulceration. J Gen Intern Med JGIM 12: 374-383
- [7] Alter H (1973) Zur medikamentösen Therapie der Varikosis. Z Allgemeinmed 49 (27): 1301-1304
- [8] Anderson JH, Geraghty JG, Wilson YT et al (1990) Paroven and graduated compression hosiery for superficial venous insufficiency. Phlebology 5(4): 271-6
- [9] Anderson T et al (2002) Right posthemorrhagic polyp with vocal fold varices. Ear Nose Throat J 81 (8): 494
- [10] Androulakis G, Panoysis PA (1989) Plethysmographic Confirmation of the Beneficial Effect of Calcium Dobesilate in Primary Varicose Veins . Angiology 40 (1): 1-4
- [11] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg) (2000) Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Methodische Empfehlungen. „Leitlinien für Leitlinien“ Stand Februar 2000. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_metho.htm
- [12] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg) (2001) Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Kriterien für die Qualität von Leitlinien. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_quali.htm

- [13] Arceo A (2002) Clinical evaluation of the Efficacy and Safety of Calcium Dobesilate in Patients with Chronic Venous Insufficiency of the Lower Limbs. *Angiology* 53(5): 539-544
- [14] Augustin M, Dierle W, Zschocke I (1997) Freiburger Lebensqualität-Assessment-s (FLQA-s). Kurversion 1.1
- [15] Augustin M, Dierle W, Zschocke I et al (1997) Development and validation of a disease-specific questionnaire an the quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *Vasa* 26: 291-301
- [16] Badger C, Seers K, Preston N et al (2002) Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs (Cochrane Review). The Cochrane Library Issue 2. Oxford: Update Software.
- [17] Baker S, Fletcher A, Glanville J et al (1997) NHS Centre for Reviews and Dissemination Compression therapy for venous leg ulcers - Bulletin on the effectiveness of health service interventions for decision makers. *Effective Health Care* Vol 3, Numb.4 ISSN: 0965-0288
- [18] Balmer A, Limoni C (1980) Klinische, plazebokontrollierte Doppelblindprüfung von Venoruton(R) bei der Behandlung der chronisch-venösen Insuffizienz. Die Bedeutung der Patientenauswahl. *Vasa* 9: 76-82
- [19] Baricevic J (1980) Does calcium dobesilate (Doxium) improve the microcirculation and the musculo-venous pump in patients with varicose veins? *Vasa* 9 (3): 240-245
- [20] Beck-Bornholdt HP, Dubben HH (2001) *Der Hund der Eier legt. Erkennen von Fehlinformationen durch Querdenken.* Rowohlt Taschenbuch Verlag Reinbek
- [21] Beck-Bornholdt HP, Dubben HH (2003) Statistik. Unveröffentlichtes Manuskript.
- [22] Beebe HG, Bergan JJ, Bergquist et al (1995) Klassifizierung und Bewertung von chronischen venenerkrankungen der unteren Extremität. *Phlebol* 24: 125-129
- [23] Beebe HG, Bergan JJ, Bergquist D et al (1995) Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement. Consensus statement.. *Phlebology* 10: 42-5
- [24] Belcaro G, Nicolaidis AN, Ricci A (2000) Endovascular Sclerotherapy, Surgery, and Surgery Plus Sclerotherapy in Superficial Venous Incompetence: A Randomized, 10-Year Follow-up Trial - Final Results. *Angiology* 51(7): 529-34

- [25] Belcaro G, Cesarone MR, Bevera P et al (2002) HR (Venoruton 1000, Paroven, O-(beta-hydroxyethyl) -rutosides) vs. Daflon 500 in Chronic Venous Disease and Microangiopathie: An Independent Prospektive, Contrtrolled, Randomized Trial. *J Cardiovasc Pharm* 7(3): 139-145
- [26] Bello AA, Meyer K, Garcia AT (1990) Calcium dobesilate combined with a heparinoid in the tropical treatment of chronic venous insufficiency: a double blind study. *Acta therapeutica* 16 (1): 79-87
- [27] Beltramino R, Penenory A, Buceta AM (1999) An open-label, randomised multicentre study comparing the efficacy and safety of CYCLO 3 FORT versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 18(4): 337-342
- [28] Beresford SAA, Chant ADB, Jones HO et al (1978) Varicose Veins: A Comparison of Surgery and Injection/ Compression Sclerotherapy. *Lancet*
- [29] Berger H, Derra A (1972) Klinische Prüfung des neuen Antivarikosums BayroVas. *Med Welt* 23(15): 50-563
- [30] Bergqvist D, Hallöök T, Lindblad B et al (1981) A double-blind trail of O-(β -Hydroxyethyl)-Rutoside in patients with chronic venous insufficiency. *Vasa* 10: 253-60
- [31] Biland L, Blätter P, Scheibler P et al (1982) Zur Therapie sogenannter venöser Beinbeschwerden (Kontrollierte Doppelblind Studie zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von Daflon). *Vasa* 11: 53-58
- [32] Bisler H, Pfeifer R, Klüken N et al (1986) Wirkung von Roßkastanienextrakt auf die transkapilläre Filtration bei chronischer venöser Insuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr.* 111 (35): 1321-1329
- [33] Boisseau MR, Taccoen A, Garreau C et al (1995) Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency: a double blind study of troxerutin efficiency. *J Card Vasc Surg* 36 (4): 369-374
- [34] Bond R, Crocker G, Wilkins DC et al (1997) A Prospective Randomized Trial to Study Patient Acceptance of Different Compression Dressings Used in the Postoperative Management of Varicose Veins. *Phlebology* 12 (4): 161
- [35] Bosse K, Drieschner P, Klose L (1985) Vergleichende Untersuchung über die Wirksamkeit von Venentherapeutika bei chronisch-venöser Insuffizienz. *Phlebol und Proktol* 14 (1): 111-114

- [36] Bowering CK (1998) Use of Layered Compression Bandages in Diabetic Patients. *Adv Wound Care* 11 (3): 129-35
- [37] Bradbury A, Evans C, Allan P et al (1999) What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *Br Med J* 318: 353-6
- [38] Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD et al (1988) The Epidemiology of Varicose Veins : The Framingham Study. *Am J Prev Med* 4(2):96-101
- [39] Bremer C (1972) Die Beeinflussung der venösen Insuffizienz mit Kalziumdobesilat. *Therapiewoche* 41: 3536-3540
- [40] Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ et al (1999) Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999 Aug 25; 282 (8): 771-8
- [41] Bukhari RH, Lohr JM, Paget DS et al (1999) Evaluation of lidocaine as an analgesic when added to hypertonic saline for sclerotherapy. *Journal of vascular surgery* 29:479-83
- [42] Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung (1997) Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. *Dt Aerzteblatt* 94 (33): A-2154- 2155
- [43] Burckhardt W (1967) Klinische Prüfung eines entzündungs- und schmerzlindernden Mittels am varikösen Symptomenkomplex mit dem Doppelblindversuch. *Praxis* 56(8): 284-287
- [44] Buthie A (1995) Clinical Examination of Varicose Veins. *Dermatol Surg* 21 (1): 52-56
- [45] Callam MJ (1994) Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 81: 167-173
- [46] Campanello M, Hammarsten J, Forsberg C et al (1996) Standard Stripping Versus Long Saphenous Vein-Saving Surgery for Primary Varicose Veins: A Prospective, Randomized Study with the Patients as their own Controls. *Phlebology* 11: 45-49
- [47] Campell B (2002) New treatments for varicose veins. *Br Med J* 324: 689-90
- [48] Campisi C (1991) Use of autologous interposition vein graft in managment of lymphedema: preliminary experimental and clinical observations. *Lymphology* 24: 71-6

- [49] Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (Hrsg.) (1979) The periodic health examination. CMAJ 121: 1193-1254
- [50] Capelli M Molino Lova R Ermini S et al (1996) Comparaison entre cure C.H.I.V.A. et stripping dans le traitement des veins variqueuses des membres inférieures: suivi de 3 ans. Journal des maladies vasculaires: orange du Collège Français de Pathologie V 21 1996 H.(1): 40-6
- [51] Cappelli R, Nicora M, Di Perri T (1988) Use of Extract of Ruscus Aculeatus in Venous Disease in the lower limbs. Drugs Exptl. Clin.Res. XIV (4) 277-283
- [52] Casley-Smith JR (1988) A Double-Blind trial of Calcium Dobesilate in Chronic Venous Insufficiency. Angiology 39 (10): 853-857
- [53] Cesarone MR, Incandela L, DeSanctis MT (2002) Treatment of Edema and Increased Capillary Filtration in Venous Hypertension with HR(Paroven, Venoruton; O-(β Hydroxyethyl)-rutosides): A Clinical, Prospektive, Placebo-Controlled, Randomized, Dose-Ranging Trial. J Cardiovasc Pharm 7(S1): S21-S24
- [54] Chant ADB, Jones HO, Weddell JM (1972) Varicose Veins: A Comparison of Surgery and Injection/ Compression Sclerotherapy. Lancet 2 (7788): 1188-91
- [55] Clarke R, Croft P (2000) Critical Reading for the Reflective Practitioner- a guide for primary care. Butterworth-Heinemann
- [56] Cospite M, Dominici A (1988) Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advantages of the micronized form. Int Angiol 8 (4): 61-65
- [57] Dans AL, Dans LF, Guyatt GH et al (1998) Users' guides to the Medical Literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. Evidence Based Medicine Working Group.. JAMA 1998; 279 (7): 545-9
- [58] De Palma RG, Hart MT, Zanin L et al (1993) Physical examination, Doppler ultrasound and colour flow duplex scanning: Guides to therapy for primary varicose veins. Phlebology 8: 7-11
- [59] Diehm C, Trampisch HJ, Lange S et al (1996) Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet 347 (8997): 292-294

- [60] Diehm C, Vollbrecht D, Amendt K et al (1992) Medical edema protection- Clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence- A placebo controlled double blind study. *Vasa* 21 (2): 188-192
- [61] Donald A, Muthu V (2001) *BMJ Clinical Evidence. evidence-based medicine introductory workshop. trainer pack. www.bazian.com*
- [62] Donner-Banzhoff N (2000) Autorenmanual „Levels of Evidence“- Stand 7/2000. http://www.degam.de/leitlinien_gestalt/S5_amlevels.doc
- [63] Doran FSA, White M (1975) A clinical trial designed to discover if the primary treatment of varicose veins should be by Fegan«s method or by an operation. *Br J Surg* 62 (1): 72-76
- [64] Driban N (1972) Die Prüfung des Präparates 205 MD (Dexium(R) im gekreuzten Doppelblindversuch bei chronisch venöser Insuffizienz der unteren Gliedmaßen. *Therapiewoche* 33:2568-2575
- [65] Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ et al (1997) Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997 May 21; 277 (19): 1552-7
- [66] Dubben HH, Beck-Bornholdt HP (2004) Unausgewogene Berichterstattung in der medizinischen Wissenschaft - *publication bias* - . Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
- [67] Dwerryhouse S, Davies B, Harradine K et al (1999) Stripping the long saphenous vein reduces the rate of reoperation for recurrent varicose veins: Five-year results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 29 (4):589-92
- [68] Eicher E (1999) Guideline für Guidelines. www.fmh.ch/d/obj_794/Guidelines99.htm
- [69] Einarsson E, Eklöf B, Neglén P (1993) Sclerotherapie or Surgery as Treatment for Varicose Veins: A Prospective Randomized Study. *Phlebology* 8: 22-26
- [70] Ellerbroek U (1977) Verbandbehandlung der chronisch venösen Insuffizienz. *Fortschr Med* 95 (27):1721-24
- [71] Erdlen F (1989) Klinische Wirksamkeit von Venostation retard im Doppelblindversuch. *Med Welt* 40 (36): 994-996

- [72] Eriksson I, Almgren B (1988) Surgical Reconstruction of Incompetent Deep Vein Valves. *Ups-J-Med-Sci* 93(2): 139-43
- [73] Erler M (1991) Roßkastanienextrakt bei der Therapie peripherer venöser Ödeme. *Med Welt* 42 (7): 593-596
- [74] Ernst E, Pittler MH (1998) Efficacy of Homeopathic Arnica. A Systematic Review of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Arch Surg* 133: 1187-1190
- [75] Ernst E, Saradeth T (1992) Konservative Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. *Wien Med Wochenschr* 142 (1): 16-22
- [76] Ernst E, Saradeth T, Resch KL (1991) A single blind randomized, controlled trial of hydrotherapy for varicose veins. *Vasa* 20(2): 147-152
- [77] Ernst E, Saradeth T, Resch KL (1992) Hydrotherapy for Varicose Veins: A Randomized Controlled Trial. *Phlebology* 7: 154-157
- [78] Fegan WG (1963) Continous compression technique of injecting varicose veins. *Lancet* II: 109-112
- [79] Field MJ, Lohr KN (1990) (Hrsg) Clinical practice guidelines. Directions for a new program. National Academy Press Washington.
- [80] Fischer H (1970) Die Begutachtung der Beinleiden (chronisch venöse Insuffizienz). 1 (18): 2-24
- [81] Fischer H (1981) (Hrsg) Venenleiden
- [83] Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). Urban & Schwarzenberg
- [82] Fitzgerald DE (1967) A clinical trial of troxerutin in venous insufficiency of the lower limb. *Practitioner* 198 (185): 406-407
- [83] Forconi S, Guerrini M, Di Perri T (1977) Study of the activity of a flavonoid, O-(β -hydroxyethyl)-rutoside, at high dose levels on venous tone measured by „strain gauge“ plethysmography. *Vasa* 6 (3): 279-284

- [84] Frandoli G, Turazza G, Spreafico PL (1972) Comparative investigations on the treatment of the varicose syndrome with 4-methyl-6,7-(bis-beta-diethyl-aminoethoxy)-coumarine hydrochloride (oxamarine), with the disodium salt of disulphuric ester of 4-methyl-aesculetol and with tri-hydroxy-ethylrutoside (troxerutin). *Panminerva Med* 14(9): 290-295
- [85] Franks PJ, Wright DDI, Fletcher AE et al (1992) A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease. *Eur J Surg* 158: 149-155
- [86] Fraser IA, Perry EP, Hatton M et al (1985) Prolonged bandaging is not required following sclerotherapy of varicose veins. *Br J Surg* 72(6): 488-90
- [87] Friederich HC, Vogelsberg H, Neiss A (1978) Ein Beitrag zur Bewertung von intern wirksamen Venenpharmaka. *Z Hautkr* 53 (11): 369-374
- [88] Gallenkemper G, Bulling BJ, Gerlach H et al (1998) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der chronischen venösen Insuffizienz (CVI). *Phlebol* 27: 32-35
- [89] Gandhi DB, Palmar JR, Lewis B et al (1984) Clinical comparison of elastic supports for venous diseases of the lower limb. *Postgrad Med* 60 (703): 349-352
- [90] Gerlach FM (2001) Qualitätsförderung in Praxis und Klinik: eine Chance für die Medizin. Thieme Stuttgart, New York
- [91] Gerlach FM, Abholz HH, Berndt M et al (1999) Konzept zur Entwicklung, Verbreitung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien für die hausärztliche Praxis. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Sektion Qualitätsförderung.
- [92] Gerlach FM, Beyer M, Szencsenyi J et al (1998) Leitlinien in Klinik und Praxis. *Dt Aerzteblatt* 95 (17): A-1014-1021
- [93] Gerlach H, Partsch H, Rabe E et al (1998) Venöse Diagnostik mit der Phlebodynamometrie. AWMF Leitlinien Register Nr. 037/013
- [94] Gerlach H, Partsch H, Rabe E et al (1998) Venöse Diagnostik mit der Venenverschußplethysmographie mittels Dehnungsmeßstreifen. AWMF Leitlinien Register Nr 037/014

- [95] Giacomini MK, Cook DJ (2000) Users' guides to the medical literature XXIII. Qualitative research in health care A. Are the Results of the Study Valid? JAMA 2000 Jul 19; 284 (3): 357-62
- [96] Gibbs PJ, Foy DMA, Darke SG (1999) Reoperation for Recurrent Saphenofemoral Incompetence: a prospective Randomised Trial Using a Reflected Flap of Pectineus Fascia. Eur-J-Vasc-Endovasc-Surg. 18(6): 494-8
- [97] Gloor B, Largiader J (1997) Surgical Treatment of Deep Venous Reflux. Eur J Vasc Endovasc Surg 13: 98-100
- [98] Goldman MP (2002) Treatment of Varicose and Telangeictatic Veins: Double-Blind prospektive Comparative Trial Between Aethoxyskerol and Sotradecol. Dermatol Surg 28: 52-55
- [99] Gordon JA (1972) Symptomatic Relief of the Pre-Varicose Syndrome and the Symptomatology Associated with Varicose Veins using Ergot Compounds. Cent Afr J Med 18 (11): 219-221
- [100] Greenhalgh T (2000) Einführung in die Evidence-based Medicine: Kritische Beurteilung klinischer Studien als eine Basis einer rationalen Medizin. Huber, Bern
- [101] Grimshaw JW, Russell IT (1993) Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet 342: 1317-1322
- [102] Großmann K (1997) Vergleich der Wirksamkeit einer kombinierten Therapie mit Kompressionsstrümpfen und Oxerutin (Venoruton) versus Kompressionsstrümpfe und Placebo bei Patienten mit CVI. Phlebol 26 : 105-110
- [103] Guberan E, Widmer LK, Glaus L et al (1973) Causative Factors of Varicose Veins: Myths and Facts. An Epidemiological Study of 610 Women. Vasa 2 (2): 115-120
- [104] Guberan E, Widmer LK, Rougemonti A et al (1974) Epidemiology of Spider Webs. Vasa 3 (4): 391-395
- [105] Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ (1993) Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-2601
- [106] Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ (1994) Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63

- [107] Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC et al (1995) Users' Guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA 1995 Dec 13; 274 (22): 1800-4
- [108] Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ et al (1999) Users' guides to the medical literature: XVI. How to use a treatment recommendation. JAMA 1999 May 19; 281 (19): 1836-43
- [109] Haas S, Vitzthum von Eckstädt A, Lill G et al (1982) medikamentöse Beeinflussung eines Thrombose-Risikofaktors bei Patienten mit Varikosis. Fortschritte der Therapie 100 (30):1418-1422
- [110] Hach-Wunderle V (1995) Venöser Gefäßstatus. Internist 36:525-543
- [111] Hachen HJ, Lorenz P (1982) Double-Blind Clinical and Phlethysmographic Study of Calcium Doebisilate in Patients with Peripheral Microvascular Dysorders. 33(7): 480-488
- [112] Häfner HM, Eichner M, Jünger M (2001) Medizinische Kompressionstherapie. Zentralbl Chir 126 (7): 551-556
- [113] Hammarsten J, Pedersen P, Cederlund CG et al (1990) Long Saphenous Vein Saving Sugery for Varicose Veins. A Longterm Follow-up. Eur-J-Vasc-Surg. 4(4): 361-4
- [114] Hammer O (1975) Kurörtliche Behandlung des varikösen Beschwerdekompleses. Ther Ggw 114 (10): 1730-1734
- [115] Hartmann BR, Drews B, Kayser T (1997) Physical Therapy Improves Venous Hemodynamics in Cases of Primary Varicosity: Results of a Controlled Study. Angiology 48: 157-162
- [116] Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR et al (1995) Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines A. Are the recommendations valid? JAMA 274 (7): 570-4
- [117] Heim EB (1968) Zur Pathogenese und medikamentösen Therapie des varilösen Syndroms. Wien Med Wochenschr 118 (27): 617-624
- [118] Helsted M, Hesselfeldt-Nielsen J, Mathiesen FR (1991) Partial versus total stripping of the great saphenous vein evaluated by strain-gauge pletysmography. Phlebology 6: 227-232
- [119] Henriet JP (1992) L'Examen Clinique du Patient Variqueux. Soins 560:14-17

- [120] Henry M, Hanks G, Whelan A (1980) A randomized, double-blind Therapeutic trial of 0.25% desoxymethasone and 0.1% hydrocortisone 17-butyrate in the treatment of varicose eczema. *Current Medical Research and opinion* 6:502
- [121] Hiatt WR (1996) Horse-chestnut seed extract reduced edema in chronic venous insufficiency (Therapeutics). *ACP J Club* 125: 17
- [122] Hirai M, Iwata H, Hayakawa N (2002) Effect of elastic compression stockings in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography. *Skin Res Technol* 8 (4): 236-9
- [123] Hobbs J T (1968) The Treatment of Varicose Veins . *Br J Surg* 55(10): 777-780
- [124] Hobbs J T (1974) Surgery and Sclerotherapy in the Treatment of Varicose Veins. *Arch Surg* 109 Dec: 793-796
- [125] Hoopmann M, Klein-Lange M, Busse R et al (1996) Hausärztliche Diagnostik bei Patienten mit Venenerkrankungen in Abhängigkeit von Schweregrad, Diagnose und Praxisausstattung - Ergebnisse aus der ÄSAM-Studie „Ärztliche Standort- und Faktorbeurteilung und Untersuchung des ambulanten Patientenmanagements“. *VASA* 25 (2): 134-141
- [126] Hürlimann F (1972) Klinische Studie mit Phlebolan (DMSO als Gleitschiene). *Schweiz Rundschau Med Praxis* 61(31): 989-991
- [127] Hummers-Pradier E, Kochen MM (1999) DEGAM Leitlinie Brennen beim Wasserlassen. Omikron publishing Düsseldorf
- [128] Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA (2000) Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000 Apr 12; 283 (14): 1875-9
- [129] Iannuzzi A, Panico S, Ciardullo AV et al (2002) Varicose Veins of the lower limbs and venous capacitance in postmenopausal women: Relationship with obesity. *J Vasc Surg* 36 (5): 965-968
- [130] Ibanez L, Ballarin E, Vidal X et al (2000) Agranulocytosis associated with calcium dobesilate Clinical course and risk estimation with the case-control and the case-population approaches. *Eur J Clin Pharm* 56:763-7
- [131] Ibegbuna V, Delis K, Nicolaidis AN (1997) Effect of lightweight compression stockings on venous haemodynamics. *Int Angiol* 16 (3): 185-8

- [132] Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR et al (1996) Efficacy of Troxerutin in Patients With Chronic Venous Insufficiency: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *13 (3): 161-166*
- [133] Incandela L, Belcaro G, Renton S et al (2002) HR (Paroven, Venoruton; O-(β -Hydroxyethyl)-rutosides in Venous Hypertensive Microangiopathie: A prospektive, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Cardiovasc Pharm 7(1):S7-S10*
- [134] Jänner M (1965) Das Saldiuretikum Furosemid bei der Behandlung von Folgezuständen der venösen Insuffizienz. *Munch Med Wochenschr 107(29): 1420-3*
- [135] Jaeschke R, Gordon H, Guyatt G et al (1994) Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. what are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA 1994; 271: 703-7*
- [136] Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL (1994) Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA 1994 Feb 2; 271 (5) : 389-91*
- [137] Jakobsen BH (1979) The value of different forms of treatment for varicose veins. *Br J Surg 66(3): 182-184*
- [138] Jones L, Braithwite BD, Selwyn D et al (1996) Neovascularisation is the Principal Cause of Varicose Vein Recurrence: Results of a Randomised Trial of Stripping the Long Saphenus Vein. *Eur-J-vasc-Endovasc-Surg. 12: 442-5*
- [139] Jones NA, Webb PJ, Rees RI et al (1980) A physiological study of elastic compression stockings in venous disorder of the leg. *Br J Surg 67 (8): 569-572*
- [140] Jünger M (1999) Varikosis: Wie man Kompressionstrümpfe exact anpaßt. *Munch Med Wochenschr Fortschr Med 25 (141): 50-52*
- [141] Jünger M, Steins A, Zuder D et al (1998) Physikalische Therapie bei Venenerkrankungen. *Vasa 27(2): 73-79*
- [142] Kalbfleisch W, Pfalzgraf H (1989) Ödemprotektiva. Äquipotente Dosierung-Roßkastaniensamenextrkat und o- β -Hydroxyethylrutoside im Vergleich. *Therapiewoche 39: 3703-3707*
- [143] Kappert A (1974) Zur medikamentösen Beeinflussung gestörter Kapillarfunktionen. *Z Therapie (2): 71-89*

- [144] Kaufmann DW, Kelly JP, Levy M et al (1991) Miscellaneous Drugs in: The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia, New York Oxford University Press. 259-273
- [145] Kent PJ, Weston MJ (1998) Duplex scanning may be used selectively in patients with primary varicose veins. *Ann R Coll Surg Engl* 80: 388-393
- [146] Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U et al (2000) Efficacy of Orally Administered Extract of Red Vine Leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in Chronic Venous Insufficiency (Stages I-II). *Arzneimittel-Forschung* 50(2): 109-117
- [147] Klyszcz T, Jünger M, Jünger I et al (1997) Gefäßsport zu ambulanten Therapien venöser Durchblutungsstörungen der Beine. Diagnostische, therapeutische und prognostische Aspekte. *Hautarzt* 48:384-90
- [148] Klyszcz T, Jünger M, Schanz S et al (1998) Lebensqualität bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI). Ergebnisse einer Untersuchung mit dem neu entwickelten Tübinger Fragebogen zur Messung von Lebensqualität von CVI-Patienten (TLQ-CVI). *Der Hautarzt* 49 (5): 372-381; siehe ID 262
- [149] Kraemer WJ, Volek JS, Bush JA (2000) Influence of compression hosiery on physiological responses to standing fatigue in women. *Med Science Sports Exerc*
- [150] Kranendonk SE, Koster AM (1993) A Double-blind Clinical Trial of the Efficacy and Tolerability of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides and Compression Stockings in the Treatment of Leg Oedema and Symptoms Following Surgery for Varicose Veins. *Phlebology* 8 (2): 77-81
- [151] Krijnen RMA, de Boer EM, Ader HJ et al (1997) Compressions stockigs and rubber floor mats: Do they benefit workers with chronic venous insufficiency and a standing profession? *J Occup Environ Med* 39 (9): 889-894
- [152] Krijnen RMA, de Boer EM, Bruynzeel DP (1997) Epidemiology of Venous Disorders in the General and Occupational Populations. *Epidemiol Rev* 19 (2): 294-309
- [153] Kuiper JP, Brakkee AJM (1990) Basisprinzipien der Kompressionstherapie. *Z Ges Innere Medizin* 45 (4): 105-108
- [154] Kurz X, Kahn SR, Abenham L et al (1999) Chronic venous disorders of the leg: epidemiologie, outcomes and managment. *Int Angiol* 18 (2):83-102

- [155] Labropoulos N, Leon M, Volteas N et al (1994) Acute and long term effect of elastic stockings in patients with varicose veins. *Int Angiol* 13 (2) :119-23
- [156] Lacroix H, Nevelsteen A, Suy R (1999) Invaginating versus Classic Stripping of the Long Saphenous Vein A Randomized Prospective Study. *Acta chirurgica Belgica* 99 (1): 22-5
- [157] Langer C, Fischer R, Fratila A et al (1998) Leitlinie zur Operative Behandlung von Venenkrankheiten. *Phlebol* 27: 65-69
- [158] Laupacis A, Wells G, Richardson S et al (1994) Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA* 272 : 234-7
- [159] Le Dévéhat C, Vimeux M, Bondoux G (1989) Hemorheological Effects of oral troxerutin treatment versus placebo in venous insufficiency of the lower limbs. *Clinical Hemorheology* 9: 543-552
- [160] Levine M, Walter S, Lee H et al (1994) Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA* 271 (20): 1615-9
- [161] Lindhof H (1975) Klinische Erfahrungen mit Lindigoa-Deport-Dragees bei Venenerkrankungen. *Z Allg Med* 51 (8): 386-387
- [162] Lohr E, Garanin G, Jesau P et al (1986) Ödempräventive Therapie bei chronischer Veneninsuffizienz mit Ödemneigung. *Munch Med Wochenschr* 128 (34): 579-581
- [163] London NJM, Nash R (2000) ABC of arterial and venous disease. Varicose Veins. *Br Med J* 320 (7246): 1391-1394
- [164] MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V et al (1994) Hydroxyethylrutosides in Elderly Patients with Chronic Venous Insufficiency: Its Efficacy and Tolerability. *Gerontology* 40 (1): 45-52
- [165] Madar G, Widmer LK, Zemp E et al (1986) Varicose veins and chronic venous insufficiency disorder or disease? *Vasa* 15 (2): 126-134
- [166] Makarova NP, Lurie F, Helniker SM (2001) Does surgical correction of the superficial femoral vein valve change the course of varicose disease ? *J Vasc Surg* 33(2): 361-8
- [167] Makin GS (1982) Efficacy of Compression Bandaging. *Phlébologie* 35 (1): 117-123
- [168] Matanic V (1970) Klinische Untersuchungen und therapeutische Erfahrungen mit einer neuartigen phlebotropen Substanz. *Z Allgemeinmed* 46 (10): 530-534

- [169] Mauss HJ (1969) Essaven-Therapie bei der Schwangerschaftsvarikosis. *Med Welt* 41: 2270-2273
- [170] Mauss HJ (1971) Therapeutische Erfahrungen mit Essaven ultra bei venösen Durchblutungsstörungen. *Med Welt* 22 (11): 441-442
- [171] McAlister FA, Laupacis A, Wells GA et al (1999) Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999 Oct 13; 282 (14): 1371-7
- [172] Melrose DG, Knight MTN, Simandl E (1979) The stripping of varicose veins: a clinical trial of intermittent compression dressings. *Br J Surg* 66: 53-55
- [173] Meyer HR (1967) Multizentrische kontrollierte Prüfung eines neuen Antivarikosums in der Praxis. *Praxis* 56 (12): 424-428
- [174] Michaels JA, Kendall RJ (2002) Surgery for varicose veins. *The Cochrane Library* Issue 2
- [175] Ministerkomitee des Europarates (2002) Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001) 13 des Europarrates und Erläuterndes Memorandum. *Z ärztl Fortbild Qual sich* 96 Suppl. III S: 1-60
- [176] Moher D, Schulz KF, Altman DG et al (2001) The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 357 (14): 1191-1194
- [177] Morales Paris CA, Barros Soares RM (1993) Eficacia e seguranca do extrato seco da semente de castanha-da-India* no tratamento da insuficiencia venosa cronica de membros inferiores. *Revista brasileira de medicina* 50 (11):1563-65
- [178] Mosley JG, Gupta I (1998) The Clinical and Histological Effects of Ethanolamine in Varicose Veins. *Phlebology* 13: 29-30
- [179] Mühleder J, Öhner W, Duma S (1988) Perioperative Behandlung von Varizenträgern mit Kalziumdobesilat. *Wien Med Wochenschr* 22: 569-573
- [180] Myers KA, Zeng GH, Ziegenbein RW et al (1996) Duplex ultrasound scanning for chronic venous disease: recurrent varicose veins in the thigh after surgery to the long saphenous vein. *Phlebology* 11: 125-131

- [181] Naylor CD, Guyatt GH (1996) Users guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 275 (7): 554-8
- [182] Neglen P, Einarsson E, Eklöf B (1993) The functional long-term value of different types of treatment for saphenous vein incompetence. J Cardiovasc Surg 34: 295-301
- [183] Nehring U (1966) Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanienextrakt auf den Venentonus nach oraler Applikation. Med Welt 32: 1662-1665
- [184] Neiss A, Böhm C (1976) Zum Wirksamkeitsnachweis von Roßkastaniensamenextrakt beim varikösen Symptomenkomplex. Münch med Wschr 118 (7):213-216
- [185] Nelson EA, Bell-Syer SEM, Cullum NA (2002) Compression for preventing recurrence of venous ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library Issue 2. Oxford: Update Software
- [186] Neues C, Haas E (2000) Beeinflussung der postoperativen Wundheilung durch Duschen. Chirurg 71: 234-236
- [187] Neumann HAM, van den Broek MJTB (1990) Evaluation of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides in chronic venous insufficiency by means of non-invasive techniques. Phlebology 5 (Suppl. 1): 13-20
- [188] New Zealand Guidelines Group (Hrsg.) (1999) Care of People with Chronic Leg Ulcers. An evidence based guideline. www.nzgg.org.nz
- [189] Nicolaides AN (2000) Investigation of Chronic Venous Insufficiency. A Consensus Statement. Circulation 102: e126-e134. <http://www.circulationaha.org>
- [190] Nikolava L (1971) Physikalische Therapie beim varikösen Symptomenkomplex. Ther Ggw 110 (5): 752-756
- [191] Nill HJ, Fischer H (1970) Vergleichende Untersuchungen zur Beeinflussung des Druck-Volumen-Diagramms durch Roßkastanienextrakt bei Venenkranken. Arztl Forsch 24 (5): 141-143
- [192] NN (1996) VENOSTASIN contra Kompressionsstrümpfe. arznei-telegramm 5: 47-48
- [193] NN (1998) The Lancet und VENOSTASIN. arznei-telegramm 3: 34-35
- [194] NN (1999) Schwere immunallergische Reaktion auf Troxerutin (Veneruton itens u.a.). arznei-telegramm 3: 39

- [195] Nocker W, Diebschlag W, Lehmacher W (1989) 3 monatige, randomisierte doppelblinde Dosis-Wirkungsstudie mit 0-(Beta-Hydroxyäthyl)-rutosid*-Trinklösungen. *Vasa* 18: 237-40
- [196] Nocker W, Diebschlag W, Lehmacher W (1990) Clinical trails of the dose-related effects of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides in patients with chronic venous insufficiency. *Phlebology* 5 (Suppl. 1): 23-6
- [197] Noppeney T, Noppeney J, Kurth I (2002) Ergebnisse nach klassischer Varizenchirurgie. *Zentralbl Chir* 127 (9): 748-51
- [198] Norgren L (1988) Elastic compression stockings - an evaluation with foot volumetry, strain-gauge plethysmography and photoplethysmography. *Acta Chir Scand* 154 (9): 505-7
- [199] Ohler R (1978) Unterstützende medikamentöse Therapie der Varikosis mit Venelbin. *Fortschr Med* 96 (42):2173-2177
- [200] Ollenschläger G, Oesingmann U, Thomeczek C et al (1998) Leitlinien und Evidenz-based Medicine in Deutschland. *Munch Med Wochenschr* 140 (38): 502-505
- [201] Oxman A, Sackett DL, Guyatt GH (1993) Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA* 1993 Nov 3; 270 (17) : 2093-5.
- [202] Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH (1994) Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 272 (17): 1367-71
- [203] Perez JH, Meca RA (1990) Estudio doble ciego comparando la eficacia clínica del preparado F-117 (hidrosmina) versus diosmina en el tratamiento de pacientes con trastornos venosos periféricos. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra* 34 (2): 77-79
- [204] Petruzzellis V, Velon A (1985) Sull'attività terapeutica del mesoglicano, somministrato per os, nel trattamento farmacologico della sindrome varicosa e delle sue complicanze. *Minerva Medica* 76 (12): 543-548
- [205] Petter O, Claus F et al. (1987) Die diagnostische Sensitivität der Sonographie bei variköser und postthrombotischer Veneninsuffizienz. *Z Hautkr* 62 (1): 12-27
- [206] Phillips P, Ball B, Sackett D et al (2001) Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). www.cebm.net

- [207] Pilz (1990) Ödeme bei Venenerkrankungen. *Med Welt* 41 (12): 1143- 1144
- [208] Pisch W, Hennes H (1973) Klinische Ergebnisse mit der systemischen und der neuen lokalen Anwendungsform von BayroVas. *Med Welt* 24 (33): 1287-1288
- [209] Pittler MH, Ernst E (2002) Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *The Cochrane Library Issue 2*
- [210] Porter JM, Moneta GL (1995) Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 21 (4): 635-645
- [211] Prerovsky I, Roztocil K, Hlavova A et al (1972) The Effect of Hydroxyethylrutosides after Acute and Chronic Oral Administration in Patients with Venous Diseases. *Angiologica* 9 (3-6): 408-414
- [212] Priollet P (1994) Insufficiance Veineuse Chronique: Aspects Cliniques. *La Presse Médicale* 23 (5): 229-235
- [213] Priollet P, Franceschi L, Lazarteh I et al (1994) Exploration et traitement des varices. *Ann Cardiol Angeiol* 43 (5): 275-277
- [214] Pulvertaft TB (1979) Paroven in the treatment of chronic venous insufficiency. *Practitioner* 223 (1338): 838-41
- [215] Pulvertaft TB (1983) General practice treatment of symptoms of venous insufficiency with oxerutins- Results of a 660 patient multicentre study in the UK. *Vasa* 12 (4): 373-376
- [216] Putter S Fischer H Schneider W (1970) Untersuchungen über verschiedene Kompressionsmethoden bei chronisch-venöser Insuffizienz. *Arch Klin Exp Dermatol* 238 (3): 242-57
- [217] Rabe E (Hrsg.) (2000) Grundlagen der Phlebologie. Viavital Verlag
- [218] Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H et al (2001) Verödungsbehandlung der Varikose. AWMF Leitlinien Register Nr. 037/015
- [219] Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K et al (2003) Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebol* 32: 1-4
- [220] Raivio P, Perhoniemi V, Lehtola A (2002) Long-term Results of Vein Sparing Varicose Vein Surgery. *World J Sur* 26 (12): 1507-1511

- [221] Raj TB, Makin GS (1981) A Random Controlled Trial of Two Forms of Compression Bandaging in Outpatient Sclerotherapy of Varicose Veins. *J Surg Res* 31 (5): 440-445
- [222] Ramelet A, Buchheim G, Lorenz P et al (2000) Homoeopathic Arnica in Postoperative Haematomas: A Double-Blind Study. *Dermatology* 201: 347-348
- [223] Redaktion (1992) „Venenmittel“ Benzaron (FRAGIVIX, VASOC) aus dem Handel. *arznei-telegramm* 10: 100
- [224] Redaktion (2002) Aus für Venenmittel in Spanien. *Arznei-Telegramm* 10 (33): 107
- [225] Rehn D, Golden G, Nocker W et al (1993) Comparison between the Efficacy and Tolerability of Oxerutins and Troxerutins in the Treatment of Patients with chronic Venous Insufficiency. *Arzneimittelforschung* 43 (10): 1060-1063
- [226] Rehn D, Unkauf M, Klein P et al (1996) Comparative Clinical Efficacy and Tolerability of Oxerutins and Horse Chestnut Extract in Patients with Chronic Venous Insufficiency. *Arzneim Forsch* 46 (5): 483-487
- [227] Richardson JB, Dixon M (1977) Varicose veins in tropical Africa. *Lancet* 1 (8015): 791- 792
- [228] Richardson WS, Detsky AS (1995) Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis A. Are the results of the study valid? *JAMA* 273 (16): 1292-5
- [229] Richardson WS, Detsky AS (1995) Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 273 (20): 1610-3
- [230] Riebenbauer W (1968) Über die Prüfung eines neuen Antivaricosum an einem ambulanten Patientengut. *Hippokrates* 39 (10): 384-389
- [231] Rieck A, Schreiber H (1980) Zur Prophylaxe der Varikosis mit physikalischen Methoden. *Phlebol und Proktol* 9: 31-35
- [232] Roeckerts F, Vanden Bussche G (1980) Double-Blind Placebo-Controlled Studies with Flunarizine in Venous Insufficiency. *Angiology* 31 (12): 833-845
- [233] Rollins DL, Semrow CM, Friedell ML et al (1987) Use of Ultrasonic Venography in the Evaluation of venous Valve Function. *Am Journ Surg* 154 (2): 189-91

- [234] Rose SS (1970) A Report on the Use of an Hydroxyethylrutoside in Symptoms due to Venous Back Pressure and Allied Conditions in the Lower Limbs. *The British Journal of Clinical Practice* 24 (4):161-165
- [235] Rosner B (1994) *Fundamentals of Biostatistics*. 4. Auflage Internationale Thomson Publishing GmbH
- [236] Rote Liste Services GmbH (Hrsg.) (2003) Rote Liste online. <http://www.rote-liste.de>.
- [237] Rudofsky G, Neiß A, Otto K et al (1986) Ödemprotektive Wirkung und klinische Wirksamkeit von Roßkastaniensamenextrakt im Doppelblindversuch. *Phlebol und Proktol* 15 (2):47-54
- [238] Rutgers PH, Kitslaar PJ (1994) Randomized Trial of Stripping Versus High Ligation Combined With Sclerotherapy in the Treatment of the Incompetent Greater Saphenous Vein. *Am-J-Surg*. 168 (4):311-5
- [239] Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (Hrsg.) (1997) *Gesundheitswesen in Deutschland. Kostenfaktor und Zukunftsbranche. Band II Fortschritt und Wachstum, Finanzierung und Vergütung. Sondergutachten, Eigenverlag.*
- [240] Sackett D, Rosenberg WMC, Gray JA et al (1996) Evidence-based medicine. What it is and what it isn't. *Br Med J* 312: 71-72
- [241] Salfeld K (1969) Vom Sinn und Unsinn der Antivaricosa. *Z Hautkr-Geschl-Krkh* 44 (18):713-26
- [242] Sannazzari P (1989) Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. *Panminerva Med* 31 (3): 127-133
- [243] Saradeth T, Ernst E, Resch KL (1993) Hydrotherapy for Varicose Veins - a Randomized, Controlled Trial. *European journal of physical medicine & rehabilitation* 3 (3): 123-4
- [244] Saradeth T, Resch KL, Ernst E (1994) Placebo Treatment for Varicosity: Don't Eat It, Rub it!. *Phlebol* 9 (2):63-66
- [245] Saradeth T, Resch KL, Ernst E (1995) Plazebo-Effekte bei chronisch venöser Insuffizienz- eine Meta-Analyse. *Perfusion* 8: 134-142

- [246] Sarin S, Scurr JD, Coleridge Smith PD (1992) Assessment of stripping the long saphenous vein in the treatment of primary varicose veins. *Br J Surg* 79: 889-893
- [247] Sarin S, Scurr JH, Coleridge Smith PD (1994) Stripping of the long saphenous vein in the treatment of primary varicose veins. *Brit J Surg* 81: 1455-1458
- [248] Schadeck M (1995) Aetoxisclerol 4% in the treatment of the saphenous veins. *Phlebology Vol 1: Proceedings of the XII World Congress, London 3-8 September*
- [249] Schmidt C, Gavaille R, Perez P et al (1989) Double-blind plethysmographic study of venous effects of heptaminol adenosine phosphate in patients with primary varicose veins. *Eur J Clin Pharm* 37 (1): 37-40
- [250] Schmitz R (1983) Venenleiden. Leitlinien einer medikamentösen Therapie. *Z Allgemeinmed* 59: 1471-1473
- [251] Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR et al (1995) Risk factors for chronic venous insufficiency: A dual case-control study. *J Vasc Surg* 22 (5): 622-8
- [252] Scurr JH, Coleridge-Smith P, Cutting P (1985) Varicose veins: optimum compression following sclerotherapy. *Ann R Coll Surg Engl* 67: 109-111
- [253] Seddon J (1973) The management of varicose veins. *Br J Surg* 60 (5): 345-7
- [254] Sedlmaier R (1974) Zur Therapie schmerzhafter Stauungsbeschwerden mit einem Venodiureticum. *Med Welt* 25 (13): 563-64
- [255] Seeckt HS (1981) SYSpursan(R)-Binden zur Kompressionstherapie bei chronisch venöser Insuffizienz. *Z ärztl Fortbild* 75 (16): 776-8
- [256] Shouler PJm Runchman PC (1989) Varicose veins: optimum compression after surgery and sclerotherapy. *Ann R Coll Surg Engl* 71 (6): 402-4
- [257] Sladen JG (1983) Compression sclerotherapy: Preparation, technique, complications, and results. *Am J Surg* 146 (2): 228-32
- [258] Sorensen AHm Hansen H (1970) Chronic Venous Insufficiency Treated with Hydroxyethylrutosides (HR). *Angiologica* 7 (3): 187-192
- [259] Stanhope JM (1975) Varicose Veins in a Population of Lowland New Guinea. *Int J of Epideminologie* 4: 221-5

- [260] Stanley PRW, Bickerton DR, Campbell WB (1986) Injection sclerotherapy for varicose veins - a comparison of materials for applying local compression. *Phlebologie*: 37-9
- [261] Steiner M, Hillemanns HG (1986) Untersuchung zur ödemprotektiven Wirkung eines Venentherapeutikums. *Munch Med Wochenschr* 128 (31): 551-552
- [262] Straube G (1972) Zur Therapie der venösen Stauung. *Med Welt* 23 (36): 1227-1229
- [263] Swoboda H, Yilmaztürk A (1974) Erfahrungsbericht über lokale Behandlung venöser Erkrankungen mit einem Venen-Gel. *Z Allgemeinmed* 50 (5): 255-256
- [264] Szendro G, Veller M, Fischer C et al (1992) The effect of elastic compression on the venous tone in patients with varicose veins. *Vasa* 21 (2): 198-202
- [265] Tennant WG, Ruckley CV (1996) Medicolegal action following treatment for varicose veins. *Br J Surg* 83: 291-292
- [266] The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (Hrsg.) (1994) *The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. Ottawa. Health Canada.
- [267] Tisi PV, Payne SPK (2003) Injection sclerotherapy for varicose veins Review. Volume 1 cochrane.kfinder.com
- [268] Travers JP, Makin GS (1994) Reduction of Varicose Vein Recurrence by Use of Postoperative Compression Stockings. *Phlebology* 9: 104-107
- [269] Tremblay J, Lewis EW, Allen PT (1985) Selecting a treatment for primary varicose veins. *CMAJ* 133 (1): 20-5
- [270] Tseng JJ, Chou MM, Ho ESC (2002) Varix of the portal vein: prenatal diagnosis in a fetus with mosaic trisomy 9 syndrome. *Prenatal Diagn* 22 (6): 495-497
- [271] Tsouderos Y (1991) Venous tone: are phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with daflon 500 mg. *Z-Kardiol* 80 Suppl 7: 95-101
- [272] Unkauf M, Rehn D, Klinger J et al (1996) Investigation of the Efficacy of Oxerutins Compared to Placebo in Patients with Chronic Venous Insufficiency Treated with Compression Stockings. *Arzneim Forsch* 46 (5): 478-482
- [273] Uslar D von (1988) Therapierichtlinien bei der chronischen venösen Insuffizienz. *Z Hautkr* 63: 87-91

- [274] van Cauwenberge H (1972) Double-Blind Study of the Efficacy of a Soluble Rutoside Derivate in the Treatment of Venous Disease. Arch Int Pharmacodyn Ther 196 Suppl: 122-125
- [275] Van den Oever R, Hepp B, Debbaut B et al (1998) Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. Int Angiol 17(3): 161-167
- [276] van der Veer G, Eekhof JAH, Walma EP et al (1999) NHG-Standaard Varices. Aus: NHG Standaarden
- [277] Vayssairat M (1997) Placebo-Controlled Trial of Naftazone in Women with Primary Uncomplicated Symptomatic Varicose Veins. Phlebology 12: 17-20
- [278] Veraart JC, Daamen E, de Vet HCW et al (1997) Elastic compression stockings: Durability of pressure in daily practice. Vasa 26 (4): 282-286
- [279] Vin F, Chabanel A, Taccoen A et al (1994) Double-Blind Trial of the Efficacy of Troxerutin in Chronic Venous Insufficiency. Phlebology 9: 71-76
- [280] Vin F, Chleir F, Allaert FA (1996) An Ambulatory Treatment of Varicose Veins Associating Surgical Section and Sclerotherapy of Large Saphenous Veins (3S Technique). Phlebology 22: 65-70
- [281] Vollmar HC, Koneczny N (2003) EbM Tutorial. EbM- Theorie und Handwerkszeug. www.medizinalrat.de/Eb_Medicine
- [282] Vorstand der Dt. Ges. f. Gefäßchirurgie (Hrsg.) (1998) Leitlinie zur Primären Varikose aus: Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Deutscher Ärzteverlag, Köln S. 105 ff
- [283] Wasilewski A (1965) Lokale Digitalistherapie. Med Klin 60 (50): 2028-2031
- [284] Wasilewski A (1973) Zur lokalen Pharmakologie der lokalen Digitoxinmedikation (Ditaven(R)-Lotio). Wien Med Wochenschr 123 (28): 467-472
- [285] Wasilewski A (1975) Zur klinischen Pharmakologie von Opino-Gel - ein Wirkungsnachweis. Wien klin Wochenschr 87 (9): 306-308
- [286] Weidinger P, Bachl N (1987) Therapie der Venopathien durch Gefäßtraining. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 38: 60-69
- [287] Weidmann G (1975) Stationäre und ambulante medikamentöse Therapie phlebologischer Erkrankungen. Med Welt 26 (21): 1046-1050

- [288] Weindorf N, Schultz-Ehrenburg U (1987) Kontrollierte Studie zur oralen Venentonisierung der primären varikosis mit Ruscus aculeatus und Trimethylhesperidinchalkon. *Z Hautkr* 62 (1): 28-38
- [289] Weingarten MS, Branas CC, Czeredarczuk et al (1993) Distribution and quantification of venous reflux in lower extremity chronic venous stasis disease with duplex scanning. *J Vasc Surg* 18 (5): 753-759
- [290] Weiss RA, Duffy D (1999) Clinical Benefits of Lightweight Compression: Reduction of Venous-Related Symptoms by Ready-to-Wear Lightweight Gradient Compression Hosiery. *Dermatol Surg* 25 (9): 701-704
- [291] Wesener G (1969) Therapie des Ulcus cruris und der Begleiterscheinungen der chronisch venösen Insuffizienz (Ekzeme, Dermoepidermitis, Mykosen usw.). *Therap Umschau* 26(4): 226-232
- [292] Widmer LK, Biland L, Barras JP (1990) Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multicentre study. *Int Angiol* 9(2): 105-110
- [293] Widmer LK, Zemp E (1988) Zur Diagnose und Behandlung der Varikosis. *Helv Chir Acta* 54(5): 531-539
- [294] Wiemers U, Voigt H, Voigt T et al (1982) Chronisch-venöse Insuffizienz. Mechanische oder medikamentöse Kompression? *Z Gesamte Inn Med* 37 (1): 29-31
- [295] Wienert V, Altenkämper H, Berg D et al (1996) Leitlinien zum phlebologischen Kompressionsverband (PKV). *Phlebol* 25: 207-208
- [296] Wienert V, Altenkämper H, Berg D et al (1996) Leitlinien zur apparativen intermittierenden Kompression (AIK). *Phlebol* 25: 211-212
- [297] Wienert V, Altenkämper H, Berg D et al (1996) Leitlinien zum medizinischen Kompressionsstrumpf (MKS). *Phlebol* 25: 204-206
- [298] Wienert V, Kiesewetter K (1996) Der Stützstrumpf - eine Alternative zum medizinischen Kompressionsstrumpf? *Phlebol* 25: 60-65
- [299] Wilson MC, Hayward RSA, Tunis SR et al (1995) Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? *JAMA* 274 (20): 1630-1632

- [300] Wissniowski T, Harlin-Wissniowski A (1974) Konservative und chirurgische Maßnahmen in einer phlebologischen Sprechstunde- Erfahrungsbericht über das kaliumneutrale Venodiuretikum dehydro sanol tri. Fortschr Med 92 (28): 1132-1137
- [301] Zentralstelle der Deutschenärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Hrsg) (1999) Checkliste Methodische Qualität von Leitlinien. 2. Version 8/1999. www.leitlinien.de
- [302] Zentralstelle der Deutschenärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Hrsg) (2003) Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. Überarbeitete Fassung. Entwurf.
- [303] Zukowski AJ, Nicolaidis AN, Szendro G et al (1991) Haemodynamic significance of incompetent calf perforating veins. Br J Surg 78: 625-629

7 Anhang: Schlagwortliste der Literaturdatenbank

Aescin

Allgemeinmedizin

Arnica

ASS

AVK

Benzaron

Calcium

Cancer

CC

Complementäre Med.

Compliance

Cortison

CVI

Diagnostik

Digitoxin

Dihydroergocristin

Dihydroergotamin

Diosmin

Diuretica

Doppler

DVI

EBM

Epidemiologie

Externe LL

Glyvenol

Grundlagen

HAP

Hauttransplantat

Heparin

Klappenrekonstruktion

Klassifizierung

Kombination
Kompression
Konsensus
Laser
Lebensqualität
Leitlinie
Mäusedorn
med. Therapie
Metaanalyse
Methodik
multicenter study
Nebenwirkungen
Nicht LL
Ödem
Ödemprotektiva
Ökonomie
OP
Oxamarine
Oxerutin
Patienten Info
Phlebitis
Phlebodynamik
Phlebographie
Phlethysmographie
physical sign
Physik. Therapie
Placeboeffekt
Prognose
Prophylaxe
PTS
pulse palpation
Qualitätssicherung

Reflux
Risikofaktoren
Roskastanie
Rutoside
Salbe
Schwangerschaft
Sklerosierung
Sono
Strümpfe
Symptomatik
Thrombose
Tierversuch
Troxerutin
Übersicht
Ulcus
Ursachen
Varicosis
Verband

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hendrik van den Bussche für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Unterstützung bei dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Beck-Bornholdt danke ich insbesondere für die Anregungen und vielfältige Hilfestellungen, die er mir gewährt hat und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. med. Hanna Kaduskiewicz, Frau Dipl. soz. Maike Frost und Herrn Dr. med. Karl Christian Münter danke ich für die Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Hinweise.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für ihre Unterstützung während meines Studiums und bei meinem Mann Frank für seine unentbehrliche, ausdauernde Hilfe bedanken.

9 Lebenslauf

Maren Ehrhardt geb. 18.06.1966 in Hamburg
verheiratet mit Dipl. Ing. Frank-Fedor Meyer

1985 Abitur am Gymnasium Schwarzenberg/ Göhlbachtal in Hamburg

1985-1987 Studium der Psychologie in Hamburg

1987-1995 Studium der Humanmedizin in Hamburg und London

1995 3. Staatsexamen

1995-1999 Weiterbildung zur FÄ für Allgemeinmedizin

1996 Approbation

seit 1999 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Allgemeinmedizin der
Universitätsklinik Hamburg- Eppendorf

seit 2002 Tätigkeit im Job-Sharing in einer Hamburger Hausarztpraxis

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benützten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.