

Leitlinien zur Prüfung von Arzneimitteln bei chronischer Veneninsuffizienz

W. Vanscheidt, H. Heidrich, M. Jünger, E. Rabe

Leitlinien sind systematisch erarbeitete Empfehlungen, um den Kliniker und Praktiker bei Entscheidungen über eine angemessene Versorgung des Patienten im Rahmen spezifischer klinischer Umstände zu unterstützen. Leitlinien gelten für »Standardsituationen« und berücksichtigen die aktuellen, zu den entsprechenden Fragestellungen zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse. Leitlinien bedürfen der ständigen Überprüfung und eventuell der Änderung auf dem Boden des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes und der Praktikabilität in der täglichen Praxis. Durch die Leitlinien soll die Methodenfreiheit des Arztes nicht eingeschränkt werden. Ihre Beachtung garantiert nicht in jedem Fall den diagnostischen und therapeutischen Erfolg. Leitlinien erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Entscheidung über die Angemessenheit der zu ergreifenden Maßnahmen trifft der Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Problematik.

Phlebologie 2000; 29: 92–6

Wissenschaftlicher Beirat: H. Altenkämper, K. Amendt, W. Blättler, A. Creutzig, C. Diehm, H. Gerlach, H. Partsch, H. Podhaisky, A. A. Ramelet, H. Rieger, L. Schimmelpfennig, E. Schöpf, U. Schultz-Ehrenburg, R. Stadler, W. Theiss, V. Wienert, T. Wuppermann
Verabschiedet am 29. 5. 2000

1. Einleitung

Die teils sachlich, teils emotional geführte Diskussion über die therapeutische Wirksamkeit von Arzneimitteln bei der Behandlung der chronischen Veneninsuffizienz machte es notwendig, Leitlinien zur klinischen Prüfung zu entwickeln, die z. Zt. weder national noch international vorliegen.

An der Bearbeitung der vorliegenden Leitlinien waren folgende in alphabetischer Reihenfolge aufgeführten wissenschaftlichen Gesellschaften beteiligt:

- Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie
- Schweizerische Gesellschaft für Phlebologie

2. Allgemeine rechtliche und formale Aspekte

Planung, Durchführung und Auswertung der Studie müssen auf der Grundlage der gültigen Richtlinien/Direktiven durchgeführt werden (EG-GCP-Richtlinie: Gute Klinische Praxis (GCP) für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft bzw. ICH-Richtlinie (International Conference of Harmonisation). Die wichtigsten ICH-Richtlinien sind E 4, E 5, E 9, E 10.

Für die klinische Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit (und Unbedenklichkeit) ist ein Prüfplan anzulegen. Ergänzende Dokumente (Anlagen zum Prüfplan, z. B. patientenindividuelle Prüfbogenhefte: Case Report Forms CRF's) vervollständigen, ebenso wie ein Literaturverzeichnis über im Prüfplan erwähnte Zitate, die er-

forderlichen Unterlagen. Prüfplan und Anlagen sind Bestandteil der wissenschaftlichen Dokumentation des zur Beurteilung anstehenden Arzneimittels. Im Prüfplan soll eine ausführliche Studienbeschreibung erfolgen mit einer klaren Studienkonzeption und klinisch-pathophysiologischer Beschreibung des Krankheitsbildes, der Behandlungsmöglichkeiten und einer Beschreibung der in der klinischen Prüfung mit der Verum-Prüfmedikation erwarteten Ergebnisse. Der Prüfplan muß eine aussagekräftige Fallzahlschätzung sowie Aussagen zur statistischen Analyse enthalten.

Der Gesamtverlauf der Studie mit Interventions- und Kontrollmaßnahmen ist in einem Ablaufplan (Flow-Chart) zu beschreiben. Die Ergebnisse der Studie sind in einem gemeinsamen klinisch-biometrischen Bericht mit kritischen Aussagen zur Studienkonzeption, zur Studienmethodik, zu den Ergebnissen unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes sowie mit Schlußfolgerungen für die Medizin, den Arzneimittelhersteller und ggf. die Gesundheitsbehörden und weiteren Gremien zusammenzufassen. Dieser umfassende Bericht ist Bestandteil der klinischen Prüfung und unabhängig von einer gegebenenfalls erfolgenden Publikation notwendig (3–7, 9–11, 13, 14, 16, 17, 24, 25).

3. Allgemeine Vorbemerkung zur Klassifikation der chronischen Veneninsuffizienz

Die im deutschsprachigen Raum übliche Stadieneinteilung der CVI nach Widmer ist rein klinisch nach den Hautveränderungen ausgerichtet und berücksichtigt nicht die venöse Hämodynamik. Ein wesentlicher Nachteil dieser Klassifikation besteht da-

rin, daß sie sich ausschließlich an klinisch-morphologischen Kriterien orientiert.

Die neue CEAP-Klassifikation berücksichtigt dagegen auch Aspekte der Ätiologie, Anatomie und Pathophysiologie. Sie wurde bezüglich ihrer Aussagekraft validiert. Daher wird die Klassifikation der Patienten nach CEAP-Score für künftige Studien empfohlen.

Die Stadieneinteilung Widmer I und II ist mit den CEAP-Klassen 3 und 4 im Prinzip vergleichbar, das Stadium Widmer III entspricht den CEAP-Klassen 5 und 6. Zusätzlich bietet die CEAP-Klassifikation die Möglichkeit mit einer Veränderung des klinischen Score-Systems Aussagen über Score-Veränderungen während einer Studie zu machen (12, 20).

4. Leitlinien für Therapiestudien CEAP 0-5/ CVI I und II nach Widmer

4.1. Ethische Voraussetzungen

Wenn die Wirksamkeit einer Studienmedikation zusätzlich zur Kompressionstherapie nachgewiesen werden soll, muß die Standardisierung der Kompressionstherapie gewährleistet sein. In den klinischen Stadien CEAP 0-5 ist jedoch im Rahmen einer Studie eine Behandlung auch ohne begleitende Kompressionstherapie ethisch möglich. Die Kompression durch Binden oder Strümpfe ist die Therapie der Wahl. Der bewußte Verzicht auf die Kompressionstherapie in diesen Stadien muß durch das Ziel der Studie begründet werden.

4.2. Studienziele

Studienziele in den Stadien CEAP 0-5/ CVI I und II nach Widmer können sein:

1. die Ödemreduktion eines bereits bestehenden Beinödems (CEAP 3-5),
2. die Ödemprotektion nach klinisch vollständiger Entstauung der Beine z. B. durch einen Kompressionsverband (CEAP 3-5),
3. Prävention der Progression in ein höhergradiges Stadium der CVI (CEAP 0-5),

4. Verbesserung der Lebensqualität (CEAP 0-5).

4.3. Studiendesign mit der primären variablen Ödemreduktion

Das Studiendesign soll GCP-konform randomisiert, plazebokontrolliert und doppelblind angelegt, in der Regel als Parallelgruppenvergleich, durchgeführt werden. Die Notwendigkeit einer Run-in-Phase und ihre Dauer sollten begründet werden. Das Studiendesign ist vom Ziel der Arzneimitteltherapie bei CVI abhängig. Die Studiendauer soll mindestens 3 Monate betragen und zirkadiane und jahreszeitliche Variationen des Ödems berücksichtigen. Für den Nachweis einer anhaltenden signifikanten Ödemreduktion unter der Therapie wird eine Studiendauer von 1 Jahr empfohlen.

4.4. Studiendesign mit dem Ziel einer Ödemprotektion

Das Studiendesign sollte prospektiv, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert angelegt, in der Regel als Parallelgruppenvergleich, und mit einer initialen Run-in-Phase durchgeführt werden. Die Run-in-Phase sollte 14 Tage betragen. Nach einer klinisch kompletten Entstauung eines zuvor ödematösen Beines sollte die ödemprotektive Wirkung unter der Prüfsubstanz über einen Zeitraum von drei Monaten gleichbleibend nachweisbar sein.

4.5. Allgemeine Probleme bei Studien mit den Zielparametern Ödemreduktion und Ödemprotektion

Die primäre Prüfgröße bei diesen Kriterien und entscheidend für den Wirksamkeitsnachweis ist das Ödem. Als ein meßbares Korrelat der Ödemsituation/Ödemänderung ist die Volumensituation/Volumenänderung am Unterschenkel anzusehen. Zur Frage wie groß eine prozentuale oder absolute Volumenreduktion am Unterschenkel bzw. Fuß sein muß, um klinisch relevant zu

sein, liegen bisher keine Untersuchungen vor.

Die in einzelnen Therapiestudien beobachteten statistisch signifikanten Volumenänderungen um 30–60 ml können aus methodischen Gründen für die Frage der klinischen Relevanz nicht verbindlich sein.

Als objektivstes Meßverfahren wird die Volumetrie angesehen. Diese muß unter standardisierten Untersuchungsbedingungen (z. B. gleiche Tageszeit, Körperhaltung, Bewegungsaktivität vor der Messung) durchgeführt werden. Da verschiedene Volumeter unterschiedliche Meßergebnisse aufweisen, muß die Volumetrie stets mit den gleichen, zuvor validierten Volumetern durchgeführt werden. Eine nachgewiesene Ödemreduktion/Ödemprotektion wird nur dann für klinisch relevant gehalten, wenn diese mit einer Steigerung der Lebensqualität einhergeht. Die Lebensqualität soll mit einem für die chronische venöse Insuffizienz entwickelten und validierten Fragebogeninstrumentarium erfaßt werden. Die Steigerung der Lebensqualität ist somit als ein zu entwickelnder und zu validierender Prüfparameter (supportiv für den Wirksamkeitsnachweis) anzusehen (1, 2, 18, 19). Ödemreduktion/Ödemprotektion alleine sind keine ausreichenden Parameter für den Wirksamkeitsnachweis, da die Relevanz für die klinischen Beschwerden und die klinische Prognose der CVI unklar ist.

4.6. Studiendesign mit dem Ziel einer Prävention der Progression in ein höhergradiges Stadium der CVI

Das Studiendesign soll GCP-konform randomisiert, plazebokontrolliert und doppelblind angelegt, in der Regel als Parallelgruppenvergleich, durchgeführt werden. Die Notwendigkeit einer Run-in-Phase und ihre Dauer sollen begründet werden. Eine Studiendauer von mindestens einem Jahr wird empfohlen.

Aussagekräftige Studien sind insbesondere Studien mit klinischen Endpunkten, die Aussagen über eine Prävention oder Verzögerung der Progression der chronischen Veneninsuffizienz (z. B. Progredienz

in der CVI-Klassifikation oder im klinischen Score [CEAP]), Entwicklung eines Ulcus cruris erlauben.

Der pathogenetische Stellenwert der Dermatoliposklerose bei der chronischen Veneninsuffizienz bleibt wissenschaftlich unbestritten. Über die zeitliche Entwicklung der Dermatoliposklerose in studienrelevanten Zeitabständen ist allerdings so wenig bekannt, daß für die Dermatoliposklerose als Zielgröße für Therapiestudien derzeit keine sicheren Erkenntnisse vorliegen. Es wird jedoch die Empfehlung ausgesprochen, diese Prüfgröße als wünschenswerte Begleitzielvariable in klinischen Studien zu erfassen und zu kontrollieren. Mögliche Methoden zur Beurteilung der Dermatoliposklerose sind die 20-MHz-Sonographie, Computertomographie, NMR bzw. ein Durometer (15, 22, 23).

4.7. Diagnostische Sicherung einer CVI

Es muß sicher sein, daß die klinischen Befunde Folgen einer Störung der venösen Hämodynamik sind. Hierzu reicht die alleinige klinische Untersuchung nicht aus. In Ergänzung zum klinischen Bild müssen die pathologischen Veränderungen in einem bildgebenden und in einem funktionellen Verfahren nachgewiesen werden:

Als bildgebende Verfahren können die Duplexsonographie oder Phlebographie mit Nachweis einer Venenerkrankung im sub-, extrafaszialen Venensystem eingesetzt werden. Zu den funktionellen Verfahren zählt die Doppler-Sonographie mit Nachweis von Refluxen in den oberflächlichen und/oder tiefen Venen. Die Phlebodynamometrie (pathologisch verminderter Venendruckabfall unter Belastung) ist als derzeitiger Standard zur Erfassung der venösen Pumpfunktion anzusehen. Alternative Verfahren sind verschiedene Formen der Plethysmographie wie Strain-gauge-Verfahren, Fußvolumetrie und photoplethysmographische Methoden.

Eine gravierende kardiale oder pulmonale Erkrankung mit chronischer Rechts-herzbelastung muß ausgeschlossen werden.

Falls kein akutes intermittierendes Ereignis auftrat, können auch duplexsonographische und phlebographische Untersu-

chungsbefunde, die nicht älter sind als sechs Monate, akzeptiert werden.

4.8. Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständnis-/Datenschutzzerklärung
- Objektivierbare Störung der venösen Hämodynamik (s. diagnostische Sicherung einer CVI) mit Symptomen der CVI: Klinisch manifeste Unterschenkelödem bei Studien mit den primären variablen Ödemreduktion, Ödemprävention sowie weitere charakteristische Symptome einer chronischen Veneninsuffizienz wie Corona phlebectatica paraplantaris, Stauungsekzeme, Dermite ocre, Dermatoliposklerose oder Atrophie blanche.
- Prüfkriterium im Steady state, dies bedeutet eine Streuung des Unterschenkelvolumens zur gleichen Tageszeit gemessen im Abstand von drei Tagen von max. 10% bei Studien mit der primären variablen Ödemreduktion oder Ödemprävention.
- Klinisch manifeste Beinödeme über mindestens sechs Monate
- Alter über 18 Jahre

4.9. Ausschlusskriterien

- Erkrankung/Symptome, die das Beschwerdebild der CVI imitieren
- Manifeste Herzinsuffizienz
- Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz
- Konkurrierende/interferierende systemische und lokale Arzneimitteltherapien (während der Behandlung dürfen keine neuen gefäß- und kreislaufaktiven Medikamente eingenommen/angewandt werden)
- Bekannte Allergien gegen die Prüfmedikation
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Operationen am Venensystem, Sklerosierungstherapie
- Phlebitis oder tiefe Beinvenenthrombose in den letzten drei Monaten vor Einschluß in die Studie
- Patienten, die bis zu vier Wochen vor Eintritt in diese Studie bereits an einer anderen Studie mit gleicher Zielsetzung teilgenommen haben

- Patienten, die an dieser Studie bereits einmal teilgenommen haben
- Asymptomatische und symptomatische pAVK, Knöchelarteriendrucke mit einem reduzierten Brachio-Pedal-Index (< 0,9)
- Primäres oder sekundäres Lymphödem
- Klinisch manifestes Lipödem
- Nichtbehandelte Hypertonie
- Neubeginn, Änderung oder Absetzen einer Hormonbehandlung in den letzten drei Monaten

4.10. Begleittherapie

Eine standardisierte Kompressionsbehandlung sowie eine Fortführung der Behandlung anderer Erkrankungen ist grundsätzlich in Abhängigkeit von den gewählten Prüfparametern möglich.

4.11. Abbruchkriterien

- Verschlechterung des Krankheitsbildes der CVI (z. B. Progression in ein höheres Stadium der CVI)
- Entwicklung tiefer Beinvenenthrombosen oder einer Thrombophlebitis superficialis
- Fehlende Compliance des Patienten
- Veränderung von Maßnahmen und Ereignissen, die die Zielkriterien beeinflussen, Beispiele sind:
- Neubeginn, Änderung oder Absetzen einer Hormonbehandlung, einer diuretischen Therapie, der Kompressionstherapie
- Interkurrente Infektionen der unteren Extremität

5. Leitlinien für Therapiestudien bei CEAP 6 (CVI III nach Widmer)

5.1. Ethische Voraussetzungen

Es ist ethisch nicht vertretbar, Therapiestudien beim ausschließlich venösen Ulcus

cruris ohne begleitende Kompressionstherapie durchzuführen. Im Stadium CEAP 6 soll die Kompressionstherapie als Basistherapie prinzipiell in standardisierter Form angewandt werden.

5.2. Diagnostik

Für die Diagnostik der CEAP 6/CVI III nach Widmer gelten die gleichen Empfehlungen wie für CEAP 1-5/Widmer I und II.

5.3. Studiendesign

Das Studiendesign soll GCP-konform prospektiv, plazebokontrolliert, randomisiert und möglichst doppelblind (bei Studien zur Lokaltherapie manchmal nicht praktikabel) angelegt sein und in der Regel als Parallelgruppenvergleich und gegebenenfalls multizentrisch mit einer initialen Run-in-Phase von 14 Tagen durchgeführt werden.

Die Studiendauer sollte mindestens 3 Monate betragen. Wird das Endziel einer kompletten Abheilung früher erreicht, ist eine Weiterführung der Medikation nicht mehr erforderlich. Eine Nachbeobachtungsperiode von ein bis zwei Jahren zur Erfassung von Rezidiven ist wünschenswert, eine komplette Ulkusabheilung ist als Wirksamkeitsnachweis aber ausreichend. Als negative prognostische Faktoren gelten Ulcera cruris mit langer Bestanddauer, hohes Lebensalter des Patienten, großflächige und multiple Ulzera sowie Ulkusrezidive. Die tägliche Aktivität des Patienten sollte anhand eines Disability-Score erfaßt werden. Nach diesen Kriterien muß stratifiziert werden.

Nicht zur Prüfmedikation gehörige Behandlungen, wie z.B. Wundauflagen und Kompressionsverbände, sollten bei multizentrischen Studien in allen Prüfzentren gleichartig durchgeführt und im Prüfplan vorgeschrieben werden.

5.4. Prüfparameter

Der primäre Prüfparameter für Therapiestudien beim Ulcus cruris ist die komplette Abheilung.

Ein Wunddebridement wird durchgeführt, weil man von diesem eine beschleunigte Abheilung erwartet. Der Nachweis einer beschleunigten Ulkusreinigung kann deshalb als alleiniger Wirksamkeitsnachweis nicht akzeptiert werden. Hier sollte der Nachweis von anderen Vorteilen, die sich für den Patienten aus der beschleunigten Ulkusreinigung ergeben, erbracht werden (z.B. selten erforderliches chirurgisches Debridement, Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Schmerzen o. ä.).

5.5. Wirksamkeitsnachweis

Wirksamkeit gilt als nachgewiesen, wenn unter der Prüfmedikation der Anteil der Patienten mit komplett abgeheilten Ulzera statistisch signifikant größer ist als unter Plazebo.

Sekundäre Prüfparameter beim ausschließlich venös bedingten Ulcus cruris können z.B. die Häufigkeit und Schmerzhaftigkeit notwendiger Verbandswechsel und die sich dadurch verbesserte Lebensqualität der Patienten sein.

5.6. Einschlusskriterien

- Unterschriebene Einverständnis-/Datenschutzerklärung
- Objektivierbare Störung der venösen Hämodynamik (s. diagnostische Sicherung einer CVI)
- Prüfkriterium im Steady state (dies bedeutet eine Flächenkonstanz des Ulcus cruris über zwei Wochen)
- Alter der Patienten über 18 Jahre

5.7. Ausschlusskriterien

- Erkrankungen/Symptome, die die Ausprägung des Ulcus cruris venosum beeinflussen (z.B. Vaskulitis)
- Schwere Nieren- und Leberinsuffizienz
- Bekannte Allergien gegen die Prüfmedikation
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Operationen am Venensystem, Sklerosierungstherapie

- Phlebitis oder tiefe Beinvenenthrombose in den letzten drei Monaten
- Patienten, die bis zu vier Wochen vor Antritt in diese Studie bereits an einer anderen Studie mit gleicher Zielsetzung teilgenommen haben
- Patienten, die an dieser Studie bereits einmal teilgenommen haben
- Asymptomatische oder symptomatische pAVK, Knöchelarteriendrucke mit einem reduzierten Brachio-Pedal-Index (< 0,9)

5.8. Begleittherapie

Eine standardisierte Kompressionsbehandlung ist erforderlich. Eine Fortführung der Behandlung anderer Erkrankungen ist grundsätzlich möglich.

Nicht erlaubt sind:

- Zytostatika
- Immunsuppressiva
- Kortikoide

5.9. Abbruchkriterien

- Verschlechterung des Krankheitsbildes (z.B. tiefe Beinvenenthrombosen, Thrombophlebitis superficialis)
- Fehlende Compliance des Patienten
- Interkurrente Infektionen (z.B. Erysipele) oder andere Ereignisse, die zu einer länger dauernden Immobilisation des Patienten führen

6. Ausblick

Die vorliegenden Empfehlungen zur Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit von lokalen oder systemischen Arzneimitteln sowie Verbandsmaterialien bei chronischer Veneninsuffizienz sollen dazu beitragen, den Stellenwert der verschiedenen Therapiemodalitäten durch qualifizierte klinische Studien künftig präziser zu ermitteln.

Literatur

1. Augustin M, Dieterle W, Zschocke I, Brill C, Trefzer D, Peschen M, Schöpf E, Vanscheidt W. Development and validation of a disease-speci-

- fic questionnaire on the quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *VA-SA* 1997; 26: 291-301.
2. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey: Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Z f Gesundheitswissenschaften* 1995; 3: 21-36.
 3. Bundesärztekammer. Ethik-Kommissionen: Verfahrensgrundsätze. *Dtsch Ärztebl* 1991; 88: C-1503.
 4. Bundesgesundheitsamt. Bekanntmachung über Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach 29, Abs. 1, Satz 2-5 des Arzneimittelgesetzes. *Bundesanzeiger Nr. 149* vom 13.08.1991.
 5. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung von ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte der Pharmazeutischen Inspektions-Convention (PIC). *Bundesanzeiger Nr. 176* vom 17.08.1993.
 6. Bundesministerium für Gesundheit. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung von Arzneimittelprüfrichtlinien. *Bundesanzeiger Nr. 244* vom 29.12.1994.
 7. Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit. Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln. *Bundesanzeiger Nr. 243* vom 30.12.1987.
 8. Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit. Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien. *Bundesanzeiger Nr. 243a* vom 14.12.1989.
 9. Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) vom 24.08.1976, zuletzt geändert durch das 5. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16.08.1994. In: *Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG*. Aulendorf: Ed.-Cantor-Verlag 1994.
 10. EG-Direktive zur Änderung des Anhanges der Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln (91/507/EWG). (Commission Directive (91/507/EWG) Modifying the Annex to Council Directive 75/318/EWG). In: *Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG*. Aulendorf: Ed.-Cantor-Verlag 1992.
 11. EG-GCP-Richtlinie. Gute klinische Praxis für die klinische Prüfung von Arzneimitteln in der Europäischen Gemeinschaft (EG-Note for Guidance of the CPMP Working Party on Efficacy of Medical Products »Good Clinical Practice for Trials in Medicinal Products in the European Community« vom 11.07.1990 (III/30976/88-EN, Final). In: *Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG*. Aulendorf: Ed.-Cantor-Verlag 1992.
 12. Gloviczki P, Yao JST. *Handbook of venous disorders*. London: Chapman&Hall 1996.
 13. Gundert-Remy U, Hertrampf R, Hildebrandt A. Zur Verbindlichkeit von Richtlinien und Empfehlungen für Therapiestudien. *Bundesgesundheitsblatt* 1993; 4: 151.
 14. Hinweise zur EG-GCP-Richtlinien über »Bedingungen für klinische Versuche mit Medikamenten für Langzeitanwendung«. In: Feiden K. *Arzneimittelprüfrichtlinien - Eine Sammlung nationaler und internationaler Richtlinien*. Stuttgart: Wiss Verlagsges. (4. Ergänzungslieferung) 1994.
 15. Hoffmann M, Stücker T, Dirschka T, et al. Noninvasive Measurement of Wound Healing of the Skin. In: Altmeyer P, Hoffmann K, El Gammal S, Hutchinson J (Eds.). *Wound Healing and Skin Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer 1995.
 16. Hopes H, Lange J, Oberender H, Schick K. GCP-Qualitätsaudit als zentrale Aufgabe der Qualitätssicherungs-Einheit. *Pharm Ind* 1993; 55: 1074.
 17. Johannes KJ, Pohl I, Rämisch KD. Checklisten für das Prüfplan-Audit. *Pharm Ind* 1993; 55: 1078.
 18. Klyscz T, Jünger M, Schanz S, Janz M, Rassner G, Kohnen R. Lebensqualität bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI). *Hautarzt* 1998; 49: 372-81.
 19. Klyscz T, Schanz S, Janz M, Kohnen R, Rassner G, Jünger M. Lebensqualität und Krankheitsbewältigung bei Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz. *Phlebologie*. 1996; 25: 239-44.
 20. Launois R, Reboul Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual Life Res* 1996; 5: 539-54.
 21. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease. An update. *J Vasc Surg* 1999; 21: 635-45.
 22. Romanelli M, Falanga V. Use of a durometer to measure the degree of skin induration in lipodermatosclerosis. *J Am Acad Derm* 1995; 32: 188-91.
 23. Schmeller W, Welzel J, Plettenberg A. Lokalisation und Ausprägungsgrad der Dermatoliposklerose lassen sich mittels 20-MHz-Sonographie gut beurteilen. *VASA* 1993; 3: 219.
 24. Weltärztebund. Deklaration von Helsinki (revidierte Fassung von Hongkong, 1989) - Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind. In: *Klinische Arzneimittelprüfungen in der EG*. Aulendorf: Ed.-Cantor-Verlag 1992.
 25. Witte PU, Schenk J, Schwarz JA, Kori-Lindner C. *Ordnungsgemäße klinische Prüfung*. Fürth: Habrich Verlag 1990.