



# Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum\*

ICD10: I83.0 (ohne Entzündung) und I83.2 (mit Entzündung)

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 so genannte 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.

Empfehlungsgrad: **A B C**

Die Angaben der evidenzbasierten Level erfolgten entsprechend den Empfehlungen der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin):

Level A: sehr gut fundiert

Level B: mittelmäßig fundiert

Level C: mäßige wissenschaftliche Grundlage

Phlebologie 2004; 33: 166–85

## Definitionen

Unter einem Ulcus cruris venosum versteht man einen Substanzdefekt in pathologisch verändertem Gewebe des Unterschenkels infolge einer chronischen venösen Insuffizienz (CVI).

Es stellt somit die schwerste Form der CVI dar. Ein Ulcus cruris venosum, das unter optimaler phlebologischer Therapie innerhalb von drei Monaten keine Heilungstendenz zeigt bzw. nicht innerhalb von 12 Monaten abgeheilt ist, gilt als therapieresistent [278]. Gemäß der Stadieneinteilung der CVI nach Widmer [446, 447] entspricht das Ulcus cruris venosum dem Stadium 3 (Klassifikation siehe Anhang). Gemäß der Stadieneinteilung von chronischen Venenerkrankungen nach der CEAP-Klassifikation [305, 323, 342] entspricht das aktive venöse Geschwür dem Stadium C6 und das abgeheilte venöse Geschwür dem Stadium C5 der CEAP-Klassifikation (vgl. Anhang).

## Epidemiologie, sozioökonomische Daten

Die Prävalenz des Ulcus cruris venosum ist stark altersabhängig. So beträgt sie z. B. ab dem 80. Lebensjahr je nach Studie zwischen 0,87 und 3,38%. Die durchschnitt-

\*Diese Leitlinien wurden im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (DGP) ausgearbeitet und vom Vorstand und dem Wissenschaftlichen Beirat der DGP am 5. Mai 2004 verabschiedet. Diese Leitlinien berücksichtigen den aktuellen Stand der Literatur, jedoch nicht die in jedem Land unterschiedlichen Zulassungsbestimmungen für verschiedene Pharmaka.

liche Prävalenzrate in einer 8 Populationen umfassenden Metaanalyse mit einem Kollektivumfang zwischen 12 000 und 434 699 Personen, die zwischen 1984 und 1996 publiziert wurden, lag bei 0,29% für das floride Ulcus cruris [454]. In der aktuell durchgeführten Bonner Venenstudie [350, 351] liegt die Gesamtprävalenz in der Durchschnittsbevölkerung zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr für das abgeheilte Ulcus bei 0,6 und für das floride Ulcus bei 0,1%. Auch hier sind die Prävalenzen stark altersabhängig. So liegt die Prävalenz für das abgeheilte Ulcus zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr bei 0,2% und steigt bis zum 50. bis 59. Lebensjahr auf 0,6, zwischen 60 und 69 Jahren auf 1,1% und erreicht zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr 2,4% (Tab. 1).

Die Kostenberechnungen für Ulcus-cruris-Patienten weisen Jahresbeträge für England von 250 bis 2500 £ allein für Verbandstoffe für einen viermonatigen Behandlungszeitraum aus. Die Kosten für eine regelmäßige Behandlung betragen 1067 £/Jahr. Für die USA wurden die Behandlungskosten inklusive Arztbesuche auf jährlich 40 000 US-\$ geschätzt. Das Ulcus cruris venosum stellt mit 57 bis 80% aller chronischen Ulzerationen die häu-

Tab. 1 Prävalenz der Ulcus cruris venosum

Alter (Jahre)	abgeheiltes Ulcus C5 (%)	aktives Ulcus C6 (%)
18-19	0,0	0,0
20-29	0,0	0,0
30-39	0,2	0,2
40-49	0,2	0,0
50-59	0,6	0,2
60-69	1,1	0,0
70-79	2,4	0,3
gesamt	0,6	0,1



figste Ursache nicht spontan abheilender Wunden (arterielle Ulzerationen 4-30%, gemischt arterio-venöse Ulzerationen ca. 10%, übrige Formen ca. 10%). Die Rezidivquote gibt Aufschluss über die Effizienz der Therapie und über die Compliance des Patienten. Durchschnittlich bekommt ein Drittel der Patienten einmal ein Rezidiv, ein weiteres Drittel zwei- bis dreimal und das letzte Drittel macht mehr als viermal ein Rezidiv [58, 59, 278, 350, 448, 454].

## Pathophysiologie

Ursache des Ulcus cruris venosum ist eine langfristige »ambulatorische Hypertonie« des Venensystems der unteren Extremitäten einhergehend mit einer venösen Hypervolämie. Durch eine Insuffizienz der sub-, trans- und/oder epifaszialen Venen kommt zu Störungen der Mikro- und Makrozirkulation. Ursächlich für die venöse Insuffizienz ist zumeist eine Klappeninsuffizienz (primär: Funktionsverlust der Klappen) [12, 53]. Sie kann jedoch auch Folge einer Obstruktion/Destruktion (sekundär: z. B. Verschluss oder Schädigung durch Thrombose) sein. Eine Klappeninsuffizienz führt zum venösen Reflux (retrograder Fluss) und eine Obstruktion zu einer Behinderung des Abflusses im Venensystem der unteren Extremität.

Unter hydrostatischer Belastung und unter der Wirkung des venösen Refluxes kommt es zur Volumen- und Druckbelastung des nächsten Venensegmentes. Dieses wird ektatisch und varikös und führt zur Erweiterung des nächsten tiefer gelegenen Klappenrings. Demnach ist auch eine gestörte Hämodynamik für die Bildung der venösen Insuffizienz mitverantwortlich. Die intravasale Druckerhöhung im Bereich der CVI-assoziierten Abstromgebiete kann so weit fortschreiten, dass zur Druckreduktion die Pumpkapazität durch Aktivierung der Muskel-Gelenk-Pumpen (z. B. beim Gehen: ambulatorisch) nicht mehr ausreicht [142, 251]. Quantitative und qualitative Perfusionsmessung der Hautmikrozirkulation der unteren Extremitäten bei Patienten mit chronischer venöser Insuffizienz zeigen morphologische Verände-

rungen der Hautkapillaren, die auf einen mikroangiopathischen Umbauprozess hindeuten [44, 198, 202, 259, 407, 409, 412, 413]. Die Hautkapillaren sind deutlich dilatiert, elongiert, arkadenartig, teilweise glomerulumartig gewunden, in späteren Stadien der CVI findet sich eine Reduktion der Kapillardichte. Die langfristige »ambulatorische Hypertonie« bedingt demnach auch Veränderungen in der Gefäßwandbeschaffenheit und begünstigt den Austritt von Fibrinogen aus dem Kapillarraum in den Perikapillarraum. Das vermehrt austretende Fibrinogen polymerisiert neben den Kapillaren als Fibrin und nimmt eine manschettentartige Anordnung als perikapilläre Fibrinmanschette an [49]. Messungen des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes oberhalb des medialen Knöchels zeigten bei Patienten mit CVI im Vergleich zu Gesunden einen erniedrigten  $tcpO_2$  [260, 305]. Inwieweit perikapilläre Fibrinmanschetten zur Behinderung der Sauerstoffdiffusion beitragen, ist jedoch nicht ganz geklärt [414].

Veränderungen des Fibrinogens und assoziierter Gerinnungsparameter (z. B. gestörte Fibrinolyse) werden bei der CVI gefunden. Fibrinmanschetten um Kapillaren in von CVI betroffenen Geweben und erhöhte Plasmafibrinogenkonzentrationen werden beobachtet. Vermehrt auftretende Fibrinolyseprodukte als Zeichen eines gesteigerten Fibrinumsatzes finden sich insbesondere bei Patienten mit venösen Ulzera. Auch in der Lymphflüssigkeit ist die Fibrinogenkonzentration erhöht als Folge verstärkten Fibrinogentransportes durch den erhöhten kapillären Druck im venösen Schenkel als Folge hoher endothelialer Permeabilität und Plasma-Leckage. Es findet sich auch eine Hyperfibrinogenämie. Diese wiederum provoziert rheologische Veränderungen wie eine Zunahme der Viskosität und Erythrozytenaggregation. Der Mechanismus der gestörten Fibrinolyse scheint bei der Mehrheit der Patienten in einer Vermehrung des Inhibitors des Plasminogen-Aktivators (PAI-1) zu liegen (Poor-responders-Typ 1). Ein Defekt des Tissue-Plasminogen-Aktivators selbst ist seltener (Poor-responders-Typ 2). Neben den PAI-1-Spiegeln sind auch andere rheologische und fibrinolytische Störungen vom Schweregrad einer CVI abhängig, so der

Aggregationsgrad der Erythrozyten, der der Hyperfibrinogenämie und der Hypofibrinolyse [305].

Mehrere Phänomene lassen darauf schließen, dass die nervale Steuerung der Mikrozirkulation bei einer CVI gestört ist. So stellen Luetolf et al. [265] und Shami et al. [394] eine signifikant erhöhte Schwelle für das Wärme- und Vibrationsempfinden, eine erhöhte Hautdurchblutung, eine gestörte Vasomotion [416], einen gestörten veno-arteriolen Reflex und einen verminderten Vasokonstriktoren-Reflex fest. Blöchl-Daum et al. [40] berichteten über eine verminderte Reagibilität der Venen auf Noradrenalin. Rheinhardt et al. [357] fanden ein Verlängerung der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus, erhöhte Schwellen der Kalt und Warm-Diskriminierung und eine reduzierte Vibrationsempfindlichkeit. Er beschrieb eine Störung der A-alpha-, A-beta-, A-delta- und der thermoafferenten Fasern, möglicherweise als Folge ischämischer Schädigung und erhöhten endoneuralen Druckes.

Es gibt starke Hinweise dafür, dass Lymphgefäßschäden an der unteren Extremität zu einem gestörten Abfluss der Lymphflüssigkeit führen und dadurch eine Abheilung von venösen Ulzera hinausgezögert werden [94, 103]. Eine venöse Hypertonie ist auch stark mit der Infiltration von aktivierten Leukozyten assoziiert [6, 368], was für die Emigration von Leukozyten aus dem Gefäßendothel spricht. Wichtige Adhäsionsmoleküle und deren Liganden konnten bei der CVI sowohl im Blut als auch in Ulkusläsionen verändert exprimiert nachgewiesen werden [203, 364, 444]. Eine perivaskuläre Infiltration von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten ist Zeichen einer stattfindenden Entzündung bei der CVI [6, 72]. Die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen und von reaktiven Sauerstoffspezies unterhält weiter den Entzündungsprozess im Ulcus cruris venosum [76, 98, 372]. Bedingt durch diesen chronischen Entzündungsprozess im Ulcus cruris venosum kommt es zu einer phänotypischen Veränderung von dermalen Fibroblasten. Dies bedeutet, dass Fibroblasten beispielsweise ihre ursprünglichen Eigenschaften (z. B. Motilität) verlieren und einerseits Bindegewebsproteine in Über-



schuss (Fibrosierungsprozess bei Dermato-liposklerose) andererseits proteolytisch aggressive Enzyme synthetisieren [175, 352]. Hochaggressive Sauerstoffradikale, bindegewebsabbauende Matrix-Metalloproteinasen, Serinproteasen und proinflammatorische Zytokine bestimmen das Wundmilieu beim Ulcus cruris venosum. Umbauprozesse der Bindegewebsstrukturen mit Abbau der provisorischen Matrix (Ersatzgewebe) und Abbau von angiogenesfördernden Wachstumsfaktoren (VEGF) kennzeichnen das Ulcus cruris venosum und führen zu dessen Persistenz [176, 255, 372]. In diesem »hochaggressiven Mikromilieu« finden Hautzellen kaum eine Überlebenschance.

Eine Angabe zur Evidenz wird nicht gegeben, da es sich um Untersuchungen aus der Grundlagenforschung handelt.

## Diagnostik

Die diagnostischen Verfahren zur Abklärung der Ursache gleichen denen zur Abklärung einer CVI. Die in der CEAP-Klassifikation niedergelegten Kriterien sollen nach Abschluss der Diagnostik unter Verwendung dieser Schemata beschrieben werden. Im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen sollte aus Vergleichbarkeitsgründen die CEAP-Klassifikation verwendet werden (vgl. Anhang).

**A** Bei der **Anamneseerhebung** sollten erfragt werden: die familiäre Belastung, Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Polyneuropathie, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises), Risikofaktoren wie die berufliche Belastung und sportliche Aktivitäten, Operationen und Traumatisierungen der unteren Extremitäten und der Beckengürtelregion, Anzahl und Komplikationen von Schwangerschaften, vorangegangene Thrombosen und Varikophlebitiden und subjektive Symptome wie insbesondere auch eine Einschränkung der Gehfähigkeit durch Gelenkerkrankungen oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Claudicatio intermit-

tens) sowie eine eventuelle Belastung durch toxische Substanzen (Hydroxyharnstoff) [73, 75, 342, 389].

**A** Der Tetanus-Impfschutz sollte überprüft werden, da mit zunehmendem Alter der Patienten von einem mangelndem Schutz ausgegangen werden muss und venöse Ulzera eine Eintrittspforte für Tetanus-Bazillen darstellen [120, 121]. (Evidenzgrad D1)

**A** Bekannte und vermutliche Unverträglichkeiten externer Substanzen (Therapeutika, Wundauflagen, Pflegeprodukte und Kosmetika) sollen erfragt werden, da ein hoher Prozentsatz von Patienten mit venösen Ulzera bereits kontaktsensibilisiert ist [117, 119, 356]. (Evidenzgrad D1)

**B** Es ist erwiesen, dass Patienten mit venösen Ulzera in ihrer Lebensqualität mäßig bis schwer gestört sind [355, 396]. (Evidenzgrad S2)

**A** Viele Patienten klagen über mäßige bis starke Schmerzen. Die Beurteilung des Schmerzes ist subjektiv und sollte im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen mit einer analogen Schmerzintensitätsskala (z. B. 10-stufig) und durch Erhebung einer evtl. Schmerzmedikation konkretisiert werden.

**A** Für die Beurteilung der Lebensqualität sollten in wissenschaftlichen Studien standardisierte Fragebögen verwendet werden, die in ihrer Aussagefähigkeit bereits erprobt sind. Hier empfiehlt sich die Verwendung des SF-36 (Medical Outcome Study Short Form Health Survey) zur Ermittlung einer generellen auch mit anderen Krankheitsbildern vergleichbaren Lebensqualität bzw. des CVI-spezifischeren CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) bzw. des VEINES-QOL (Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study Questionnaire) und des Tübinger Fragebogens zur Messung der Lebensqualität von CVI-Patienten (TLQ-CVI) [230, 305, 432]. (Evidenzgrad D1)

**A** Bei der **klinischen Untersuchung** steht neben der Inspektion und Palpation (z. B. Hyperpigmentierung, Dermatosklerose, Atrophie blanche, Ekzeme, Öde-

me, Venen- und Puls-Status, Narben, Ulkuslage und -größe sowie -morphologie) die medizinische Ganzkörperuntersuchung einschließlich orientierender neurologischer (Sensibilität) und orientierender orthopädischer (Beweglichkeit des oberen Sprunggelenkes) Untersuchung im Vordergrund. Zur Beschreibung des Venenstatus empfiehlt sich die im internationalen Consensus beschlossene Nomenklatur [55] (vgl. Anhang).

**B** Die Ulkusgröße sollte zu Beginn und im Verlauf der Behandlung dokumentiert werden. Hierzu empfiehlt sich die (digitale) Fotodokumentation zusammen mit einem Größenmaßstab möglichst unter standardisierten Bedingungen (Lichtverhältnisse), da subjektive Beschreibungen eine schlechte Reliabilität aufweisen [304, 305, 355, 390]. Die Flächenvermessung kann am besten mittels Rasterfolie und Punktzählmethode [18, 19] oder äquivalent bei digitaler Fotodokumentation mittels integrierter Planimetrie-Module erfolgen, wobei bei dreidimensionalen (z. B. zirkulären) Ulzerationen die Planimetrie im Rahmen (zweidimensionaler) Fotodokumentationen an ihre Grenzen stößt und die Vermessung von aufgelegten Rasterfolien auch diese Probleme zu lösen vermag. (Evidenzgrad D3)

**A** Die **Basisdiagnostik** beinhaltet die direktionale Dopplersonographie der Beinarterien mit Ermittlung des systolischen Knöchelarteriendruckes in Korrelation zu den Brachialarterien, ggf. mit Darstellung der Dopplersignalkurve und die direktionale Dopplersonographie der Venen (epi-, trans- und subfaszial, spontane und provozierte Signale, Valsalva-Manöver) [vgl. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft zur Doppler- und (farbkodierten) Duplex-Sonographie der Venen der unteren Extremitäten: <http://www.Leitlinien.de>] sowie ein funktionelles Untersuchungsverfahren (z. B. die Lichtreflexionsrheographie/Photoplethysmographie) bei pathologischen Werten mit Tourniquet (vgl. Leitlinie zur venösen Diagnostik mit der Licht-Reflexions-Rheographie / Photoplethysmo-



graphie (AWMF) <http://www.leitlinien.de>).

Durch geeignete Untersuchungen sollen Erkrankungen ausgeschlossen werden, die ihrerseits zu Gewebeuntergang führen können (z. B. Pyoderma gangraenosum, Diabetes mellitus).

**B** Therapieresistente und morphologisch ungewöhnliche Ulzerationen müssen histologisch abgeklärt werden (z. B. Malignom-Verdacht) [21, 355, 465]. (Evidenzgrad D2)

**A** Eine routinemäßige bakteriologische Untersuchung des Ulkusgrundes ist bei unproblematischen Ulzera mit normaler Heilungstendenz nicht erforderlich, da chronische Ulzerationen üblicherweise von Mikroorganismen kolonisiert sind. Sollten Hinweise auf eine Infektion ausgehend vom Ulkusbereich vorliegen, müssen geeignete Verfahren zur Identifizierung des Erregers und zur Bestimmung seiner Empfindlichkeit gegenüber antimikrobiellen Substanzen eingeleitet werden [126, 162, 304, 312, 355, 427]. (Evidenzgrad K1)

**C** Es ist aber unklar, welchen Einfluss eine bakterielle Kolonisation auf die Wundheilung hat. In einer Anzahl von Studien wurde der Einfluss von Bakterien auf die Wundheilung untersucht. Die meisten von ihnen fanden heraus, dass die Wundheilung von den Bakterien nicht beeinflusst wurde. In einer Untersuchung [336] finden sich jedoch Hinweise auf eine Behinderung der Wundheilung durch eine bakteriell verursachte im Wundbett lokalisierte nekrotisierende Vaskulitis. In der Veröffentlichung wurde die intermittierende lokale Anwendung von Antiseptika empfohlen mit dem Hintergrund, durch Reduktion der bakteriellen Kontamination auch das Ausmaß der Vaskulitis zu verringern und so die Wundheilung zu fördern. Diesbezüglich besteht weiterer Klärungsbedarf durch Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven. (Evidenzgrad T4)

**A** Die **erweiterte Diagnostik** beinhaltet die (farbkodierte) Duplex-Sonographie des Venen- und ggf. Arteriensystems

[siehe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie zur Doppler- und (farbkodierten) Duplex-Sonographie der Venen der unteren Extremitäten: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/phle-...htm>], die (aszendierende Press-)Phlebographie (evtl. in DSA-Technik), ggf. in Kombination mit der Phlebodynamometrie, die Varikographie, die Phlebodynamometrie [siehe Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Venöse Diagnostik mit der Phlebodynamometrie (AWMF) <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/phle-013.htm>] und die Venen-Verschluss-Plethysmographie (VVP) [siehe Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie: Venöse Diagnostik mit der Venenverschlusplethysmographie mittels Dehnungsmeßstreifen (AWMF) <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/phle-014.htm>].

Von ähnlich guter Aussagefähigkeit, wenn auch im deutschsprachigen Raum nicht so verbreitet, ist die Air-Plethysmographie.

Eine weitergehende spezielle Diagnostik beinhaltet die 20-MHz-Sonographie der Haut [378] die Magnetresonanztomographie [113], die intrakompartimentäre Druckmessung [148, 331], die Kapillarmikroskopie, die Lymphabflusszintigraphie und indirekte Lymphographie zur Abgrenzung lymphatischer Begleiterkrankungen, die Laser-Doppler-Fluxmetrie und die transkutane Sauerstoffmessung [305].

**C** Bei klinischen und anamnestischen Hinweisen empfehlen sich weitergehende serologische Untersuchungen als etablierte Verfahren. So fiel bei großflächigen Ulzerationen (>100 cm<sup>2</sup>) in vorausgehenden Untersuchungen ein unausgeglichener Ernährungsstatus mit serologisch nachweisbarem Mangel an Zink, Eisen, Folat, Albumin, Vitamin C und Selen auf [5, 20, 458, 459]. (Evidenzgrad D3)

**A** Bei Ulcus-cruris-Patienten mit Phlebothrombose-Anamnese ist eine Faktor-V-Leiden-Mutation bei 30-40% zu finden. Der Ausschluss einer Thrombophilie durch eine Störung des Gerinnungssys-

tems ist in Fällen zu erwägen, in denen eine Risikoeinschätzung von nahen Verwandten oder dies für die Einschätzung der TVT-Prophylaxe erforderlich ist [114, 157, 158, 268]. (Evidenzgrad K1)

**B** Die Auswirkungen einer CVI auf die Mikrozirkulation lassen sich möglicherweise (bislang nur ein Bericht) anhand der Schweregrade einer Hämösiderinurie abschätzen [469]. (Evidenzgrad K3a)

**A** Bei Verdacht auf Kontaktallergien ohne bereits geführten Nachweis einer Sensibilisierung sollten die verursachenden Kontaktallergene durch Epikutantests identifiziert werden [117, 119, 355] (vgl. Anhang, Tabelle häufiger Allergene). (Evidenzgrad K1)

Im Rahmen der Differenzialdiagnosen des Ulcus cruris venosum jeglicher Genese müssen berücksichtigt werden [154, 214, 278, 285, 308, 415]:

1. vaskuläre Ursachen
  - a) periphere arterielle Verschlusskrankheit, isoliert oder in Kombination mit einer CVI
  - b) Angiodysplasie
  - c) Lymphabflussstörungen
2. Vaskulitiden
  - a) Begleitvaskulitis bei Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen
  - b) Livedovaskulitis / -vaskulopathie
  - c) Periarteritis nodosa
  - d) Pyoderma gangraenosum
  - e) kutane leukozytoklastische Vaskulitis
3. Vaskulopathie / Mikrozirkulationsstörung
  - a) diabetische Mikroangiopathie
  - b) Kryoglobulinämie
  - c) Nekrobiosis lipoidica
  - d) Ulcus hypertonicum Martorell
  - e) Cholesterinembolien
  - f) Calciphylaxie
4. hämatologische Ursachen
  - a) Sichelzellanämie
  - b) Sphärozytose
  - c) Thalassämie
  - d) sideroachrestische Anämie
5. myeloproliferative Erkrankungen
  - a) Polycythämia vera
  - b) Thrombozythämie
  - c) Morbus Werlhof



6. neuropathische Ursachen [vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnostik bei Polyneuropathien: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/neur-067.htm>]
7. Infektionen
  - a) Mykosen
  - b) bakterielle Infektionen
  - c) Infektionen durch Protozoen
  - d) virale Infektionen
8. metabolische Ursachen
  - a) Arzneimittel, Hydroxyurea-Therapie
  - b) Amyloidose
  - c) Gicht
  - d) Diabetes mellitus
9. ulzerierte Hauttumoren
10. chemische/physikalische Ursachen
11. Artefakte

Bewertung der Evidenz: Da es sich um eine reine Frage von Prävalenzen handelt, wird keine Einschätzung der Evidenz abgegeben.

## Therapeutisches Vorgehen

Pathophysiologische Grundlage der Therapie: Da das Ulcus cruris venosum die schwerste Form der CVI darstellt, muss auch die Reduktion der Druck- und -Volumenüberlastung im Venensystem das Ziel der Behandlung sein (vgl. Kapitel Pathophysiologie). Wann immer möglich, sollte die kausale Therapie zur Ausschaltung pathologischer Refluxes vorrangig eingesetzt werden. Im Folgenden werden die sich z. T. ergänzenden therapeutischen Verfahren aufgezeigt, die zur Lösung dieses Problems genutzt werden können [75, 275, 289, 290, 342].

## Medizinische Kompressionstherapie

**A** Die Kompressionstherapie ist zusammen mit der Bewegung Grundlage nicht invasiver Maßnahmen. Sie kann allein bzw. in Kombination mit invasiven Maßnahmen angewendet werden. Es konnte in verschiedenen unabhängigen Studien gezeigt werden, dass eine konsequente Kompressionstherapie die Abheilung

venöser Ulzera beschleunigt und die Rezidivrate deutlich reduziert [74, 77, 163, 234, 300]. (Evidenzgrad 1a)

Ihre Wirkung beruht darauf, dass der venöse Querschnitt sowohl in Ruhe als auch bei der Muskelkontraktion effektiv vermindert und der Rückstrom dadurch verbessert wird. Durch eine Kompressionsbehandlung kann die Funktionsfähigkeit von relativ insuffizienten Venenklappen bei dilatierten Venen wiederhergestellt werden [322, 450, 451]. Die Kompressionstherapie ist in der Lage, das venöse Ödem zu reduzieren und pathologische Makro- und Mikrozirkulationsveränderungen zu verbessern [197, 317, 335]. Infolge des erhöhten Gewebedrucks kommt es zur Erhöhung der Rückresorption von Gewebeflüssigkeit im venösen Schenkel der Kapillaren. Die Blutströmung in den erweiterten Kapillarschlingen wird durch die Kompression beschleunigt, die kapillare Filtration wird eingeschränkt und die Reabsorption gesteigert [3, 225]. Es gibt starke Hinweise dafür, dass eine Kompressionsbehandlung über so genannte Tight-junction-Moleküle die parazelluläre Barriere verändert und dadurch die Ödembildung vermindert [206].

Verschiedene Materialien können zur Kompressionsbehandlung venöser Ulzera verwendet werden. Um den venösen Rückstrom optimal zu verbessern, werden von den Materialien zur Kompressionsausübung folgende Eigenschaften gefordert: hoher Arbeitsdruck (Druck bei Muskelkontraktion) und niedriger Ruhedruck (Druck bei ruhendem Bein). Die besten Voraussetzungen für einen hohen Arbeitsdruck bieten Kompressionsverbände mit Kurzzug-elastischen Materialien. Ihre Hauptwirkung entfalten Kurzzugbinden bei Aktivierung der Muskel-Gelenk-Pumpen, weswegen die Patienten zu regelmäßigen Gehübungen aufgefordert werden sollen [227]. Bei der korrekten Anwendung von Kompressionsverbänden entsteht eine Graduierung des Kompressionsdruckes. Um die bestmögliche Effektivität von Kompressionsverbänden zu gewährleisten, sollte am distalen ein höherer Druck angewendet werden als am proximalen Unterschenkel. Durch die Verwendung von Druckpolstern und Pelotten kann die Ef-

ektivität der Kompressionswirkung zusätzlich verstärkt werden [326].

Beim Ulcus cruris venosum hat sich der Kompressionsstrumpf zunehmend auch primär in der Therapie bewährt [151, 204]. Hierfür gibt es Strümpfe in Form eines einzelnen Strumpfes oder von zwei übereinander gezogenen Strümpfen. Beim letzteren entspricht der resultierende Andruck der Summe jedes einzelnen Strumpfes. Diese Kompressionsstrümpfe werden ausschließlich für den Unterschenkelbereich angefertigt, da hier die Auswirkungen der venösen Insuffizienz am größten ist. Der Vorteil der Kompressionsstrumpftherapie beim Ulcus cruris venosum besteht einerseits in der Konstanz des Andrucks durch den Strumpf und andererseits in der besseren Compliance der Patienten [204].

Arterielle Durchblutungsstörungen im Anwendungsbereich müssen im Rahmen der Indikationsstellung als Kontraindikationen berücksichtigt werden. Der Knöchelarterienverschlussdruck sollte nicht unter 60-80 mmHg liegen, da eine Kompressionstherapie nicht mehr toleriert wird [326, 327, 350, 351]. Absolute Kontraindikationen stellen fortgeschrittene periphere Verschlusskrankheiten, dekompensierte Herzinsuffizienz, septische Phlebitis und Phlegmasia coerulea dolens dar. Zu den relativen Kontraindikationen zählen Sensibilitätsstörungen bei peripheren Neuropathien (Diabetes mellitus), Unverträglichkeit von Bindematerial und kompensierte periphere arterielle Verschlusskrankheiten [348].

## Operative Therapie

Zu den operativen Maßnahmen zählen vier therapeutische Ansätze:

1. Ausschaltung insuffizienter epifaszialer Venenabschnitte und transfaszialer Kommunikationen bei primärer Varikose, Varikose bei postthrombotischem Syndrom (PTS) und Rezidivvarikose,
2. Rekonstruktion und Transplantation von Venenklappen im tiefen Venensystem,
3. Shave-Therapie und andere lokale operative Verfahren (Ulkus-Exzision, Ulkus-Debridement),



4. operative Therapie mit Behandlung der Fascia cruris (Fasziotomie: paratibial; Fasziektomie: partiell, krural).

### Ausschaltung insuffizienter epifaszialer Venenabschnitte und transfaszialer Kommunikationen bei primärer Varikose, Varikose bei PTS und Rezidivvarikose

**B** Insuffiziente epifasziale Venen und transfasziale Kommunikationen, die infolge Reflux zu einer Überlastung der tiefen Venen führen und deren Entfernung nachweislich zu einer lokalen oder allgemeinen Verbesserung der venösen Funktion führt, sollen ausgeschaltet werden.

Die operative Sanierung epifaszialer Refluxstrecken führt bei Ulcus cruris venosum dann zu einer eindeutigen Verlängerung des rezidivfreien Intervalles, wenn das tiefe Venensystem intakt ist. Dieser Vorteil verschwindet bei Insuffizienz des tiefen Leitvenensystems. Die Rezidivraten bei Patienten mit operativ sanierter epifaszialer Varikose und insuffizienten tiefen Leitvenen gleichen denen mit nicht operativ saniertem epifaszialem Venensystem und tiefer Leitveneninsuffizienz [24, 411]. (Evidenzgrad T2b; vgl. Leitlinien zur operativen Behandlung von Venenkrankheiten (AWMF) <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/phle-objv.htm> und Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, des Berufsverbandes der Phlebologen e.V. und der Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Gefäßchirurgen Deutschlands e.V.).

Zur Ausschaltung insuffizienter transfaszialer Kommunikationen bei Ulcus cruris venosum kommt die paratibiale Fasziotomie mit Perforansdissektion oder auch die alleinige Perforantendissektion, vorzugsweise endoskopisch, in Frage.

**A** Die Bedeutung der Perforansvenen in der venösen Hämodynamik und damit auch in der Entwicklung der CVI ist jedoch durch keine Untersuchungen belegt und wird kontrovers diskutiert [80, 221]. (Evidenzgrad T1a)

**B** In mehreren Studien erwies sich die endoskopische subfasziale Dissektion der Perforansvenen (ESDP) in Kombination mit der Chirurgie der epifaszialen Venen als erfolgreiche und komplikationsarme Methode mit hoher Ulkusheilungsrate (50-90%) [129, 130, 165, 209, 302, 311, 338, 399, 418, 420 461]. (Evidenzgrad T2)

Da in den Studien jedoch weitgehend [461] nicht zwischen der hämodynamischen Auswirkung der Perforansligatur und der epifaszialen Varizenchirurgie differenziert wurde, teilweise auch nicht zwischen dem varikösen Symptomenkomplex und dem postthrombotischen Syndrom, bleibt die Bedeutung der Perforantensanierung prinzipiell noch offen und bedarf weiterer Abklärung.

### Rekonstruktion und Transplantation von Venenklappen im subfaszialem Venensystem

**B** Es gibt nur wenig Erfahrung mit der rekonstruktiven Chirurgie am tiefen Venensystem bei Leitveneninsuffizienz und ihren Erfolgen bei venös bedingten Ulcera cruris. Mehrere verschiedene Verfahren wurden angewandt, von denen die Valvuloplastie die besten Ergebnisse erzielen konnte. Die Verfahren sind bei postthrombotischen Ulcera crura venosa deutlich schlechter als bei primärer Leitveneninsuffizienz. In einer Übersichtsarbeit wurden die Erfahrungen und Ergebnisse mit den verschiedenen Techniken analysiert. Die Ulkus-Abheilrate lag zwischen 40 und 95%, die Rezidivquote zwischen 6 und 58%. Die Verfahren sind mit einer hohen Phlebotrombose rate behaftet. Die rekonstruktive Chirurgie am tiefen Venensystem ist aktuell wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten [329]. (Evidenzgrad T3)

### Shave-Therapie und andere lokale operative Verfahren (Ulkus-Exzision, -Debridement)

**B** Die Shave-Therapie als tangentiale, ausschließlich suprafasziale Nekrosektomie und Fibrosektomie mit einzeitiger Mesh-graft-Plastik ist im Gegensatz zu den Methoden mit kausalem Therapie-

ansatz (Fasziektomie/Fasziotomie) rein symptomatisch. Basierend auf den Arbeiten von Hynes 1959 und Quaba et al. 1987 [344] hat Schmeller das Verfahren in den Jahren 1995-99 eingeführt und wissenschaftlich erarbeitet. Es ist derzeit zur Anwendung der therapieresistenten Formen des Ulcus cruris venosum vorgesehen. Im Vergleich zum Alternativverfahren (Fasziektomie) konnten im Langzeitverlauf bisher bessere Abheilungsraten erzielt werden [381]. Prospektive randomisierte und kontrollierte Studien fehlen. Über andere lokale operative Verfahren, wie der Ulkusexzision (Homans-Operation) oder chirurgischen Ulkussäuberungen liegen keine Langzeitergebnisse bzgl. Rezidiv- und Abheilraten vor [114, 148, 149, 173, 314, 331, 341, 344, 377, 381, 382, 405]. (Evidenzgrad T3)

### Operative Therapie mit Behandlung der Fascia cruris

**B** Die paratibiale Fasziotomie (PTF) zeigt in den Studien gute klinische Heilerfolge. Als Wirkungsmechanismus gilt neben der Perforantendurchtrennung die Entlastung der Kompartementdrücke der tiefen medialen Muskelkompartimente. Langzeitergebnisse fehlen [165, 343, 387, 433, 436]. (Evidenzgrad T3)

**B** Die Definition des chronischen venösen Kompartimentsyndroms (CVKS) war Anlass für die Aufstellung einer neuen Graduierung der chronisch-venösen Insuffizienz in vier Stadien (Hach, Springer-Verlag 1994). Damals wurde im Stadium III die paratibiale Fasziotomie und im Stadium IV die krurale Fasziektomie empfohlen.

Es gibt nur eine Arbeitsgruppe (Hach, Gefäßchirurgie 1997), die die Fasziektomie mit guten Ergebnissen belegt. Prospektive randomisierte und kontrollierte Studien fehlen. (Evidenzgrad T3)

**B** Neuere Arbeiten zeigen, dass durch alleinige Shave-Therapie bessere Langzeitergebnisse erzielt werden als durch die wesentlich invasivere Fasziektomie [173, 341, 377, 381, 382]. Prospektive randomisierte und kontrollierte Studien fehlen. (Evidenzgrad T2a)



**B** In der Literatur wird die Auswirkung des erhöhten intrafaszialen Drucks auf die Persistenz venöser Ulzera zunehmend angezweifelt. Allerdings fehlen noch längere Nachbeobachtungszeiten und Verlaufskontrollen der Kompartimentdruckverhältnisse. Nur eine Arbeit [254] belegt, dass sechs Monate nach Fasziotomie die Kompartimentdrucke wieder auf präoperative Werte ansteigen.

**B** **Auf Grund der aktuellen Datenlage ist folgendes zu empfehlen:** Die Shave-Therapie ist operative Methode der Wahl des therapieresistenten Ulcus cruris venosum. Eine Fasziotomie sollte nur bei sehr ausgedehnten Ulzera, sehr tiefreichenden Befunden der Sklerose mit Sehnenbeteiligung, transfaszialen Nekrosen oder bei Therapieversagern nach Shave-Therapie durchgeführt werden, zumal auch die Fasziotomie das weitaus invasivere Verfahren ist, verbunden mit einem deutlich längeren stationärem Aufenthalt. Soweit Varizenchirurgie sinnvoll zu kombinieren ist, sollte sie Teil des Behandlungskonzeptes sein. Chirurgie am tiefen Venensystem ist streng zu indizieren und bleibt speziellen Zentren vorbehalten. (Evidenzgrad T2-3)

## Sklerotherapie

**A** Vgl. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie »Sklerosierungstherapie der Varikose« <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/Phle-015.htm>.

Zum Ausschalten epifaszialer Venen kann auch die Sklerotherapie durchgeführt werden. Es besteht eine gute Evidenz, dass die Verödung von Varizen in Kombination mit einer Kompressionstherapie die Abheilung venöser Ulzerationen beschleunigt [54, 246]. Eine Sklerosierung von Varizen, die im Ulkusbereich liegen bzw. auf dieses zu ziehen (so genannte Nährvenen) vermag die Ulkusabheilung deutlich zu beschleunigen im Vergleich mit einer reinen Kompressionstherapie [345].

Eine Verödung mit aufgeschäumten Sklerosierungsmitteln scheint eine Verbesserung der Effektivität zu bewirken [54]. (Evidenzgrad T1b)

## Lokaltherapie

### Prinzipielles

**A** Da die Wundheilung ein körpereigener Vorgang ist, kann er durch ärztliche Maßnahmen nur insofern beschleunigt werden, als dass innere oder exogene hemmende Einflüsse beseitigt werden. Primär sollten die Erkrankungen behandelt werden, welche die Ulzeration auslösen. Die lokale Wundtherapie soll eine ungestörte Wundheilung ermöglichen.

Die Anforderungen an den optimierten Wundverband sind [modifiziert nach 75]:

- Reduktion von Schmerz und Juckreiz,
- Aufnahme von Wundsekret, ohne die Wunde auszutrocknen,
- inertes oder zumindest hypoallergenes bzw. nicht irritatives Material,
- größtmögliche Schonung der Wunde beim Wechsel,
- Vermeidung der Abgabe von Verbandbestandteilen an die Wunde,
- keine Behinderung des Gasaustausches der Wunde ( $O_2/CO_2$ ),
- Protektion gegenüber physikalischen (Kälte, Wärme, Druck und Zug, Feuchtigkeit, Austrocknung, Strahlung), chemischen und mikrobiellen (Bakterien, Pilze, Viren) Belastungen,
- Adaptionsfähigkeit an die in der Wunde herrschenden Wundheilungsphasen,
- einfache Handhabbarkeit beim Verbandwechsel,
- biologische / ökologische Verträglichkeit.

Als solch geartete Verbandstoffe werden z. B. angeboten: wirkstofffreie Fettgazen, Schaumstoffe (z. B. aus Polyurethan), Kalziumalginatwatten bzw. -kompressen, Hydrogele, Hydrokolloide und

hydroaktive Verbände. Ein genereller Vorteil von Wundaufgaben, die ein so genanntes feuchtes Wundmilieu (feuchte Wundbehandlung) ermöglichen, ist belegt. Einigkeit herrscht allgemein über die Anwendung feuchthaltender Verbände und auch über die Notwendigkeit eines entsprechenden Gleichgewichts im Feuchtigkeitsgehalt des Verbandes. Es besteht zudem Evidenz, dass die Schmerzhaftigkeit venöser Ulzera unter hydrokolloidalen und Schaumstoffwundverbänden geringer ausgeprägt ist. Eine optimierte kausale Therapie und eine die Wundheilung nicht störende (z. B. durch Traumatisierung des Wundbettes) Wundaufgabe reichen in der Regel aus, um die Wundheilung anzuregen und das Ulkus zum Abheilen zu bringen. Untersuchungen, in denen die verschiedenen Hydrokolloide, Schaumstoffe oder Alginat gegeneinander getestet und verglichen wurden, liegen nicht vor und sollten durchgeführt werden [15, 37, 56, 126, 174, 231, 355, 365, 384, 390, 393, 401, 437, 460]. (Evidenzgrad T1a)

### Applikation externer Substanzen

Gegenüber einer konsequenten Kausaltherapie und einer optimierten Lokaltherapie mit den angegebenen Mitteln birgt die Applikation differenter externer Substanzen die Gefahr der Hemmung der Wundheilungsvorgänge und der zusätzlichen Sensibilisierung gegen deren Inhaltsstoffe bzw. die Auslösung einer kontaktallergischen Reaktion. Sie sollte deshalb nur gezielt und zeitlich befristet zum Einsatz kommen (z. B. Antiseptika bei Infektionen) [119, 355, 390].

**B** **Zur Reinigung des Ulkus beim Verbandwechsel** können Trinkwasser oder sterile physiologische Kochsalzlösung verwendet werden, sofern überhaupt eine Reinigung mit Flüssigkeit für notwendig gehalten wird und diese nicht mechanisch (z. B. mit einer sterilen Kompresse) durchgeführt werden soll. Es liegt zwar keine Studie zur Verwendung von Trinkwasser bei venösen Ulzerationen vor, eine kontrollierte Studie zur Verwendung von Trinkwasser versus



sterile Kochsalzlösung bei traumatischen Wunden zeigte jedoch eine geringere Infektionsrate bei der Verwendung von Trinkwasser, so dass deren Einsatz analog auch für die Reinigung von venösen Ulzera empfohlen werden kann [102, 304, 355]. (Evidenzgrad T2b)

**C** Die Ulkusumgebung kann zum Schutz vor Mazeration z. B. mit Zinkpaste abgedeckt werden. Wissenschaftliche Studien zu diesem Therapieverfahren liegen nicht vor. (Evidenzgrad T4)

## Methoden, zu denen kein ausreichendes Erkenntnismaterial beim venösen Ulcus cruris vorliegt

Bei hartnäckig nicht heilenden Ulzera nach Ausschöpfung aller anderen therapeutischen Möglichkeiten ist der zusätzliche Einsatz folgender lokaler Therapieverfahren zur Wundheilungsförderung überlegenswert.

## Wachstumsfaktoren-Einzelfaktoren und Faktorkombinationen

**A** Lokal wirkende Wachstumsfaktoren sind Polypeptide, die die Proliferation, Migration und Transformation von Zellen, die am Vorgang der Wundheilung beteiligt sind, beeinflussen. Zurzeit bestehen verschiedene Wachstumsfaktoren, deren Relevanz für die Wundheilung nicht eindeutig geklärt ist. Zu den bisher bekannten Wachstumsfaktoren, die beim Ulcus cruris venosum als Einzelfaktoren oder Bestandteil von Ly-saten (PDWHF) eingesetzt werden, zählen PDGF, EGF, FGF, TGF-beta, VEGF und FXIII (vgl. Anhang, Tabelle Wachstumsfaktoren).

Im Folgenden wird auf die einzelnen Wachstumsfaktoren eingegangen:

**PDGF** (Platelet Derived Growth Factor) wird aus Thrombozyten gewonnen oder gentechnologisch hergestellt. Seine wichtigste Funktion besteht in der Proliferationsinduktion von mesenchymalen und hämatopoetischen Zellen [31, 98, 99].

Thrombozyten sezernieren hauptsächlich PDGF-AB, während andere Zellen in der Regel PDGF-AA oder PDGF-BB sezernieren. PDGF ist ein Kompetenzfaktor und wird lokal am Wirkungsort sezerniert. Die aktuelle Datenlage unterstützt einen klinischen Einsatz von PDGF in der Therapie von diabetischen Ulzera und nicht von venösen Ulzera.

**EGF** (Epidermal Growth Factor) ist ein Kompetenzfaktor für viele mesenchymale Zellen und interagiert in der Angiogenese. Unter klinischen Bedingungen war die topische Applikation von EGF in der Therapie chronisch-venöser Ulzera ineffektiv. EGF bewirkte in einer Studie ein schnelleres Abheilen von Spalthaut-Entnahmestellen, während der Effekt in einer anderen Studie nicht reproduziert werden konnte. In einer nicht kontrollierten Crossover-Studie hatte EGF einen günstigen Einfluss auf die Heilung chronischer Wunden. Die gegenwärtige Datenlage unterstützt einen klinischen Einsatz von EGF in der Therapie von Problemwunden jedoch nicht [97].

**TGF-beta** (Transforming Growth Factor beta): Aus der gesamten TGF- $\beta$ -Familie ist TGF- $\beta$ 1 die am besten charakterisierte Isoform [76, 337]. Fibroblasten sind in der Abhängigkeit von TGF-beta in der Lage, verschiedene Bestandteile der extrazellulären Matrix (EZM) und damit wesentliche Bestandteile der provisorischen Matrix einer Wunde zu synthetisieren. TGF-beta wirkt auf fast alle Entzündungszellen chemotaktisch und ist für Fibroblasten mitogen. In vitro zeigte TGF-beta einen inhibierenden Effekt auf Epithelzellen. In einer klinischen Studie hatte TGF- $\beta$ 2 keinen günstigen Einfluss auf die Heilung venöser Ulzera im Vergleich zu Placebo ergeben [362].

**FGF** (Fibroblast Growth Factor) stimuliert die Endothelzellenproliferation und bindet an Rezeptoren, die auf der Basalmembran der Effektorzellen lokalisiert sind. FGF ist mitogen und chemotaktisch für Fibroblasten und Keratinozyten [249]. Eine einzige klinische randomisierte Studie mit rekombinantem menschlichem KGF-2 [FGF-10; Fibroblast Growth Factor-10] zeigte eine signifikante Beschleunigung der Wundheilung beim Ulcus cruris venosum im Vergleich zu Placebo [363].

**VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) gehört zur PDGF-Familie, da das Molekül eine Homologie von 24% zur B-Kette des PDGF aufweist. Die Hauptwirkung des VEGF besteht in der Stimulation der Angiogenese, was von potenziellem Nutzen für die Wundheilung sein könnte. Bisher gibt es jedoch keine klinischen Studien, die einen wundheilungsfördernden Effekt beim Ulcus cruris venosum belegen.

**FXIII** (Faktor XIII): Der fibrinstabilisierende Faktor XIII ist ein Gerinnungsprotein, das aus Thrombozyten gewonnen wird. FXIII stabilisiert lösliche Fibrinmoleküle und weitere Matrixbestandteile wie Kollagenmakromoleküle. Eine Hauptwirkung des FXIII besteht in der Stimulation der Fibroblastenproliferation, weshalb FXIII zu den Wachstumsfaktoren gezählt wird. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass FXIII beim Ulcus cruris venosum eine wundheilungsfördernde Wirkung in der Verumgruppe im Vergleich zu Placebo aufweist [177, 462, 463].

**PDWHF** (Platelet Derived Wound Healing Factors): PDWHF-Lösungen enthalten als Hauptwirkstoffe verschiedene, aus Thrombozyten gewonnene Zytokine. Diese Wachstumsfaktoren werden aus patienteneigenem Blut isoliert und enthalten u. a. beta-Thromboglobulin, PDGF, Platelet Factor 4 und TGF-beta. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Mischung von Wachstumsfaktoren in der Lage sei, Wundheilungsvorgänge zu initiieren, zu regulieren und zu beschleunigen. Diese autolog gewonnenen Wachstumsfaktoren wurden vielfach in der Therapie chronischer Problemwunden eingesetzt. Ihre Effektivität konnte jedoch nicht in allen Studien bewiesen werden. Hier konnten die Wachstumsfaktoren die in sie gesetzten Erwartungen bisher nur in begrenztem Maße erfüllen [359, 402, 470].

**A Transplantation bzw. Applikation von Keratinozytenkulturen und Hautäquivalenten:** Die Erfahrungen mit der Transplantation von autologer Haut als Reverdin-Plastik oder Mesh-graft-Transplantat bei venösen Ulzera zeigen, dass eine Reverdin-Plastik ohne Abtragung des dermatosklerotischen Wundgrundes mit schlechten Kurzzeitergebnissen



nissen (38% Abheilung) verbunden ist und in der Langzeitbeobachtung eine Abheilungsrate von 72% nach 12,5 Monaten aufweist. Aufgrund der insgesamt hohen Rezidivraten in der Behandlung des Ulcus cruris hat die Reverdin-Plastik immer noch einen Stellenwert in der Therapie des Ulcus cruris. Auch eine Mesh-graft-Transplantation ohne Abtragung des dermatosklerotischen Wundgrundes weist schlechte Langzeitergebnisse (59% Rezidive in 1-9 Jahren) bei mäßigen Kurzeitergebnissen auf (47% komplette, 21% partielle Abheilung). Im Gegensatz hierzu weist eine Sanierung des Wundgrundes durch Shave-Exzision oder Fasziektomie mit zeitgleicher Defektdeckung durch Mesh-graft-Transplantation deutlich bessere Langzeitergebnisse (Abheilungsrate 67 bis >80% nach 36 Monaten) auf. Es bleibt zu vermuten, dass es für eine langfristige Abheilung von Bedeutung ist, ob der schlecht durchblutete dermatosklerotische Wundgrund eines Ulcus cruris venosum vor einer Defektdeckung entfernt wird oder nicht [26, 64, 173, 341, 377, 382].

Die Verwendung von Keratinozytenkulturen oder Hautäquivalenten in Kombination mit einer Kompressionstherapie zeigt im Vergleich mit einer reinen Kompressionstherapie eine beschleunigte und vermehrte Wundheilungsrate. Präparate autologen Ursprungs sind hier im Gegensatz zu allogenen Präparaten sicher in Bezug auf eine Transmission mikrobieller Organismen und in Bezug auf eine Provokation immunologischer Reaktionen bis hin zur Autoimmunreaktion, wie sie bei der Verwendung bovinen Kollagens diskutiert werden. Das Schicksal allogener Keratinozytenkulturen ist die sichere Abstoßung, wengleich eine Wundheilungsförderung regelhaft beobachtet wird. Die verwendeten Wundaufgaben haben einen Einfluss auf die Vitalität des transplantierten Gewebes, so wurde unter Vaseline-imprägnierten Wundgazeln und Kollagen/Alginate-Verbänden eine höhere Zellteilungsrate gemessen als unter Polyurethanfilm oder Kollagen-gebundener, bilaminierter Membran [84]. Die

Einheilungsraten von Keratinozytenkulturen und Hautäquivalenten und die Förderung der Epithelisierung durch sie bei chronischen Wunden sind im Vergleich mit konventionellen Transplantationen nur moderat. Eine Förderung der Granulation und auch eine Besserung der Schmerzsymptomatik ist aber gewöhnlich zu verzeichnen. Mit konventionellen Transplantaten vergleichbare Heilerfolge werden bislang nur mit hoch differenzierten epidermalen Äquivalenten, die aus ORS (Outer Root Shieth)-Zellen gezüchtet wurden, erreicht, wobei noch keine Langzeitergebnisse vorliegen. Prospektive randomisierte und kontrollierte Studien zum Einsatz beim venösen Ulcus cruris liegen zurzeit nicht vor.

Untersuchungen, in denen die verschiedenen Keratinozytenkulturen bzw. Hautäquivalente gegeneinander getestet und verglichen wurden, liegen aktuell nicht vor und sollten durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Einsatz von Keratinozytenkulturen bzw. Hautäquivalenten sinnvoll erscheint, wenn Gründe vorliegen, die gegen eine konventionelle Mesh-graft-Transplantation sprechen. Die Durchführung einer Shave-Exzision ist vor der Transplantation dringend empfehlenswert, wenn ein dermatosklerotischer Wundgrund vorhanden ist, da ansonsten ein schlechteres Langzeitergebnis zu erwarten ist [100, 183, 195, 262, 263, 287, 288, 332]. (Evidenzgrad T1a)

### Applikation von Laserstrahlen

**A** Der Nutzen für das Ulcus cruris venosum ist nicht belegt. In den vorliegenden Studien zur Wundheilung unter zusätzlichem Lasereinfluss wurde nur in einer kleinen Studie mit der Kombination von Laserlicht und Infrarotlicht eine Wundheilungsförderung im Vergleich mit der Rotlichttherapie berichtet. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um eine endgültige Beurteilung abgeben zu können [105, 304]. (Evidenzgrad T1)

### Applikation gepulster elektromagnetischer Felder oder von gepulstem Gleichstrom

**A** Die Abheilung venöser Beinulzera wird durch die adjuvante Anwendung von gepulsten elektromagnetischen Feldern oder von gepulstem Gleichstrom (elektromagnetisches Feld) beschleunigt. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um eine endgültige Beurteilung abgeben zu können [104, 200, 424]. (Evidenzgrad T1b)

### Applikation von Ultraschall

**A** Der Nutzen für das Ulcus cruris venosum ist nicht belegt. In den analysierbaren kleinen Studienkollektiven zum therapeutischen Ultraschall scheint eine positive Beeinflussung der Wundheilung gegeben zu sein, wengleich der Unterschied zur nicht mit Ultraschall behandelten Vergleichsgruppe nicht signifikant ist. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um eine endgültige Beurteilung abgeben zu können [96, 106]. (Evidenzgrad T1)

### Applikation von Wärme

**B** Der Nutzen für das Ulcus cruris venosum ist nicht belegt. Einzelberichte mit verbesserter Wundheilung bei venösen Ulzera durch mehrfach tägliche Wärmanwendung (38 °C für eine Stunde, dreimal täglich) liegen vor. Theoretische Überlegungen beziehen sich auf eine gesteigerte Mikrozirkulation. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um eine endgültige Beurteilung abgeben zu können [61, 69]. (Evidenzgrad T3)

### Hyperbare O<sub>2</sub>-Therapie

**B** Der Nutzen für das Ulcus cruris venosum ist nicht belegt. Die aufwändige Technik beschränkt die Anwendbarkeit der Methode auf wenige erfahrene Zentren; die Erfahrungen (fünf 90-minütige Tauchgänge pro Woche über 6 Wochen) an wenigen Patienten berichten über eine verbesserte Wundheilung. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um eine endgültige Beurteilung abgeben zu können [105, 304]. (Evidenzgrad T1)



tiven sind nötig, um eine endgültige Beurteilung abgeben zu können [4, 27, 170, 304]. (Evidenzgrad T3)

## Behandlung exogener hemmender Einflüsse und von Komplikationen

### Nekrosen und fibrinöse Beläge

**B** Es ist anzunehmen, dass nekrotisches Gewebe nicht mit einer guten Wundheilung kompatibel ist [304], es stellt zudem eine Eintrittspforte für Bakterien dar und ist mit einer erhöhten Infektionsrate verbunden. Dies trifft insbesondere für eine Infektion mit *Clostridium tetani* zu [120, 121]. Die Entfernung nekrotischen Gewebes und fibrinöser Beläge ist deshalb empfehlenswert. (Evidenzgrad T3b)

**A** Primär sollte ein chirurgisches oder mechanisches Debridement ggf. in Anästhesie angestrebt werden. Dieses kann auch mittels Ultraschall und Wasserstrahl durchgeführt werden. Alternativ kann das Andauen mittels Salicylvaseline (5%ig) bzw. die Anwendung enzymatischer Reinigungsmittel zur Anwendung kommen. Zur enzymatischen Wundreinigung muss auch die Biochirurgie gezählt werden, die ihre besondere Indikation bei Wundinfektionen findet. Keine Methode hat sich bislang als einer anderen überlegen erwiesen [42]. (Evidenzgrad T1a)

### Wundinfektionen

**B** Die Therapie des **Erysipels** erfolgt systemisch initial in der Regel mit Penicillin V oder G. Eine Ruhigstellung und Kühlung der betroffenen Extremität unter systemischer Thromboseprophylaxe ist für die Akutphase der Entzündung als begleitende Maßnahmen empfehlenswert. Lokale Antiseptika, die durch eine geringe Sensibilisierungsrate, ein breites Wirkungsspektrum und eine geringe Beeinträchtigung der Wundheilung charakterisiert sind, sollen die oberflächliche Wundkontamination reduzieren (z. B. Iod-PVP, Octenidin, Polihexanid).

Eine Abklärung der verursachenden Keime mittels mikrobieller Kultur und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika durch Resistogramm sollte bei primärem Verdacht einer Mischinfektion und bei schlechtem Ansprechen auf die Initialtherapie durchgeführt werden.

Nicht routinemäßig angewendet werden sollten lokale Antibiotika und Antiseptika aus der Gruppe der Chinolinderivate und der Triphenylmethanfarbstoffgruppe wegen der nicht ausreichenden Wirksamkeit oder der Möglichkeit der Erzeugung resistenter Mikroorganismen oder der Neigung, insbesondere bei *Ulcer cruris*-Patienten, Kontaktsensibilisierungen hervorzurufen oder ihrer z. T. ausgeprägten Wundheilungshemmung [126, 159, 233, 346].

Der Einsatz der **Biochirurgie** hat sich insbesondere bei chronisch infizierten Wunden mit unzureichendem Ansprechen auf eine alleinige antibiotische Therapie als heilungsförderlich erwiesen. Dieses bezieht sich insbesondere auf die Behandlung von Infekten mit Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) [88].

Der Einsatz der Vakuum-assistierten Closure-Technik (VAC) hat als Begleittherapie von infizierten Ulzera oder auch infektgefährdeten Transplantaten positive Wirkung gezeigt [307]. (Evidenzgrad T3)

### Lokale allergische Reaktionen

**A** Es besteht eine hohe Evidenz, dass bei CVI ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko gegen extern angewendete Substanzen besteht. Die Sensibilisierungen sind insbesondere gegen Trägerstoffe und Hilfsstoffe sowie Wirkstoffe von Wundbehandlungsmitteln gerichtet. *Ulcer cruris-venosum*-Patienten sind zu einem hohen Prozentsatz (bis 80%) gegen Bestandteile der zuvor lokal verwendeten Substanzen sensibilisiert. Das kann auch auf Glukokortikoide zutreffen. Die Behandlung besteht in dem Erkennen der auslösenden Allergene durch Epikutantestungen (Typ-IV-Reaktion) der Bestandteile und Vermeidung des auslö-

senden Agens sowie dem befristeten Anwenden lokaler, in schweren Fällen auch systemischer Glukokortikoide. Die verwendeten externen Therapeutika inklusive der Wundaufgaben sollten so inert wie möglich sein [117, 119]. (Evidenzgrad S2)

### Hypodermatitis

**B** Die Hypodermatitis stellt eine akute, primär aseptische Entzündung des subkutanen Fettgewebes bei CVI mit dekompensiertem Ödem dar [50, 298, 299, 376, 398, 440]. Meist sind Frauen mittleren Alters mit Lipödem und erhöhtem Body-mass-Index von dieser Unterhautentzündung betroffen [50, 85, 196, 315, 398, 431]. Im akuten Stadium findet sich klinisch im distalen Drittel des Unterschenkels eine kleinflächige, überwärmte, druckschmerzhafte Hautentzündung mit Schwellung, Rötung und Induration der Subkutis [50, 184, 398, 296, 298, 440]. Subjektiv steht der Gewebesmerz im Vordergrund, der zur Schonung des Beines führt [184]. Allgemeinreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost oder Abgeschlagenheit fehlen (Pseudoerysipel) [50, 85, 184, 315, 376].

Eine akute Hypodermatitis kann ohne äußere Ursache, aber auch nach einem Minimaltrauma, durch eine akute tiefe Beinvenenthrombose, eine Varikophlebitis, ein Erysipel oder eine Borreliose ausgelöst werden [85, 184, 298, 299, 358, 431]. Unbehandelt bildet sich die Entzündung nach Wochen und Monaten zurück [440]. Als Folge der Entzündung bleiben eine Hyperpigmentierung der Haut und eine Verhärtung der Unterhaut zurück [184, 260, 296, 298, 299, 440]. Setzt sich die Entzündung der Unterhaut ohne akute klinische Symptome chronisch fort, breitet sich die Fibrose auf die Oberhaut und auf die Faszie aus [296, 298, 299].

Anfänglich ist die Dermatoliposklerose auf der Faszie noch gut verschieblich, später mit der Faszie verbacken und umgreift allmählich die gesamte Zirkumferenz des Unterschenkels [85, 184, 219, 298, 299, 358, 398, 431, 440]. Im mittleren bis späten Stadium gilt diese Erkrank-



kung als Vorläufer eines Ulcus cruris venosum [52, 184, 196, 376, 428]. Auch im Stadium der Plaque-förmigen Dermatoliposklerose kann es zu erneuten Entzündungsschüben kommen [85, 315].

In der indurierten Randzone eines floriden Ulcus cruris venosum wird nicht selten eine hoch entzündliche Hypodermatitis beobachtet [184, 376]. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist in vielen Einzelabläufen nicht genau fassbar [260]. Klinisch sind die makro- und mikrovaskuläre venöse Hypertension und die venös-lymphatische Dekompensation im Rahmen einer primären oder sekundären Varikose und das Lipödem bzw. die Adipositas vorgegeben und bereiten das Terrain am Unterschenkel vor, auf dem sich dann eine ischämische lobuläre Pannikulitis akut manifestiert. [50, 85, 111, 196, 296, 315, 376, 398, 428, 431, 440]. Diese akute Entzündung des Unterhautfettgewebes geht im weiteren Verlauf in eine Fibrose/Sklerose des Gewebes über [260, 431]. Dieser chronische Entzündungsvorgang kann nach dem Prinzip von »injury and repair« verstanden werden [184, 260, 445].

## Therapie der Hypodermatitis

**B Akute Hypodermatitis:** Für alle Therapie-vorschläge der Literatur zur akuten Hypodermatitis sind keine doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierte Studien vorhanden. Als Erkrankung der chronischen Veneninsuffizienz wird die medizinische Kompressionsbehandlung und bei zu großer Schmerzhaftigkeit die Entlastung durch Hochlagerung des Beines durchgeführt. Wenn möglich, sind chirurgische Maßnahmen an den epifaszialen und transfaszialen Varizen anzustreben [28, 50, 52, 440, 184, 196, 281, 315].  
Antiinflammatorisch werden intern Glukokortikoide (50-80 mg Prednisonäquivalent), auch intraläsional, und NSAR, örtlich externe Glukokortikoide und feucht-kalte Umschläge angewandt [184, 315, 440]. Eine therapeutische Heparinisierung oder eine normovolämische Hämodilutionsbehandlung zeigt nur in Einzelfällen eine Schmerzlinderung

oder den Rückgang der Entzündungszeichen [315]. Bei Ruhigstellung ist eine prophylaktische Heparinisierung nötig. Im Fall einer bakteriellen Mitbeteiligung ist eine breite Antibiose notwendig [184, 219, 315, 440].

**Intermediäre und chronische Hypodermatitis/Dermatoliposklerose:** In einer RC-Studie wurde der Nachweis geführt, dass elastische Kompressionsstrümpfe der Kompressionsklasse 3 (Knöchelandruck 35-45 mmHg) ohne weitere interne Zusatzbehandlung die Rückbildung der Dermatoliposklerose fördern und die Rate des Wiederauftretens eines Ulcus cruris venosum senken können [434]. Eine fibrinolytische Behandlung mit Stanazolol, einem anabolen Steroid, zusätzlich zu einer Kompressionsbehandlung (KKL 1 und 2) ist durch randomisierte Studien mit Blick auf die Rückbildung der Fläche der Dermatoliposklerose oder die Abheilungsrate bei Ulcera cruris positiv belegt [52, 219, 281]. Die erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen haben eine weite Verbreitung dieser Zusatzbehandlung verhindert [281]. Eine ähnliche Wirkung wie Stanazolol wird Defibrotide, auch als Zusatzbehandlung zu Kompressionsstrümpfen, in einem RCT nachgesagt [28].

Versagt die Kompressionsbehandlung, empfehlen van der Stricht und Staelens eine Hypodermitektomie mit Perforantdissektion [431]. Diese Empfehlung ist nicht durch RC-Studien abgesichert. (Evidenzgrad T3)

## Atrophie blanche / Capillaritis alba

**B** Die Capillaritis alba bzw. Atrophie blanche spielt sich im Unterschied zur Hypodermatitis nicht primär im subkutanen Fettgewebe, sondern im Korium ab [70, 223, 417, 449]. Sie geht immer mit der Gefahr einer Ulzeration einher, die das gesamte Areal der Atrophie blanche betreffen kann, wenn der Entzündungsprozess nicht rechtzeitig gestoppt werden kann [257, 267, 417, 449]. Die Capillaritis-alba-Ulzerationen sind regelmäßig von einer ausgeprägten Schmerzhaftigkeit begleitet [70, 168, 223, 257,

370, 417, 430, 449]. Histologische Untersuchungen lassen auf vaskulitisch-nekrotisierende Prozesse schließen [70, 223, 257, 267, 287, 370, 417, 449]. Serologisch wurde eine Hyperkoaguabilität beschrieben [35, 267].

Die therapeutischen Prinzipien der Hypodermatitis gelten ebenso für die Capillaritis alba, der lokale (bei begrenztem Ausmaß) oder systemische Einsatz von Glukokortikoiden ist als Therapie der vaskulitischen Prozesse empfehlenswert [257, 430, 449]. Bei systemischem Einsatz von Glukokortikoiden ist an das dadurch bedingte (weiter) gesteigerte Thromboserisiko zu denken.

In einer Studie an 27 Patienten konnte der Einsatz von Low-dose-Azetilsalicylsäure in Kombination mit Dipyridamol in 50% die Entzündung stoppen, der zusätzliche systemische Einsatz von Heparin (5000 IE s.c. einmal/Tag) half bei den auf diese Therapie nicht ansprechenden Patienten in 70% der Fälle [90, 468].

Auch die Kombination von Clopidogrel (75 mg/d) und Dalteparin (5000 Anti-Xa-U/d) über eine Therapiedauer von 2-4 Wochen führte bei 13 von 15 (86,6%) Patienten mit venöser Ulzeration, die histologisch vaskulitische Aspekte und zusätzlich serologisch eine Hyperkoaguabilität aufwiesen, zu einer kompletten Abheilung innerhalb von drei Monaten [35, 168, 287].

In therapierefraktären Fällen führte der Einsatz von Sulfasalazin (dreimal 1 g/d p.o.) zur Abheilung [140]. Unter dreimal 500 mg/d p.o. heilen bei 7/7 Patienten die Atrophie-blanche-Läsionen in 2 bis 8 Wochen komplett ab [36].

Weitere Fallberichte über die positive oder negative Wirksamkeit von Pentoxifyllin [257, 370, 430] oder Heparin [194] liegen vor. (Evidenzgrad T3)

## Physikalische Therapie

**A** Die Einschränkung der Funktionsfähigkeit der Muskel-Gelenk-Pumpen der unteren Extremitäten hat nachweislich einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung und den Schweregrad einer



CVI. Dies bezieht sich einerseits auf die muskuläre Kontraktilität und Muskelmasse, andererseits auf die Beweglichkeit im Sprunggelenk, die bis zur Einsteifung eingeschränkt sein kann. Die besondere Bedeutung der Beweglichkeit im Sprunggelenk wird durch die begriffliche Bestimmung des so genannten arthrogenen Stauungssyndroms deutlich. Eine andere Krankheitsentität die durch Ausfall der Sprunggelenk-Muskelpumpe bei andauerndem Herabhängen der Beine zu Veränderungen im Sinne einer CVI führt, ist das so genannte Dependency-Syndrom [11, 17, 65, 251, 321, 325, 374, 466, 467]. (Evidenzgrad K2/S3)

**A** Es ist daher von wesentlicher Bedeutung für die Abheilung venös bedingter Erkrankungen und insbesondere in diesem Zusammenhang für die *Ulcera cruris venosa*, ob eine Mobilitätseinschränkung verbessert, aufgehoben bzw. aber auch verhindert werden kann [207, 211, 374, 466, 467].

**C** Seitens der Therapie wird der **Erhalt bzw. das Wiedererlangen einer guten Mobilität** einerseits durch ein **intensives kontrolliertes Gehtraining** andererseits bei bereits eingetretener Mobilitätseinschränkung durch die **krankengymnastische, ggf. apparativ unterstützte Mobilisierung unter besonderer Beachtung der Sprunggelenksbeweglichkeit** angestrebt.

Wissenschaftliche Studien zur Effektivität dieser Maßnahmen in Bezug auf eine Ulcusabheilung sind rar und weisen gemessen an EbM-Maßstäben einen geringen Empfehlungsgrad auf. Es mag aber prinzipiell bezweifelt werden, dass RCTs an mobilitätseingeschränkten Patienten durchgeführt werden könnten, da diesen aus ethischen Gesichtspunkten eine Mobilisierungsbehandlung kaum vorenthalten werden kann [227, 229]. (Evidenzgrad T4)

**B** In Studien konnte gezeigt werden, dass unter regelmäßigem Bewegungstraining (zweimal/Woche für eine Stunde über 6 Monate) die  $tcpO_2$ -Ruhewerte anstiegen, der Laser-Doppler-Flow sank und

**B** eine gute Ulcusheilung als Zeichen der verbesserten kutanen Mikrozirkulation in der behandelten Patientengruppe zu verzeichnen war [225, 227]. Zudem können die Ejektionsfraktion gehoben und die Residualfraktion signifikant gebessert werden [211, 466]. (Evidenzgrad T2a/3)

**B** Unter die physikalische Therapie fällt auch die **manuelle Lymphdrainage (MLD)** im Rahmen der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (KPE) (vgl. Leitlinien der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen. Diagnostik und Therapie der Gliedmaßenlymphödeme. unter <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/lymph001.htm>). Eine Förderung der Wundheilung durch eine KPE wurde nachgewiesen [187, 222]. In dem untersuchten Kollektiv von Hutschenreuter et al. [187] heilten 93% der venösen Ulcera nach im Mittel 37,5 Behandlungen ab; die Rezidivquote lag bei 20%. (Evidenzgrad T3)

**A** Die **Apparativ intermittierende Kompression (AIK)** ist ebenfalls eine physikalische Therapie (vgl. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie zur Apparativen Intermittierenden Kompression unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/phleaiik.htm>). Die Anwendung der AIK als Zusatztherapie zur Kompressionstherapie hat in mehreren Vergleichstudien zur alleinigen Kompressionstherapie zu einer deutliche schnelleren Abheilung der *Ulcera cruris venosa* geführt. Das konnte sowohl für eine zweimal wöchentliche Anwendung im Rahmen eines Zinkleimverbandwechsels (Zinkleimverband als Basistherapie) als auch für die tägliche AIK als Heimtherapie nachgewiesen werden. Zudem konnte eine Schmerzreduktion, effektive Entödematisierung, Zunahme der Hautdurchblutung, Anstieg der Hautoxygenierung und eine Normalisierung der Vasomotorenreaktion unter AIK festgestellt werden. Die Verwendung von Mehrkammergeräten sollte der von Einkammergeräten vorgezogen werden [33, 152, 178]. (Evidenzgrad T1a)

## Systemische medikamentöse Therapie

**A** Als mögliche Ansatzpunkte einer adjuvanten systemischen Pharmakotherapie im Rahmen der vermuteten Pathophysiologie der venösen Ulzerationen können die unter dem Kapitel Pathophysiologie beschriebenen Aspekte gelten. Als adjuvante Pharmakotherapeutika wurden u. a. mit unterschiedlichem Erfolg in der Behandlung der CVI eingesetzt: Azetylsalizylsäure, Diuretika, Fibrinolytika (Defibrotide, Stanazolol, Sulodexide), Fibrinolyse-Verstärker, Pentoxifyllin, Prostaglandin E, Saponine (Centella asiatica Extrakte, Escin, Ruscus Extrakte), Benzaron, Kalzium-Dobesilat, Naftazone, Tribenoside, Gingko biloba sowie zahlreiche Substanzen, die zur großen Gruppe der Flavonoide gehören:

Gruppe der Benzo- $\gamma$ -pyrone (Synonym: Chromone): Anthocyanidine, Hydroxyl-4-dihydroflavonole; Anthocyanide, Glykoside der Anthocyanidine; Flavonole, 2-Phenyl-3-hydroxy-chromone; Isoflavonole, 3-Phenyl-2-hydroxy-chromone; Flavone, 2-Phenyl-chromone; Isoflavones, 3-Phenyl-Chromone; Flavane, 2-Phenyl-3-dihydro-Chromone, 2-Phenyl-Flavanone; Isoflavone, 3-Phenyl-2-dihydro-chromone; Flavanole, 2-Phenyl-3-hydro-3-hydroxy-chromone (Catechine); Isoflavanole, 2-Hydro-2-hydroxy-3-phenyl-chromone; Flavane, 2-Phenyl-dihydro-benzo- $\gamma$ -pyrane; Isoflavane, 3-Phenyl-dihydro- $\gamma$ -benzopyrane; Aurone, Benzofurone und Cumarine, Benzo- $\gamma$ -pyron-Derivate. Separate Gene kontrollieren die Produktion von 4'-hydroxylierten Aglykonen (z. B. Pelargonidin, Apigenin, Kaempferol) und von 3',4'-dihydroxylierten Aglykonen (z. B. Cyanidin, Luteolin, Quercetin) [118, 166]. Es muss betonte werden, dass diese systemischen adjuvanten Therapien kein Ersatz für eine Kompressionstherapie oder eine optimierte Lokalthherapie sein können. Die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die damit verbundenen Kontraindikationen schränken den Einsatz der Medikamente ein [289, 290, 353]. (Evidenzgrad T1a)



Für folgende Arzneimittel wurden bislang in klinischen Studien abheilungsfördernde Effekte im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung gefunden:

- A** ● ASS einmal 300 mg/d [118],
  - Pentoxifyllin dreimal 400 mg/d [205].
- Aus der Gruppe der Flavonoide [166]:
- Diosmin-/Hesperidin-Kombination [128, 139],
  - Cumarin-/Troloxerutin-Kombination [395] – kritisch ist hier die Verwendung von lokalen Antiseptika / Antibiotika in der Vergleichsgruppe und die lokale plus systemische Anwendung des Medikaments in der Verum-Gruppe,
  - Sulodexide: initial 600 E i.m. einmalig bzw. 60 mg i.m. einmal/d in den ersten 20 Tagen, dann zweimal 500 mg/d p.o. bis zur Ulkusheilung [68, 237],
  - Defibrotide zweimal 400 mg/d [28].

**A** Bei Patienten mit einer Ulkusgröße >100 cm<sup>2</sup> wurden in vergangenen Studien Hinweise auf Mangelernährung gefunden. Erniedrigte Konzentrationen an Zink, Eisen, Folat, Albumin, Vitamin C und Selen fielen auf [5, 20, 458]. Bei diesen Patienten empfiehlt sich die Substitution der mangelnden Spurenelemente bzw. Vitamine. Für folgende Substanzen liegen Berichte über eine Verbesserung der Wundheilung vor:

- Zinksulfat bei Patienten mit niedriger Serum-Zinkkonzentration [455, 456] (Evidenzgrad T1b),
- Vitamin C in einer Dosis von 60 mg/d bei defizienten Patienten [241] (Evidenzgrad T1a).

## Schmerztherapie

**A** Nach der Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) sind Schmerzen ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Auch venöse Beinulzera gehen oft mit starken, z. T. erheblichen, Schmerzen einher.

Der signifikante Anteil von 2/3 der Patienten [Leicester Evidence based Guidelines 1997] mit venöser Ulzeration leidet an ausgeprägten Schmerzen [355, 390]. Sie weisen dadurch eine ausgeprägte Minderung ihrer Lebensqualität auf [230]. Schmerz liegt bei den subjektiv empfundenen Leiden dabei an erster Stelle [160]. Folgen dieser Schmerzen sind Einschränkungen der Mobilität wie Mobilität, Einschlaf- und Durchschlafstörungen [441]. Es treten ausgeprägte Einschränkungen des Sozial- und Berufslebens auf. So müssen die Hälfte der Patienten ihre Berufstätigkeit krankheitsbedingt niederlegen und noch mehr sind in der Ausübung ihrer Freizeitaktivitäten behindert [57]. Die Schmerzhaftigkeit venöser Ulzera ist besonders hoch bei arterieller Mischkomponente, Hypodermatitis / Capillaritis alba oder Erysipel-artiger bzw. phlegmonöser Komponente [390]. Diese Schmerzengravierenden Faktoren müssen außerhalb der kausalen Therapie des venösen Ulkus gesondert abgeklärt und behandelt werden (vgl. Kapitel Behandlung von Komplikationen).

In solchen Fällen ist unbedingt eine dem Schmerz angepasste Schmerztherapie mit dem Therapieziel einer zufriedenstellenden Schmerzreduktion zu empfehlen. Das bedeutet, dass die Qualität oder Charakter sowie die Ätiologie des Schmerzes vor der Einleitung einer entsprechenden systemischen Therapie bekannt sein müssen [210]. Meistens handelt es sich beim Ulcus cruris um **nozi-zeptive Schmerzen**, einem rezeptor-vermittelten Schmerzreiz mit Weiterleitung. In diesen Fällen sollten in erster Linie nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) eingesetzt werden (Stufe I nach Empfehlungen der WHO). Wird darunter keine zufriedenstellende Schmerzreduktion erreicht, können zusätzlich niederpotente Opioide gegeben werden (Stufe II nach WHO-Empfehlung). Nur bei weiter bestehender Schmerzen kann nach strenger Indikationsstellung ein hochpotentes Opioid zum Einsatz kommen (Stufe III nach WHO-Empfehlung). Vor der Verordnung einer Stufe-III-Schmerztherapie ist

die spezielle Evaluation der Schmerztherapie anzuraten.

In manchen Fällen bestehen bei venösen Ulzerationen (vor allem bei der exulzerierten Capillaritis alba) neben nozizeptiven auch **neuropathische Schmerzen**. Hier sollte auch nach einem Stufenplan vorgegangen werden, wobei die NSAR mit trizyklischen Antidepressiva und/oder mit Antiepileptika kombiniert werden (Stufe I nach Empfehlungen der WHO). Bei ausbleibendem Therapieerfolg können auch hier zusätzlich niedrig potente Opioide gegeben werden. Wird auch darunter kein zufriedenstellender Therapieerfolg erreicht, können auch hochpotente Opioide verwendet werden (allerdings nur nach strenger Überprüfung der Indikation) [62].

**A** 50% aller Patienten mit starken Schmerzen durch venöse Ulzerationen nehmen milde oder gar keine Analgetika ein. Eine die kausale Therapie begleitende, dem Typ und der Stärke des Patienten angepasste Schmerztherapie ist aber indiziert, um die schmerzbedingte Mobilitätseinschränkung, Schlafstörungen und andere schmerzbedingte Lebensqualitätsminderung zu verbessern [258, 355].

**A** Bezüglich einer stadiengerechten Schmerztherapie (WHO-Schema) liegen speziell für die Schmerzen bei venösen Ulzera keine evidenzbasierten Daten vor. Es gibt aber Empfehlungen für das Vorgehen analog dem Stufenschema zur Schmerztherapie bei **Zosterneuralgie** [78, 319, 400]. (Evidenzgrad T1)

**A** Die komplexe, kausale Therapie der venösen Erkrankung mit dem Ziel der Abheilung der Ulzeration ist sicherlich die effektivste Schmerztherapie. Das lässt sich einerseits daran erkennen, dass bereits die Drucksenkung im venösen System durch Hochlagerung der betroffenen Extremität in vielen Fällen zur Schmerzlinderung führt und dass eine Kompressionstherapie schmerzreduzierend wirkt, andererseits daran, dass die Abheilung des Ulkus mit einer deutli-



chen Schmerzreduktion oder sogar Schmerzbefreiung einhergeht [172, 355]. Nach Abheilung der Ulzeration steigt bei den Patienten zudem wieder der Lebensmut und die Lebensqualität [109, 172], was wesentlich durch eine Verringerung der Schmerzen bedingt ist (vgl. Interdisziplinäre kurzgefaßte Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie [Informationszentrum für Standards in der Onkologie – ISTO zur medikamentösen Schmerztherapie unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/onko-039.htm> sowie die Leitlinien der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen unter <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/divs-001.htm>)

**A** Bezüglich der Schmerzreduktion im Rahmen der Lokalbehandlung sei auf die erwähnten diesbezüglichen Empfehlungen verwiesen; eine adäquate Lokaltherapie wird zugleich schmerzlindernd sein. In diesem Zusammenhang soll noch einmal auf die Schmerzreduktion durch die Anwendung hydrokolloidaler Wundverbände und Schaumstoffe verwiesen werden. Zu Schmerzreduktion beim Debridement wird Prilocarpin-Salbe empfohlen [47, 48]. (Evidenzgrad T1)

## Wiederholungsbegutachtungen (Reassessment) und Nachfolgebehandlung

**A** Die aktive medizinische Betreuung von Patienten mit Ulcus cruris venosum mag sich über viele Monate oder sogar Jahre erstrecken. Die für die Behandlung zuständigen Personen werden bzw. können im Verlauf variieren. Es ist sinnvoll, sich in regelmäßigen Abständen von etwa drei Monaten Gewissheit über den

tatsächlichen Heilungserfolg und aber auch über die zugrunde liegenden Erkrankung(en) zu verschaffen (Reassessment). Bei den Wiederholungsbegutachtungen sollen folgende Punkte geklärt werden:

Befindet sich das Ulkus bzw. die Ulzera tatsächlich in Abheilung?

Falls nicht, sollen folgende Fragen gestellt werden:

- Ist die Ätiologie des Ulkus geklärt?
- Gibt es neue Co-Morbiditäten?
- Sollte eine histologische Klärung mittels Biopsie durchgeführt werden?
- Ist die Therapie dem aktuellen Zustand des Ulkus angepasst?
- Wie steht es um die Compliance des Patienten?

Sollte nach Abheilung des Ulkus/der Ulzera ein Ulkus-Rezidiv auftreten, ist eine komplette Neuevaluierung des Patienten empfehlenswert, auch wenn er dem Arzt bekannt ist [390].

Infolge der ausgesprochen hohen Rezidivquote venöser Ulzerationen (60-75%) ist in Abhängigkeit von der Sanierung des zugrundeliegenden Krankheitsbildes eine konsequente Weiterbetreuung des Patienten auch nach der Abheilung der Ulzeration(en) wünschenswert. Diese soll insbesondere den Patienten dahingehend motivieren, langes Stehen und Sitzen zu vermeiden, d. h., insbesondere Wert auf eine konsequente und kontinuierliche Mobilität (Sprunggelenkbeweglichkeit!) zu legen und auf eine angemessene Hautpflege zu achten, wobei die Reinigungs- und Pflegesubstanzen frei von (häufig) sensibilisierenden Stoffen (siehe Anhang) sein sollen. Besonderer Wert muss auf eine konsequente Kompressionstherapie gelegt werden, wobei nachweislich der Schutz vor einem Rezidiv mit der Stärke des Kompressionsgrades und der Regelmäßigkeit der Anwendung steigt. Da der zeitliche und physische Aufwand mit steigender Kompressionsklasse zunimmt und ebenso das Anlegen von Kompressionsverbänden zeitaufwändiger wird und mehr Geschick und Trai-

ning für den Betroffenen fordert als das Anziehen von Kompressionsstrümpfen, ist hier eine intensive Schulung der Patienten und wiederholte Motivierung in regelmäßigen Abständen empfehlenswert, um die Compliance zu sichern, zu verbessern und zu erhalten.

Hilfsmittel, die das Anziehen der Kompressionstrümpfe erleichtern, und somit die Motivation zur konsequenten und festen Kompressionstherapie fördern, sind außerordentlich empfehlenswert. Sollten trotz oder wegen mangelhafter Kompressionstherapie eine Dekompensation der CVI (zunehmendes Ödem) auftreten, so ist die Einleitung einer Entlastungstherapie (MLD oder AIK in Kombination mit einer Kompressionstherapie) indiziert. Der Patient soll instruiert werden, sich bei geringsten Zeichen einer erneuten Ulzeration auch und insbesondere außerhalb der vereinbarten Kontrolltermine bei seinem betreuenden Arzt vorzustellen [91, 300, 304, 317, 318, 325, 335, 434]. (Evidenzgrad T1a/S2a)

## Verantwortlichkeit

Verantwortlichkeit der Entwicklung der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum gemäß Checkliste »Methodische Qualität von Leitlinien« der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung [Deutsches Ärzteblatt 1998; 94, Heft 41: B2014-17]:

### 1.1

Verantwortlich für die Leitlinienentwicklung ist die Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP) bzw. die durch Vorstand und Beirat 2/2002 eingesetzte Expertenkommission:

Dr. med. Uwe Ehresmann, Klinik/Praxis Oberwald, An den Mühlenwiesen 13-17; 36355 Grebenhain;

Dr. med. Georg Gallenkemper, Gemeinschaftspraxis für Gefäßmedizin, Neue Linner Straße 86, 47799 Krefeld - Koordinator der Expertenkommission;



Dr. med. Hans Joachim Hermanns, Gemeinschaftspraxis für Gefäßmedizin, Neue Linner Straße 86, 47799 Krefeld;

Priv.-Doz. Dr. med. Yared Herouy, Praxis für Gefäßmedizin, Sophienstr. 7, 76530 Baden-Baden;

Prof. Dr. med. Michael Jünger, Ernst-Moritz-Arndt Universität – Hautklinik, Fleischmannstr. 42-44; 17487 Greifswald;

Dr. med. Birgit Kahle, Univ.-Hautklinik, Voßstraße 2; 69155 Heidelberg;

Prof. Dr. med. Eberhard Rabe, Universitäts-Hautklinik Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 52105 Bonn;

Prof. Dr. med. Karin Scharffetter-Kochanek, Universitäts-Hautklinik Ulm, Maienweg 12, 89070 Ulm – Delegierte der Arbeitsgemeinschaft Wundheilung der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DDG);

Dr. med. Christine Schwahn-Schreiber, Praxis für Gefäßchirurgie; Gartenstr. 2, 21680 Stade;

Priv.-Doz. Dr. med. Markus Stücker, Oberarzt der Hautklinik des Josefs-Hospitals Bochum, Ruhr-Universität; Gudrunstraße 56, 44791 Bochum – Delegierter der Arbeitsgemeinschaft Wundheilung der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DDG);

Prof. Dr. med. Wolfgang Vanscheidt, Paula-Modersohn-Platz 3/ Merzhauser Straße, 79100 Freiburg;

Dr. med. Franz Waldermann, Zähringer Str. 14, 79108 Freiburg;

Dr. med. Stefan Wilm, Abteilung für Allgemeinmedizin/Dept. of General Practice, Heinrich-Heine-Universität; Düsseldorf – Delegierter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

## 1.2 und 1.3

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte vollständig aus Mitteln der DGP. Eine Finanzierung durch Dritte oder andere Formen der Unterstützung durch Dritte fand nicht statt.

## 1.4

An der Erstellung der Leitlinie waren beteiligt: Die durch die DGP eingesetzte

**Tab. 2** Aufgabenverteilung in den Untergruppen der Expertenkommission

Thema der Leitlinie	Mitglied der Arbeitsgruppe
Definition	Rabe, Gallenkemper
Epidemiologie & Sozioökonomie	Rabe
Risikofaktoren	Rabe
Pathophysiologie	Herouy, Gallenkemper, Jünger
Diagnostik	Gallenkemper; Kahle, Rabe, Stücker
Differenzialdiagnosen	Stücker, Gallenkemper, Kahle, Rabe
Kompressionstherapie	Herouy, Jünger
operative Therapie	Ehresmann (Faszien-resezierende Verfahren), Hermanns (Shave-Therapie), Schwahn-Schreiber (endosk. Perforans)
Sklerotherapie	Kahle, Rabe
Lokaltherapie	Gallenkemper, Herouy, Kahle, Stücker
Allergie	Gallenkemper, Herouy
Capillaritis alba, Hypodermis	Waldermann, Gallenkemper
physikalische Therapie	Gallenkemper, Ehresmann, Hermanns, Schwahn-Schreiber
systemische medikamentöse Pharmakotherapie	Gallenkemper, Vanscheidt
Schmerztherapie	Kahle, Jünger
Wiederholungsbegutachtungen und Nachfolgebehandlung	Gallenkemper, Ehresmann, Hermanns, Schwahn-Schreiber

Expertenkommission, der Vorstand und Beirat der DGP sowie ein erweitertes Expertengremium (im Rahmen der Leitlinienkonferenz zur Verabschiedung der Leitlinie). Des Weiteren war die Arbeitsgemeinschaft Wundheilung (AWG) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durch ihre Delegierten Frau Prof. Dr. med. Scharffetter-Kochanek und Herrn Priv.-Doz. Dr. Stücker sowie die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) durch ihren Delegierten Herrn Dr. Wilm in die Erstellung der Leitlinien mit eingebunden. Die Aufgabenverteilung in den Untergruppen der Expertenkommission ist in Tabelle 2 gelistet.

## 1.5

Es ist geplant, bei der nächsten Aktualisierung die ständige Kommission Leitlinien der AWMF, weitere Fachgesellschaften und Patientenorganisationen, die sich mit dem Thema beschäftigen, in die Weiterentwicklung der Leitlinien einzubinden.

## 1.6 und 1.7

Belege für die in den Leitlinien geäußerten Empfehlungen wurden durch systematische Suche in internationalen medizinischen Datenbanken (Medline, Cochrane Databases, DIMDI), in den den Experten zur Verfügung stehenden Universitäts- und Krankenhausbibliotheken sowie den persönlichen Bibliotheken der Experten seit 2/2002 kontinuierlich gesammelt.

## 1.8

Die Bewertung der Belege (Artikel) richtete sich nach den Empfehlungen der AWMF, ÄZQ: Das Leitlinien-Manual. Version 20.09.2000 und dem Autorenmanual »Levels of Evidence« der DEGAM.

## 1.9

Die Methoden zur Auswahl der Empfehlungen richteten sich ebenfalls nach den Empfehlungen der AWMF, ÄZQ: Das Leitlinien-Manual. Version 20.09.2000 und dem



Autorenmanual »Levels of Evidence« der DEGAM.

## 1.10

Die Konsensfindung im Rahmen der Erstellung der Leitlinien fand nach folgendem Schema statt:

1.10.1 Systematische Suche nach Belegen nach dem Entschluss des Vorstandes und Beirates der DGP zur Neufassung und Bearbeitung nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin – S2/3-Standard und Berufung der Kommissionsmitglieder Februar 2002

1.10.2 Erstellung der Texte der Unterthemen in den entsprechenden Arbeitsgruppen (s.o.) ab Februar 2003

1.10.3 Diskussion und konsensuelle Abstimmung der Unterthemen mit den Mitgliedern der anderen Untergruppen der Expertenkommission seit Dezember 2003

1.10.4 Abstimmung der Texte mit den assoziierten Gesellschaften (AWH der DDG; DEGAM) durch deren Delegierte ab Januar 2004

1.10.5 Diskussion und konsensuelle Verabschiedung der Leitlinie im Vorstand und Beirat der DGP auf einer Leitlinien-Konferenz (Frankfurt, 5. Mai 2004)

## 1.11

Vorstellungen von anderen Gruppen, die sich mit dem Thema befassen und die nicht an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren, wurden nicht an die Expertenkommission herangetragen.

## 1.12

Die Verknüpfungen der wichtigsten Empfehlungen mit der zugrundegelegten Evidenz erfolgt einerseits in der Angabe des

Beleges (Literaturquellen), andererseits durch die Angabe der Bewertung nach Evidenzgrad und Empfehlungsgrad zu der entsprechenden Literaturquelle in der Literaturliste.

## 1.13

Die an der Erstellung der Leitlinien beteiligten Personen waren in ihrer Meinungsfindung unabhängig. Die Meinungsfindung fand letztendlich in drei aufeinanderfolgenden Schritten statt, in denen jeweils erneut unabhängige Dritte gehört und in den Entscheidungsprozess mit eingebunden wurden.

## 1.14

Alle eingebrachten Kommentare wurden in den jeweiligen Gremien zur Diskussion gestellt und der daraus entstehende Text konsensuell festgelegt.

## 1.15 und 1.16

Die jetzt erneuerten Leitlinien unterlagen durch die vorbestehende Leitlinien der DGP zum selben Thema (erste Leitlinie erarbeitet seit Frühjahr 1995; verabschiedet 14. September 1996; Überarbeitungen: Februar 1998 und Dezember 1999) einer achtjährigen Vortestung/Pilotphase. Die während dieser Zeit gesammelten Erfahrungen gingen in die inhaltliche und strukturelle Neugestaltung der Leitlinien ein.

## 1.17

Insgesamt sieben zum Thema bestehende internationale Leitlinien auf EbM-Basis wurden bei der Erstellung dieser Leitlinie mit berücksichtigt.

## 1.18

Nächste Aktualisierung ist geplant für 2006.

## 1.19

Verantwortlichkeit für die weitere Entwicklung der Leitlinien: Vorstand und Beirat der DGP sowie die durch sie eingesetzte Expertenkommission.

## 1.20

Die Diskussion um mögliche systematische Fehler und/oder Konflikte war Gegenstand der Erstellung der Texte in der Expertenkommission.

## 1.21

Eine zusammenfassende Darstellung über den Inhalt, die Empfehlungen ist für die nächste Aktualisierung geplant. Die Methodik der Erstellung wurde hier dokumentiert.

## Literatur

- AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009.  
Gallenkemper G, Bulling BJ, Kahle B et al. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. *Phlebologie* 1996; 25: 254-8.  
Deutsche Gesellschaft für Phlebologie, Rabe E (Hrsg). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Venenerkrankungen. Stuttgart: Schattauer 1999.  
Auf die weitere Auflistung der in dieser Leitlinie berücksichtigten relevanten Literatur wird an dieser Stelle wegen der Fülle vorliegender Publikationen verzichtet. Der vollständige Literaturnachweis findet sich unter [www.dgphlebologie.de](http://www.dgphlebologie.de) (deutsche Version).



### Prinzipielle Bemerkungen zu ökonomischen Erwägungen und zur Wertigkeit der evidenzbasierten Medizin in der Beurteilung von medizinischen Prozessen

Auf **gesundheitsökonomische Aspekte** der hier empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Verfahren wird bewusst verzichtet. Erfahrungen aus den USA, aber auch aus Großbritannien weisen darauf hin, dass marktwirtschaftliche Instrumente im Gesundheitswesen nicht zwangsläufig Effizienzgewinne mit sich bringen, sondern unter bestimmten Bedingungen zu steigenden Kostenfaktoren und somit zu Effizienzverlusten führen können. Die Bewertung der Kosteneffektivität (incremental cost-effectiveness ratio ICER) aufgrund von Kosten/Nutzen-Analysen (health-technology-assessments HTAs) neuer und alter Verfahren ist Frage des Standpunktes, aus der die Effektivität berechnet wird. So ist es nicht verwunderlich, dass der aktuelle De-facto-Standard für die Messung der Effektivität bei HTAs, das so genannte qualitätsadjustierte Lebensjahr

(QALY) eine stark schwankende Größe ist, die von der gewählten Messmethode und von der Perspektive abhängt, aus der das Problem betrachtet wird.

Betrachtet man Gesundheit aus einer philosophisch-ethischen Perspektive als ein konditionales Gut, dessen hinreichendes Vorhandensein die Realisierung individueller Lebensentwürfe überhaupt erst ermöglicht, so wirft dies anders geartete gerechtigkeitsethische Fragen auf, als der Bezugsrahmen des medizinischen Handlungsutilitarismus zulässt, dessen Hintergrund die Berechnung der Kosteneffektivität ist. Die Logik der Kosteneffektivität ist nicht in der Lage, Entscheidungen im Gesundheitswesen zu präjustizieren. Angesichts ihrer besonderen Irrtumsanfälligkeit zum Zeitpunkt der Einführung neuer Technologien sollten deren Bewertung erst dann erfolgen, wenn praktische Erfahrungen an größeren Kollektiven gewonnen wurden [373]. Die Problematik der Analyse medizinischer therapeutischer Verfahren auf der Basis der so genannten **evidenzbasierten Medizin** (EbM) ist

den Autoren dieser Leitlinie bewusst. Das Humesche Postulat als Grundlage der EbM, dass Kausalerkennen nur durch häufig wiederholte Beobachtungen möglich sei, nie aber am Einzelfall, ist laut Dunker sogar im Grundsatz falsch. Im Alltag folgt das Erkennen von Zusammenhängen meist dem Erkennen am Einzelfall (singuläres Kausalerkennen), auch Naturgesetze werden im Allgemeinen so gefunden. So bedeutet das Fehlen von Erkenntnissen im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien keinesfalls, dass das Verfahren unwirksam ist, was durch die Bewertung nach EbM-Kriterien suggeriert werden könnte.

Der größte Teil der hier angewendeten EbM funktioniert allerdings ohne die angesprochene Randomisierung (Ätiologie, Epidemiologie, Symptomatik, Diagnostik), sodass die Problematik tatsächlich nur die Ermittlung und Bewertung der Evidenz therapeutischer Verfahren betrifft [216].

## ANHANG

### Stadieneinteilung der chronischen venösen Insuffizienz (CVI)

Widmer-Klassifikation (Quellen: Widmer LK et al. (Hrsg). Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen, Prospektiv-epidemiologische Untersuchung Baseler Studie I-III 1959 bis 1978. Bern: Hans Huber 1978. Widmer LK. Venenkrankheiten. Häufigkeit und sozialmedizinische Bedeutung. Bern: Hans Huber 1978.):

CVI I. Grades: Corona phlebectatica paraplantaris

CVI II. Grades: Pigmentverschiebungen (Dermite ocre), Ekzem (stasis dermatitis)

CVI III. Grades: Unterschenkelgeschwür oder Ulkusnarbe

Widmer-Klassifikation modifiziert nach Marshall (Quellen: Marshall M. Praktische Phlebologie. Berlin, Heidelberg: Springer 1987. Marshall M, Wüstenberg P. Klinik und Therapie der chronischen venösen Insuffizienz. Karlsruhe: G. Braun 1994.):

CVI I. Grades:

a) Corona phlebectatica paraplantaris, Stauungsekzeme

b) wie a) mit klinisch nachweisbarem Ödem

CVI II. Grades: Dermatoliposklerose mit/ohne Atrophie blanche + Ödem (unterschiedlicher Ausprägung)

CVI III. Grades:

a) abgeheiltes Ulcus cruris (Ulkusnarbe)

b) florides Ulcus cruris

alternativ:

CVI III. Grades: abgeheiltes Ulcus cruris (Ulkusnarbe)

CVI IV. Grades: florides Ulcus cruris

CEAP-Klassifikation für chronische Venenerkrankungen der Society for Vascular Surgery and International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter (Porter et al. J Vasc Surg 1995, 21: 635-45): Tabelle 1.

### Nomenclature of the veins of the lower limbs

International interdisciplinary consensus statement (Cagiatti A, Bergan JJ, Glociczki P et al. International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical terminology. Special Communication. J Vasc Surg 2002; 36: 416-22): Tabelle 2.



## Allergene

Kontaktallergene: Tabelle 3; Sensibilisierung gegenüber Allergengruppen und Einzelallergenen: Tabelle 4 (Gallenkemper G, Schultz-Ehrenburg U. Kontaktallergisierung bei chronischer venöser Insuffizienz. Phlebologie 1999; 28: 27-39. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contactsensitisation in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. Contact Dermatitis 1998; 38: 274-8.).

**Tab. 1** CEAP-Klassifikation

<b>C</b>	klinische Zeichen	Clinical signs	Asymptomatisch, Symptomatisch, Grad 0-6
<b>E</b>	ätiologische Klassifikation	Etiologic	Congenital, Primär, Sekundär
<b>A</b>	anatomische Verteilung	Anatomic	Superficial, Deep, Perforans
<b>P</b>	Pathophysiologie	Pathophysiologic	Reflux, Obstruktion
<b>C</b>	Clinic signs: Beine mit chronischer Venenerkrankung werden klassifiziert in klinischen Klassen 0-6 in Abhängigkeit von objektiven klinischen Zeichen, darüber hinaus wird nach asymptomatisch und symptomatisch unterschieden.		
<b>C<sub>0</sub></b>	keine sichtbaren oder palpablen Zeichen einer Venenerkrankung		
<b>C<sub>1</sub></b>	Besenreiser, retikuläre Varizen, Corona phlebectatica		
<b>C<sub>2</sub></b>	Varizen		
<b>C<sub>3</sub></b>	Ödeme ohne Hautveränderung		
<b>C<sub>4</sub></b>	Hautveränderungen (Pigmentationen, Stauungsekzeme, Dermoliposklerose, Hypodermatitis)		
<b>C<sub>5</sub></b>	Hautveränderungen und Ulkusnarben		
<b>C<sub>6</sub></b>	florides Ulcus cruris		
<b>C<sub>0A</sub></b>	Beispiel: Stadium 0, asymptomatisch		
<b>C<sub>0S</sub></b>	Beispiel: Stadium 0, symptomatisch		
<b>E</b>	Venenerkrankungen können kongenital, primär oder sekundär bedingt sein.		
<b>E<sub>C</sub></b>	Congenital (kongenital)		
<b>E<sub>P</sub></b>	Primär		
<b>E<sub>S</sub></b>	Sekundär		
<b>A</b>	Die Anatomische Lokalisation wird nach oberflächlich, tief und perforans beschrieben. Im Falle, dass ein kombinierter Befall vorliegt, können die Lokalisationen in allen Möglichkeiten kombiniert werden (z. B. A <sub>SDP</sub> ).		
<b>A<sub>S</sub></b>	Superficial (oberflächliche Venen)		
<b>A<sub>S1</sub></b>	Besenreiser/Retikuläre Venen		
<b>A<sub>S2</sub></b>	VSM-Oberschenkel		
<b>A<sub>S3</sub></b>	VSM-Unterschenkel		
<b>A<sub>S4</sub></b>	VSP		
<b>A<sub>S5</sub></b>	Seitenäste		
<b>A<sub>D</sub></b>	Deep (tiefe Venen)		
<b>A<sub>D6</sub></b>	Vena cava inferior		
<b>A<sub>D7</sub></b>	Vena iliaca communis		
<b>A<sub>D8</sub></b>	Vena iliaca interna		
<b>A<sub>D9</sub></b>	Vena iliaca externa		
<b>A<sub>D10</sub></b>	Beckenvenen		
<b>A<sub>D11</sub></b>	Vena femoralis communis		
<b>A<sub>D12</sub></b>	Vena femoralis profunda		
<b>A<sub>D13</sub></b>	Vena femoralis superficialis		
<b>A<sub>D14</sub></b>	Vena poplitea		
<b>A<sub>D15</sub></b>	Venae tibiales		
<b>A<sub>D16</sub></b>	Muskelvenen		
<b>A<sub>P</sub></b>	Perforans-Venen		
<b>A<sub>P17</sub></b>	Perforans-Venen Oberschenkel		
<b>A<sub>P18</sub></b>	Perforans-Venen Unterschenkel		
<b>P</b>	Pathophysiologische Klassifikation; Ursache der Beschwerden sind:		
<b>P<sub>R</sub></b>	Reflux		
<b>P<sub>O</sub></b>	Obstruktion		
<b>P<sub>RO</sub></b>	Reflux und Obstruktion		

Tab. 2 Nomenclature of the veins of the lower limbs

Superficial veins	
Terminologia anatomica (1998)	proposed terminology
Greater or long saphenous vein	Great saphenous vein superficial inguinal veins
External pudendal vein	External pudendal vein
Superficial circumflex vein	Superficial circumflex iliac vein
Superficial epigastric vein	Superficial epigastric vein
Superficial dorsal vein of clitoris and penis	Superficial dorsal vein of clitoris and penis
Anterior labial veins	Anterior labial veins
Anterior scrotal veins	Anterior scrotal veins
Accessory saphenous vein	Anterior accessory great saphenous vein Posterior accessory great saphenous vein Superficial accessory great saphenous vein
Smaller or short saphenous vein	Small saphenous vein Cranial extension of the small saphenous vein Superficial accessory small saphenous vein Anterior thigh circumflex vein Posterior thigh circumflex vein Intersaphenous veins Lateral venous system
Dorsal venous net of the foot	Dorsal venous network of the foot
Dorsal venous arch of the foot	Dorsal venous arch of the foot
Dorsal metatarsal veins	Superficial metatarsal veins (dorsal and plantar)
Plantar venous network	Plantar venous subcutaneous network
Plantar venous arch	
Plantar metatarsal veins	Superficial digital veins (dorsal and plantar)
Lateral marginal vein	Lateral marginal vein
Medial marginal vein	Medial marginal vein
Deep veins	
Terminologia anatomica (1998)	proposed terminology
Femoral vein	Common femoral vein Femoral vein
Profunda femoris vein or deep vein of the thigh	Profunda femoris vein or deep femoral vein
Medial circumflex femoral vein	Medial circumflex femoral vein
Lateral circumflex femoral vein	Lateral circumflex femoral vein
Perforating veins	Deep femoral communicating veins (accompanying veins of perforating arteries) Sciatic vein
Popliteal vein	Popliteal vein
Sural veins	Sural veins Gastrocnemius veins Medial gastrocnemius veins Lateral gastrocnemius veins Intergemellar veins
Genicular veins	Genicular venous plexus
Anterior tibial veins	Anterior tibial veins
Posterior tibial veins	Posterior tibial veins
Fibular or peroneal veins	Fibular or peroneal veins Medial plantar veins Lateral plantar veins Deep plantar venous arch Deep metatarsal veins (plantar and dorsal) Deep digital veins (plantar and dorsal) Pedal vein
Perforating veins (PV)	
Main groups	Subgroups
Foot perforators	Dorsal foot PV or intercapitular veins Medial foot PV Lateral foot PV Plantar foot PV
Ankle perforators	Medial ankle PV Anterior ankle PV

Tab. 2 Fortsetzung

Perforating veins (PV)	
Leg perforators	Medial leg PV Paratibial PV Posterior tibial PV Anterior leg PV Lateral leg PV Posterior leg PV Medial gastrocnemius PV Lateral gastrocnemial PV Intergemellar PV Para-achillean PV
Knee perforators	Medial knee PV Suprapatellar PV Lateral knee PV Infrapatellar PV Popliteal fossa PV
Thigh perforators	Medial thigh PV PV of the femoral canal Inguinal PV Anterior thigh PV Lateral thigh PV Posterior thigh PV Posteromedial PV Sciatic PV Posterolateral PV Pudendal PV
Gluteal perforators	Superior gluteal PV Midgluteal PV Lower gluteal PV

Tab. 3 Kontaktallergene in unterschiedlichen Kollektiven: Top ten

CVI-Patienten (gemittelte Werte aus 10 Untersuchungen)	dermatologische Patienten (Universitätsklinik Bonn 1988-91)
Wollwachsalkohole - 18,1%	Nickelsulfat - 16,3% (w 25% / m 6%)
Aminoglykosid-Antibiotika - 15,8%	Kaliumdichromat - 6,9% (w 5% / m 10%)
Perubalsam - 15,6%	Duftstoff-Mix - 6,5%
Cetylstearylalkohol - 13,4%	Kobaltchlorid - 6,1%
Paraben-Mix - 11,9%	Perubalsam - 4,9%
Duftstoff-Mix - 10,7%	p-Phenylendiamin - 4,4%
Nickelsulfat - 9,1% (w 21% / m 8%)	Kathon CG - 4,1%
Chloramphenicol - 8,7%	Kolophonium - 3,2%
Kaliumdichromat - 8,1% (w 13% / m 17%)	Thiuram-Mix - 2,5%
Kolophonium - 8,0%	Neomycinsulfat - 2,1%
Propylenglykol - 4,7%	Formaldehyd - 1,5%

Tab. 4a Sensibilisierung – Allergengruppen

Allergengruppe	Sensibilisierungsrate (%)
ätherische Öle / pflanzliche Harze	36,1
parasubstituierte Stoffe und Konservierungsmittel	36,1
Emulgatoren	30,6
topische Antibiotika	25
Antiseptika	11



**Tab. 4b** Kontaktallergene – Einzelsubstanzen

Allergen	Sensibilisierungshäufigkeit (% aller Patienten)	CVI II	CVI III	Frauen	Männer
Wollwachsalkohole	33,3	10	41,7	37,5	25
Perubalsam	22,2	40	16,7	21	25
Amerchol L 101	19,4	0	25	21	16,7
Neomycinsulfat	16,7	0	25	25	0
Nickelsulfat	16,7	20	16,7	21	8,3
Cetylstearylalkohol	13,9	10	16,7	20,9	0
Chloramphenicol	13,9	10	16,7	16,7	8,3
Kolophonium	13,9	20	12,5	12,5	16,7
Paraben-Mix	13,9	10	16,7	16,7	8,3
Kaliumdichromat	13,9	20	12,5	12,5	16,7
Phenylquecksilberazetat	11,1	30	4,2	8,3	16,7
Duftstoff-Mix	8,3	10	8,3	8,3	8,3
Quecksilber(II)amid-chlorid	8,3	20	4,2	8,3	8,3
N-Isopropyl-n-phenyl-p-phenylendiamin	8,3	0	12,5	12,5	0
Propylenglykol	8,3	10	8,3	12,5	0
Benzocain	5,6	0	8,3	8,3	0
Chlorazetamid	5,6	10	4,2	0	16,7
Kobaltchlorid	5,6	10	4,2	0	16,7
Formaldehyd	5,6	10	4,2	4,2	8,3
Framycetin	5,6	0	8,3	8,3	0
Mercapto-Mix	5,6	0	8,3	8,3	0
Paraphenylendiamin	5,6	0	8,3	8,3	0
Propolis	5,6	0	8,3	4,2	8,3
Thiomersal	5,6	10	4,2	8,3	0
Amalgam	2,8	10	0	0	8,3
Benzalkoniumchlorid	2,8	0	4,2	4,2	0
Chlorhexidin	2,8	10	0	4,2	0
Diaminodiphenyl-methan	2,8	0	4,2	4,2	0
Germall II	2,8	0	0	4,2	0
Germall 115	2,8	0	0	4,2	0
Iod	2,8	0	4,2	4,2	0
Katon CG	2,8	0	4,2	4,2	0
Fusidinsäure	2,8	0	4,2	4,2	0
tert. Butylhydrochinon	2,8	0	4,2	4,2	0
Thiuram	2,8	0	4,2	4,2	0
Toluolsulfonamid / Formaldehydharz	2,8	0	4,2	4,2	0
Holzteer	2,8	10	0	0	4,2
Vaseline	0	0	0	0	0

**Tab. 5** Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren	Ursprungszelle(n)	Aktivität
PDGF-BB (Platelet Derived Growth Factors)	Thrombozyten Makrophagen Endothelzellen	Chemotaxis Mitogen für Fibroblasten Stimulation der Angiogenese Stimulation der Wundkontraktion
EGF (Epidermal Growth Factor)	Thrombozyten Makrophagen	Mitogen für Keratinozyten und Fibroblasten Stimulation der Keratinozytenmigration
TGF-beta (Transforming Growth Factor beta)	Thrombozyten T-Lymphozyten Makrophagen Endothelzellen Keratinozyten	Chemotaxis Stimulation der Angiogenese und Fibroblastenvermehrung
FGF (Fibroblast Growth Factor)	Makrophagen Mastzellen T-Lymphozyten Endothelzellen	Chemotaxis und mitogen für Fibroblasten und Keratinozyten Stimulation der Angiogenese
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Keratinozyten Makrophagen	Mitogen für Endothelzellen Stimulation der Angiogenese
FXIII (Fibrin stabilizing factor XIII)	Thrombozyten Makrophagen	Stimulation der Fibroblastenvermehrung