

Beeinträchtigte Lebensqualität und hohe Kosten

Chronische Veneninsuffizienz: mehr als ein kosmetisches Problem!

Die Bedeutung von Venenerkrankungen wird in der Schweiz immer noch unterschätzt. In vielen Fällen wird dadurch die Chance, durch frühzeitiges Eingreifen das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder zu stoppen, leichtfertig aus der Hand gegeben. Im folgenden Gespräch nennt Oberarzt Dr. Wolfgang Salmhofer, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, LKH Graz, einige Zahlen, die das tatsächliche Ausmass des Problems offenlegen.

Wie häufig sind Venenprobleme?

OA Dr. Salmhofer: Die sehr gute Bonner Venenstudie fand in der erwachsenen Gesamtbevölkerung eine Prävalenz prätibialer Ödeme im Rahmen von Venenveränderungen von 13,4 %, immerhin 3,3 % der Untersuchten wiesen fortgeschrittene Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz auf. Die Häufigkeit abgeheilter oder florider Ulcera cruris lag bei 0,7 %. Venenprobleme sind also sehr weit verbreitet und verursachen auch enorme Kosten. Zahlen aus Grossbritannien zeigen,

dass allein die Versorgung venöser Ulzera 2 % des gesamten Gesundheitsbudgets verschlingt. So kostet etwa das Verbandsmaterial für vier Monate durchschnittlich 2500 Euro pro Patient.

Die CVI ist also mehr als nur ein kosmetisches Problem?

OA Dr. Salmhofer: Ja, auf jeden Fall. Die CVI beginnt mit ganz leichten Hautveränderungen, die noch nicht störend, aber doch ein Hinweis darauf sind, dass in der Mikrozirkulation und in weiterer Folge in der Versorgung der Haut ein Problem

entsteht. Manche Patienten haben nur Varizen, bei vielen kommt es aber auch zu entsprechenden Folgeerscheinungen. Zuerst treten leichte Veränderungen und Ödeme im Knöchelbereich auf, dann kommt es zu nichtbakteriellen Entzündungen (Stasisdermatitis), Pigmentverschiebungen und schliesslich Verhärtungen der Haut. Bei diesem vorgeschädigten Gewebe reichen dann schon kleine Traumen aus, dass daraus ein Ulkus entsteht. Man kann solche Ulzera heutzutage zwar oft recht gut zur Abheilung bringen, doch die Ursache ist damit natürlich noch nicht behoben, und es kommt daher häufig zu Rezidiven.

Wie können die Störungen der Mikrozirkulation verhindert werden?

OA Dr. Salmhofer: Zur Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung ist neben Änderungen des Lebensstils – Vermeidung von

Wärme, mehr Bewegung, Gewichtsabnahme – wenn möglich auch



OA Dr. Wolfgang Salmhofer

eine kausale Therapie, also eine Ausschaltung des pathologischen Refluxes, anzustreben. Die Auswirkungen auf die Haut können auch dadurch reduziert werden, dass der Rückstau von Blut vermindert und der Rückfluss beschleunigt wird. Bei starker Schwellung der Beine kann man eine Kompressionstherapie mit Kompressionsverbänden durchführen und, wenn die Beine halbwegs gut entlastet sind, Kompressionsstrümpfe verordnen.

Günstig beeinflusst werden kann der Prozess ausserdem durch

Venentherapeutika. Lange wurde ja bezweifelt, ob diese überhaupt eine Wirkung haben. Heute wissen wir durch entsprechende Untersuchungen, dass Venentherapeutika in allen Stadien der CVI wirksam sind. Nachgewiesen wurde das bei Daflon® 500, das sich dadurch auszeichnet, dass das Diosmin in mikronisierter Form vorliegt und daher besonders gut resorbiert wird. Durch die medikamentöse Therapie kann nicht nur der Venentonus verbessert und der Lymphabfluss gesteigert, sondern auch das sogenannte Leukozyten-Trapping und die unspezifische Entzündung verhindert werden. In vitro kann man sehen, dass sich Endothelzellverbindungen bei Zugabe von Venentherapeutika wieder normalisieren und schädigende Einflüsse nicht so stark wirksam werden können. Wenn eine Schädigung bereits eingetreten ist, fördern diese Medikamente zweifelsohne die Wiederherstellung einer intakten Endothelzellschicht. Das Ziel muss jedoch sein, diese Schäden durch die zu Grunde liegende Erkrankung möglichst zu vermeiden. Es ist daher sicher sinnvoll, die Therapie der chronischen Veneninsuffizienz – insbesondere auch die Therapie mit Venentherapeutika – frühzeitig zu beginnen, um schwere Folgeschäden möglichst zu verhindern.

Pharmakologische Behandlung der CVI

Höhere Wirksamkeit durch verbesserte Pharmakokinetik

Moderne Venentherapeutika sind ein zunehmend an Bedeutung gewinnender Ansatz zur Behandlung der chronischen Veneninsuffizienz, mit dem konventionelle Massnahmen wie Kompression oder chirurgische Eingriffe wirksam unterstützt werden können. Mit mikronisiertem Diosmin (Daflon® 500) steht heute ein Medikament zur Verfügung, das gleichzeitig mehrere wesentliche Komponenten, die an der Pathophysiologie der Erkrankung beteiligt sind, positiv beeinflusst.

Wie andere Venentherapeutika ist auch dieses ein auf der Grundlage sekundärer Pflanzenstoffe entwickeltes semi-synthetisches Arzneimittel. Die Grundsubstanzen für die Inhaltsstoffe Diosmin (90 %) und Hesperidin (10 %), beide zur Familie der Flavonoide gehörend, werden aus der Schale einer Zitrusfrucht gewonnen. Erschwert wird der therapeutische Einsatz von Flavonoiden jedoch durch ihre ungünstige Pharmakokinetik: Flavonoide sind schwer löslich und werden nur in einem geringen Mass über den Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Die Lösung dieses Problems ist mit der Technik der Luft-Mikronisierung gelungen. Bei diesem Verfahren macht man sich die Tatsache zunutze, dass die Resorption eines

Arzneimittels aber auch von der Grösse der einzelnen Partikel abhängig ist. Je kleiner die Teilchen, desto schneller löst sich ein Medikament in den Verdauungssäften auf und desto leichter diffundiert es durch den Verdauungstrakt. Die Reduktion der Partikelgrösse ist daher eine elegante Methode, die Resorption einer Substanz zu verbessern. Im Fall von mikronisiertem Diosmin wird dafür ein so genannter Micronizer verwendet, in den die gereinigte Flavonoidfraktion und Druckluft mit Schallgeschwindigkeit eingebracht werden. Durch den Luftstrahl werden Turbulenzen erzeugt, die zu Kollisionen der Teilchen und zum Bersten der einzelnen Partikel führen. Die mittlere Teilchengrösse wird dadurch von 60 µm auf 2 µm verringert.

Dass die Mikronisierung den Grad der gastrointestinalen Resorption erhöht, konnte in einer doppelblinden Crossover-Studie nachgewiesen werden, in der zwölf freiwillige Versuchspersonen eine Einmaldosis von entweder mikronisiertem oder nicht-mikronisiertem radioaktiv markiertem Diosmin in Tablettenform erhielten. Als Mass für die Resorption aus dem Darm diente der mittels Akzelerator-Massenspektrometrie ermittelte Radioaktivitätsgehalt im Urin. Dabei zeigte sich, dass in den ersten 24 Stunden nach der Einnahme fast doppelt soviel mikronisiertes Diosmin im Urin ausgeschieden wurde, wie nicht-mikronisiertes (31,1 % vs. 15,9 %, $p=0,0004$). Am Ende der einwöchigen Studiendauer fanden sich im Urin 57,9 % des mikronisierten, aber nur 32,7 % des nicht-mikronisierten Wirkstoffs ($p=0,0004$). Diese nachweislich bessere gastrointestinale Resorption liefert auch die pharmakokinetische Erklärung dafür, warum Daflon® 500 – das einzige venenaktive Arzneimittel, das in mikronisierter Form verfügbar ist – in klinischen Studien zur Behandlung der CVI nicht-mikronisiertem Diosmin signifikant überlegen ist.

CVI-Klassifikation

Zur Beurteilung des Schweregrades der chronisch-venösen Insuffizienz werden verschiedene Klassifikationen verwendet. Die bekannteste Einteilung ist die dermatologisch orientierte Klassifikation der CVI nach Widmer:

Stadium I: erweiterte subkutane Venen, Knöchelödem

Stadium II: hyper- oder hypopigmentierte Hautareale, Stauungsekzem, Lipiddermatosklerose

Stadium III: aktives oder abgeheiltes Ulcus cruris.

Komplizierter ist die vor allem für wissenschaftliche Zwecke verwendete CEAP-Klassifikation:

Stadium 0: keine sicht- oder tastbaren Zeichen einer Venenerkrankung

Stadium 1: kleine Varizen (Teleangiektasien oder retikuläre Varizen)

Stadium 2: grosse Varizen (variköse Venen)

Stadium 3: Ödem

Stadium 4: durch eine Venenerkrankung bedingte Hautveränderungen

Stadium 5: abgeheiltes Ulkus

Stadium 6: aktives Ulkus

Ergänzt wird die Klassifikation durch die Beurteilung der Beschwerden:

(A): asymptomatisches Zustandsbild

(S): symptomatisches Zustandsbild

Mikronisiertes Diosmin (Daflon 500): Ein umfassendes Wirkspektrum

Ein entscheidender Aspekt für die klinische Anwendung von Diosmin ist, dass das Medikament gleich auf mehreren Ebenen des Krankheitsgeschehens wirksam ist:

- Es erhöht den Venentonus und fördert den venösen Rückstrom.
- Es verbessert die Lymphdrainage durch Stimulation der lymphatischen Peristaltik.

- Es schützt die Mikrozirkulation vor entzündlichen Prozessen, indem es die Aktivierung von Leukozyten verringert und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren hemmt.

Dank dieses umfassenden Wirkspektrums gilt das Medikament heute als First-Line-Therapie für Ödeme und Symptome der chronisch-venösen Insuffizienz in jedem Stadium der Erkrankung sowie für die Behandlung von Hämorrhoiden.

Venentherapeutika im praktischen Alltag

Wann und wie lange sollen sie eingesetzt werden?

Schon früh anwenden oder erst in fortgeschrittenen Stadien? Nur kurzzeitig oder auch als Langzeittherapie? Zu seinen Erfahrungen mit Venentherapeutika befragten wir Prim. Dr. Sebastian Reischle, Ärztlicher Leiter des Ambulatoriums Aestomed und Facharzt für Dermatologie und Venerologie, Wien, einen Experten, für den Patienten mit Venenproblemen das tägliche Brot sind.

Bei welchen Patienten setzen Sie Venentherapeutika ein?

Prim. Reischle: Grundsätzlich bei allen Stadien der chronisch-venösen Insuffizienz. Auch wenn Patienten nur über Schwellungen der Füße klagen, weil die Lymphkolektoren bei einer beginnenden Venenschwäche überlastet sind, kann man mit Venentherapeutika schon sehr gut arbeiten. Mikronisiertes Diosmin – Daflon® 500 – hat ja eine sehr stark lymphfördernde Wirkung: Die Lymphgefäße ziehen sich zusammen und



Prim. Dr. Sebastian Reischle

der Lymphrückfluss kann damit beschleunigt werden. Wenn im Stadium II der erhöhte Druck schon bis in die Knöchel hinunterreicht, kann durch die Medikamente nicht nur die Schwellung bekämpft, sondern auch der weitere Übertritt

von Leukozyten und die dadurch bedingte Entzündung im umliegenden Gewebe verhindert werden. Im Stadium III, wenn also bereits aktive oder abgeheilte Ulzera vorhanden sind, hat man mit den Medikamenten die Möglichkeit, den vernarbenden Umbau des Bindegewebes – die so genannte Dermatoliposklerose – im Bereich des Unterschenkels zu unterbinden. Ausserdem helfen sie gegen die Stauungsekzeme. Die Flavonoidfraktionen haben ja ein ganzes Spektrum von Wirkungsweisen. Sie wirken nicht nur entzündungshemmend, sondern auch wie ein schwach wirksames Antihistaminikum. Venentherapeutika sind also in allen Stadien der Erkrankung hilfreich, sollten bei einer Stammvenenvarikose aber natürlich nur adjuvant eingesetzt werden.

Wie lange sollten diese Medikamente eingenommen werden?

Prim. Reischle: Zumindest einmal sechs Wochen. Erst dann weiss man, ob die Therapie bei einem Patienten wirkt. Die Langzeittherapie wird unterschiedlich gehandhabt. Manchmal werden Kuren von drei bis vier Monaten Dauer durchgeführt, viele Patienten nehmen ihre Venentherapeutika aber auch jahrelang. Das hat den Vorteil, dass die entzündungshemmenden Eigenschaften am Endothel ständig wirksam sind. Man kann das vielleicht mit Säureblockern vergleichen: Es gibt Patienten mit chronischer Gastritis, die man durch eine lebenslange Therapie mit Säureblockern vor Ulzera schützen kann. Bei der CVI ist das ähnlich: Die Hemmung der Entzündung hat

einen protektiven Effekt auf das Endothel der Venen.

Und wie sieht es mit der Verträglichkeit von Venentherapeutika aus?

Prim. Reischle: In der Literatur werden leichte Kopfschmerzen, manchmal auch Schwindel und Magen-Darm-Beschwerden beschrieben. Insgesamt sind diese Nebenwirkungen aber sehr selten und verschwinden meist auch bei längerer Einnahme wieder. Im Normalfall ist die Verträglichkeit sehr gut. Es hängt aber auch vom verwendeten Präparat ab. Nach meiner Erfahrung wird Daflon® 500 am besten vertragen.

Aus dem amerikanischen „Handbook of Venous Disorders“, in dem regelmässig aktualisierte Behandlungsrichtlinien veröffentlicht werden, geht hervor, dass die mit Diosmin durchgeführten Studien bislang die einzigen sind, in denen ein Venentherapeutikum seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Ulcera cruris nachweisen konnte.

Adjuvante Ulkustherapie

Welcher Platz für die medikamentöse Behandlung?

Das Ulcus cruris venosum stellt die schwerste Form der chronisch-venösen Insuffizienz dar. Seine Behandlung gilt wegen der niedrigen Heilungsraten und der hohen Wahrscheinlichkeit von Rezidiven als besonders schwierig. Vorrangiges Ziel der Therapie muss die Reduktion der Drucküberlastung im Venensystem sein. Oft ist dieser Behandlungsansatz alleine aber nicht ausreichend. Mehrere Studien belegen, dass mit zusätzlich zur Kompressionstherapie verabreichtem mikronisiertem Diosmin – Daflon 500® – eine schnellere Heilungsrate erreicht werden kann.

Kann eine systemische medikamentöse Therapie in der Behandlung venöser Beingeschwüre hilfreich sein? Dieser Frage ging eine randomisierte Studie¹ nach, in der 140 Patienten mit floriden Ulcera cruris aufgenommen wurden. Die eine Hälfte der Betroffenen erhielt eine konventionelle Kompressionstherapie, die andere

zusätzlich zwei Tabletten mikronisiertes Diosmin (Daflon® 500) täglich. Nach sechs Monaten wurden die Heilungsraten in beiden Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass es unter der Standardtherapie bei 27,5 % der Patienten zu einer Abheilung gekommen war, unter Diosmin bei 46,5 % ($p < 0,05$). (Abb. 1)

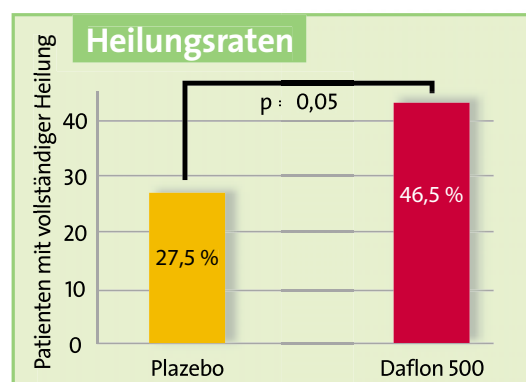


Abbildung 1: Anzahl der abgeheilten Referenzulzera.

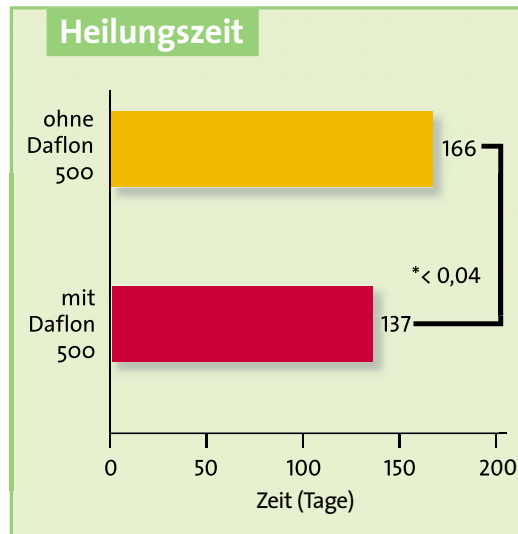


Abbildung 2: Die Heilungszeit ist in der Gruppe der Patienten, die mikronisiertes Diosmin 500 erhielten, um einen Monat verkürzt.

Die Abheilungsrate für Ulzera mit einem Durchmesser unter 3 cm konnte durch zusätzliche Gabe von mikronisiertem Diosmin von 50 % auf 71 % erhöht werden. Bei einem Ulkusdurchmesser zwischen 3 und 6 cm verbesserte sich das Ergebnis von 32 % auf 60 % ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Verringerung der Ulkusgrösse war bei den mit Diosmin behandelten Patienten mit 80 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe (65 %).

Effektive Heilungsraten

Ein ähnliches Design hatte eine multizentrische tschechische

Studie². 150 Patienten mit venösen Ulzera erhielten wiederum entweder Diosmin 500 (zweimal täglich) in Kombination mit einer Kompressionstherapie oder eine Kompressionsbehandlung alleine. Primäre Endpunkte der Studie waren die Rate der geheilten Ulzera und die Zeit bis zur vollständigen Abheilung (festgestellt mit Hilfe von Planimetrie/Fotografie), sekundäres Studienziel u.a. die klinische Symptomatik. Die Studiendauer betrug sechs Monate, bei völliger Abheilung des Unterschenkelgeschwürs konnte die Behandlung aber früher beendet werden.

Bereits nach achtwöchiger Therapiedauer konnte zwischen den beiden Behandlungsgruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach sechs Monaten waren in der Diosmin-Gruppe 64,6 % der Ulzera vollständig abgeheilt. Im Vergleich dazu lag die Heilungsrate bei den Patienten, die ausschliesslich konventionell behandelt worden waren, nur bei 41,2 % ($p = 0,004$). Die zusätzliche Verabreichung von Diosmin erwies sich dabei sowohl bei kleineren Ulzera (Durchmesser < 3 cm; Heilungsraten 80,8 % vs. 54,8 %) als auch bei grösseren Geschwüren (Durchmesser > 3 cm; 57,1 % vs. 29,7 %) als vorteilhaft. Die Ulzera heilten unter der zusätzlichen medikamentösen Therapie aber nicht nur besser, sondern auch rascher ab: Im Schnitt dauerte es in der Diosmin-Gruppe 137 Tage bis zur vollständigen Abheilung, in der Gruppe der konventionell behandelten Patienten hingegen 166 Tage. (Abb. 2)

¹ Glnski, W. et al. (1999). The beneficial augmentative effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: a multicenter controlled study. *Phlebology* 14:151-157

² Roztocil, K. et al. (2003): Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *International Angiology* 22(1): 24-31

Gekürzte Fachinformation Daflon® 500: ZUSAMMENSETZUNG: Wirkstoff: Diosmin. Gereinigte, mikronisierte Flavonoidfraktion, zusammengesetzt aus 450 mg Diosmin und 50 mg als Hesperidin ausgedrückten Flavonoiden sowie Hilfsstoffen. EIGENSCHAFTEN/WIRKUNGEN: Venenstärkendes und gefässschützendes Präparat (es führt zur Konstriktion der Venen, zur Erhöhung des Gefässwiderstandes und zur Verminderung der Gefässpermeabilität). INDIKATIONEN / ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN: Ödeme und andere Symptome der Veneninsuffizienz. Hämorrhoiden. DOSIERUNG: 2 x täglich 1 Filmtablette. ANWENDUNGSEINSCHRÄNKUNGEN: Kontraindikationen: Vermutete oder bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe. Erstes Trimenon der Schwangerschaft. Es sind keine besonderen Vorsichtsmassnahmen geboten. Schwangerschaft/Stillzeit: Schwangerschaftskategorie B. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN: Es wurden einige Fälle von harmlosen Verdauungsstörungen und neurovegetativen Beschwerden (1 %) beschrieben. Gelegentlich sind geringere, unerwünschte Wirkungen (Hautallergien) festzustellen. INTERAKTIONEN: Bislang sind weder medikamentös bedingte Interaktionen, noch Unverträglichkeiten bekannt geworden. PACKUNGEN: Filmtabletten: 30 und 60