



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Vergleich der Evidenz der klinischen Wirksamkeit  
pflanzlicher Venenmittel mit Standardarzneimitteln“

verfasst von / submitted by

Snežana Branković

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of  
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2019 / Vienna, 2019

Studienkennzahl lt. Studienblatt /  
degree programme code as it appears on  
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /  
degree programme as it appears on  
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Univ.-Doz. Dr. Reinhard Länger

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Material &amp; Methoden</b> .....	<b>6</b>
2.1. Literatursuche .....	6
2.2. Auswahlkriterien .....	6
2.3. Evaluation .....	7
<b>3 Venenerkrankungen</b> .....	<b>8</b>
3. 1. Anatomie und Physiologie .....	8
3. 2. Einteilung der Venenerkrankungen .....	9
3. 2. 1. <i>Varikosen</i> .....	9
3. 2. 2. <i>Oberflächliche Thrombophlebitis</i> .....	10
3. 2. 3. <i>Tiefe Venenthrombose</i> .....	10
3. 2. 4. <i>Chronische Veneninsuffizienz</i> .....	10
3. 3. Diagnostik .....	12
3. 3. 1. <i>Doppler- Sonographie</i> .....	12
3. 3. 2. <i>Plethysmographie</i> .....	13
3. 3. 3. <i>Phlebodynamometrie</i> .....	13
3. 3. 4. <i>Phlebographie</i> .....	13
<b>4 Richtlinien zur Testung von Wirkstoffen für CVI</b> .....	<b>14</b>
<b>5 Beurteilungskriterien</b> .....	<b>17</b>
<b>6 Pflanzliche Venenmittel</b> .....	<b>20</b>
6. 1. <i>Aesculus hippocastanum L.</i> – gewöhnliche Rosskastanie .....	20
6. 1. 1. <i>Placebo - kontrollierte Studien</i> .....	21
6. 1. 2. <i>Kontrollierte Studien mit aktivem Komparator</i> .....	27
6. 1. 3. <i>Metaanalysen</i> .....	31
6. 1. 4. <i>Studienübersicht- Aesculus hippocastanum Semen Extrakte</i> .....	35
6. 1. 5. <i>Gesamtbeurteilung der Studien zu Aesculus hippocastanum Semen Extrakten</i> .....	40
6. 2. <i>Hamamelis virginiana L.</i> – virginische Zaubernuss.....	42
6. 2. 1. <i>Placebo- kontrollierte Studien</i> .....	42
6. 2. 2. <i>Studien mit aktivem Komparator</i> .....	45
6. 2. 3. <i>Studienübersicht Hamamelis virginiana Extrakte</i> .....	48
6. 2. 4. <i>Gesamtbeurteilung der Studien zu Hamamelis virginiana Extrakten</i> .....	51
6. 3. <i>Melilotus officinalis L.</i> –echter Steinklee .....	52
6. 3. 1. <i>Studien zu Steinkleekraut</i> .....	52
6. 3. 2. <i>Studienübersicht – Meliloti herba Extrakte</i> .....	53
6. 3. 3. <i>Gesamtbeurteilung der Studien zu Meliloti herba Extrakten</i> .....	54
6. 4. <i>Ruscus aculeatus L.</i> - stechender Mäusedorn.....	55
6. 4. 1. <i>Placebo- kontrollierte Studien</i> .....	55
6. 4. 2. <i>Rusci rhizoma Extrakt als Kombinationspräparat</i> .....	57
6. 4. 3. <i>Studienübersicht - Rusci rhizoma Extrakte</i> .....	59
6. 4. 4. <i>Gesamtbeurteilung der Studien zu Rusci rhizoma Extrakten</i> .....	60
6. 5. <i>Vitis vinifera L.</i> – rotes Weinlaub.....	61
6. 5. 1. <i>Placebo- kontrollierte Studien</i> .....	61
6. 5. 2. <i>Studienübersicht- Vitis viniferae folium Extrakte</i> .....	67
6. 5. 3. <i>Gesamtbeurteilung der Studien zu Vitis viniferae folium Extrakten</i> .....	69
<b>7 Standardwirkstoffe</b> .....	<b>70</b>
7. 1. 0 - ( $\beta$ - Hydroxyethyl) - rutoside.....	70

7. 1. 1. Placebo- kontrollierte Studien.....	71
7. 1. 2. Langzeitstudien.....	81
7. 1. 3. Kontrollierte Studien mit aktivem Komparator.....	83
7. 1. 4. Metaanalysen.....	85
7. 1. 5. Studienübersicht – O- ( $\beta$ - Hydroxyethyl)- rutoside.....	88
7. 1. 6. Gesamtbeurteilung der Studien zu O- ( $\beta$ - Hydroxyethyl)- rutosiden.....	95
7. 2. Troxerutin .....	96
7. 2. 1. Placebo-kontrollierte Studien.....	96
7. 2. 2. Troxerutin als Kombinationspräparat.....	99
7. 2. 3. Studienübersicht- Troxerutin.....	101
7. 2. 4. Gesamtbeurteilung der Studien zu Troxerutin.....	103
7. 3. Diosmin .....	104
7. 3. 1 kontrollierte Studien zu Diosmin.....	104
7. 3. 2. Diosmin als Kombinationspräparat - Daflon 500 mg.....	106
7. 3. 3. Studienübersicht- Diosmin – Daflon 500 mg.....	120
7. 3. 4 Gesamtbeurteilung der Studien zu Diosmin – Daflon 500 mg.....	125
<b>8 Diskussion &amp; Schlussfolgerung .....</b>	<b>126</b>
<b>9 Zusammenfassung .....</b>	<b>133</b>
<b>10 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>134</b>

## 1 Einleitung

Chronisch venöse Erkrankungen werden heutzutage zu einem immer größer werdenden Problem. Ungefähr 15% der erwachsenen Bevölkerung sind von chronisch venösen Leiden betroffen (Belczak *et al.*, 2014). Laut der Bonner Venenstudie haben 2,9% der Durchschnittsbevölkerung eine fortgeschrittene *chronisch venöse Insuffizienz* (CVI) mit ausgeprägten Hautveränderungen (Gerlach & Rabe, 2006, S.1-3). Die Framingham-Studie berichtet, dass die jährliche Neuerkrankungsrate von *Krampfaderleiden* bei den Frauen bei 2,6 % und bei den Männern bei 1,9% lag (Bergan *et al.*, 2006). Die Prävalenz für solch eine Erkrankung steigt mit dem Alter und liegt hauptsächlich beim weiblichen Geschlecht. Die durch die Krankheit verursachten Beschwerden beeinflussen nicht nur das persönliche Wohlbefinden, sondern auch die Lebensqualität, den Alltag und vor allem die Mobilität der Patienten (Bergan *et al.*, 2006). Zur Behandlung von Venenerkrankungen wird vorwiegend eine Kompressionstherapie verwendet, da diese als sogenannter „Goldstandard“ gilt. Allerdings wird hier immer häufiger, aufgrund der schlechten Compliance bei Kompressionsbehandlungen, zu einer Pharmakotherapie mit pflanzlichen Venenmitteln oder Standardwirkstoffen gegriffen (Belczak *et al.*, 2014).

Aufgrund der laut Bergan *et al.* (2006) steigenden Tendenz von chronisch venösen Erkrankungen besteht die Notwendigkeit, die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zu diesem Indikationsgebiet so effizient wie möglich einzusetzen. Um einen adäquaten Einsatz der Pharmaka zu ermöglichen, ist eine detaillierte Begutachtung der Wirksamkeitsbelege der einzelnen Substanzen von essentieller Bedeutung, wodurch dies zum Gegenstand dieser Arbeit wurde. Anhand der Tatsache, dass sowohl pflanzliche Wirkstoffe aber auch Standardwirkstoffe zum Einsatz kommen, bleibt die Fragestellung offen, welche Substanzen – pflanzliche Extrakte oder Standardtherapeutika – wirksamer für die Behandlung einer chronisch venösen Insuffizienz sind. Des Weiteren auch, ob unter anderem Unterschiede zwischen den vorhandenen Studien dieser beiden Gruppen im Hinblick auf die Qualität der klinischen Prüfungen und damit hinsichtlich Beleg der Wirksamkeit der Substanzen vorhanden sind. In Folge entstand die Idee die Evidenz der klinischen Wirksamkeit der pflanzlichen Substanzen und Standardwirkstoffen bei Venenerkrankungen im Zuge dieser Arbeit zu vergleichen.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden die Grundlagen der Entstehung von venösen Erkrankungen erläutert, sowie die unterschiedlichen Stadien bis hin zu den diagnostischen Methoden. Im weiteren Verlauf werden Richtlinien zur Testung venoaktiver Substanzen bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI) präsentiert. Anschließend wird ein Einblick über die methodische Herangehensweise an die Problemstellung dieser Arbeit gegeben. Dazu wurden an diesem Punkt die

Auswahlkriterien der einzelnen Publikationen erläutert und in weiterer Folge die Beurteilungskriterien für die Bewertung derselben definiert.

Im zweiten Teil wird die eigentliche Thematik dieser Arbeit behandelt mit dem Fokus auf die klinischen Studien über ausgewählte pflanzliche Wirkstoffe bzw. Standardwirkstoffe mit dem Indikationsgebiet „Behandlung chronisch venöser Insuffizienz“. Hierfür wurden die verwendeten Studien erneut analysiert und im Hinblick auf das primäre Ziel dieser Abschlussarbeit, welches darin bestand herauszufinden, ob die vorhandenen Studien der pflanzlichen Stoffe bzw. Standardwirkstoffe Unterschiede bezüglich ihrer Qualität bei der Behandlung von Venenerkrankungen aufweisen, neu bewertet.

Im dritten und letzten Teil der Arbeit wird eine Gesamtbeurteilung der Qualität der klinischen Studien und die Effektivität der einzelnen Substanzen diskutiert und eine Schlussfolgerung über die Fragestellung, welche Substanzen effektiver im Rahmen einer Behandlung von Venenerkrankungen sind, gezogen.

## 2 Material & Methoden

### 2.1. Literatursuche

Für die Abhandlung dieser Thematik wurden in erster Linie die pflanzlichen Venenmittel und Standardwirkstoffe definiert. Zu den pflanzlichen Venenmitteln zählen unter anderem die Extrakte der Zaubernussrinde bzw. -blätter, der Rosskastaniensamen bzw. -rinde, des Steinklee krautes, des Mäusedornrhizoms und die Extrakte der Blätter der Weinrebe. O- ( $\beta$ -hydroxyethyl)- rutosid, Troxerutin und Diosmin wurden als Standardwirkstoffe definiert und werden somit ebenfalls im Rahmen dieser Diplomarbeit behandelt.

Für die Bewertung der pflanzlichen Wirkstoffe wurden die Assessmentreports des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) herangezogen (<https://www.ema.europa.eu/en>, jeweils aktueller Stand zum Datum 28.10.2018). Die zitierten Publikationen zu klinischen Prüfungen wurden im Volltext analysiert und erneut bewertet. Nicht publizierte Studien, die in dem HMPC- Assessmentreport für die Bewertung der Wirkung berücksichtigt wurden, wurden bei dieser Arbeit ausgeschlossen.

Die Literaturrecherche zu den Standardwirkstoffen erfolgte in den Datenbanken Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com>) und Google Scholar (<https://scholar.google.com>) im Zeitraum von Mai 2019 bis Juli 2019. Als Suchbegriffe wurden jeweils der Name des Standardwirkstoffs kombiniert mit ‚clinical trial‘ eingesetzt. Von den angezeigten Treffern wurden alle Publikationen inklusive Metaanalysen ausgewählt, die in das vorgegebene Indikationsgebiet passen und die Auswahlkriterien erfüllen.

Die Volltexte der Publikationen wurden entweder über die „elektronische Zeitschriftendatenbank der Uni Wien“ (<https://rzblx1.uni-regensburg.de>) bezogen oder es wurden Kopien der Arbeiten aus dem Bestand der Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Wien angefertigt.

### 2.2. Auswahlkriterien

Nach erfolgter Literatursuche wurden alle kontrollierten, verblindeten Studien mit „venöser Hypertension“, „venöse Ulzera“ oder „chronisch venöser Insuffizienz“ als Indikationsgebiet für die Bearbeitung der vorliegenden Thematik ausgesucht. Publikationen mit einem Erscheinungsjahr vor 1980 und jene die in einer anderen Sprache als Englisch oder Deutsch vorlagen, wurden ausgeschlossen. Ebenso Publikationen, die keine Originalarbeiten sind, sowie Pilot- bzw. Registerstudien wurden hierfür nicht verwendet. Als Ausschlusskriterien galten des Weiteren auch Studien zu Ödemen und Symptomen anderen Ursprungs wie zum Beispiel Lymphödeme. Alle Arbeiten, welche eine Behandlung mit venoaktiven Substanzen in Kombination mit Diuretika beinhalteten oder unterschiedliche Darreichungsformen untersuchten, fanden für die Beleuchtung der daliegenden Problemstellung keine Verwendung. Es wurden

lediglich jene Studien aufgenommen, die als Vergleichsbehandlung einen Standardwirkstoff bzw. eine Standardtherapie enthielten. An dieser Stelle bleibt zu beachten, dass im Zuge dieser Arbeit nicht näher auf Kombinationsprodukte eingegangen wird. Die vorkommenden Publikationen zu Kombinationspräparaten sind lediglich aus Vollständigkeitsgründen enthalten, da sie eine mögliche Therapieoption darstellen. Daher werden Angaben zu diesen zwar zu finden sein, allerdings werden sie nicht in die Bewertung einfließen. Die einzige Ausnahme wurde beim Wirkstoff Diosmin gemacht, da dieses nur in einer microionisierten Form verwendet wird und dieses in Daflon 500 mg enthalten ist. Daflon 500 mg gilt heute als Standardtherapeutikum und wird deswegen für diese Ausarbeitung miteinbezogen.

Einige Publikationen umfassen alle bekannten venoaktiven Substanzen und kommen daher im Zuge des dargelegten Vorhabens nur bedingt zum Einsatz. Diese Arbeiten wurden lediglich als Datenquellen für Allgemeininformationen verwendet. Für einige Studien (z.B. siehe *Melilotus officinalis*) konnte aufgrund von sprachlichen Hindernissen lediglich die zur Verfügung stehenden Abstracts bzw. die Informationen aus dem Assessmentreport herangezogen werden. Aufgrund dessen wurden diese Studienergebnisse nicht beurteilt und werden nur bedingt für die Gesamtbeurteilung berücksichtigt. In diesen Fällen wurde die Meinung aus dem Assessmentreport der EMA übernommen.

### **2.3. Evaluation**

Die verwendeten klinischen Studien wurden mittels zuvor festgelegten Kriterien (siehe Kapitel Beurteilungskriterien S. 17) beurteilt, welche sich an bereits vorhandenen Richtlinien zur Testung von Substanzen zur Behandlung chronisch venöser Insuffizienz orientieren. Die Bewertungen und Kommentare werden am Ende der jeweiligen Kapitel zu finden sein.

### 3 Venenerkrankungen

Grundproblem der Venenerkrankungen sind die venösen Zirkulationsstörungen, die je nach Art zu unterschiedlichen Veränderungen des Hautorgans führen. Je nachdem wie weit fortgeschritten die Erkrankung ist, können die Folgeerscheinungen unterschiedlich stark ausgeprägt sein (Großmann, 2000, S. 12) Zum Erscheinungsbild der Erkrankung gehören in erster Linie die damit verbunden Symptome wie zum Beispiel Ödeme, Juckreiz, Schmerz, „restless legs“, schwere Beine oder Krämpfe der unteren Extremitäten (Belczak *et al.*, 2014). Bei weiter fortgeschrittenen Venenleiden sind stärker ausgeprägte Hautveränderungen bis hin zum Ulcus cruris feststellbar. Die chronisch venöse Insuffizienz wird als Endstadium einer chronischen Venenerkrankung definiert (Großmann, 2000, S. 12). Zur Behandlung von Venenerkrankungen wird vorwiegend eine Kompressionstherapie verwendet, da diese als „Standardtherapie“ gilt. Zusätzlich kommen jedoch auch Pharmako-, Sklero- und physikalische Therapien oder chirurgische Interventionen zum Einsatz (Belczak *et al.*, 2014). Im Wesentlichen wird eine Pharmakotherapie - entweder pflanzliche oder Standardarzneistoffe mit venokativer Wirkung - adjuvant zu einer der bereits genannten Behandlungsmethoden eingesetzt (Gohel & Davies, 2009).

Um ein besseres Verständnis der hier behandelten Thematik bzw. Terminologie zu ermöglichen, werden in dem nachstehenden Kapitel die grundlegenden Begriffe wie *Krampfadern* oder *chronisch venöse Insuffizienz* erklärt. Zusätzlich wird ein Überblick über die Anatomie der Venen, sowie deren Physiologie und schließlich auch eine Einteilung der Erkrankungen bzw. eine kurze Erläuterung der einzelnen Erkrankungen zu finden sein, sowie ein kleiner Exkurs in die diagnostischen Verfahren.

#### 3. 1. Anatomie und Physiologie

Grundsätzlich werden im Bereich der unteren Extremitäten zwei Arten von Systemen unterschieden- ein tiefes subfasziales und ein oberflächliches suprafasziales Venensystem. Des Weiteren gibt es auch noch transfasziale Venen (Vv. Perforantes), welche die beiden Systeme miteinander verbinden. Im tiefen Venensystem sind die Vena femoralis und Vena poplitea zu finden, während im oberen System die Vena saphena magna und die Vena saphena parva lokalisiert sind. Im Vergleich zu den oberflächlichen Venen, welche nicht arterienbegleitend und sehr vernetzt angeordnet sind, sind die tiefen subfaszialen Venen sehr wohl arterienbegleitend. Die Venen des tiefen subfaszialen Systems befördern etwa 90% des venösen Blutes aus den Beinen zum Herzen. Aufgrund dessen werden die tiefen subfaszialen Venen auch als Leitvenen bezeichnet und die oberflächlichen als Stammvenen (Gerlach & Rabe, 2006, S.3-7).

Alle Venensysteme besitzen Taschenklappen, die durch ihre Ventilfunktion die Richtung des Blutstroms kontrollieren. Venen haben eine Hauptaufgabe und zwar den Rücktransport des venösen Blutes zum rechten Herzen zu gewährleisten und haben somit eine Beteiligung am Herzzeitvolumen. Der Druck, welchem die Venen standhalten

müssen, ist unter anderem vom Durchmesser der betreffenden Venen abhängig. Demzufolge wird der extravasale Druck auch durch das Venenvolumen bestimmt. Der extravasale Druck unterliegt noch weiteren Variablen insbesondere dem venösen Widerstand und der Strömungsgeschwindigkeit. Zu der bereits erwähnten Transportfunktion der Venen, haben sie noch weitere Funktionen wie Thermoregulationsfunktion und Blutspeicherung. In den venösen Gefäßen werden ca. 75% des gesamten Blutvolumens gespeichert (Wengenroth, 1996, S. 18- 22; Marshall & Loew, 2003, S. 3-9).

Bereits sehr geringe Änderungen des Venendurchmessers können große Veränderung bezüglich des zirkulierenden Blutvolumens bewirken. Gesunde Venen haben ursprünglich einen niedrigen Innendruck und eine geringe Wanddicke. Die aktive Wandspannung wird durch die Kontraktion der glatten Muskulatur hervorgerufen (Venentonus). Dieser Tonus kann durch die Stimulation von alpha-adrenergen Rezeptoren beeinflusst werden, wobei hier anzumerken ist, dass die Temperatur des umliegenden Gewebes ebenfalls einen Einfluss auf den Venentonus hat. Schließlich bedeutet dies, dass das Venenvolumen bzw. die Venenkapazität durch eine Veränderung des Tonus der Venenwand maßgeblich beeinflusst werden kann. Die Venenkapazität ist bei einem Verschluss der Venen erniedrigt, allerdings ist sie beim klinischen Bild der Krampfader erhöht (Marshall & Loew, 2003, S. 3- 9).

### **3. 2. Einteilung der Venenerkrankungen**

#### **3. 2. 1. Varikosen**

Der Begriff „Varikosis“ bezeichnet ein Krampfaderleiden. Es werden primäre und sekundäre Varikosen unterschieden. Die primäre Varikose ist eine degenerativ-dilatative Gefäßerkrankung. Dabei handelt es sich um eine Atrophie der Venenwandmuskulatur, wobei die Klappen nicht unbeteiligt sind. Es kommt zu einem Verlust der Wandelastizität durch Fibrosierung und die Venenkapazität steigt. Dadurch dehnt sich das Gefäß aus und es bilden sich Schlingelungen auf der Hautoberfläche. Demzufolge ist eine ständige Dehnung der Venenwand der Grund für das Auftreten von Varikosen.

Unter dem Begriff Besenreiservarizen sind Erweiterungen der großen Hautsammelvenen zu verstehen. Sie sind unregelmäßig und können nicht ausgestrichen werden (im Gegensatz zu Teleangiektasien = oberflächliche Haargefäße). Die Besenreiservarizen sind nicht von hämodynamischer Bedeutung, aber es wurde gezeigt, dass sie Vorstufen von pathologischen Venenveränderungen sein können (Marshall & Loew, 2003, S. 36- 37; Wengenroth, 1996, S. 32-33).

### 3. 2. 2. Oberflächliche Thrombophlebitis

Bei dieser Form der Erkrankung liegt eine Entzündung der geschädigten Venenwand vor und diese steht bei dem klinischen Bild auch im Vordergrund. Diese Schädigung kann verursacht worden sein durch verschiedene mechanische Reize (z.B. durch einen Venenkatheter), durch toxische Faktoren (z.B. Insektenstich) oder Bakterien, die durch kleine Hautverletzungen in die oberflächlichen Venen gelangen (Marshall & Loew, 2003, S. 44). Häufig werden Venenentzündungen durch Varizen ausgelöst. Durch den verlangsamten Blutfluss in den ausgeleierten Varizen lagern sich Blutbestandteile an den Wandschädigungen an und somit kommt es zur Ausbildung eines Blutgerinnsels (Thrombus). Als Phlebitis bezeichnet man eine Entzündung ohne Thrombusbildung und dementsprechend ist eine Thrombophlebitis eine Entzündung mit Entstehung eines Thrombus. Je nach Größe und Lage des Thrombus und wie weit sich die Entzündung ausbreitet, besteht die Gefahr einer tiefen Thrombose (Wengenroth, 1996, S. 37).

### 3. 2. 3. Tiefe Venenthrombose

Durch die Anlagerung von großen Thromben kommt es zu einer Verlegung des tiefen Venenabflusses. Dieser liegt eine Störung des Gleichgewichts zwischen Gerinnung und Fibrinolyse zu Grunde. Die tiefe Venenthrombose nimmt ein sehr gefährliches Ausmaß an, falls sich das Gerinnsel löst und in die Lunge wandert. Schließlich führt es dort zu einer Lungenembolie, welche als eine Verstopfung der Arterie definiert werden kann. Die wichtigsten Faktoren für die Entstehung einer tiefen Thrombose werden zusammengefasst als das Virchow-Trias. Darunter fallen die Stase, die Gerinnungsfaktoren (Hyperkoagulabilität) und die Endothelläsion. Einige der ersten Symptome sind Ödeme und Ulcus cruris (Unterschenkelgeschwür) (Gerlach & Rabe, 2006, S.87-89). Bei Bein- und Beckenvenenthrombosen gibt es noch weitere typische Symptome wie Schmerzen in den Beinen vor allem an bestimmten Druckpunkten, ansteigender Puls und ein steigendes Temperaturgefühl in den Venen sowie Beinschmerz beim Husten und Pressen (Marshall & Loew; 2003, S. 46-50).

### 3. 2. 4. Chronische Veneninsuffizienz

Die chronische venöse Insuffizienz ist das Endstadium der Venenerkrankungen, welches aus dem venösen Rückstau und einer venösen Hypertonie resultiert. Allem voran steht bei einer venösen Erkrankung immer die venöse Hypertension im Vordergrund und ist mit einer der Hauptgründe für die Entstehung der Krankheit. Daraus kann letzten Endes eine Mikrozirkulationsstörung entstehen. Zu den Symptomen zählen unter anderem Ödeme, Ekzeme, Hyperpigmentation der Haut im Bereich der Knöchel und einer Atrophie blanche<sup>1</sup> und Dermatoliposklerose<sup>2</sup>. Patienten klagen oft auch über Krämpfe,

---

<sup>1</sup> elfenbeinfarbene Hautbereiche mit roten Papeln (Großmann, 2000, S. 15)

Schwellungen, Schweregefühl, Juckreiz, Müdigkeit und Kribbeln der Beine. Eine chronische Venenerkrankung äußert sich durch Zeichen, wie z.B. Varikosen und Ulcus cruris<sup>3</sup>. Als besondere Risikogruppe zählen im Allgemeinen Frauen, aber nichtsdestotrotz gibt es auch noch andere bekannte Faktoren, wie Berufe mit langen Stehzeiten, Schwangerschaft oder Übergewicht, die das Risiko für die Entstehung einer chronischen venösen Insuffizienz erhöhen (Bergan et al., 2006). Durch die bereits genannten Symptome und anhand des Ausmaßes der klinischen Veränderungen lässt sich die CVI in drei Stadien einteilen (Großmann, 2000, S. 12).

<b><u>Stadieneinteilung von Marshall<sup>4</sup></u></b>	
<b><u>Stadium I</u></b>	a) <u>Corona phlebectatica paraplantaris</u> Symptome: Stauungsflecken, Juckreiz, Spannungsgefühl, schwere Beine,  b) <u>Corona phlebectatica paraplantaris</u> , wie a) + nachweisbare Ödeme
<b><u>Stadium II</u></b>	Dermatoliposklerose mit oder ohne Athropie blanche, Ödeme
<b><u>Stadium III</u></b>	a) abgeheiltes Ulcus cruris (Uklusnarbe) b) florides Ulcus cruris

Tabelle: Stadieneinteilung der CVI von Marshall

Die Einteilung von Widmer ist fast identisch mit jener von Marshall, allerdings wurde von Widmer eine Teilung des Stadiums III nicht berücksichtigt. Diese wurde lediglich durch Marshall in das Klassifikationssystem von Widmer integriert. Dies bedeutet, dass wenn von der Widmer- Klassifizierung gesprochen wird, nicht zwischen einem abgeheilten und einem floriden Ulcus cruris unterschieden wird (Marshall & Loew, 2003, S. 31).

Üblicherweise wurde im deutschsprachigen Raum die Widmer- Klassifikation verwendet, welche aber einen großen Nachteil hat, da sich diese nur auf klinisch, morphologische Kriterien bezieht, also auf Veränderungen der Haut und nicht auf das venöse System als solches. Aus diesem Grund wurde 1994 ein neues System zur Stadieneinteilung ausgearbeitet, die CEAP- Klassifikation. Grundsätzlich wurde die Stadieneinteilung von Marshall lediglich modifiziert. Das klinische Bild wird in mehrere Kategorien unterteilt, da in der neuen Klassifikation Kriterien wie Ätiologie, Lokalisation, Anatomie und Pathophysiologie in die Beurteilung eines Venenleidens miteinbezogen werden (Vanscheidt *et al.*, 2000).

<sup>2</sup> Stauungsfibrose = Verhärtung & Verdickung der Haut in den ödematösen Bereichen durch Fibrose (Großmann, 2000, S. 15)

<sup>3</sup> chronisches Geschwür verbunden mit Gewebsuntergang (Großmann, 2000, S. 15)

<sup>4</sup> Quelle: Großmann, 2000, S. 12

<u>CEAP – Klassifikation</u> <sup>5</sup>		<u>Marshall- Einteilung</u>	<u>Widmer- Einteilung</u>
0	Keine Veränderungen		
1	Teleangiektasien, Corona phlebectatica	Stadium I	Stadium I
2	Varikose	(z. T. Stadium I)	
3	Ödem	Stadium I	Stadium I
4	Hautveränderungen	Stadium II	Stadium II
5	Abgeheiltes Ulcus cruris	Stadium IIIa	Stadium III
6	Florides Ulcus cruris	Stadium IIIb (IV)	Stadium III

Tabelle: CEAP- Klassifikation

Heute wird vorzugsweise die CEAP- Klassifikation verwendet, da diese sowohl die ätiologischen, anatomischen aber auch die pathophysiologischen Faktoren berücksichtigt. Die Widmer- Stadien I und II entsprechen der CEAP- Klassen 3 und 4, bzw. Widmer- Stadium III entspricht CEAP 5 und 6. Die CEAP- Stadieneinteilung findet vor allem Verwendung bei klinischen Studien (Vanscheidt *et al.*, 2000).

### 3. 3. Diagnostik

#### 3. 3. 1. Doppler- Sonographie

Für die Diagnostik ist vor allem die Ultraschall Untersuchung des Venensystems von außerordentlicher Bedeutung. Die Doppler- Sonographie ist als erstes zu erwähnen, weil sie aufgrund ihrer vielfältigen Vorteile eine sehr große Rolle bei der Diagnostik spielt und am häufigsten Verwendung findet. Das zu Grunde liegende Prinzip ist eine Ultraschallsonde mit einem Sendekristall, welcher von einem Oszillator angeregt wird. Wenn dieser Schallstrahl auf Blutbestandteile trifft, die sich bewegen, wird er von den diesen reflektiert. „Entsprechend dem Dopplereffekt wird die zurückgeworfene Frequenz in Abhängigkeit von der Blutflussrichtung und von der Blutströmungsgeschwindigkeit relativ zur gesendeten Frequenz erhöht oder erniedrigt“ (zitiert nach Großmann, 2000, S. 46). Diese empfangene Frequenz wird hörbar gemacht. Vereinfacht bedeutet dies, dass mit der Doppler- Sonographie Blutströmungen hörbar gemacht werden können und somit die Strömungsrichtung des Blutes bestimmt werden kann. Bei der Duplex- Sonographie kann hingegen auch der Zustand der Gefäßwand beurteilt werden. Diese bietet, als eine Kombinationsvariante des klassischen Ultraschalls und der Doppler- Sonographie, eine weitere und genauere Methode zur Diagnostizierung (Großmann, 2000, S. 45; Marshall & Loew, 2003, S. 69).

<sup>5</sup> Quelle: Marshall & Loew, 2003, S. 33

### 3. 3. 2. Plethysmographie

Da bei Venenerkrankungen oft Volumenschwankungen auftreten kann dies mit der Plethysmographie quantitativ erfasst werden. Je nachdem wie die Volumenrezeptoren aufgebaut sind, gibt es verschiedene plethysmographische Untersuchungsmöglichkeiten wie zum Beispiel die Wasser- oder Venenverschlussplethysmografie, etc. (Großmann, 2000, S. 50; Marshall & Loew, 2003, S. 73). Wobei die Venenverschlussplethysmographie möglicherweise die größte Bedeutung hat, da die Messungen mit einfachen Dehnungsmessstreifen und einer Stauungsmanschette durchgeführt werden (Großmann, 2000, S. 50).

### 3. 3. 3. Phlebodynamometrie

Als Phlebodynamometrie wird die periphere Venendruckmessung bezeichnet. Hierbei wird ein Druckmessgerät angeschlossen und der venöse Druck wird nach der Punktion einer Fußrückenvene gemessen. Bei der Messung wird die Waden- Muskelpumpe und Sprunggelenkpumpe beansprucht, um das Blut aus den Extremitäten zu pumpen. Normalerweise verläuft der Druckanstieg sehr langsam, jedoch ist bei einer Venenerkrankung die Druckanstiegszeit deutlich verkürzt. Somit können Aussagen über die Druckreduktion aber auch über die Wiederauffülldynamik getroffen werden und demzufolge auch über die Venenfunktion der unteren Extremitäten (Großmann, 2000, S. 53).

### 3. 3. 4. Phlebographie

Die Phlebographie ist eine Kontrastmitteldarstellung der Venen wodurch Aussagen mit hoher Sicherheit getroffen werden können. Hierbei wird ein Kontrastmittel in die Fußrückenvene des erkrankten Beines injiziert und der Abfluss des Kontrastmittels kann beobachtet und dokumentiert werden. Die Phlebographie ist besonders bei tiefen Venenthrombosen indiziert (Großmann, 2000, S.53).

## 4 Richtlinien zur Testung von Wirkstoffen für CVI

Für eine objektive Beurteilung der Qualität der vorliegenden Studien sowie der Effektivität der darin behandelten Substanzen, sollten einheitliche Kriterien geltend gemacht werden. Aus diesem Grund wurden von *Vanscheidt et al.* (2000) Leitlinien für die klinische Testung von Wirkstoffen für die Behandlung einer CVI entwickelt.

Laut *Vanscheidt et al.* (2000) müssen klinische Studien in erster Linie auf validierten Richtlinien basieren, i.e. den GCP (Good Clinical Practice) und ICH (International Conference of Harmonisation) Guidelines. Zu Beginn einer Studie muss zuerst ein Studienprotokoll erstellt werden mit vollständiger Erläuterung der Forschungsvorhabens, insbesondere des Konzepts und der Behandlungsmöglichkeiten. Außerdem soll das Protokoll eine ausführliche Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes der Krankheit beinhalten. Die Zahl der Studienteilnehmer sollte so gewählt sein, dass eine aussagekräftige Stichprobengröße umfasst wird. Neben der Teilnehmerzahl sollte das Studienprotokoll auch Aufschluss über die verwendeten Messmethoden und statische Verfahren geben, ebenso wie über die Ergebnisse und die daraus resultierende Schlussfolgerung. Die Klassifizierung der einzelnen Stadien einer CVI erfolgt entweder anhand der Widmer - oder CEAP- Klassifizierung (Details siehe Kapitel „chronisch venöse Insuffizienz“ S.12).

Die Studien sollen randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind ausgelegt sein, gegebenenfalls ist eine 14-tägige Run- in Phase vorteilhaft. Die Studiendauer sollte zumindest drei Monate betragen und der zirkadiane Rhythmus bzw. mögliche saisonale Varietäten sollten berücksichtigt werden. Allerdings wird eine Studiendauer von einem Jahr vorgeschlagen, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit einer Kompressionstherapie, muss diese für alle Patienten gelten und somit standardisiert werden. Vor Beginn der Behandlung ist eine möglicherweise vorhandene pulmonale oder kardiologische Erkrankung auszuschließen. Die Studien mit Patienten, die in diesen Klassifikationsbereich fallen, sollten eine Reduktion der Beinödeme (CEAP 3-5), Ödemprävention (CEAP 3-5), Verhinderung der Progression der CVI (CEAP 0-5) und/oder die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (CEAP 0-5) als Zielsetzung haben. Für die Beurteilung der Studienparameter kann eine Änderung des Beinvolumens in Korrelation mit der Reduktion von Ödemen gesetzt und mit einer Verringerung von 30 – 60 ml als signifikant verzeichnet werden. Als objektive Messmethode wird die Volumetrie betrachtet, welche durch Duplexsonografie bzw. durch plethysmografische Methoden unterstützt werden kann, um die Veränderungen der Venenerkrankung bildgebend zu beobachten. Allerdings kann lediglich eine Reduktion oder Prävention von Ödemen nicht als alleiniger Wirksamkeitsnachweis angesehen werden. Eine Beurteilung der Lebensqualität nach der Einnahme der Prüfmedikation ist in jedem Fall erstrebenswert. Die Studien sollten die unten nachfolgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien aufweisen (*Vanscheidt et al.*, 2000).

#### Einschlusskriterien laut Vanscheidt et al. (2000)

- Unterschriebene Einwilligungserklärung
- Erfassung des Krankheitsbildes bzw. klinische Diagnose einer CVI
- keine starken Schwankungen der Beinumfang
- Manifestierte Beinödeme für mind. sechs Monate
- Alter > 18 Jahre

#### Ausschlusskriterien laut Vanscheidt et al. (2000)

- andere Erkrankungen mit der Symptomatik einer CVI
- Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz oder periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Die Prüfmedikation beeinflussende Substanzen
- Allergien auf die Prüfmedikation
- Schwangere oder Stillende
- chirurgischen Eingriffe des Venensystems oder Sklerotherapie
- Phlebitis oder Thrombose innerhalb der letzten drei Monate
- Patienten, die an anderen Studien des selben Indikationsgebiets, innerhalb der letzten vier Wochen teilgenommen haben
- Lymphödeme
- Unbehandelte Hypertension
- Hormontherapie in den letzten drei Monaten

#### Abbruch- Gründe laut Vanscheidt et al. (2000)

- Verschlechterung des klinischen Bildes
- Entstehung einer tiefen Bein thrombose oder einer Thrombophlebitis
- Mangelnde Compliance
- Veränderungen, welche die Messungen und Ergebnisse beeinflussen könnten
- Infektionen der unteren Extremitäten
- Beginn, Änderung oder Abbruch einer im Rahmen der Studie verwendeten Hormon-, Diuretika- oder Kompressionstherapie

Für Studien mit Teilnehmern der Klasse CEAP 6 (entspricht Widmer III), welche auch venöse Ulzera als Symptom aufweisen, gilt eine gleichzeitige Kompressionstherapie als zwingend. Das zu erreichende Ziel dieser Studien soll in erste Linie eine vollständige Heilung der Ulzera beinhalten. Eine eventuell benötigte Wundbehandlung bzw. Kompressionsbehandlung sollte für alle Patienten gleich ausgeführt werden, vor allem bei multizentrischen Studien. Hier gilt, dass eine bereits verordnete Medikation für eine andere Erkrankung beibehalten werden soll, außer sie enthält Cytostatika, Immunsuppressiva oder Corticoide. Ein Follow-up von 1-2 Jahren sollte angestrebt werden. Die angeführten Richtlinien sind lediglich Vorschläge und sollen zur Orientierung verwendet werden (Vanscheidt et al., 2000).

Entsprechend der Tatsache, dass die Lebensqualität der Patienten, welche an einer CVI leiden, stark beeinträchtigt ist, gilt es diese so gut wie möglich zu verbessern und sollte somit auch- wie von *Vanscheidt et al.* (2000) erwähnt- ein Teil der Zielsetzung klinischer Studien angesehen werden. Um die Lebensqualität der Erkrankten bewerten zu können wurde ein validierter Beurteilungsbogen (CIVIQ)<sup>6</sup> eingeführt. Dieser beinhaltet vier Bereiche: psychologisches, physikalisches und soziales Befinden, aber auch eine Kategorie Schmerz und setzt sich aus 45 Fragen zusammen, wobei manche nur vorhanden oder nicht- vorhanden als Antwortmöglichkeiten bieten und manche anhand einer 5- Punkt- Skala bewertet werden. Trotz vorhandener Validierung und einigen Studien zur optimalen Fragensausarbeitung, ist es bei dieser Art von Erkrankungen eine Herausforderung eine objektive Bewertung abzugeben, denn viele der Symptome bzw. Endpunkte der Studien wie zum Beispiel das Schweregefühl der Beine sind subjektive Empfindungen, welche nur an individuellen Skalen gemessen werden können. Nichtsdestotrotz gilt solch ein Fragebogen als Standard für die Evaluierung der Lebensqualität (*Launois et al.*, 1996).

---

<sup>6</sup> Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire (*Launois et al.*, 1996)

## 5 Beurteilungskriterien

Die unter Kapitel 4 angeführten Richtlinien wurden nur als Orientierungshilfe bei der Beurteilung der in der Arbeit behandelten Studien verwendet. Die Qualität der klinischen Studien wurde anhand der unten angeführten Kriterien bewertet. Die einzelnen Studien wurden in die jeweilige Kategorie eingeteilt, wenn sie mindestens eins der unter - oder # (Symbolerklärung siehe Tabelle unten) hinterlegten Kriterien erfüllen (Ausnahme: Langzeitstudien). Einige der Kategorien enthalten Ergänzungen („Sonstiges“), da diese lediglich auf manche Studien zutreffen. Die Beurteilung der Effektivität der einzelnen Substanzen ist unter „Gesamtbeurteilung“ der jeweiligen Kapitel zu finden.

Bewertung/ Kriterien *	Sehr gut	Gut	Zufriedenstellend	Wenig zufriedenstellend	Mangelhaft	Unzureichende Angaben**
Angaben zur Pharmakologie	+	+	+	+	+	
Randomisierung <sup>1</sup>	+	+	-	-	-	
Placebokontrolle <sup>1</sup>	+	+	+	+	-	
Verblindung <sup>1</sup>	+	+	# keine Angaben ob Verblindung vorhanden <sup>4</sup>	-	-	
Angaben zu den Studienteilnehmern (demographische Daten, Alters- und Geschlechtsverteilung , etc.)	+	# ungleiche Geschlechter- verteilung	-	-	-	
Mehrere Studienzentren	(+) evtl. Nicht vorhanden	(#) evtl. vorhanden	-	-	-	

<b>Aktiver Komparator <sup>1</sup></b>	+	(#) evtl. vorhanden	-	-	-	
<b>Zahl der Studienteilnehmer</b>	+	# geringere Teilnehmerzahl < 100	# geringe Teilnehmerzahl < 50	# N ≤ 30	-	
<b>Studiendauer</b>	+ 12 Wochen	+ 8-11 Wochen	# 4-7 Wochen	- < 4 Wochen	-	
<b>Angaben zur Dosierung</b>	+	# Keine Angaben über DEV	# keine Angaben über DEV oder unvollständig zur Dosis	-	-	
<b>Klare Definition der prim. oder sek. Zielgrößen</b>	+	+	- keine klare Definition der sek. Zielgrößen	-	-	
<b>Einschlusskriterien<sup>2</sup></b>	+	+	# vorhanden jedoch Mängel	-	-	
<b>Ausschlusskriterien<sup>3</sup></b>	+	+	# vorhanden jedoch Mängel	-	-	
<b>Scores zur Beurteilung</b>	+	+	# nur subjektive Beschwerden	# fehlende Unterstützung durch objektive Messmethoden	-	
<b>Angabe von Drop outs</b>	+	+	# + keine Angaben des Ausscheidungsgrundes oder hohe Anzahl (≥20%)	-	-	
<b>Auflistung von Nebenwirkungen</b>	+	+	# + hohe Anzahl an	-	-	

			Nebenwirkungen (30% < 50%) oder fehlende Auflistung			
<b>Angaben zur Auswertung</b>	+	+	+	# Werte angepasst	-	
<b>Statistik (Standardabweichung , etc.) vorhanden</b>	+	+	+	+	- Standard- abweichung oder Statistik fehlt vollständig	
<b>Sonstiges</b>		Evtl. keine Angaben über Studienort  +Kombinations- produkt  + Zusatztherapie (Kompression)	+ Studie an Gesunden  + keine Ausschluss von bisher verwendeten venoaktiven Substanzen  + Lokaltherapie bei Ulzera	+ Anwendung einer Begleitmedikation nicht ausgeschlossen (z.B.: Diuretika, Analgetika, etc.)  + keine Angaben zum Vergleichspräparat	+ einmalige Einnahme der Prüfmedikation	

\*+ = ja, vorhanden; - = nein, nicht vorhanden; # = Angaben vorhanden, jedoch mit Mängel

\*\* Anmerkungen (Nicht genügend Informationen vorhanden bzw. nicht verfügbar )

Informationen aus EMA- Berichten bzw. der zur Verfügung stehenden Abstracts übernommen

1 = bei Langzeitstudien nicht zwangsläufig vorhanden, daher fließen diese 4 Kriterien nicht in die Beurteilung derselben ein

2 = Siehe Kapitel 4 Richtlinien zur Testung von Wirkstoffen für chronisch venöse Insuffizienz („Einschlusskriterien“)

3 = Siehe Kapitel 4 Richtlinien zur Testung von Wirkstoffen für chronisch venöse Insuffizienz („Ausschlusskriterien“)

4 = vor allem bei Studien mit aktivem Komparator

Tabelle: Beurteilungskriterien

## 6 Pflanzliche Venenmittel

In dem nachstehenden Kapitel werden die Studien zu den Pflanzen, welche für die Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz verwendet werden, vorgestellt und einzeln bewertet. Zu den Pflanzen bzw. Pflanzenteilen mit venoaktiven Eigenschaften zählen unter anderem die Blätter oder/und Rinde von *Hamamelis virginiana L.* (virginische Zaubernuss), die Samen oder/und Rinde von *Aesculus hippocastanum L.* (gewöhnliche Rosskastanie), das Kraut von *Melilotus officinalis L.* (echter Steinklee), das Rhizom von *Ruscus aculeatus L.* (stechender Mäusedorn) und die Blätter von *Vitis vinifera L.* (rote Weinrebe). Am Ende jedes Kapitel wird eine Studienübersicht und eine kurze Gesamtbewertung zu finden sein.

### 6. 1. *Aesculus hippocastanum L.* – gewöhnliche Rosskastanie

*Aesculus hippocastanum* gehört zu der Familie der Sapindaceae. Als Hauptinhaltsstoffe der arzneilich verwendeten Samen wurde das Triterpensponingemisch Aescin identifiziert. Zu den Begleitstoffen zählen Stärke, fettes Öl, Flavonoide, Proteine und Gerbstoffe in der Samenschale (Hänsel *et al.*, 1999, S. 553). Aescin und auf einen definierten Gehalt an Aescin standardisierte Extrakte scheinen vaskulär protektive, anti-inflammatorische, venotonische und antioxidative Eigenschaften zu besitzen und werden aufgrund dieser Tatsachen als Venentherapeutikum eingesetzt (Koch, 2002). Zusätzlich hat Aescin auch eine gefäßabdichtende Wirkung und einen antiexsudativen Effekt. Es soll die pathologisch erhöhte Kapillarpermeabilität reduzieren und zwar durch Inhibition von Enzymen, welche in der Venenwand enthalten sind. Aescin weist eine Besonderheit auf, und zwar wird die volle Wirkung nach oraler Applikation erst nach 15- 16 h erreicht und hat dementsprechend eine Halbwertszeit von drei bis fünf Tagen. Bekannte Nebenwirkungen des Aescins sind Reizungen der Schleimhaut und die damit verbunden Magenbeschwerden, aufgrund der enthaltenen Saponine (Hänsel *et al.*, 1999, S.553- 554). Zusätzlich bleibt zu beachten, dass Aescin möglicherweise eine Wechselwirkung mit Phenprocoumon aufweist. Die empfohlene Tagesdosis für Aescin sollte zwischen 50- 150 mg liegen (Marshall & Loew., 2003, S.219).

In dieser Arbeit wird ausschließlich auf den Extrakt der Rosskastaniensamen eingegangen, da aufgrund von sprachlichen Hindernissen die entsprechenden Studien zur Rosskastanienrinde nicht verwendet werden konnten. Die Bewertung der Rosskastanienrinde für den Einsatz zur Behandlung einer CVI wird daher aus dem HMPC- Assessmentreport übernommen.

### 6. 1. 1. Placebo - kontrollierte Studien

<b>Studie</b>	<u>Lohr et al., 1986</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 50 mg 240- 290 mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen, berechnet als 50 mg Aescin DEV: 4,5 – 5,5: 1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 100 mg Aescin Einzeldosis: 50 mg Aescin Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Beinvolumina				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verringerung der Beinumfang Verbesserung der Symptome Gesamtbeurteilung				
<b>Dauer</b>	8 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	80 Patienten Durchschnittsalter: 54 Jahre Sonstige Angaben fehlen				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	keine Angaben				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	ja	ja	ja	Nein	Maßband Rangskala Wasser- plethys- mometrie Fragebogen
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop-out- Rate</b>	8,75 %				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon- Mann- Whitney- U- Test $p < 0,05$ $p < 0,01$ Standardabweichung fehlt				
<b>Ergebnisse</b>	Ödeme durch Venostasin retard vor Ödemprovokation von 1387,2 ml auf 1371,9 ml und nach Ödemprovokation von 1437,1 ml auf 1390,9 ml. Bei Placebo keine signifikante Reduktion. Sowohl die Beinumfang als auch die Symptomatik signifikant besser durch Verum.				

Tabelle: Lohr et al., 1986

Die hier angeführte Studie wurde zur Untersuchung des ödemprotektiven und ödemvermindernden Effektes eines Rosskastaniensamenextraktes durchgeführt. Dazu wurden 80 Teilnehmer rekrutiert und nach einer 12-tägigen Run- in Phase für acht Wochen mit Placebo oder Venostasin retard behandelt. Zu Beginn der Studie konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Beinvolumina

wurden vor und nach Ödemprovokation<sup>7</sup> gemessen. Die Ergebnisse zeigten eine stärkere Reduktion der unter Ödemprovokation hervorgerufenen Ödeme für die Verumgruppe. Der ödemprotektive Effekt wird als „die Differenz der Differenzen zwischen den Messwerten vor/nach Ödemprovokation und den Werten vor und nach der Therapie“ definiert (zitiert nach Lohr *et al.*, 1986). Hier wurde ein ödemprotektiver Effekt von -4, 1 ml für Placebo und + 4, 6 ml für das Prüfpräparat ermittelt. Die Symptome „Spannungsgefühl“, „Juckreiz“ und „Ödeme“ wurden in der Gruppe mit der Prüfmedikation mit einer statistischen Signifikanz von  $p < 0,01$  reduziert und die restlichen Symptome mit einer Signifikanz von  $p < 0,05$  (Lohr *et al.*, 1986).

<b>Studie</b>	<u>Rudofsky et al., 1986</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 50 mg 240- 290 mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen, berechnet als 50 mg Aescin DEV: 4,5 – 5,5: 1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 100 mg Aescin Einzeldosis: 50 mg Aescin Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion des Fußvolumens, Fessel- und Wadenumfangs				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verbesserung der Symptomatik Verringerung der Ödeme Verringerung der Venenkapazität				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	40 ambulante Patienten 25 Frauen und 15 Männer Durchschnittsalter: 41, 3 +/- SD bzw. 37, +/- SD				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI (I oder II nach Widmer)</li> <li>• Vorhandensein von mind. 2 klinischen Zeichen (Varikosis, Hautveränderungen, Hyperpigmentation, Atrophie blanche) und mind. zwei Symptomen (Spannungs-, Schweregefühl, Schmerzen, Juckreiz und Wadenkrämpfe) einer CVI</li> <li>• Veränderte Venenkapazität und entsprechende Venendruckmessungen</li> <li>• Keine Verstopfung der Venen</li> <li>• Keine schwangere oder immobilisierten Patienten</li> <li>• Keine akute Thrombophlebitis, nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz oder Ödeme anderen Ursprungs</li> <li>• Keine Kompressionstherapie</li> <li>• Keine andere venoaktive Medikation in den letzten 4 Wochen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	ja	ja	ja	Nein	Wasser- Plethys- mografie  Venen- verschluss-

<sup>7</sup> Ödeme hervorgerufen durch sitzen auf einem Standfahrrad mit hängenden Beinen (Lohr *et al.*, 1986)

					Plethys- mografie  Maßband  Beurteilungs- fragebogen  4- Punkt Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop-out- Rate</b>	0,4 %				
<b>Statistik</b>	Chi- Quadrat- Test t- Test $\alpha = 0,05$				
<b>Ergebnisse</b>	Alle Parameter wurden durch das Verum signifikant verbessert mit Ausnahme der Venenkapazität und des Symptoms Wadenkrämpfe.				

Tabelle: Rudofsky *et al.*, 1986

Der ödemregulierende Effekt eines Rosskastaniensamenextraktes wurde anhand von 40 Teilnehmern im Zuge dieser Studie untersucht. Volumetrische Messungen vom Fuß und Unterschenkel wurden bei Blutleere und bei normaler Durchblutung durchgeführt. Hinzu kommt auch eine Untersuchung der Wirkung bei Hochlagerung der Beine bzw. auf die dabei abfließende Blutmenge und auf die Venenkapazität. Die Waden- und Fesselumfänge wurden durch die Patienten selbst mithilfe eines Maßbands vermessen. Wie weit die vorhandenen Ödeme eindrückbar sind, wurde durch die Prüfarzte beurteilt.

Die Ergebnisse der Fußvolumetrie zeigten eine signifikante Reduktion des Fuß- und Unterschenkelvolumens unter der Einnahme des Verums. Diese war sowohl bei reduziertem Blutvolumen (durch Hochlagern der Beine) als auch bei normaler Durchblutung zu erkennen. Die Venenkapazität hingegen wurde weder durch die Prüfmedikation noch durch das Placebo beeinflusst. Bei der Auswertung der Studienergebnisse für die eindrückbaren Ödeme, wurde ebenfalls eine deutliche Verbesserung durch Venostasin retard ersichtlich. Dies gilt auch für die Waden- und Fesselumfänge, die durch die Teilnehmer selbst vermessen wurden. Alle Symptome bis auf die Wadenkrämpfe konnten während des Behandlungszeitraums mit dem Rosskastaniensamenextrakt verbessert werden (Rudofsky *et al.*, 1986).

<b>Studie</b>	<u>Pilz, 1990</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 50 mg 240- 290 mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen, berechnet als 50 mg Aescin DEV: 4,5 – 5,5: 1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 100 mg Aescin Einzeldosis: 50 mg Aescin

	Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Ödeme				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verringerung der Beinumfang				
<b>Dauer</b>	20 Tage				
<b>Teilnehmerzahl</b>	30 Patienten 6 Männer und 24 Frauen Alter: 27-60 Jahre Durchschnittsalter: 46				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Symptomen einer CVI inkl. Periphere Ödeme</li> <li>• Kein Ulcus cruris</li> <li>• Keine kardialen, hepatogene oder nephrogene Ödeme sowie Lymphödeme</li> <li>• Keine Schmerzen anderen Ursprungs</li> <li>• Keine Diuretika, Herzglykoside, NSAR oder venoaktiven Substanzen</li> <li>• Keine Patienten mit Kompressionstherapie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	ja	ja	ja	Nein	Maßband H- Maß (Umfang- Ferse-Rist)  B-Maß (geringster Fessel- umfang)  C-Maß (max. Waden- umfang)
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop-out- Rate</b>	6,6 %				
<b>Statistik</b>	Mann- Whitney- U Test p < 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	H- Maß in der Verumgruppe um -0,8cm verringert (Placebo -0,1 cm) Signifikante Reduktion auch bei den restlichen Messungen.				

Tabelle: Pilz, 1990

In dieser randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von Venostasin retard auf die Beinvolumina bei der Behandlung von Ödemen untersucht. Die 30 ambulanten Patienten erhielten die Prüfmedikation für 20 Tage und anschließend wurden Messungen durchgeführt sowie die Symptome beurteilt. Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Beinumfang durch die Behandlung mit dem Prüfpräparat signifikant verringert wurden, wohingegen dies bei der Placebogruppe nicht der Fall war (Pilz, 1990).

<b>Studie</b>	<u>Diehm et al., 1992</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 75 mg 369 bis 412 mg standardisierter Rosskastaniensamenextrakt berechnet als 75 mg Aescin DEV: 5:1</li> </ul>

	Auszugsmittel: 50 % Ethanol				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 150 mg Aescin Einzeldosis: 75 mg Aescin Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Ödemreduktion				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verringerung der Waden- und Knöchelumfanga Verbesserung der Symptome Phlebodynamometrische Variablen Gesamtbeurteilung				
<b>Dauer</b>	6 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	40 Patienten mehr Frauen als Männer Alter: 25-65 Jahren				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI Grad II und obstruktiven Ödemen evtl. inkl. trophische Hautveränderungen</li> <li>• Patienten mit Venenkapazität abseits der Norm</li> <li>• Keine Thrombose, Ulcera oder Venenentzündung</li> <li>• Keine Ödeme in Folge einer Herzinsuffizienz oder Lymphödeme</li> <li>• Keine anderen Erkrankungen ( Leber, Niere, Diabetes, Neuropathien, etc. )</li> <li>• Keine Diuretika, Herzglykoside, NSAR oder venoaktiven Substanzen</li> <li>• Keine Schwangerschaft</li> <li>• Keine Patienten mit Kompressionstherapie</li> <li>• Keine Intoleranz gegen Rosskastanie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	ja	ja	ja	Nein	Maßband  Venen- okklusions- Plethysmo- graphie  Doppler – Sonografie  Fragebogen
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop-out- Rate</b>	2,5 %				
<b>Statistik</b>	Mann- Whitney- U Test $\alpha_1 = 2,5 \%$ $\alpha_2 = 5 \%$ $p < 0,025$ (Beinvolumen) $p < 0,05$				
<b>Ergebnisse</b>	Reduktion der Ödeme, des Beinvolumens und des Beinumfangs durch Rosskastanienextrakt. Ebenso die Symptome sowie auch die phlebodynamometrische Parameter.				

Tabelle: Diehm *et al.*, 1992

Es handelt sich um eine kleine Studie mit 40 Teilnehmern, die nach einer einwöchigen Placebo- run- in Phase, für sechs Wochen entweder das Verum oder das Placebo erhielten. Nach jeder Woche wurden Messungen durchgeführt inklusive der Messungen

der phlebodynamometrische Parameter (minimaler Druck, Ruhedruck & Wiederauffüllzeit). Zusätzlich wurden Ödeme provoziert, um die ödemreduzierende Wirkung des Rosskastanienextraktes besser zu untersuchen. Vor der Ödemprovokation<sup>8</sup> wurde ein durchschnittliches Beinvolumen in der Verumgruppe von 1565 ml (+/- SD) und in der Placebogruppe von 1600 ml (+/-SD) ermittelt. Nach der Behandlung mit Rosskastaniensamenextrakt wurde bei erneuter Messung ein Beinvolumen von 1481 ml (+/-SD) in der Verumgruppe (vs. Placebo 1596 ml +/- SD) verzeichnet. Der Beindruck in Ruhe wurde mit dem Verum um 4 mmHg verringert (vs. Placebo 1,3 mmHg). Alle anderen Messungen der restlichen Parameter fielen zu Gunsten des Extraktes aus (Diehm *et al.*, 1992).

<b>Studie</b>	<u>Diehm et al., 1996</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 50 mg 240-290 mg Rosskastanientrockenextrakt, standardisiert auf 50 mg Aescin DEV: 4,5 – 5,5: 1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> <li>• Placebo</li> <li>• Kompressionsstrümpfe</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 100 mg Aescin Einzeldosis: 50 mg Aescin Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Beinvolumina				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Nicht klar definiert				
<b>Dauer</b>	12 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	240 Patienten Männer und Frauen Alter > 18 Jahre Durchschnittsalter: 52 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit peripheren Ödemen im Zuge einer diagnostizierten CVI</li> <li>• Keine vasoaktiven Medikamente in den letzten sechs Wochen</li> <li>• Kompressionsstümpfe erlaubt</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja Partiell	Ja	Nein	Wasser- plethysmo- grafie
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out Rate</b>	9,2 %				
<b>Statistik</b>	t- Test $\alpha = 0.05$ Intention- to- Treat Analyse				
<b>Ergebnisse</b>	Verringerung der Beinvolumina mit Rosskastaniensamenextrakt um durchschnittlich 53,6 ml , mit Kompressionstherapie um durchschnittlich 56,5 ml Zunahme der Volumina mit Placebo um ca. 10 ml				

Tabelle: Diehm *et al.*, 1996

<sup>8</sup> Ödeme durch Belastung hervorgerufen (Diehm *et al.*, 1992)

In der Studie von *Diehm et al.* (1996) wurde der ödemreduzierende Effekt eines Rosskastaniensamenextraktes mit Placebo und mit einer Kompressionstherapie verglichen. Vor Beginn der Studie gab es eine zweiwöchige Run- in Phase in der alle Patienten mit Placebo behandelt wurden. Anschließend erhielten die Patienten, welche für die Kompressionstherapie zugeordnet waren, ein Diuretikum für eine Woche um die optimale Passform der Strümpfe zu gewährleisten.

Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte eine signifikante Reduktion der Beinvolumina um durchschnittlich 53,6 ml in der Venostasin retard Gruppe verzeichnet werden, in der Gruppe mit der Kompressionsbehandlung wurde das Beinvolumen um 56,6 ml reduziert und bei Behandlung mit Placebo wurde ein Anstieg von ca. 10 ml notiert. Auffallend ist, dass bei der Behandlung mit dem Rosskastaniensamenextrakt die Reduktion allmählich eintrat und kontinuierlich verlief, während bei der Kompressionstherapie die Werte direkt nach der Diuretikaeneinnahme stark gesunken sind und die Kurve dann abgeflacht ist. Laut der Studie konnte nach einer 12 -wöchigen Behandlung mit Rosskastaniensamenextrakt eine durchschnittliche Volumenreduktion von 25 % erzielt werden (*Diehm et al.*, 1996).

### 6. 1. 2. Kontrollierte Studien mit aktivem Komparator

Studie	<u>Kalbfleisch &amp; Pfalzgraf, 1989</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venoturon intens (500 mg Rutosid) 500 mg O-(β-Hydroxyethyl)- rutoside</li> <li>• Venostasin retard 50 mg 240- 290mg Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen, berechnet als 50 mg Aescin DEV: 4,5 – 5,5: 1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 500 mg Rutosid Einzeldosis: 500 mg Rutosid Einnahme: 1 x 1 täglich  Tagesdosis: 50 mg Aescin Einzeldosis: 50 mg Aescin Einnahme: 1x1 täglich (aber laut Hersteller 2 x 1 = 100 mg Aescin tägl.)
<b>Prim. Endpunkt</b>	Ödemreduktion
<b>Sek. Endpunkt</b>	Reduktion des Beinumfangs und subjektive Symptomatik
<b>Dauer</b>	8 Wochen
<b>Teilnehmerzahl</b>	33 Patienten Männer und Frauen Alter: über 18 Jahre

<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Varikosen als Folge einer CVI</li> <li>• Ödemneigung</li> <li>• Keine kardialen und pathogenen Ödeme oder Lymphödemen</li> <li>• Keine Nierenfunktionsstörungen und Lebererkrankungen</li> <li>• Kein Ulcus cruris</li> <li>• Keine vasoaktiven Medikamente, NSAR, Herzglykoside oder Methylxanthinpräparate</li> <li>• Nur Patienten, die keine Kompressionstherapie tolerieren</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Nein A.K. <sup>9</sup>	Ja Parallel	Ja	Nein	H-Maß (Umfang-Ferse-Rist)  B-Maß (geringster Fesselumfang)  C-Maß (max. Wadenumfang)  Visual analog Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop out – Rate</b>	9,1 %				
<b>Statistik</b>	Keine Angaben				
<b>Ergebnisse</b>	Venostasin retard tendenziell besser, jedoch keine statistische Signifikanz				

Tabelle: Kalbfleisch & Pfalzgraf, 1989

Eine parallele Studie mit einer einwöchigen Wash- out- Phase vor Beginn der Behandlung mit einem Umfang von 33 Patienten wurde angesetzt. Nach Herstellerangaben soll Venoruton intens einmal täglich genommen werden, hingegen Venostasin retard aber zweimal täglich. Für diese Studie wurde die Dosierung von Venostasin auf 1 x 1 Kapsel reduziert, um diese wie von den Autoren angegeben mit Venoruton vergleichen zu können. Im Laufe der Studie wurden die Umfänge vor und nach einer Ödemprovokation mittels Maßband vermessen. Der Beinumfang wurde bei allen Maßen in der Venostasin-Gruppe sowohl bei als auch ohne Ödemprovokation stärker verringert als bei dem Vergleichspräparat Venoruton intens. Bei der Bewertung der subjektiven Symptome wurde der Beinschmerz unter Venostasin retard stärker reduziert. Jedoch zeigten alle Variablen keine statistische Signifikanz im direkten Vergleich beider Gruppen (Kalbfleisch & Pfalzgraf, 1989).

<sup>9</sup> aktiver Komparator

<b>Studie</b>	<u>Erdlen, 1989</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 50 mg 240-290 mg Rosskastanientrockenextrakt, standardisiert auf 50 mg Aescin DEV: 4,5 – 5,5: 1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> <li>• Vergleichspräparat (Ödemprotektivum) Name und Spezifikation des Vergleichspräparates unbekannt</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 100 mg Aescin Einzeldosis: 50 mg Aescin Einnahme: 2 x 1  Dosierung des Vergleichspräparates unbekannt				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Ödeme				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verringerung des Beinumfangs Ödemvermindernder Effekt Ödemprotektiver Effekt				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	30 Patienten 10 Männer und 20 Frauen Alter: > 18 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Varicosis bei CVI mit peripheren Ödemen</li> <li>• Keine kardialen oder hepatogenen Ödeme</li> <li>• Keine Nierenfunktionsstörungen oder Lebererkrankungen</li> <li>• Keine vasoaktiven Medikamente</li> <li>• Keine Herzglykoside, NSAID, Methylxanthinpräparate</li> <li>• Keine Kompressionstherapie</li> <li>• Kein Ulcus cruris</li> <li>• Unverträglichkeit gegen Aesculus hippocastanum</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Nein A.K.	Ja	Ja	Nein	Umfang- messung B-Maß
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop- out Rate</b>	Keine Angaben				
<b>Statistik</b>	t- Test Wilcoxon –Test U- Test				
<b>Ergebnisse</b>	Entödematisierender und ödemprotektiver Effekt des Venostasin In Venostasin –Gruppe kommt es zu einer Verringerung des B- Maßes um 0,4 cm allerdings auch in der Vergleichsgruppe jedoch ohne Signifikanz				

Tabelle: Erdlen, 1989

Während der einwöchigen Run- in- Phase erhielten die Teilnehmer morgens und abends je eine Kapsel Placebo. In der darauffolgenden Behandlungsphase wurde dieses Einnahmeschema für die Prüfmedikation weiterhin beibehalten. Die jeweiligen Messungen wurden vor Provokation eines Ödems und jeweils danach durchgeführt. In der Studie wird der ödemvermindernde Effekt als „die Veränderung der Beinumfangs vor Ödemprovokation“ definiert und der ödemprotektive Effekt als „die Differenz vor Ödemprovokation minus nach Ödemprovokation“ (zitiert nach Erdlen, 1989). Die Auswertung der Ergebnisse ergab bei beiden Gruppen eine Verringerung des B-Maßes

um 0,4 cm, allerdings ist dieser Wert aufgrund der größeren Standardabweichung für das Vergleichspräparat nicht signifikant. Bei der statistischen Analyse wurde gezeigt, dass für die Venostasin- Gruppe ein geringfügig stärkerer ödemvermindernder und ödemprotektiver Effekt aufgetreten ist (Erdlen, 1989).

<b>Studie</b>	<u>Erler, 1991</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venostasin retard 75 mg 360-412 mg eingestellter Extrakt Trockenextrakt aus Rosskastaniensamen standardisiert auf 75 mg Aescin DEV 5:1 Auszugsmittel: Ethanol 50 %</li> <li>• Venoruton intens 1 Kapsel enthält 500 mg O-β- Hydroxyethylrutoside</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagedosis: 150 mg Aescin Einzeldosis: 75 mg Aescin Einnahme: 2 x 1  Tagesdosis: 2000 mg O-β- Hydroxyethylrutosid Einzeldosis: 1000 mg O-β-Hydroxyethylrutosid Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Veränderung des Beinumfangs				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verbesserung der subjektiven Symptome (Beinschmerz, müde Beine, Spannungsgefühl, Schwellungen und Juckreiz)				
<b>Dauer</b>	8 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	40 Patienten 10 Männer und 30 Frauen Alter: Durchschnitt 55,5 bzw. 53,9 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Varicosis bei CVI inkl. periphere Ödeme</li> <li>• Keine kardialen oder hepatogenen Ödeme oder Lymphödeme</li> <li>• Keine Nierenfunktionsstörungen und Lebererkrankungen</li> <li>• Keine vasoaktiven Medikamente oder andere wie z.B. Herzglykoside, NSAID, Methylxanthinpräparate</li> <li>• Kein Ulcus cruris</li> <li>• Keine Unverträglichkeit gegen Aesculus hippocastanum</li> <li>• Keine Kompressionstherapie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Nein A.K.	Ja parallel	ja	Nein	H-Maß (Ferse) B-Maß (Knöchel) C-Maß (Wade)  Visual- Analog- Skala  Rang- skalenniveau  Gesamt-

					beurteilung
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop- out- Rate</b>	Keine Angaben				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon- Mann- Whitney- U- Test Signifikanzniveau 5 %				
<b>Ergebnisse</b>	Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, allerdings im Innergruppenvergleich zwischen vor und nach Therapie gab es signifikante Reduktionen. Bezüglich Ödemprotektion nur im Innergruppenvergleich für Venostasin signifikant.				

Tabelle: Erler, 1991

Nach der einwöchigen Run- in Phase folgte die achtwöchige Therapiephase mit Messungen des Beinumfangs mithilfe eines Maßbands vor und nach Ödemprovokation. Bei der Auswertung der Ergebnisse konnten bei der Ausgangssituation statistische Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen in Bezug auf die Variable Körpergewicht festgestellt werden, aber auch bezüglich des Hauptzielkriteriums. In der Vergleichsgruppe waren die H-Maße höher als in der Venostasin- Gruppe. Die anderen Kofaktoren wie zum Beispiel Geschlechterverteilung oder Alter waren vergleichbar, allerdings nicht gleichmäßig verteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass im Zwischengruppenvergleich keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Veränderung der Beinumfänge in beiden Gruppen vorlag. Jedoch im Innergruppenvergleich konnte ein signifikanter Unterschied für die H- und C-Maße zu Gunsten des Venostasins ermittelt werden. Aus der Grafik zur Gesamtsymptomatik ist eine eindeutig stärkere Verbesserung der Symptome bei der Behandlung mit Venostasin retard zu erkennen. Letztendlich zeigte sich deutlich, dass das Prüfpräparat (2x 75 mg Aescin) dem Vergleichspräparat (2x 1000 mg O-β-Hydroxyethylrutosid) überlegen war (Erler, 1991).

### 6. 1. 3. Metaanalysen

In der Metaanalyse von *Pittler & Ernst* (2012) wurden von 27 vorhandenen Studien zum Rosskastaniensamenextrakt 17 Studien ausgewählt, die zu den definierten Einschlusskriterien passten. Es wurden lediglich jene Publikationen aufgenommen die randomisiert und kontrolliert angesetzt waren. Die Sprache der Arbeiten wurde nicht beachtet. Zu den Einschlusskriterien zählten unter anderem das Vorhandensein einer diagnostizierten CVI. Jene Studien die den Rosskastaniensamenextrakt als Monopräparat mit Placebo oder einer anderen Referenztherapie verglichen, wurden in

die Metaanalyse aufgenommen. Studien zu Kombinationsprodukten des Extraktes wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt dieser Analyse war die Verbesserung der Symptome (Schmerz, Juckreiz, Ödeme) einer CVI durch die Behandlung mit Rosskastaniensamenextrakt. Als sekundäre Zielsetzung wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten Beinvolumina und Waden- bzw. Knöchelumfänge zusammengefasst. Die Daten der Teilnehmer, der Methoden bzw. des Designs, der Interventionen sowie die Ergebnisse wurden aus den einzelnen Studien extrahiert. Zu den 17 inkludierten Studien zählen zehn placebo-kontrollierte Studien, zwei weitere Studien, die Rosskastaniensamenextrakt gegen eine Referenztherapie mit Kompression und Placebo verglichen. Des Weiteren vier Studien mit Hydroxyethylrutosiden als Vergleich und eine Publikation mit der Vergleichssubstanz Pycnogenol.

Hinsichtlich des Parameters Schmerz konnte bei sieben placebo-kontrollierten Studien eine signifikante Reduktion durch die Behandlung mit Rosskastaniensamenextrakt im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Bei einer Studie konnte eine signifikante Verringerung des Schmerzes im Vergleich zur Baseline notiert werden. Die Vergleiche mit Pycnogenol, Kompressionstherapie und Hydroxyethylrutoside konnten keine Unterschiede mit ausreichender Signifikanz verzeichnen.

Ödeme konnten durch die Einnahme eines Rosskastaniensamenextraktes bei sechs placebo-kontrollierten Studien reduziert werden. Dieselben Ergebnisse konnten auch beim Vergleich mit Pycnogenol und Kompressionsstrümpfen erzielt werden. Eine Studie behandelte den ödemprotektiven Effekt, welcher ebenfalls dem Verum zugesprochen werden kann.

Das Symptom Pruritus wurde in acht Studien im Vergleich zu Placebo und zur Baseline signifikant reduziert. Allerdings zeigte der Vergleich zu Kompression keine Signifikanz. Bei sechs placebo-kontrollierten Studien konnte durch Wasserplethysmografie ermittelt werden, dass das Beinvolumen signifikant reduziert wurde. Bei einer Studie mit dem aktiven Komparator Hydroxyethylrutosid konnte eine Äquivalenz der Präparate festgehalten werden. Die Dosierungen der Publikationen, welche eine Reduktion der Beinvolumina als Ergebnis aufweisen konnten, lagen bei 100 bis 150 mg Aescin. Bei drei Publikationen mit einer Dosis von 100 mg Aescin pro Tag konnte bereits nach zwei Wochen eine Reduktion des Beinvolumens ermittelt werden.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch die sieben placebo-kontrollierten Studien zu den Waden- bzw. Knöchelumfängen zugunsten des Rosskastaniensamenextraktes.

14 Studien berichteten von Nebenwirkungen wie gastrointestinale Probleme, Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Juckreiz. Die Nebenwirkungsraten sind unterschiedlich in den einzelnen Studien, allerdings liegen sie in einem Bereich zwischen 1- 36 %.

Die Autoren der Metaanalyse schlussfolgerten anhand der vorliegenden Ergebnisse, dass ein Extrakt aus den Samen von *Aesculus hippocastanum* L. einen positiven Beitrag bei der Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz leisten kann (Pittler & Ernst, 2012).

Im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit wurden neun der 17 Studien aus der Metaanalyse hinsichtlich ihrer Qualität und der Effektivität der Prüfpräparate beurteilt. Zwei Studien (Neiss 1976 & Friedrich 1978), die in der Metaanalyse vorhanden sind,

wurden aufgrund ihres Erscheinungsjahrs aus der Bewertung ausgeschlossen, ebenfalls auch die Arbeit von *Morales* (1993), da eine Beurteilung aufgrund von sprachlichen Hindernissen nicht möglich war. Eine der in der Analyse inkludierten Studien (*Cloarec* 1992) wurde nicht publiziert und steht somit der Öffentlichkeit nicht zur Verfügung. Die Studie von *Diehm* (2001) lag nicht als Originalarbeit vor und wurde deswegen hier nicht behandelt. Der Vergleich des Rosskastaniensamenextrakts mit Pycnogenol von *Koch* (2002) wurde ebenfalls nicht zur Beurteilung herangezogen, da lediglich Standardtherapien bzw. Standardwirkstoffe als Kontrollvergleiche Gegenstand dieser Arbeit sind. Die Arbeiten von *Steiner* (1989) & *Steiner* (1990) beschäftigten sich mit venösen Leiden bei Schwangeren bzw. mit Schwangerschaftsvarikosis und wurden aufgrund dessen nicht miteinbezogen. Die angeführten Studien sind deshalb auch nicht im Literaturverzeichnis zu finden. Die Studie von *Rehn et al.* (1996) mit Hydroxyethylrutosid als Vergleichssubstanz, wird im weiteren Verlauf der Arbeit im Kapitel der Standardwirkstoffe zu finden sein.

Eine weitere Metaanalyse von *Siebert et al.* (2002) umfasste 13 randomisierte und kontrollierte Studien mit einer Gesamtteilnehmerzahl von 1051 Patienten und zusätzlich noch drei Anwendungsbeobachtungen mit 10 725 Teilnehmern. Um in die Metaanalyse aufgenommen zu werden, mussten die Studienteilnehmer an einer diagnostizierten CVI leiden und die Studiendauer musste mindestens 20 Tage betragen. Die Autoren der Metaanalyse fassten die Ergebnisse der Messungen von Beinvolumen, Waden- und Knöchelumfang und der Ödeme als primäre, objektive Zielvariablen zusammen. Subjektive Symptome sowie Schmerz, Spannungsgefühl, Schwellungen, schwere Beine, Juckreiz oder Krämpfe wurden als sekundäre Zielparameter zusammengeführt. Der Fokus der Metaanalyse lag auf der Evaluation und Extraktion der Daten zum Studiendesign, zur statistischen Analyse der einzelnen Studien, zu den Charakteristika der Patienten sowie auf der Erfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Es konnte bei den analysierten klinischen Studien eine Drop- Out Rate von 3,5 % und bei den nicht- interventionellen Studien eine Rate von 3 % errechnet werden. Zu erwähnen ist, dass die Autoren der Analyse einen Score (0 – schlecht bis 6 - sehr gut) zur Bewertung der Qualität der Studien eingesetzt haben. Die Qualität der klinischen Studien lag im Bereich zwischen 3 und 5 Punkten des besagten Scores.

Für den Parameter Beinvolumen konnte eine signifikante Reduktion von durchschnittlich 51 ml zugunsten des Rosskastaniensamenextraktes im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Laut der Auswertung der Analyse konnte für alle Symptome mit Ausnahme der Krämpfe und schweren Beine eine signifikante Verbesserung durch die Einnahme des Extraktes verzeichnet werden. Die Ödeme wurden bei 53 % der Patienten, die mit Rosskastaniensamenextrakt behandelt wurden, reduziert. Die Waden- bzw. Knöchelumfänge wurden durch die Einnahme des Extraktes um 45 cm verglichen zu Placebo verringert.

Die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtungen zeigten bei 84 % der Patienten mit der Venostasin retard Behandlung eine Reduktion der Ödeme, bei 91 % eine Linderung der Schmerzen bzw. bei 85 % eine Verbesserung des Symptoms der schweren Beine.

Von Nebenwirkungen wie Nausea, Schwindel, gastrointestinale Probleme, etc. berichteten lediglich acht klinische Studien. Milde unerwünschte Wirkungen traten bei 14,4 % der Patienten durch die Einnahme des Rosskastaniensamenextraktes auf und bei 12,4 % der Placebogruppen. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde der Rosskastaniensamenextrakt zur Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz als effektiv beurteilt (Siebert *et al.*, 2002).

#### 6. 1. 4. Studienübersicht- Aesculus hippocastanum Semen Extrakte

Placebo-kontrollierte Studien	Studienhypothese + Ergebnisse*	Design*	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Lohret al. 1986</u>	<p>Ödemprotektive Wirkung eines Rosskastanienextraktes</p> <p>→ Ödem- und Ödemprotektion, Verbesserung der Symptomatik durch Venostasin retard</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 80</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Keine demografischen Daten</li> <li>- Keine Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>- Keine Standardabweichung</li> <li>- Keine Angaben zu Nebenwirkungen</li> <li>- Begründung für Drop-Outs nicht vorhanden</li> <li>+ Run- in Phase</li> </ul>	<p>Dadurch dass keine Standardabweichung und die Auswahlkriterien fehlen ist eine objektive Beurteilung erschwert. Bezüglich Begleit- oder Zusatztherapie keine Informationen. Kein Follow-up vorhanden. Keine Angaben über eine diagnostizierte CVI.</p>	Mangelhaft
<u>Rudofsky et al. 1986</u>	<p>Ödemvermindernde Wirkung von Venostasin retard</p> <p>→ Ödeme, Fessel- und Wadenumfänge sowie die Symptomatik signifikant reduziert durch das Verum, allerdings nicht die</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N =40</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Keine gleichmäßige Geschlechterverteilung</li> <li>- Geringe Anzahl an Teilnehmern</li> <li>- Kurze Dauer</li> <li>+ Ausschluss von</li> </ul>	<p>Durch die eigenständige Messung der Umfänge durch die Patienten weisen diese Ergebnisse starke Schwankungen auf.</p>	Zufriedenstellend

	Venenkapazität.		Kompressions- und Begleittherapie		
<u>Pilz. 1990</u>	<p>Verringerung der Beinumfang durch die Behandlung mit Venostasin- retard</p> <p>→ signifikante Reduktion mit Verum</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 30</li> <li>○ Dauer: 20 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Keine gleichmäßige Geschlechteraufteilung</li> <li>- Kurze Dauer</li> <li>- Keine objektiven Messmethoden</li> <li>+ Run- in Phase</li> </ul>	<p>Durch die geringe Teilnehmerzahl und kurze Einnahme der Prüfmedikation sind die Ergebnisse nur schwer reproduzierbar. Die Auswertung der sek. Endpunkte fehlen möglicherweise, da 20 Tage evtl. nicht ausreichen um die Symptome zu reduzieren. Ein Follow- Up ist ausstehend.</p>	<p>Wenig zufriedenstellend</p>
<u>Diehm et al. 1992</u>	<p>Reduktion der Ödeme durch Behandlung mit Roskastaniensamenextrakt (75 mg Aescin)</p> <p>→ Reduktion der Bein volumina, Waden- und Knöchelumfänge, Verbesserung der Symptome &amp; phlebodynamometrischer Parameter</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 40</li> <li>○ Dauer: 6 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Ungleiche Geschlechterverteilung</li> <li>- Geringere Studiendauer</li> <li>- Teilnehmerzahl gering</li> <li>- Keine Angaben zu Nebenwirkungen</li> <li>+ Run- in Phase</li> <li>+ Ausschluss einer Kompressions- und</li> </ul>	<p>Run- in Phase zwar vorhanden jedoch nur 1 Woche. Allerdings fehlt ein Follow- Up</p>	<p>Wenig Zufriedenstellend</p>

			Begleittherapie		
<i><u>Diehm et al. 1996</u></i>	<p>Reduktion der Beinvolumina durch Venostasin retard im Vergleich zur Kompressionstherapie und Placebo</p> <p>→ signifikante Reduktion durch Venostasin retard und Kompressionstherapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Partiiell doppelblind</li> <li>○ N = 240</li> <li>○ Dauer: 12 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demografische Daten nicht vollständig</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Keine klare Definition der sek. Zielgröße</li> <li>- Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>- 1-wöchige Diuretikagabe</li> <li>+ Run- in Phase</li> <li>+ Hohe Anzahl an N</li> <li>+ Ausreichende Dauer</li> </ul>	<p>Durch die 1-wöchige Diuretikagabe sind die Ergebnisse bei Behandlung mit Kompressionstherapie nicht aussagekräftig. Allerdings ist die annähernd gleiche Reduktion mit dem Extrakt erzielt worden und bestärkt somit einen positiven Effekt für Venostasin retard.</p>	<p><b>Wenig zufriedenstellend</b></p>
<b>Kontrolliert mit aktivem Komparator</b>					
<i><u>Kalbfleisch &amp; Pfalzgraf 1989</u></i>	<p>Ödemreduktion und Ödemprotektion durch Roskastaniensamenextrakt vs. Hydroxyethylrutoside</p> <p>→ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten, tendenziell besser unter Venostasin retard</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktiver Komparator</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 33</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Demografische Daten fehlen</li> <li>- Keine Angabe von Nebenwirkungen</li> <li>- Keine objektiven Messmethoden</li> <li>- Keine Angaben zur Statistik</li> <li>- Keine Angaben zur Auswertung</li> <li>- Sehr geringe Zahl der</li> </ul>	<p>Eine parallele Placebokontrolle sowie ein Follow-Up wäre von Vorteil. Als Messmethoden lediglich ein Maßband und eine visuelle Skala verwendet. 33 Patienten sind zu gering für eine aussagekräftige Studie. Die empfohlene Dosierung</p>	<p><b>Mangelhaft</b></p>

			<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Run- in Phase</li> <li>+ Ausschluss von Kompressionstherapie</li> </ul>	<p>der Hersteller wurde halbiert. 50 mg Aescin liegt an der unteren Grenze der empfohlenen Tagesdosis.</p>	
<u>Erdlen.1989</u>	<p>Reduktion von Ödemen mit Hilfe von Venostasin retard bzw. eines Vergleichspräparates</p> <p>→ leichte Überlegenheit des Venostasin retards in Bezug auf Ödemprotektion und Ödermreduktion</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktiver Komparator</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N= 30</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Ungleichmäßige Geschlechterverteilung</li> <li>- Keine Angaben zum Vergleichspräparat</li> <li>- Dosierung nicht vollständig</li> <li>- Keine objektiven Messmethoden</li> <li>- Geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Geringe Studiendauer</li> <li>- Keine Angaben zu Nebenwirkungen und Drop Outs</li> <li>+ Run- in Phase</li> <li>+ Ausschluss von Kompressionstherapie</li> </ul>	<p>Dadurch dass das jegliche Daten zum Vergleichspräparat fehlen kann auch keine konstruktive Aussage zur Effektivität getroffen werden. Evtl. zusätzlich Placebokontrolle. Follow - Up ist ausstehend. Messungen mittels Maßband haben eine sehr hohe Variabilität daher fehlen objektive Analysemethoden. Bewertung durch Patienten/ Prüfarzte ausstehend.</p>	<b>Mangelhaft</b>
<u>Erler.1991</u>	<p>Roskastaniensamenextrakt (75 mg Aescin) vs. Standardwirkstoff zur Behandlung von peripheren Ödemen</p> <p>→ beide Substanzen führten zu einer signifikanten</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktiver Komparator</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N= 40</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht Multizentrisch</li> <li>- Ungleichmäßige Geschlechteraufteilung</li> <li>- Keine objektiven Messmethoden</li> <li>- Keine Angaben zu Drop- Out oder Nebenwirkungen</li> <li>- Geringe</li> </ul>	<p>Placebokontrolle und Follow- Up von Vorteil. Extrakt mit höherer Aescin- Konzentration verwendet als bisher. Die Patienten der Placebogruppe wiesen ein höheres Körpergewicht und H-</p>	<b>Wenig zufriedenstellend</b>

	Ödemreduktion, jedoch mit einer Überlegenheit des Venostasins im Innergruppenvergleich		Teilnehmerzahl + Run- in Phase + Ausschluss von Kompressionstherapie	Maß auf, somit besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit den schlechteren Ergebnissen dieser Gruppe.	
<b>Metaanalysen</b>					
	<u><i>Pittler &amp; Ernst. 2012</i></u>	17 kontrollierte und randomisierte Studien, die Rosskastanienextrakte als Monopräparate mit Placebo oder einer Referenztherapie (Kompression, Pycnogenol, Hydroxyethylrutosid) verglichen. Primäres Ziel: Ergebnisse zur Reduktion der Symptome (Schmerz, Juckreiz, Ödeme) Sekundäres Ziel: Ergebnisse zur Verringerung der Bein- und Waden- bzw. Knöchelumfänge Ergebnis: Es konnte ein Vorteil für Rosskastaniensamenextrakt bei der Behandlung von CVI erfasst werden.			
	<u><i>Siebert et al., 2002</i></u>	13 randomisierte, placebo-kontrollierte Studien und 3 Anwendungsbeobachtungen wurden zur Erfassung der Effektivität und Sicherheit eines Rosskastaniensamenextraktes untersucht. Primäres Ziel: Ergebnisse zur Reduktion der Bein- und Waden- bzw. Knöchelumfänge Sekundäres Ziel: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptome (Schmerz, Krämpfe, Juckreiz, schwere Beine, Spannungsgefühl und Schwellungen) Ergebnis: Die Einnahme des Rosskastaniensamenextraktes ist vorteilhaft, effektiv und größtenteils sicher zur Behandlung einer chronisch venösen Insuffizienz.			
* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen					

Tabelle: Studienübersicht - Aesculus hippocastanum Semen Extrakte

## 6. 1. 5. Gesamtbeurteilung der Studien zu *Aesculus hippocastanum* Semen Extrakten

### Qualität der Studien

Nach Bearbeitung der in der Arbeit vorkommenden Studien sind sowohl die geringe Studiendauer der Studien als auch die relativ geringe Teilnehmerzahl besonders auffallend. Die Studiendauer liegt zwischen vier und acht Wochen, wobei zu erwähnen ist, dass auch Studien mit einer Dauer von 20 Tagen publiziert wurden. Die meisten Studien haben eine Teilnehmerzahl von 30 - 40 Patienten und sind somit viel zu gering um aufschlussreiche, eindeutige Ergebnisse zu erzielen. Lediglich eine Studie von *Diehm et al.* (1996) verfügt über einen ausreichenden Stichprobenumfang von 240 Patienten und einer Dauer von 12 Wochen.

Zur Diskussion stehen auch die fehlenden Angaben zu Drop outs und teilweise auch zu den Nebenwirkungen. In einigen der Studien wird lediglich erwähnt, dass die Prüfmedikation gut toleriert wurde. Dies gibt jedoch keine Auskunft über möglicherweise auftretende unerwünschte Wirkungen. Des Weiteren sind die Angaben zur Verblindung und Randomisierung hier zu bemängeln, welche als solche in den Studien zwar angegeben wurden, aber zum Teil die Angaben über den Vorgang der Verblindung bzw. zur Randomisierung nicht vollständig oder zur Gänze nicht vorhanden sind. Hinzu kommt, dass lediglich in ein paar wenigen Studien erwähnt wurde, wie eventuell fehlende Daten, ergänzt bzw. bearbeitet wurden.

Als letzter Kritikpunkt kann die Objektivität der Messungen hinterfragt werden, da die verwendeten Messmethoden in viele Studien eventuell nicht geeignet sind um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

### Effektivität des Rosskastaniensamenextraktes

Trotz mäßiger Qualität der einzelnen Studien bleibt zu erwähnen, dass bei beinahe allen Studien gegenüber Placebo ein positiver oder gegenüber einem aktiven Komparator zumindest gleichwertiger Effekt des Rosskastaniensamenextraktes ersichtlich ist. Diese Aussage stützt sich vor allem auf die Studie von *Erlor* (1991), dessen Arbeit die Effektivität des Rosskastaniensamenextraktes im Vergleich zu einem Standardwirkstoff untersucht. Die resultierenden Ergebnisse zeigten eine zumindest gleichwertige Wirkung des Extraktes (vs. Hydroxyethylrutoside). Eine weitere Studie von *Kalbfleisch & Pfalzgraf* (1989) zeigte ähnliche Ergebnisse, allerdings wurden hier keine Angaben zur Statistik gemacht und somit sind diese Werte mit Vorsicht zu betrachten. Auffallend ist bei diesen Studien, dass eine Dosis von 150 mg Aescin pro Tag verabreicht wurde und dies möglicherweise die gezeigten Effekte beeinflusst hat. Zudem sollte an dieser Stelle auch die Studie von *Diehm et al.* (1996), die eine Kompressionstherapie (mit einwöchiger Diuretikagabe) mit Rosskastaniensamenextrakt und Placebo vergleicht, nicht unerwähnt bleiben. Die Ergebnisse zeigten, dass das verwendete Prüfpräparat trotz der Diuretikagabe in der Vergleichsgruppe, ähnlich gute Ergebnisse bei der Reduktion der Bein volumina erzielte.

Daher rechtfertigen die dargestellten Ergebnisse die Aussage, dass der Extrakt aus Hippocastani semen die typischen Symptome einer Venenerkrankung zu lindern scheint. Trotz der Ergebnisse beim Vergleich mit einer Kompressionstherapie, welche diese als effektiver darstellen, stützt sich hier die Behauptung auf die Meinung vieler Patienten, die das Tragen von Kompressionsstrümpfen als Beeinträchtigung der Lebensqualität ansehen. Eine Therapie mit Rosskastaniensamenextrakt zeigt eine vergleichbare Wirkung, vor allem bei dem klassischen Leiden der Erkrankten.

Allerdings ist auch zu beachten, dass in den Studien der Fokus lediglich auf der Linderung der Symptomatik einer chronisch venösen Insuffizienz Grad I oder II lag, da die vorhandenen Studien ausschließlich diese Stadien behandelten. Über die Verbesserung der Pathogenese der Venenerkrankung ist es nicht möglich eine Aussage zu treffen. Informationen über die Veränderungen der Gefäßpermeabilität oder der Venenkapazität fehlen. Wünschenswert wäre auch eine Langzeitstudie, um den Effekt der Rosskastanie bei langfristiger Behandlung beurteilen zu können. Somit lässt sich schließen, dass Rosskastaniensamenextrakt als prophylaktische oder adjuvante Therapie bei chronischer venöser Insuffizienz im Anfangsstadium (Grad I bis II) angesehen werden kann.

#### Beurteilung der klinischen Studien zu *Aesculus hippocastnum* Cortex

Die im HMPC- Assessmentreport vorkommenden Studien konnten aufgrund von sprachlichen Limitationen nicht in diese Arbeit aufgenommen werden. Die betreffenden Publikationen werden somit auch nicht im Literaturverzeichnis zu finden sein. Es konnten hierfür nur die Bewertungen der Studien aus dem HMPC- Assessmentreport übernommen werden. Laut der Studie von *Boullard* (2001) konnte eine effektive Wirkung bei der Behandlung von Varikosen und Phlebitis nachgewiesen werden. *Paris & Moyses* (1981) konnten im Zuge ihrer Arbeit einen Einfluss der Rosskastanienrinde auf die kapillare Fragilität und auf den Venentonus feststellen. Laut HMPC- Assessmentreport sind nicht ausreichend klinische Studien für den eindeutigen Beleg der Wirksamkeit der Rosskastanienrinde zur Behandlung einer chronisch venösen Insuffizienz vorhanden (EMA, 2011, p. 13/15).

## 6. 2. Hamamelis virginiana L. – virginische Zaubernuss

Hamamelis virginiana wird schon seit Jahren in der traditionellen Medizin verwendet, hauptsächlich für Hauterkrankungen und etwaige damit assoziierten anderen Erkrankungen. Die verwendeten Drogenteile für die Anwendung bei Venenerkrankungen sind die Rinde (Hamamelidis cortex) und die Blätter (Hamamelidis folium). Die virginische Zaubernuss, wie die Pflanze auch noch genannt wird, gehört zu der Familie der Hamamelidaceae. Inhaltsstoffe der Hamamelidis cortex sind vor allem hydrolysierbare Gerbstoffe (mind. 9 % in der Rinde enthalten), zu welchen die Gallotannine und Catechingerbstoffe (Proanthocyanidine) zählen. Hauptbestandteil der Rinde ist Hamamelitannin (2,5- Di- O- galloyl- D- Hamamelose). Weiters sind in der Rinde auch Galloylhamamelosen, Flavonoide, Polysaccharide, ätherisches Öl und andere enthalten. Erwähnenswert ist ebenfalls, dass die ätherischen Öle mehr Phenylpropane und Sesquiterpene enthalten als die Öle der Blätter (Blaschek, 2016, S. 308; Hänsel *et al.*, 1999, S. 880). Die Proanthocyanidine in der Rinde besitzen entzündungshemmende, adstringierende, antivirale und antioxidative Eigenschaften. Durch diese Radikalfängereigenschaft konnte eine schützende Wirkung gegen das Altern der Haut erkannt werden, welche auf den Wirkmechanismus der Hammelistaninne zurückzuführen ist (Hänsel *et al.*, 1999, S. 882).

Hamamelidis folium enthält ebenfalls Proanthocyanidine neben den bereits bei der Rinde genannten Inhaltsstoffe, jedoch machen hier die Cyanidine den Hauptbestandteil aus. Hamamelitannin ist nur in geringen Mengen enthalten (Blaschek, 2016, S.569-571). Hamamelidis aqua wird durch Destillation des Mazerates hergestellt, wobei die genauen Inhaltsstoffe hier noch nicht ausreichend untersucht worden sind (van Rensen, 2010). Für die Herstellung werden frische Blätter und Zweige der Pflanze unter Wasserdampf destilliert (Hänsel *et al.*, 1999, S. 881).

### 6. 2. 1. Placebo- kontrollierte Studien

Studie	<u>Sorkin et al. 1980</u>
Testsubstanz	Behandlung 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wässriger Propylenglykol- Hamamelis- Extrakt</li> <li>Sonstige Angaben fehlen</li> <li>• Placebo</li> </ul> Behandlung 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamamelis- Salbe (25 g Hamamelis- Destillat/ 100 g Salbengrundlage)</li> <li>Sonstige Angaben fehlen</li> <li>• Salbengrundlage</li> </ul>
Dosierung	4 g Hamamelis- Salbe sonstige Angaben nicht vorhanden
Prim. Endpunkt	Verbesserung der Hautdurchblutung
Sek. Endpunkt	Anti-inflammatorische Aktivität bei der Behandlung von Erythemen
Dauer	Keine Angaben

<b>Teilnehmerzahl</b>	Behandlung 1: 30 gesunde Probanden Behandlung 2: 22 gesunde Probanden + 5 Patienten mit Dermatosen				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	Behandlung 1: Keine Angaben Behandlung 2: 5 Patienten mit Dermatosen sonstige Angaben fehlen				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Keine Angabe	Ja	Keine Angabe	Fluorografie  Transkutane Sauerstoffmessungen
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop out- Rate</b>	Keine Angaben				
<b>Statistik</b>	Keine Angaben				
<b>Ergebnisse</b>	Reduktion der Leitfähigkeit der Haut in beiden Untersuchungen				

Tabelle: Sorkin, 1980

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie, welche den anti- inflammatorischen Effekt von Hamamelis virginiana belegen soll. Hierfür wurden 30 Probanden mit einem wässrigen Propylenglykol- Extrakt aus Hamamelis virginiana behandelt und noch weitere 22 Probanden zusätzlich zu 5 Patienten mit vorhandenen Dermatosen mit einer Salbe mit Hamamelis- Destillat. Durch die Studie von *Sorkin* (1980) wurde mittels fluvographischer Messungen (Messung der Wärmeleitfähigkeit) untersucht, ob die Anwendung einer Hamamelis- Zubereitungen die Durchblutung der Haut verbessern. Laut HMPC- Assessment konnte eine Reduktion der thermischen Leitfähigkeit der Haut infolge einer Vasokonstriktion bei beiden Behandlungen festgestellt werden (EMA, 2010, p. 33/47).

In einer ähnlichen Studie von *Diemunsch und Mathis* (1987), die ebenfalls randomisiert und placebo-kontrolliert war und welche den vasokonstriktorischen Effekt eines wässrigen Propylenglykol-Extraktes aus den Blättern von Hamamelis beweisen sollte, ergab diese schlussendlich, dass der Extrakt zu einer Reduktion der Hauttemperatur führt (EMA, 2010, p.36/47).

Ebenso wie bei der vorherigen Studie konnten keine ausreichenden Daten für die Bewertung gefunden werden, daher wurden die angegebenen Informationen aus dem Bericht der EMA entnommen.

<b>Studie</b>	<u>Pfister, 1981</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamamelis Salbe 100 g enthalten: 25 g wässriges Destillat der Blätter und Zweige von Hamamelis virginiana ( = 4 g Droge ) in lipophiler Salbengrundlage</li> <li>• Kontrollpräparat</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Keine Angaben
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion von toxisch- degenerativen bzw. endogenen Ekzemen
<b>Sek. Endpunkt</b>	Intervallbehandlung bei chronischen Dermatosen

<b>Dauer</b>	39 Tage bzw. 28 Tage				
<b>Teilnehmerzahl</b>	40 + 40 Patienten Männer und Frauen Alter: 2- 68 Jahre bzw. 18-62 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit endogenen Ekzemen</li> <li>• Patienten mit toxischen Ekzemen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	ja	Keine Angaben	nein	Fragebogen (Auftreten von Symptomen)
<b>Nebenwirkungen</b>	2				
<b>Drop out – Rate</b>	5				
<b>Statistik</b>	Chi – Quadrat- Test McNemar Test Mantel Haenzel – Test $\alpha = 0,05$ bzw $0,02$				
<b>Ergebnisse</b>	Hamametum – Salbe ist lediglich bei endogenen Ekzemen dem Vergleichspräparat signifikant überlegen. Bei toxischen- degenerativen Ekzemen liegt kein signifikanter Unterschied vor.				

Tabelle: Pfister, 1981

Diese Studie wurde durchgeführt um die Wirkung einer Hamamelis- Salbe bei der Behandlung von toxisch- degenerativen<sup>10</sup> und endogenen<sup>11</sup> Ekzemen zu untersuchen. Der Studienerfolg wurde durch die Veränderung der damit verbundenen Symptome wie Juckreiz, Infiltration, Schuppung, Rötung und brennende Schmerzen beurteilt.

Zwei Patienten mussten wegen Nebenwirkungen ausgeschlossen werden und drei weitere aufgrund eines Widerrufs der Diagnose bzw. aus persönlichen Gründen. Aus den Ergebnissen ist ein positiver Therapieerfolg bei 11 von 17 Fällen aus der Kontrollgruppe und bei allen 19 Patienten mit Hamatum- Behandlung zu entnehmen.

Um die Effektivität der Hamatum- Salbe bei toxisch- degenerativen Ekzemen zu bewerten, wurden weitere 40 Patienten rekrutiert und mit der Prüfmedikation oder dem Kontrollpräparat für 28 Tage behandelt. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte keine signifikanten Wirkungsunterschiede zwischen den beiden Präparaten (Pfister, 1981).

<sup>10</sup> Abnützungsdermatose, entsteht durch wiederholten Einfluss hautschädigender Reize (Pfister, 1989)

<sup>11</sup> Neurodermatitis, angeborene Instabilität der Haut (Pfister, 1989)

## 6. 2. 2. Studien mit aktivem Komparator

<b>Studie</b>	<u>Korting et al., 1993</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x O/W Emulsion mit Hamamelis- Destillat in verschiedenen Konzentrationen mit Phosphatidylcholine (PC) 0,64 mg Hamamelis –Ketonen/100 g 2,56 mg Hamamelis-Ketone/100 g</li> <li>• 1 x O/W Emulsion mit niedriger Konzentration an Hamamelis- Destillat ohne PC 0,64mg Hamamelis- Ketone/ 100 g</li> <li>• 1 x Kamille-Extrakt 20 mg/g</li> <li>• 1 x Hydrocortison 1 %</li> <li>• 4 Salbengrundlagen</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	5,35 g der O/W- Emulsionen mit Hamamelis – Destillat mit PC sonstige Angaben fehlen				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Hautdurchblutung				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Anti- inflammatorischer Effekt durch Vasokonstriktion				
<b>Dauer</b>	48 Stunden				
<b>Teilnehmerzahl</b>	48 gesunde Probanden davon: 17 Männer & 31 Frauen Alter: 22-40 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Überempfindlichkeiten</li> <li>• keine gebräunte Haut</li> <li>• keine Behandlung mit Glucocorticoiden innerhalb der letzten sechs Wochen</li> <li>• keine medikamentöse Behandlung innerhalb der letzten sieben Wochen</li> <li>• keine Schwangeren</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Nein A.K.	ja	ja	nein	Chromametrie  visuelle Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop out – Rate</b>	Keine Angaben				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon- Pratt test $P \leq 0.05/0.10$				
<b>Ergebnisse</b>	Hochkonzentrierte Hamamelis- Cream mit PC und Hydrocortison zeigten Reduktion der Hautrötung				

Tabelle: Korting et al., 1993

In der Studie von Korting wurde die anti-inflammatorische Aktivität eines Hamamelisdestillates mit bestimmten Konzentrationen (hohe Dosis vs. Standarddosis) und der Effekt der Salbengrundlage auf die Zubereitung, in diesem Fall eine O/W Emulsion mit und ohne Phosphatidylcholine (PC), verglichen. Insgesamt wurden 5 Zubereitungen mit aktiven Inhaltsstoffen verglichen. Davon waren zwei O/W Emulsionen mit Hamamelis virginiana Destillat in unterschiedlichen Konzentrationen mit PC. Zusätzlich gab es noch eine Zubereitung mit der niedrigeren Konzentration ohne

PC und noch zwei Zubereitungen mit Kamillenextrakt und mit 1 % Hydrocortison. Zu den Zubereitungen mit aktiven Inhaltsstoffen wurden auch noch vier Basiscremen ohne aktive Substanzen getestet. Um den anti-inflammatorischen Effekt zu beurteilen, wurden die Erytheme bei der Hälfte der Probanden durch UV Irradiation und bei der anderen Hälfte durch „tape stripping“ induziert. Die Haut bzw. die Veränderung der Intensität der Rötung auf der Haut wurde visuell durch Skalen bzw. Punktesystemen und Chromametrie nach 4, 8 und 24 Stunden beurteilt.

Die UV- induzierten Erythema waren nach 48 Stunden komplett verblasst, daher konnten für die Auswertung nur die Ergebnisse nach 24 Stunden berücksichtigt werden. Eine zu erwähnende Reduktion der Erytheme, verglichen mit dem Kontrollbereich, zeigte sich visuell nur bei der Hamamelis PC-Creme mit niedriger Konzentration und der Hydrocortisoncreme feststellen. Bei der Auswertung mittels Chromametrie war es jedoch nicht möglich signifikante Unterschiede zu ermitteln.

Bei der Tape- stripping Gruppe verblassten die Erytheme noch viel schneller, daher wurden für die Auswertung lediglich die Veränderungen nach vier und acht Stunden herangezogen. Die Analysen zeigten, dass die Hydrocortisoncreme deutlich wirksamer war. Dennoch hat die hochkonzentrierte Hamamelis Creme sowohl im visuellen Vergleich als auch bei der Chromametrie sehr gut abgeschnitten. Eine Erhöhung der Konzentration um das 4 fache zeigte keine proportionale Wirkungssteigerung (Korting *et al.*, 1993).

<b>Studie</b>	<u>Korting <i>et al.</i>, 1995</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O/W Emulsion mit Hamamelis- Destillat (Hamamelis Cream) (5,35 g Hamamelis Destillat mit 0,64 mg Hamamelis- Ketone/ 100 g)</li> <li>• Hydrocortison 0,5 %</li> <li>• Salbengrundlage</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	19- 22g für 14 Tage
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion von Juckreiz, Erythemen und Schuppenbildung (Basic- sum Score)
<b>Sek. Endpunkt</b>	Reduktion von Ödemen, Papeln, Pusteln, Exudation, Lichenifikation, Exkoration und Fissuren Gesamtbeurteilung
<b>Dauer</b>	14 Tage
<b>Teilnehmerzahl</b>	72 Patienten 12 Männer & 58 Frauen Alter: 18- 62 Jahre Durchschnittsalter: 32 Jahre
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit atopischen Ekzemen</li> <li>• keine Überempfindlichkeiten gegen Hamamelis, Glucocorticoide</li> <li>• keine Behandlung mit Glucocorticoiden innerhalb der letzten sechs Wochen</li> <li>• keine medikamentöse Behandlung innerhalb der letzten sieben Wochen</li> <li>• keine Schwangeren oder Stillenden</li> </ul>

<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja + A.K.	ja	ja	nein	visuelle Skala  Gesamt- beurteilung
<b>Nebenwirkungen</b>	6				
<b>Drop out – Rate</b>	9,7 %				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon´s- test P ≤ 0.05 Intention- to – Treat Analyse A = 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	Hydrocortison ist signifikant überlegen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen der wirkstofffreien Salbengrundlage und Hamamelis Cream.				

Tabelle: Korting *et al.*, 1995

Das primäre Ziel dieser Studie lag darin die Ekzeme, den Juckreiz und die Schuppenbildung zu reduzieren (zusammengefasst als Basic- sum Score).

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, dass bei allen Testregionen eine Verbesserung nach bereits einer Woche zu sehen war. Allerdings war die Veränderung unter der Behandlung mit Hydrocortison den anderen Prüfpräparaten signifikant überlegen. Der Basic- sum Score wurde um 2,7 Punkte reduziert, wohingegen bei der Hamamelis-Cream lediglich eine Reduktion von 1,6 Punkten ersichtlich war. Alle anderen Parameter inklusive der Gesamtbewertung zeigten ebenfalls positive und signifikante Veränderungen zugunsten des Hydrocortisons. Die Vergleiche von Hamamelis- Cream mit der Salbengrundlage zeigten keine signifikanten Unterschiede. Sechs Fälle von Nebenwirkungen wurden berichtet, darunter hauptsächlich Hautirritationen. Sieben Patienten mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden aufgrund von Bronchitis, Non- Compliance und Missachtung des Studienprotokolls (Korting *et al.*, 1995).

### 6. 2. 3. Studienübersicht Hamamelis virginiana Extrakte

Placebo-kontrollierte Studien	Studienhypothese + Ergebnisse*	Design*	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Sorkin et al. 1980</u>	<p>Anti- inflammatorische Aktivität einer Hamamelis Salbe bei Behandlung von Erythemen</p> <p>→ Reduktion der Leitfähigkeit der Haut zugunsten der Hamamelis- Salbe</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ randomisiert</li> <li>○ N = 27</li> <li>○ Dauer: keine Angaben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fehlende Daten</li> </ul>	<p>Aufgrund der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem HMPC-Assessmentreport ist keine eigenständige Beurteilung möglich.</p>	<p>Unzureichende Angaben</p>
<u>Pfister. 1981</u>	<p>Behandlung von toxisch-degenerativen und endogenen Ekzemen mit Hametum- Salbe</p> <p>→ Signifikante Überlegenheit von Hametum- Salbe nur bei endogenen Ekzemen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 40 + 40</li> <li>○ Dauer: 39 bzw. 28 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Keine Angaben zur Dosierung</li> <li>– Nicht multizentrisch</li> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Keine Angaben zur Randomisierung</li> <li>– Keine Angaben zur Geschlechterverteilung</li> <li>– Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul>	<p>Bei der zweiten Studie keine Angabe von möglichen Nebenwirkungen. Die Ergebnisse dieser Studie sind schwer zu interpretieren, da die Angaben zur Dosierung allgemein bzw. zur Spezifikation des Kontrollpräparates fehlen.</p>	<p>Wenig zufriedenstellend</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Relativ geringe Anzahl an Teilnehmern</li> <li>- Geringe Dauer</li> <li>- Keine Angaben zum Vergleichspräparat</li> </ul>		
<b>Kontrolliert Mit aktivem Komparator</b>					
<u>Korting et al. 1993</u>	<p>Beurteilung des anti-inflammatorischen Effekts von Hamamelis-Zubereitungen vs. Kamilleextrakte vs. Hydrocortison</p> <p>→ hochkonzentrierte Hamamelis-PC-Cream und Hydrocortison führten zu einer Reduktion der Hautrötung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktiver Komparator</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 48 Gesunde</li> <li>○ Dauer: 48 Stunden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- zu geringe Dauer</li> <li>- geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Keine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter</li> <li>- an Gesunden durchgeführt</li> <li>- Dosierungsangaben fehlen</li> <li>- Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>- Keine Angabe von Nebenwirkungen</li> <li>- Keine Angabe von Drop-Outs</li> </ul>	<p>Es liegt keine CVI oder Symptome einer CVI vor. Durch die Durchführung an Gesunden ist dieses Ergebnis nicht übertragbar. Weder Run- in noch Follow-Up- Phase vorhanden. Zusätzlich wurden die Signifikanzniveaus angepasst. Es wurden die Ergebnisse unterschiedlicher Zeitpunkte verglichen. Unterschiedliche Anzahl an Testarealen miteinander verglichen. Es fehlen Angaben zur Spezifikation des verwendeten Hamamelis-Destillates.</p>	<b>Mangelhaft</b>

<p><u>Korting et al., 1995</u></p>	<p>Behandlung von atopischen Ekzemen mit Hamamelis-Destillat-Cream, Hydrocortison oder wirkstofffreier Salbengrundlage</p> <p>→ Hydrocortison ist signifikant überlegen. Hamamelis Cream zeigt keine signifikanten Unterschiede zur wirkstofffreien Salbengrundlage.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 72</li> <li>○ Dauer: 14 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Keine gleichmäßige Geschlechterverteilung</li> <li>– Nicht multizentrisch</li> <li>– Präzise Dosisangaben fehlen</li> <li>– Kurze Dauer</li> <li>– Subjektive Scores</li> <li>– Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul>	<p>Es liegt keine Diagnose bzw. Symptome einer CVI vor. Nur subjektive Parameter wurden bewertet. Die aufzutragende Menge der Prüfmedikation wurde nicht angegeben, dies kann möglicherweise die Ergebnisse beeinflussen. Angaben zur Spezifikation des Hamamelis Destillates nicht vorhanden.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Wenig Zufriedenstellend</b></p>
<p>* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen</p>					

Tabelle: Studienübersicht - Hamamelis virginiana Extrakt

## 6. 2. 4. Gesamtbeurteilung der Studien zu Hamamelis virginiana Extrakten

### Qualität der Studien

Die Qualität der klinischen Prüfungen ist bedingt durch die relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern, die kurze Studiendauer und die vorrangig weiblichen Studienteilnehmerinnen kritisch zu bewerten. Viele der verfügbaren Studien beschäftigen sich nur mit den Hamamelisdestillaten, deren Spektrum der Inhaltsstoffe laut *van Rensen* (2010) bislang noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Ebenso wird in den meisten Studien auch nicht erläutert, ob die Zubereitungen aus den Blättern oder aus der Rinde der Pflanze hergestellt wurden.

### Effektivität der Hamamelis virginiana Extrakte

Die vorliegenden Studien zur Hamamelis virginiana schließen nicht explizit das für diese Arbeit gewählte Indikationsgebiet ein. Die im HMPC- Assessmentreport dargelegten Studien beziehen sich auf die anti-inflammatorische Aktivität bzw. auf die Behandlung von Ekzemen. Der Effekt der Zaubernuss bei Erythemen der Haut konnte gezeigt werden, aber dies gilt nicht zwangsläufig auch für die Erkrankungen der Venen. Die Produkte könnten für die oberflächliche Behandlung der kutanen Symptome bei Venenerkrankungen wirksam sein bzw. die Ergebnisse können möglicherweise auch für die Behandlung der Venenerkrankungen übertragen werden, wobei hier keine Aussage über das Ausmaß der Verbesserung des äußerlichen Erscheinungsbildes der Krankheit getroffen werden kann.

Alle Prüfpräparate wurden in Hinblick auf ihre Verträglichkeit als sicher eingestuft. Da ein leichter anti-inflammatorischer Effekt gezeigt werden konnte, ist Hamamelis zumindest bei leichten entzündlichen Hauterkrankungen eventuell i Cortison vorzuziehen, da die Nebenwirkungen von Cortison wie zum Beispiel die Atrophie der Haut umgangen wird.

### 6. 3. *Melilotus officinalis* L. –echter Steinklee

*Melilotus officinalis* (echter Steinklee) gehört zu der Familie der Fabaceae. Die wichtigsten Inhaltsstoffe sind die Cumarine, welche ein hohes Potential bei der Behandlung von varikösen Venen zu haben scheinen. Cumarine sind zu 0,3- 0,9% enthalten und liegen hauptsächlich als Melilotosid, ein O- Glykosid der Cumarinsäure, vor. Cumarine bilden sich aus cis- und trans- Hydroxyzimtsäure- Glykosiden durch enzymatische Reaktionen bei der Trocknung der Frischpflanzen. Steinklee enthält auch noch Saponine vom Oleanan- Typ, Flavonoide, aber auch Phenole wie Carvacrol oder Anethol (EMA, 2016, p. 4/31).

Laut *Minghetti et al.* (2000) wird der Extrakt des Steinkleekrautes, aufgrund seiner antiphlogistischen, anti-ödematösen und antikoagultiven Wirkung zur Behandlung variköser Venen verwendet. Dieser Effekt kann auf die Cumarine zurückgeführt werden. Den Cumarinen wird die Fähigkeit zugesprochen, eine Erhöhung des venösen und lymphatischen Flusses in den Beinen zu induzieren, aber auch die Regeneration zerstörter Blutgefäße hervorzurufen. Letztendlich führt dies zu einer Reduktion der Ödeme und zum Abklingen von Entzündungen (*Minghetti et al.*, 2000).

#### 6. 3. 1. Studien zu Steinkleekraut

*Aloisi & Scondotto* (1999) studierten anhand von 4536 Patienten mit einem Venenleiden, den Effekt eines auf 20 % Cumarin standardisierten *Melilotus*- Extraktes (DEV bzw. Auszugsmittel nicht angegeben). Mit einer täglichen Dosierung von 4 – 8 mg *Melilotus*-Extrakt wurden die Patienten für drei bis acht Monate behandelt, verteilt auf die Jahre 1995 bis 1998. Für die Bewertung des Effekts musste eine signifikante Verringerung der Symptome wie Schmerz, nächtliche Krämpfe, Ödeme, Juckreiz und das Gefühl der schweren Beine, nachgewiesen werden. Jedoch wurde der Symptom- Score nicht validiert. Anhand einer 3- Punkte- Skala wurden die Veränderungen der Ödeme beurteilt. Objektive Messungen sind hier ausstehend. 55 Patienten berichteten von Nebenwirkungen wie gastrointestinale Probleme oder allergische Reaktionen. Laut der Studie konnte bei 70 % der Patienten ein positiver Effekt beobachtet werden (EMA, 2016, p. 25/31).

Des Weiteren liegen noch zwei offene Studien vor, die jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Diese und die oben erwähnte Studie von *Aloisi & Scondotto* (1999) sind ebenfalls nicht im Literaturverzeichnis zu finden. An dieser Stelle wird auf den HMPC-Assessmentreport verwiesen.

### 6. 3. 2. Studienübersicht – Meliloti herba Extrakte

Studien	Studienhypothese + Ergebnisse*	Design*	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Aloisi &amp; Scodotto, 1999</u>	Meliloti herba zur Behandlung der Symptome einer CVI  → bei 70 % der Patienten Verbesserung der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ N= 4536</li> <li>○ Dauer: 4 - 8 Monate</li> <li>○ Keine weiteren Angaben zum Design bekannt</li> </ul>	– Fehlende Angaben	Aufgrund der sprachlichen Hindernisse wurden lediglich die Angaben aus dem HMPC-Assessmentreport übernommen.	Un- zureichende Angaben
* aus dem HMPC- Assessmentreport entnommen (siehe Seite 52)					

Tabelle: Studienübersicht - Meliloti herba Extrakte

### 6. 3. 3. Gesamtbeurteilung der Studien zu Meliloti herba Extrakten

Die Studien liegen für diese Arbeit nicht als Volltexte vor, daher wurden hier die Angaben aus dem HMPC- Assessmentreport der EMA verwendet. Die angeführte Studie ist in italienischer Sprache publiziert worden, ebenso zwei weitere Anwendungsbeobachtungen, die von der EMA zur Beurteilung der Effektivität von *Melilotus officinalis* bei der Behandlung von CVI eingesetzt wurden. Laut HMPC-Assessmentreport liegen keine objektiven Messmethoden bzw. auch keine Kontrollgruppen bei diesen Studien vor, um die Effektivität von Steinklee Kraut zu beurteilen. Die vorliegenden Daten aus den vorhandenen Studien sind nicht ausreichend aussagekräftig und deswegen werden Zubereitungen mit *Melilotus officinalis* nur als „Preparations for traditional medical use“ eingestuft. Daraus erschließt sich die Empfehlung, diese gegebenenfalls nur zur symptomatischen Behandlung bei chronisch venöser Insuffizienz einzusetzen (EMA, 2016, p. 25/31).

Aufgrund dessen wird im weiteren Verlauf der Arbeit die Bewertung der EMA über *Melilotus officinalis* in die Gesamtbewertung der Studien pflanzlicher Substanzen berücksichtigt werden.

## 6. 4. *Ruscus aculeatus* L. - stechender Mäusedorn

*Ruscus aesculeatus*, der stechende Mäusedorn gehört zu der Familie der Asparagaceae. Das Inhaltsstoffmuster der Arzneidroge Mäusedornwurzelstock (*Rusci aculeati rhizoma*) konnte bislang nicht vollständig aufgeklärt werden. Allerdings ist bekannt, dass die Steroidsaponinglycoside vom Spirostanol- und Furostanol- Typ als Hauptinhaltsstoffe fungieren. Nach der Hydrolyse entstehen die beiden Aglyka Ruscogenin und Neoruscogenin. Weitere Inhaltsstoffe sind Esterderivate, Triterpene, Sterole und ätherisches Öl. In neuen in vitro Studien konnten zum ersten Mal das Cumarin Esculin isoliert und identifiziert werden. Es konnte festgestellt werden, dass Esculin in den meisten Pflanzen zur Behandlung von Venenerkrankungen enthalten ist. (Barbic *et al.*, 2013).

Die antiphlogistische und antiproliferative Wirkung wurde an Ratten belegt. Durch weitere Versuche konnte bewiesen werden, dass Ruscogenin und Neoruscogenin einen Effekt auf die Kapillarpermeabilität und auf die Vasokonstriktion haben (Blaschek, 2016, S. 569- 571). An isolierten Hautgefäßen wurde beobachtet, dass der *Ruscus*- Extrakt eine Kontraktion durch die Aktivierung der alpha1 und alpha2 adrenergen Rezeptoren mittels Freisetzung von Noradrenalin, auslöst. Nach Verabreichung des *Ruscus*-Extraktes konnte eine Verminderung der Blockade an alpha1- und alpha2-Adrenorezeptoren beschrieben werden, worauf sich die Schlussfolgerung stützt, dass die venotonisierende Wirkung auf die Stimulation der Adrenorezeptoren zurückzuführen ist. Jedoch wurden nur Saponinfraktionen an Mäusen untersucht und nicht die aus der Wurzel gewonnenen, klinisch verwendeten Zubereitungen. Nach der Gabe von Ruscogenin wurde lediglich eine Steigerung der Diurese festgestellt (Marshall & Loew, 2003, S. 224- 225).

### 6. 4. 1. Placebo- kontrollierte Studien

<b>Studie</b>	<u><i>Vanscheidt et al, 2002a</i></u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fagorutin <i>Ruscus</i> Kapseln (36,0-37,5 mg Trockenextrakt aus <i>Ruscus aculeatus</i>) = entspricht 4,5 mg Ruscogenin DEV: 15-20:1 Auszugsmittel: 60 % Methanol</li> <li>Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 72-75 mg <i>Ruscus</i> - Trockenextrakt Einzeldosis: 36,0-37,5 mg <i>Ruscus</i> - Trockenextrakt Einnahme: 2 x täglich 1 Kapsel
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Beinvolumina
<b>Sek. Endpunkte</b>	Änderung des Umfangs des Unterschenkels und Knöchels Verbesserung der subjektiven Symptome (Schwere Beine, Müde Beine, Schmerz, Kribbeln, Spannungsgefühl) Verbesserung der Lebensqualität
<b>Dauer</b>	12 Wochen
<b>Teilnehmerzahl</b>	166 Patientinnen

	Alter: 30 – 89 Jahre				
<b>Ein-/Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostizierte CVI I &amp; II oder CEAP 3- 4</li> <li>• Patientinnen die keine Kompressionstherapie vertragen oder befürworten</li> <li>• Keine Patienten, die eine Kompressionstherapie in den letzten sechs Wochen angewandt haben</li> <li>• Keine anderen schwerwiegenden Erkrankungen</li> <li>• Nicht mehr als 30 % Übergewicht</li> <li>• Keine andere venoaktiven Medikation</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	ja	ja	ja	Ja 10 Zentren in Deutschland	Plethysmo- grafie  Visual Analog Scale (VAS)  Maßband  FLQA <sup>12</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>	48				
<b>Drop out- Rate</b>	10,84 %				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon- Test Fisher´s exact Test Intention -to- Treat- Analyse Per- protocol Analyse CI 95 %				
<b>Ergebnisse</b>	Reduktion des Beinvolumens um durchschnittlich 25,5 ml in der Ruscusgruppe (vs. 5 ml Placebo), des Unterschenkel- und Knöchelumfanges um 0,5 cm für Ruscus				

Tabelle: Vanscheidt *et al.*, 2002a

Die Studie umfasste 166 Frauen, welche an CVI (I+II nach Widmer) litten. Nach vier, acht und zwölf Wochen wurden Messungen durchgeführt. Bei 18 Patientinnen standen keine ausreichenden Daten zur Verfügung und deswegen wurden sie aus der Analyse ausgeschlossen.

22 Nebenwirkungen wurden in der Ruscus- Gruppe von 17 Patienten verzeichnet, wobei aber lediglich die Wadenkrämpfe mit der Medikation in Zusammenhang gebracht werden konnten. Auch bei der Placebo- Gruppe berichteten 20 Patienten von 26 Nebenwirkungen, wobei nur sechs auf die Therapie zurückgeführt werden konnte. Die Ergebnisse zeigten, dass der Mäusedornwurzelstock einen Effekt in Bezug auf Reduktion des Beinvolumens, Knöchelumfanges, Unterbeinumfanges und der subjektiven Symptome (außer Schmerz) verglichen mit Placebo aufweist. In der Studie wurde eine Reduktion der Beinvolumina um durchschnittlich 25,5 ml in der Ruscus- Gruppe gezeigt, verglichen mit einer Verringerung um 5,5 ml in der Placebo- Gruppe. Die Beinvolumina konnten bereits nach acht Wochen signifikant reduziert werden. Der Unterschenkelumfang konnte auch um 0,5 cm in der Ruscus- Gruppe verringert werden. Die Gesamtbewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit war signifikant besser für

<sup>12</sup> Freiburger Life Quality Assessment (Vanscheidt *et al.*, 2002a)

Ruscus aculeatus als für Placebo. Jedoch bewerteten die Patientinnen die Lebensqualität als unverändert (Vanscheidt *et al.*, 2002a).

#### 6. 4. 2. Rusci rhizoma Extrakt als Kombinationspräparat

Anmerkung: Die in Deutschland vertriebenen Phlebodril<sup>13</sup> Kapseln enthalten ausschließlich 150 mg Rusci rhizoma Extrakt (DEV: 4,5 – 6,5: 1; Auzugsmittel: Wasser). Zu beachten ist jedoch, dass in den vorhandenen Studien Phlebodril Kapseln als Kombinationsprodukte angegeben wurden. Diese Kapseln werden auch Cyclo 3 Fort genannt. Beide Präparate enthalten je 750 mg Ruscus- Extrakt, 750 mg Trimethylhesperidinchalkon und 500 mg Ascorbinsäure. Die Zusammensetzung variiert je nach Hersteller und Herkunftsland (Boyle *et al.*, 2003).

Das enthaltenen Flavonoid Trimethylhesperidinchalkon (THMC) führt laut pharmakologischen Untersuchungen zu einer Steigerung der Kapillarresistenz und bewirkt eine Reduktion der Kapillarpermeabilität. Ascorbinsäure ist als dritte Komponente enthalten, um die Wirkung der beiden anderen Stoffe zu verstärken (Rudofsky & Nobbe, 1982).

Im Rahmen einer Studie von *Rudofsky & Nobbe* (1982) wurden Messungen auf die Venenkapazität und der Entleerungsgeschwindigkeit nach Einnahme von „Phlebodril“ durchgeführt. Für diese placebo-kontrollierte, Crossover- Studie bekamen zehn Probanden zehn Kapseln des Kombinationspräparates (Einnahmeschema unbekannt) und anschließend bekamen die Hälfte der Teilnehmer zehn Kapseln Placebo und die andere Hälfte fünf Kapseln Phlebodril und die restlichen fünf Kapseln Placebo. Bei der zweiten Studie erhielten die Teilnehmer jeweils die Einzelsubstanzen Ruscus- Extrakt und THMC zu je 750 mg.

Die Auswertung ergab widersprüchliche Resultate: Bei Gruppe 1 konnte nach 90 und nach 120 Minuten eine Senkung der Kapazität beobachtet werden. Bei Gruppe 2 hingegen konnte nach der 60. Minute ein signifikanter Anstieg der Venenkapazität festgestellt werden. (Rudofsky & Nobbe, 1982).

##### 6. 4. 2. 1. Metaanalysen zum Kombinationsprodukt

In der Metaanalyse von *Boyle et al.* (2003) wurden 20 placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien zum Kombinationsprodukt von Ruscus aculeatus (Cyclo 3 Fort siehe oben) im Hinblick auf die Verbesserung der Symptome einer CVI untersucht. Weitere fünf Studien mit aktivem Komparator (Dihydroergolamin, Hydroxyethylrutoside, Daflon) sowie sechs offene Studien wurden zusätzlich ausgewählt. Die gesamte Anzahl an Studienteilnehmern beträgt 10246. Elf Studien

---

<sup>13</sup> siehe Herstellerangaben Pierre Fabre Pharma

behandelten die Waden- bzw. Knöchelumfänge, sechs die venöse Kapazität und fünf behandelten die venöse Füllungszeit.

Auffallend ist, dass bei manchen Studien sich die Dosis der Kapseln unterscheiden und somit nicht dieselbe Zusammensetzung aufweisen. Ein weiterer Punkt der durch die Metaanalyse festgestellt wurde ist, dass viele Studien die Werte der Baseline nicht angegeben haben bzw. die Ergebnisse ohne Standardabweichung angegeben wurden. Die Anzahl der Studienteilnehmer variiert zwischen 12 und 5318 Patienten, wodurch sich Differenzen hinsichtlich der Homogenität erahnen lassen. Hinzu kommt dass der durchschnittliche Symptom- Score bzw. die durchschnittliche Verbesserung der Symptome nicht bei allen Studien dokumentiert war. Die Endpunkte dieser Metaanalyse waren die Symptome (schwere Beine, Schmerz, Krämpfe), Ödeme, venöse Kapazität und der Knöchelumfang. Mittels Cyclo 3 Fort konnte eine Reduktion des Symptomes schwere Beine von 0,525 Punkten (des Symptom- Scores) notiert werden. Ähnliche Ergebnisse konnten bei den Schmerzen mit einer Reduktion von 0,044 Punkten erzielt werden. Die Reduktion wurde mit zunehmendem Behandlungszeitraum immer signifikanter, allerdings war dies bei allen anderen Ergebnissen nicht der Fall. Die Krämpfe wurden um 0,259 Punkte und die Ödeme um 0,427 Punkte reduziert. Die Venenkapazität konnte um 0,698 ml/100 ml signifikant verringert werden. Die Knöchelumfänge wurden auch um 1,169 cm minimiert. Die venöse Füllungszeit und der venöse Index, welche auch noch in den einzelnen Studien untersucht worden sind, zeigten keine Signifikanz, da diese Parameter lediglich in ein paar wenigen Publikationen aufscheinen. Durch die Auswertungen dieser Metaanalyse konnte ein signifikanter Effekt von Cyclo 3 Fort auf die Symptome einer CVI dokumentiert werden (Boyle *et al.*, 2003).

Anmerkung: Die in der Metaanalyse untersuchten Studien wurden im Zuge dieser Arbeit nicht behandelt, da das hier vorliegende Thema nicht die Kombinationsprodukte zur Behandlung einer CVI beurteilen soll, sondern lediglich den Ruscus – Extrakt. Die Kombinationsprodukte stellen allerdings eine mögliche Therapieoption dar und sind aus Vollständigkeitsgründen enthalten. Sie werden nicht in die Beurteilung des Ruscus-Extraktes einfließen und sind somit nicht im Literaturverzeichnis enthalten.

### 6. 4. 3. Studienübersicht - Rusci rhizoma Extrakte

Placebo-kontrollierte Studien	Studienhypothese + Ergebnisse*	Design*	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Vanscheidt et al. 2002a</u>	Behandlung von chronisch venösen Beinödemen mit Ruscus-Extrakt  → signifikante Reduktion der Beinvolumina und der Beinumfang durch die Einnahme des Rusci rhizoma Extraktes	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N = 166</li> <li>○ Dauer: 12 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Nur an Frauen getestet</li> <li>- Keine Angaben des Ausscheidungsgrundes</li> <li>+ Run-in Phase</li> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Ausreichende Dauer</li> <li>+ Hohe Teilnehmerzahl</li> </ul>	Hier zu bemängeln, dass keine männlichen Teilnehmer inkludiert wurden. Ein Follow-Up wäre wünschenswert. Leicht erhöhte Anzahl der Nebenwirkungen allerdings sind diese auch in der Placebogruppe genauso häufig aufgetreten. Die fehlenden Angaben für die Auswertung wurden durch die letzten vorhandenen Daten ersetzt.	Zufriedenstellend
* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen					
<b>Metaanalysen zu Kombinationspräparaten</b>					
<u>Boyle et al. 2003</u>	20 placebo-kontrollierte Studien + 5 Studien mit aktivem Komparator + 6 offene Studien prim. Ziel: Erfassung der Änderungen des Symptom-Scores in den Studien Parameter: Schmerz, Krämpfe, schwere Beine, Ödeme, venöse Kapazität und Knöchelumfang Ergebnisse: Alle Parameter konnten signifikant verringert werden (Details siehe Kapitel Ruscus – Extrakt als Kombinationspräparat- Metaanalyse)				

Tabelle: Studienübersicht – Ruscus rhizoma – Extrakte

#### 6. 4. 4. Gesamtbeurteilung der Studien zu Rusci rhizoma Extrakten

##### Qualität der Studie(n)

Die Studie von *Vanscheidt et al.* (2002a) kann als zufriedenstellend beurteilt werden, da sie doppelblind und randomisiert ausgelegt war, allerdings fehlen Angaben zu der verwendeten Methodik. In der Studie wird erwähnt, dass 18 Patienten ausgeschlossen werden mussten, da ihre Daten nicht zur Verfügung standen, jedoch fehlt auch hier eine nachvollziehbare Begründung. Ansonsten wurde diese Studie mit einer ausreichenden Studiendauer und einer ausreichenden Anzahl an Studienteilnehmern gemäß den Leitlinien durchgeführt. Zu bemängeln bleibt allerdings auch, dass ausschließlich Frauen an der Studie teilgenommen haben. Aufgrund der Tatsache, dass die Studie multizentrisch angesetzt wurde, sollte die Homogenität der Zentren nicht außer Acht gelassen werden.

##### Effektivität der Rusci rhizoma – Extrakte

Da es hier nur eine Studie zum Ruscus – Extrakt gibt, ist es sehr schwer eine Aussage über dessen Wirkung abzugeben. Es wurden zwar positive, signifikante Verbesserungen durch den Extrakt erzielt, jedoch gab es keine Veränderungen bezüglich der Lebensqualität. Der Parameter Schmerz wurde ebenfalls nicht reduziert. Dies sind aber zwei wichtige Punkte im Hinblick auf das Wohlbefinden des Patienten, der an dieser Krankheit leidet. Denn Sinn und Zweck jeder Therapie ist es, das Leben der Patienten mithilfe der Medikation zu erleichtern bzw. zu verbessern.

Zusammenfassend können Hinweise auf einen positiven Effekt auf die Symptome einer CVI mit Ausnahme der Schmerzen und auf die Beinvolumina nach einer Behandlung von mindestens acht Wochen festgestellt werden.

## 6. 5. *Vitis vinifera* L. – rotes Weinlaub

*Vitis vinifera* gehört zu der Familie der Vitaceae. Für die Behandlung von Venenerkrankungen sind vor allem die enthaltenen Flavonoide als Inhaltsstoffe von Bedeutung. Zu den Flavonoiden zählen unter anderem Quercetin-3-O- glukuronid und Isoquercetin, welchen die pharmakologisch relevante Wirkung für dieses Indikationsgebiet zugesprochen wird. Diese Inhaltsstoffe haben antioxidative und anti-inflammatorische Eigenschaften. Ebenso sollen sie die Thrombozytenaggregation und Hyaluronidase hemmen, aber auch Ödeme reduzieren, was als Folge einer möglichen Reduktion der Kapillarpermeabilität interpretiert wird (Kiesewetter *et al.*, 2000). Als Target bei der Behandlung von CVI für die Flavonoide konnte das venöse Endothel identifiziert werden. Die Bestandteile des roten Weinlaubextraktes unterstützen die Heilung der Läsionen in den Endothelzellen und verhindern somit auch deren Zerstörung (Kalus *et al.*, 2004).

### 6. 5. 1. Placebo- kontrollierte Studien

Studie	<u>Kiesewetter <i>et al.</i> (2000)</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrakt aus rotem Weinlaub (Antistax) 360 mg bzw. 180 mg Standardisierter Trocken- Extrakt AS 195 DEV: 5-7:1 Auszugsmittel: Wasser</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagesdosis: 360 mg</li> <li>• Einzeldosis: 180 mg</li> <li>• Einnahme: 2 Tabletten 1 x täglich in der Früh</li> <li>• Tagesdosis: 720 mg</li> <li>• Einzeldosis: 360 mg</li> <li>• Einnahme: 2 Tabletten 1 x täglich in der Früh</li> </ul>
<b>Prim. Endpunkt</b>	Veränderung des Unterschenkelvolumens
<b>Sek. Endpunkt</b>	Veränderungen des Knöchels- und Wadenumfangs Verbesserung der CVI- Symptome Beurteilung der Patienten und Prüfarzte
<b>Dauer</b>	12 Wochen
<b>Teilnehmerzahl</b>	240 Patienten mehr Frauen als Männer Alter: 21- 80 Jahre
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI I + II (ohne Dystrophie der Haut )</li> <li>• Keine Kompressionstherapie, Diuretika oder sonstige Medikation innerhalb der letzten vier Wochen</li> <li>• Ohne schwerwiegende Erkrankungen (Herz- oder Niereninsuffizienz, Leberleiden, etc.) + periphere arterielle Verschlusskrankheit</li> <li>• Ödeme anderen Ursprungs</li> <li>• Keine akute Thrombose oder Phlebitis</li> <li>• Keine Patienten mit Diabetes mellitus, Neuropathien, Krebs und andere Krankheiten welche Einfluss auf die Studie haben</li> <li>• Keine Patienten, die in den letzten 90 Tagen an anderen Studien</li> </ul>

	teilgenommen hatten <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Schwangeren und Stillenden oder postmenopausale Patientinnen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	ja	Ja	Ja	11 Zentren	Wasserverdrängungs-Plethysmografie  visuelle 4- Punkt Skala (VAS) + Beurteilungsskala (VRS)  Maßband
<b>Nebenwirkungen</b>	3				
<b>Drop out- Rate</b>	6,4 %				
<b>Statistik</b>	Intention- to treat Analyse Per protocol- Analyse 95 % CI p< 0,001				
<b>Ergebnisse</b>	Antistax reduzierte die Unterschenkelödeme um 75,9 g (360 mg Antistax) bzw. 99,9 g (720 mg Antistax), während bei Plazebo ein Anstieg verzeichnet wurde. Die Symptome wurden ebenfalls zugunsten des Verums verbessert.				

Tabelle: Kiesewetter *et al.*, 2000

240 Patienten wurden zwei Wochen vor Beginn dieser Studie mit Placebo (Run- in Phase) behandelt, zusätzlich gab es auch nach Beendigung der 84-tägigen Studie eine zweiwöchige Follow- up Phase. Messungen der Studienparameter wurden vor Beginn, sowie nach sechs bzw. nach zwölf Wochen, aber auch am Ende der Behandlung durchgeführt. Die Volumina der Unterschenkel wurden mithilfe der Wasserverdrängungsmethode gemessen. In der Gruppe mit Antistax kam es zu einer signifikanten Reduktion des Volumens, sowohl bei der Behandlung mit 360 mg als auch mit 720 mg Vitis vinifera Extrakt. Die Wadenumfänge zeigten ähnliche Ergebnisse mit entsprechender Signifikanz ( $p < 0,001$ ). In Bezug auf die Knöchelumfänge konnten ebenfalls positive Veränderungen verzeichnet werden, jedoch im geringeren Maße als bei den anderen Studienparametern. Die subjektiven CVI- Symptome zeigten ebenso eine Verbesserung, wobei anzumerken ist, dass diese Verbesserungen in den ersten sechs Wochen auch bei der Placebo-Gruppe beobachtet wurden. Die höhere Dosis des Verum zeigte eine etwas stärkere Reduktion der untersuchten Parameter, jedoch ist diese nur geringfügig besser. Für die höhere Konzentration konnte in der ITT- Analyse und in dem PP- Datenset eine durchschnittliche Verringerung zwischen 42 g und 66 g ermittelt werden. Von den ursprünglichen 240 Patienten konnten 219 die Studie erfolgreich abschließen. Die Begründung hierfür liegt im Ausschluss einiger Patienten aufgrund von Abweichungen vom Prüfplan. Bei drei Patienten, welche von

unerwünschten Ereignissen berichteten, kam es zu einer Phlebitis bzw. gastrointestinalen Problemen (Kiesewetter et al., 2000).

<b>Studie</b>	<u>Kalus et al. (2004)</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trocken-Extrakt aus Vitis vinifera (Antistax) 360 mg Standardisierter Extrakt AS 195 DEV: 4-6:1 Auszugsmittel: Wasser</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 360 mg Einzeldosis: 360 mg Einnahme: 1 x täglich in der Früh				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Erhöhung des kutanen Blutflusses				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Änderung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks Reduktion der Waden- und Knöchelumfänge				
<b>Dauer</b>	16 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	71 Patienten 16 Männer und 55 Frauen Alter > 18 Jahre → Durchschnitt 66 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisch venöse Insuffizienz Stadium I &amp; II (keine trophischen Hautveränderungen)</li> <li>• Keine anderen schweren Erkrankungen</li> <li>• Keine anderen Medikamente auch nicht zur Linderung der CVI Symptome innerhalb der letzten 4 Wochen</li> <li>• Während der Studie keine Kompressionstherapie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja Crossover	Ja	Nein	Doppler- Durchfluss- messer  Radiometer  verbale Beurteilungs- skala  Maßband
<b>Nebenwirkungen</b>	13				
<b>Drop out- Rate</b>	1,4 %				
<b>Statistik</b>	Intention- to- treat Analyse ANOVA 95 % CI p < 0.0001 α = 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	Signifikante Verbesserung für Verum: mikrovaskulärer Blutfluss (+241,8 AU+/- SD) für Antistax vs. Placebo (-41,0 +/- SD) Sauerstoffpartialdruck (+ 1,35 mmHg +/- SD) für Antistax vs. Placebo(-7,27 +/- SD) Wadenumfänge ( -0,54 cm +/- SD) für Antistax vs. Placebo (+ 0,14 +/- SD)				

Tabelle: Kalus et al., 2004

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Crossover- Studie mit insgesamt 71 Patienten. Die erste Gruppe erhielt den Extrakt einmal täglich für sechs Wochen mit anschließender sechswöchiger einfach blinder Placebo- Auswaschphase und im Anschluss noch eine sechswöchige doppelblinde Placebo-Behandlung. Die zweite Gruppe genau vice- versa. Die Ergebnisse zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg des mikrovaskulären, kutanen Blutflusses, wohingegen bei Placebo eine eindeutige Reduktion ersichtlich war. Bereits drei Wochen nach der Behandlung konnte eine erste Minderung der Knöchel- und Wadenumfänge verzeichnet werden. Es konnte eine signifikante Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks festgestellt werden. Bei 13 Patienten konnten unerwünschte Effekte bemerkt werden, jedoch wurde keiner dieser Effekte auf die Medikation zurückgeführt, da zwölf dieser Ereignisse innerhalb der Placebo-Gruppe verzeichnet wurden. Lediglich ein Patient konnte die Studie nicht abschließen, dies ist aber nicht auf die Behandlung zurückzuführen. Die Gesamtbewertung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit seitens der Patienten aber auch seitens der Prüfer fiel positiv aus und wurde für gut bewertet (Kalus *et al.*, 2004).

<b>Studie</b>	<u>Rabe et al., 2011</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trocken-Extrakt aus Vitis vinifera (Antistax) 360 mg Standardisierter Extrakt AS 195 DEV: 4-6:1 Auszugsmittel: Wasser</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 720 mg Antistax Einzeldosis: 360 mg Antistax Einnahme: 1 x 2 Tabletten
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Beinvolumina (Baseline bis Tag 84)
<b>Sek. Endpunkt</b>	Veränderung der Beinvolumina (Baseline bis Tag 21 bzw. Tag 42) Verbesserung der subjektiven Symptome (müde, schwere Beine, Spannungsgefühl, Schmerzen der Beine) Zeit bis zur Verbesserung der Symptome Veränderung der Wadenumfänge Gesamtbeurteilung der Patienten und Prüfer
<b>Dauer</b>	12 Wochen
<b>Teilnehmerzahl</b>	248 Patienten Männer (n= 46) und Frauen (n= 202) Alter: 21- 87 Jahre Durchschnittsalter: 58 +/- 13 Jahre
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI (CEAP 3 - 4a) inklusive klinische Symptome</li> <li>• Patienten mit Ödemen venösen Ursprungs</li> <li>• Keine Patienten mit Herz-, Niereninsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, akuter Thrombose, Phlebitis, floride venöse Ulzera</li> <li>• Keine Ödeme anderen Ursprungs</li> <li>• Keine venoaktiven Medikamente oder andere Medikamente (Diuretika, ACE-Hemmer, etc.) innerhalb der letzten vier Wochen</li> <li>• Keine andere Medikation</li> <li>• Keine Kompressionstherapie in den letzten zwei Wochen oder Sklerotherapie in den letzten drei Monaten oder während der</li> </ul>

	<b>Studiendauer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Hormonersatztherapie innerhalb der letzten drei Monate</li> <li>Keine Schwangeren oder Stillenden</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja 20 Zentren in Deutschland	Wasserverdrängungs- Plethysmografie  Volumetrie  4-Punkt verbale Skala (VRS)
<b>Nebenwirkungen</b>	6				
<b>Drop out- Rate</b>	6,9 %				
<b>Statistik</b>	ANCOVA 95 % CI $\alpha = 0,05$ per protocol- Analyse Wilcoxon's rank Test				
<b>Ergebnisse</b>	Beinvolumen signifikant reduziert mit Verum (-27,1 ml +/- SD vs. -7,2 ml +/- SD Placebo) Keine signifikanten Unterschiede bei den Wadenumfängen Symptome signifikante Verbesserung in der Verumgruppe. Die Zeit bis zur Linderung der Symptome war ähnlich in beiden Gruppen. Gesamtbeurteilung der Prüfarzte signifikant besser für Verum jedoch bei Beurteilung durch Patienten kein signifikanter Unterschied zu Placebo.				

Tabelle: Rabe et al., 2011

Ziel dieser Studie war es die Effektivität des roten Weinlaubextraktes in Hinblick auf seine Wirkung auf die Reduktion der Ödeme und Linderung der klinischen Symptome, zu beurteilen. In beiden Gruppen konnten zu Beginn keine Unterschiede festgestellt werden, bis auf die Tatsache, dass in der Placebo-Gruppe mehr Frauen eingeteilt waren als in der Verum-Gruppe. Die Messungen der Studienparameter wurden vor der Run-in Phase, zu Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation, nach 21, 42 und 84 Tagen mittel durchgeführt.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, eine durchschnittliche Reduktion der Beinvolumina von 27,1 ml (+/- SD) bei der Behandlung mit Antistax, wohingegen diese im Vergleich zu Placebo deutlich geringer war (7,2 ml +/- SD). Hinsichtlich des Center-Effekts oder unterschiedlicher Wirkungen bei Frauen und Männern konnten keine signifikanten Veränderungen verzeichnet werden. Bei dem Punkt Wadenumfänge konnten keine signifikanten Veränderungen zu Placebo erzielt werden. Eine signifikante Linderung der Symptome wurde sowohl von den Patienten als auch von den Prüfarzten berichtet. Die Zeit für die Verbesserung der Symptome betrug 20 Tage, allerdings war diese ähnlich für Placebo und Antistax. Die Gesamtbeurteilung der Prüfarzte fiel zu Gunsten des Antistax aus, jedoch war bei der Beurteilung der Behandlung durch die Patienten zwischen Placebo und Verum kein Unterschied ersichtlich.

17 Teilnehmer mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, jedoch lediglich ein Patient der Verum-Gruppe aufgrund von unerwünschten Wirkungen (Bandscheibenvorfall). Sechs Patienten (5 Placebo/ 1 Antistax) berichteten von Nebenwirkungen. Dazu zählen Wundrose, Infektion, Schlaganfall, Herzversagen, Ulzera, Stasis, Dermatitis, Schmerz und periphere Ödeme. Allerdings sind diese unerwünschten Wirkungen in der Placebo-Gruppe aufgetreten. Die restlichen Ausschlussgründe waren in erster Linie Non- Compliance (Rabe *et al.*, 2011).

Eine weitere placebo-kontrollierte, nicht- publizierte Studie wurde unter anderem 1996 von Limoni durchgeführt, um die Toleranz bzw. Sicherheit des Vitis vinifer Extraktes zu testen. Hierzu wurden 105 Patienten rekrutiert, um bei der vierwöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie teilzunehmen. Jedoch wurde bei den Teilnehmern keine CVI diagnostiziert. Die resultierenden Ergebnisse waren nicht von statistischer Signifikanz. Eine ähnliche Studie wurde von *Vix et al.* (2007) durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Reduktion der Bein volumina festgelegt. Eine Verringerung konnte verzeichnet werden, jedoch fehlt auch hier die statistische Signifikanz. *Schaefer und Petrini* (2004) untersuchten ebenso diese Endpunkte in ihren Studien. In jeder der erwähnten Studien konnte ein positiver Effekt durch die Einnahme des Vitis viniferae folium Extraktes vermerkt werden, allerdings ohne signifikante Relevanz (EMA, 2016, p. 27/44). In der empirischen Studie von *Schaefer et al.* (2003) wurde die Veränderung der Krankheitssymptome (schwere Beine, Spannungsgefühl, Kribbeln, Schmerzen) nach einer sechswöchigen Behandlung mit Antistax beobachtet und anhand einer verbalen Beurteilungsskala bewertet. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Linderung der Symptome zum Vorteil der Prüfmedikation (*Schaefer et al.*, 2003).

Da es sich hier teilweise um Anwendungsbeobachtungen bzw. nicht publizierte Studien handelt, die somit der Öffentlichkeit nicht zur Verfügung stehen, wurden die oben angeführten Informationen aus dem HPMC- Report entnommen und sind somit auch nicht im Quellenverzeichnis zu finden (Ausnahme: *Schaefer et al.* 2003). Aufgrund der Einschlusskriterien dieser Arbeit werden die genannten Studien aus dieser Bewertung ausgeschlossen.

## 6. 5. 2. Studienübersicht- Vitis viniferae folium Extrakte

Placebo-kontrollierte Studien	Studienhypothese + Ergebnisse *	Design*	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Kiesewetter et al. 2000</u>	Reduktion der Ödeme bei Behandlung einer CVI mit Antistax  → Signifikante Reduktion der Knöchel- und Wadenumfänge bzw. Verbesserung der Symptome zugunsten des Antistax	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N = 240</li> <li>○ Dauer: 12 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ungleiche Geschlechterverteilung</li> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Keine Angaben der Zentren</li> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Follow-Up + Run- in Phase</li> <li>+ Ausschluss von Kompressionstherapie</li> </ul>	Mehr weibliche Studienteilnehmer als männliche und das Durchschnittsalter liegt ca. bei 60 Jahren. Bei der Behandlung der Symptome wurde in den ersten sechs Wochen eine Verbesserung sowohl bei Placebo als auch Verum notiert.	GUT
<u>Kalus et al. 2004</u>	Erhöhung des kutanen Blutflusses bei Patienten mit CVI I + II  → alle Parameter durch die Einnahme von Antistax signifikant verbessert	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Crossover</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N = 71</li> <li>○ Dauer: 16 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ungleiche Geschlechterverteilung</li> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Nicht multizentrisch</li> </ul>	Eine Follow-Up Phase wäre wünschenswert.	GUT
<u>Rabe et al. 2011</u>	Verringerung der Beinödeme mittels Antistax  → Antistax signifikant bessere Ergebnisse bezüglich Beinödeme,	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N = 248</li> <li>○ Dauer: 12 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ungleiche Geschlechterverteilung</li> <li>– Kein aktiver Komparator</li> </ul>	Ein Follow-Up ist ausstehend. Die Patienten sollten es lediglich vermeiden analgetische und anti-inflammatorische Medikamente zu	GUT

	jedoch nicht bei den Wadenumfängen (Details siehe oben)			verwenden, jedoch ist eine lokale Zusatztherapie laut den Leitlinien nicht ausgeschlossen. Wenn Daten gefehlt haben wurden die Daten der letzten Messung übernommen.	
* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen					

Tabelle: Studienübersicht - Vitis viniferae folium Extrakte

### 6. 5. 3. Gesamtbeurteilung der Studien zu *Vitis viniferae folium* Extrakten

#### Qualität der Studien

Auffallend ist, dass es bei allen Studien keine gleichmäßige Geschlechterverteilung vorzufinden war. Die rekrutierten Studienteilnehmer waren vor allem weiblich. Zusätzlich wäre es erstrebenswert einen direkten Vergleich mit einem aktiven Komparator durchzuführen. Ebenso wie ein Follow- Up um den möglichen Carry – over<sup>14</sup> Effekt zu beobachten. Allerdings bleibt zu erwähnen, dass alle Studien eine ausreichende Laufzeit von drei Monaten beinhalteten, genauso wie eine gut gewählte Teilnehmerzahl. Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien aber auch alle anderen Kriterien orientieren sich an den Leitlinien zur Durchführung von klinischen Studien bei chronisch venöser Insuffizienz.

#### Effektivität zur Behandlung bei CVI

Angesichts der vorhanden Informationen und der behandelten Studien zu dem standardisierten *Vitis vinifera*- Extrakt (Antistax), ist eindeutiger positiver Effekt in klinischen Studien gezeigt worden. Die positive Wirkung durch die Einnahme des roten Weinlaubextraktes umfasst sowohl die Symptomatik aber auch pathophysiologische Angriffspunkte bzw. venenspezifische Parameter, wie zum Beispiel die Verbesserung der Durchblutung oder Erhöhung des transkutanen Blutflusses. Somit wird das gesamte klinische Bild einer Veneninsuffizienz verbessert. Infolgedessen ist *Vitis vinifera* eine Wirksamkeit bei Venenleiden zuzusprechen.

---

<sup>14</sup> Übertragungseffekt (trotz absetzen der Medikation weiterhin positive Ergebnisse, die nicht auf den Placeboeffekt zurückzuführen sind, sondern dem Ausstrahlen des zuvor eingenommenen Medikaments zugesprochen werden) <https://statistikguru.de/lexikon/carry-over-effekt.html> (5. 10. 2019)

## 7 Standardwirkstoffe

Im Fokus dieses Kapitels werden die Standardwirkstoffe bzw. die Studien zu den Standardwirkstoffen zur Behandlung einer chronisch venösen Insuffizienz stehen. Diese zählen ebenfalls, genauso wie die im Kapitel „pflanzliche Venenmittel“ erwähnten Extrakte der Pflanzen bzw. der Pflanzenteile, zu den venoaktiven Substanzen. Diosmin, Troxerutin und Oxerutin (Hydroxyethylrutoside) gehören zu der Gruppe der Gamma-Benzopyronen, welche ebenfalls natürlich vorkommende Stoffe sind, die aus den jeweiligen Stammpflanzen isoliert werden (Gohem & Davies, 2009). Den venoaktiven Substanzen liegt der anti-ödematöse Effekt als Wirkmechanismus zu Grunde. Des Weiteren wird ihnen auch eine Erhöhung des Venentonus, eine Verminderung der Erythrozytenaggregation, eine Inhibition der Entzündungsmediatoren und der Prostaglandinsynthese zugesprochen. In Folge ergibt sich eine Verbesserung der Blutrheologie und der Fibrinolyse. Anhand dieser Wirkweisen lässt sich der Grund für den Einsatz bei venösen Leiden erklären (Ramelet *et al.*, 2005).

### 7. 1. O - ( $\beta$ - Hydroxyethyl) - rutoside

O- ( $\beta$ -Hydroxyethyl)-rutosid (HR), auch bekannt als Oxerutin ist ein Gemisch aus Hydroxyethyl- Derivaten des Flavonoids, Rutin. Zu den Derivaten zählen Mono-, Di-, Tri- und Tetra-Hydroxyethylrutoside (Petruzzellis *et al.*, 2002). Oxerutin zeigt einen anti-exsudativen und anti-ödematösen Effekt, indem es an dem mikrovaskulären Endothelium wirkt. Dort reduziert es die Hyperpermeabilität, verbessert die Mikrozirkulation und hat somit einen regulierenden Effekt auf Ödeme (Unkauf *et al.*, 1996). Oxerutin hat auch eine antioxidative Wirkung, aber auch einen hemmenden Effekt auf die Lipxygenase. Dadurch kommt es zu einer geringen Zerstörung der Zellen durch freie Radikale und infolgedessen wird das venöse Endothelium geringer von Granulozyten befallen (Petruzzellis *et al.*, 2002). HR wird auch die Fähigkeit zugesprochen die Synthese der Prostaglandine zu inhibieren und die Tendenz einer Erythrozytenaggregation zu vermindern (Bergqvist *et al.*, 1981). Ebenso stimuliert es die Makrophagenaktivität sowie die Aktivierung der Neutrophilen und deren Adhärenz. Daher hat Oxerutin einen positiven Effekt auf die Verbesserung des Gefäßtonus und auf das Risiko einer venösen Stasis. Aufgrund dessen werden Hydroxyethylrutoside für die Behandlung von Anzeichen und Symptomen einer chronisch venösen Insuffizienz verwendet (Aziz *et al.*, 2015). Die empfohlene Tagesdosis zur Behandlung von CVI sollte im Bereich von 0,9 - 1,2 g liegen (Wadworth & Faulds, 1992).

### 7. 1. 1. Placebo- kontrollierte Studien

<b>Studie</b>	<u>Balmer &amp; Limoni, 1980</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O-(Beta- Hydroxyethyl) – rutosid ( Venoruton)</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 900 mg Einzeldosis: 300 mg Einnahme: 3 x 1 Kapsel tägl.				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Reduktion der Ödeme				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome (schmerzende oder müde Beine, Krämpfe, Schwellungen, „restless legs“ und Ameisenlaufen) Verringerung des Waden- und Knöchelumfangs				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	40 Patienten mehr Frauen Durchschnittsalter : 52,3 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit diagnostizierter CVI</li> <li>• Patienten mit sichtbaren Ödemen oder Dellen</li> <li>• Patienten mit postthrombotischen Syndrom</li> <li>• Keine Patienten mit Krampfadern aber keiner CVI</li> <li>• Keine Patienten mit Ulcera</li> <li>• Keine Patienten mit Kompressionstherapie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Nein	Skala (Symptome)  Umfangmessung
<b>Nebenwirkungen</b>	5				
<b>Drop- out- Rate</b>	0				
<b>Statistik</b>	X <sup>2</sup> - Test Student-t- Test p < 0,01 – p < 0,001				
<b>Ergebnisse</b>	Wadenumfang in der Verumgruppe um 40 % reduziert (vs. Placebo 4 %) Knöchelumfang in der Verumgruppe um 30 % reduziert (vs. Placebo 7 % ) Symptome signifikant verbessert mit dem Verum				

Tabelle: Balmer & Limoni, 1980

Bei dieser placebo-kontrollierten Doppelblind- Studie wurde die Wirkung von Venoruton an 40 Patienten mit CVI getestet. Hierfür wurden alle zwei Wochen Messungen des größten Waden- und des kleinsten Knöchelumfangs durchgeführt. Nach vier Wochen zeigten die Ergebnisse, dass alle Symptome in der Verumgruppe eine signifikante Verbesserung aufwiesen. Die gewünschte Wirkung des Venorutons war bereits nach zwei Wochen sichtbar und wurde bis zum Ende der Studie weiter verstärkt. Der Wadenumfang wurde nach vier Wochen um insgesamt 8 mm und der Knöchelumfang um insgesamt 6 mm verringert. Zwei Patienten in der Placebo-Gruppe berichteten von Kopfschmerzen und ein Patient in der Verum-Gruppe von Flatulenz bzw. weitere zwei von Schwindel (Balmer & Limoni, 1980).

<b>Studie</b>	<i>Bergqvist et al., 1981</i>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O- (Beta- Hydroxyethyl)- rutosid (Venoruton)</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Einmalig iv. Venoruton 100 0mg ( 2 x 5 ml Ampulen á 500 mg O-(Beta-Hydroxyethyl)- rutosid Anschließend→ Tagesdosis: 1500 mg O-(Beta-Hydroxyethyl)- rutosid Einzeldosis: 500 mg O-(Beta-Hydroxyethyl)- rutosid Einnahme: 1 x 3 tägl.				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Wirkung von Venoruton auf plethysmographische Parameter: Reservevenenblutvolumen (RVV) Venenentleerung (VE) Kapillarfiltrationsrate (CFR)				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome Reduktion des Wadenumfangs				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	149 Patienten 33 Männer und 116 Frauen Durchschnittsalter: 54,7 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI- Symptomen</li> <li>• Patienten mit Krampfadern</li> <li>• Patienten mit Kompressionsstrümpfen erlaubt</li> </ul> 5 Untergruppen je nach Leiden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit oberflächlichen retikulären Venen</li> <li>• Patienten mit Stammvarizen</li> <li>• Patienten mit wiederkehrenden Varizen nach Venenstripping</li> <li>• Patienten mit tiefer venöser Insuffizienz</li> <li>• Patienten mit „gesund“ aussehenden Beinen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja Prospektiv	Ja	Nein	Plethysmografie  Umfangmessung (Maßband)  Score
<b>Nebenwirkungen</b>	98 (Verum- Gruppe) vs. 83 (Placebo)				
<b>Drop- out- Rate</b>	6				
<b>Statistik</b>	Student- t- Test Chi- Square -Test				
<b>Ergebnisse</b>	Nach 4 Wochen war das Reservevenenblutvolumen (RVV) signifikant erhöht in der Verumgruppe, genauso so die Venenentleerung (VE) , die Kapillarfiltrationsrate (CFR) zeigte keine Veränderungen, Symptom „geschwollene Beine“ und Wadenumfänge signifikant reduziert.				

Tabelle: Bergqvist *et al.*, 1981

Die 149 rekrutierten Patienten dieser Studie wurden anhand ihrer chronisch venösen Leiden in unterschiedliche Untergruppen eingeteilt. Bei der Aufnahme der Patienten in die Studie wurde notiert, ob die Patienten eindrückbare Ödeme aufwiesen oder Kompressionsstrümpfe tragen bzw. ob die Patienten Diuretika verwenden. Die Patienten erhielten zu Beginn der Studie eine einmalige intravenöse Gabe des

Venorutons und anschließend eine weitere vierwöchige orale Behandlung mit Venoruton. Eine plethysmographische Untersuchung wurde vor und 60 Minuten nach der iv. Gabe durchgeführt, ebenso nach der vierwöchigen Behandlung.

Die Ergebnisse zeigten nach der intravenösen Verabreichung eine Erhöhung des RVV in allen Untergruppen, eine Reduktion der CFR allerdings blieben die VE- Werte unverändert. Die Erhöhung des RVV blieb auch nach vier Wochen oraler Behandlung erhalten. Eine Erhöhung wurde auch in den drei Untergruppen hinsichtlich der VE- Werte verzeichnet, jedoch blieben hier die CFR- Werte unverändert. Die Wadenumfänge und das Symptom „geschwollene Beine“ waren vor allem bei den weiblichen Patienten, welche Ödeme aufwiesen, signifikant reduziert. Die Reduktion der Wadenumfänge beläuft sich auf 0,3 cm. Laut den Autoren wurden die Ödeme während der Studie um ca. 60 % verringert.

Es wurden in der Verumgruppe 98 Fälle von Nebenwirkungen verzeichnet und in der Placebo-Gruppe 83. Jedoch führten diese bei lediglich zwei Patienten (Placebo-Gruppe) zum Ausschluss aus der Studie. Weitere vier wurden aufgrund von nicht protokollgemäßer Durchführung ausgeschlossen. Die Patienten litten unter unerwünschten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Unwohlsein, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Mundtrockenheit, Juckreiz, Schlafprobleme (Bergqvist *et al.*, 1981).

<b>Studie</b>	<u>Pulvertaft, 1983</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paroven (250 mg Oxerutin) = Venoruton</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Oxerutin Einzeldosis: 250 mg Oxerutin Einnahme: 4 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Behandlung der Symptome (Spannungsgefühl der Beine, Schmerzende Beine, nächtliche Krämpfe, unruhige Beine und Parästhesie)				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Nicht klar definiert				
<b>Dauer</b>	28 Tage				
<b>Teilnehmerzahl</b>	660 Patienten 2/3 Frauen Durchschnittsalter: 54 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhanden sein von mind. einem Symptom (Spannungsgefühl der Beine, Schmerzende Beine, nächtliche Krämpfe, unruhige Beine und Parästhesie)</li> <li>• Kein Übergewicht</li> <li>• Keine Patienten mit tiefer Venenthrombose oder einem chirurgischen Eingriff diesbezüglich</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja 147 ärztliche Ordinationen	3-Punkte- Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop- out- Rate</b>	64				
<b>Statistik</b>	CI 95 %				

	p= 0,001 sonstige statistischen Angaben fehlen
<b>Ergebnisse</b>	Paroven lindert die Symptome signifikant besser als Placebo.

Tabelle: Pulvertaft, 1983

660 Patienten mit CVI wurden von 147 Allgemeinärzten in England ausgewählt. Für diese Doppelblindstudie stellte jeder Arzt fünf Patienten zur Verfügung, von denen vier die Prüfmedikation erhielten und ein Patient Placebo bekam. Um festzustellen, ob die Patienten mindestens zwei dieser Symptome aufweisen, welche gleichzeitig als Einschlusskriterium dienten, wurde ein Fragebogen erstellt. 64 mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden aufgrund von Abweichungen vom Studienprotokoll. In der Paroven- Gruppe wurden alle Symptome bereits nach sieben Tagen signifikant verbessert außer Parästhesie, welche erst nach 14 Tagen eine signifikante Verbesserung zeigte. Nach 28 Tagen ergab sich laut den Prüfarzten unter dem Verum eine Verbesserung von 83 % im Vergleich dazu bei der Placebo-Behandlung 51 % (Pulvertaft, 1983).

<b>Studie</b>	<u>Nocker et al., 1989</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O-(Beta- Hydroxyethyl) - rutosid – Trinklösung (Venoruton)</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 600 mg bzw. 900 mg bzw. 1200 mg bzw. 1500 mg Einzeldosis: 600 mg bzw. 900 mg bzw. 1200 mg bzw. 1500 mg Einnahme: 1 x 1 morgens nach dem Frühstück				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Ödemhemmende Wirkung				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome				
<b>Dauer</b>	12 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	30 Patientinnen Menopause < 60 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen mit CVI II + Symptome: Ödeme; müde, schwere Beine; Spannungsgefühl &amp; Kribbeln</li> <li>• Keine Venentherapeutika, Antiphlogistika, Diuretika oder Kortikosteroide</li> <li>• Keine anderen Ödemkrankheiten</li> <li>• Keine Kompressionstherapie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u> Ja	<u>Doppelblind</u> Ja	<u>Randomisiert</u> Ja	<u>Multizentrisch</u> Nein	<u>Analyse</u> Volume- trische Messungen  Analog- Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out- Rate</b>	Keine Angaben				
<b>Statistik</b>	Multiple alpha- Niveau 5 % Wilcoxon- Test F- Test t- Test				
<b>Ergebnisse</b>	Signifikante Unterschiede bezüglich der Ödemreduktion zeigten sich bei diverse n Verumgruppen vs. Placebo, unter den einzelnen Verumgruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen				

Tabelle: Nocker *et al.*, 1989

In dieser zwölfwöchigen Studie wurden die Patientinnen in fünf Gruppen mit unterschiedlichen Dosierungen (600 mg, 900 mg, 1200 mg, 1500 mg oder Placebo) eingeteilt. Vor Beginn der Einnahme wurden Messungen des Beinvolumens durchgeführt und diese mit den Daten der Messungen nach zwei, vier, acht und zwölf Wochen verglichen. Nach der Dauer von zwölf Wochen gab es zusätzlich eine vierwöchige Follow-up-Periode, um den Carry-over Effekt zu beobachten.

Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede zwischen Placebo und den einzelnen Dosierungen der Verumgruppe. Jedoch ergab der Vergleich der diversen Dosierungen untereinander nicht die nötige Signifikanz. Hinsichtlich der Verbesserung der Symptome konnten die vorhandenen Ergebnisse nur als tendenziell angesehen werden. Die Untersuchungen in der Follow-up-Periode zeigten eine geringfügige Zunahme des Beinvolumens, allerdings waren die Werte nicht annähernd so groß wie zu Beginn der Medikation (Nocker *et al.*, 1989).

<b>Studie</b>	<u>Neumann &amp; van den Broek, 1990</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O-(Beta-Hydroxyethyl)-rutosid (Venoruton) HR</li> <li>• Placebo</li> <li>• Kompressionsstrümpfe</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg HR Einzeldosis: 500 mg HR Einnahme: 2 x 1 Kapsel HR				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Positiver Effekt von HR auf Patienten mit CVI				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verbesserung des TcPO <sub>2</sub> (transkutane Sauerstoffpartialdruck) Verlängerung der venösen Füllungszeit				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	50 Patienten 40 Frauen und 10 Männer Alter: 35 – 81 Jahre (Durchschnitt: 60 Jahre)				
<b>Ein-/Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI Grad II oder III</li> <li>• Keine Patienten mit arterieller Insuffizienz</li> <li>• Keine Patienten mit Herzinsuffizienz</li> <li>• Keine Patienten mit Diabetes mellitus, Leber-, Lungen- oder Nierenerkrankungen</li> <li>• Keine Schwangeren</li> <li>• Keine Einnahme von Diuretika oder venoaktiven Substanzen in den letzten zwei Wochen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Nein	Transkutane Sauerstoff-Partialdruckmessungen  Lichtreflexion - Rheologie (Venöse Füllungszeit)
<b>Nebenwirkungen</b>	0				

<b>Drop- out- Rate</b>	2
<b>Statistik</b>	NWA- Statpak Computerprogramm Mann- Whitney Test p= 0,05
<b>Ergebnisse</b>	Venoruton- Gruppe signifikante Verlängerung der Füllungszeit vs. Placebo + TcPO <sub>2</sub> erhöht von 46,7 mmHg auf 54,1 mmHg (vs. Placebo 46,9 mmHg auf 47,4 mmHg)

Tabelle: Neumann & van der Broek, 1990

Zu Beginn dieser Studie gab es zwischen der Verum- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede. Alle Patienten trugen vor Beginn der Studie Kompressionsstrümpfe seit mindestens sechs Monaten und wurden dazu aufgefordert dies weiterhin beizubehalten. Die Messungen des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks und jene für die venöse Füllungszeit wurden zu Beginn der Studie, nach zwei Wochen und sowie nach vier Wochen durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten eindeutige signifikante Verlängerung der Füllungszeit für die Venoruton-Gruppe. Eine Prolongation der Füllungszeit war schon nach zwei Wochen sichtbar und verbesserte sich weiter nach vier Wochen. Dies gilt auch für den transkutanen Sauerstoffpartialdruck, welcher bei den Patienten mit dem Verum signifikant von 46,7 mmHg auf 54,1 mmHg erhöht wurde.

Lediglich zwei Patienten aus der Placebo-Gruppe mussten aus der Analyse wegen Nichterscheinens ausgeschlossen werden (Neumann & van den Broek, 1990).

<b>Studie</b>	<i>Cloarec et al., 1996</i>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydroxyethylrutosid (HR)</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 2000 mg HR Einzeldosis: 1000 mg HR Einnahme: 2 x 1
<b>Prim. Endpunkt</b>	Knöchel- und Wadenumfänge
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung 5 individueller Symptome Totaler Symptom Score Eindrückbare Ödeme TcPO <sub>2</sub> Plethysmografische Parameter (arterielle Fluss, Kapillarfiltrationskoeffizient, max. venöse Ausstrom, Index der venösen Dehnbarkeit, Zeit der totalen Venenentleerung, Zeit der halben Venenentleerung)
<b>Dauer</b>	2 Monate
<b>Teilnehmerzahl</b>	109 Patienten mehr Frauen als Männer Alter: 20-70 Jahre
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI (Grad II) mit eindrückbaren Ödemen und mindestens zwei Symptome ( Schmerz, Krämpfe, müde schwere Beine, Schwellungen und restless legs)</li> <li>• Keine Patienten mit nicht diagnostizierter CVI</li> <li>• Keine Patienten mit arterieller Insuffizienz</li> <li>• Keine Patienten mit venösen Ulcera oder Thrombophlebitis</li> <li>• Keine Patienten mit einer chirurgischen Venenoperation oder</li> </ul>

	Sklerotherapie in den letzten sechs Monaten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Patienten mit Ödemen anderen Ursprungs (kardial, hepatisch, renal oder orthopädisch)</li> <li>• Keine Schwangeren oder Frauen mit unregelmäßigen Menstruationszyklus</li> <li>• keine Einnahme von Diuretika, Steroiden, anti- inflammatorischen Medikamenten oder venoaktiven Substanzen</li> <li>• keine Kompressionstherapie</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja 3 Zentren in Paris	Maßband  Skala  Strain-Gauge- Plethysmo- grafie  Oxymetrie (TcPO <sub>2</sub> )
<b>Nebenwirkungen</b>	28				
<b>Drop- out- Rate</b>	5				
<b>Statistik</b>	ANOVA Mantel- Haenszel- Test Wilcoxon rank- Test Student's t- Test MANOVA $\alpha = 0,05$ $\beta = 0,2$				
<b>Ergebnisse</b>	Signifikante Reduktion der Knöchel- und Wadenumfänge in der HR- Gruppe ( $p < 0,0001$ ), sowie der Ödeme ( $p < 0,001$ ), der 5 individuellen Symptome und des totalen Symptome- Scores ( $p < 0,001$ )				

Tabelle: Cloarec *et al.*, 1996

Die Patienten dieser multizentrischen Studie erhielten in der einmonatigen Run- in Phase Placebo verabreicht und im Anschluss darauf für zwei Monate die Prüfmedikation. Die Messungen wurden vor Beginn der Run- in- Phase, nach der Run- in Phase, nach zweimonatiger Behandlung und nach drei Monaten durchgeführt. Wie viele der Patienten vorher Kompressionsstrümpfe trugen oder diuretische Medikamente eingenommen hatten, wurde bei der Rekrutierung notiert. Bei der Randomisierung gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, bis auf eine geringfügige Differenz hinsichtlich des Alters der Patienten, welches in der HR- Gruppe etwas niedriger war.

Die Auswertung der Messungen ergab einen signifikant schnelleren Rückgang der Symptome und des totalen Symptom- Scores zugunsten des HR. Die Waden- und Knöchelumfänge wurden ebenfalls signifikant reduziert in der HR- Gruppe. Die Umfänge sind im Bereich der Waden um 7 mm und im Bereich der Knöchel um 6 mm gesunken. Die eindrückbaren Ödeme verschwanden bei 25 % der HR-Patienten, wohingegen dies bei nur einem Patienten in der Placebo-Gruppe der Fall war. Bei den plethysmografischen Parametern konnten keine signifikanten Verbesserungen nachgewiesen werden außer bei den Variablen „max. venösen Ausstrom“ und „venöser

Dehnungsindex“. Für den TcPO<sub>2</sub> konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen notiert werden.

Zehn Patienten berichteten von unerwünschten Wirkungen bereits während der einmonatigen Initialphase. Zu den Nebenwirkungen zählten unter anderem gastrointestinale Probleme wie zum Beispiel Flatulenz, abdominale Schmerzen, Erbrechen und Durchfall. Weitere 18 Patienten berichteten in der Behandlungsphase von Nebenwirkungen ähnlicher Natur. Fünf Patienten mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden, drei davon auf eigenen Wunsch hin bereits in der Run- in Phase und weitere zwei Patienten aufgrund von nicht passendem Knöchel/Arm- Druck (Cloarec *et al.*, 1996).

<b>Studie</b>	<u>Cesarone et al., 2002</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O- (Beta- Hydroxyethyl)- rutosid HR (Venoruton)</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	<p>Gruppe A: Tagesdosis: 1500 mg HR Einzeldosis: 500 mg HR Einnahme: 3x1</p> <p>Gruppe B: Tagesdosis: 3000 mg HR Einzeldosis: 1000 mg HR Einnahme: 3 x1</p> <p>Gruppe C: Placebo Gruppe D: 10 Gesunde 1000 mg HR/Tag</p>				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Veränderung der Kapillarfiltrationsrate (CFR) Reduktion der Knöchelödeme (AE)				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	46 Patienten + 10 Gesunde Männer und Frauen Durchschnittsalter: 44 +/- 5				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit venöser Hypertension (Druck &gt; 42 mmHg)</li> <li>• Patienten, die auf einen chirurgischen Eingriff warten, wegen einer venösen Insuffizienz</li> <li>• Keine Patienten mit peripheren arteriellen Erkrankungen oder Diabetes mellitus</li> <li>• Keine Patienten mit einer Obstruktion des tiefen Venensystems</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u> Ja	<u>Doppelblind</u> Keine Angaben	<u>Randomisiert</u> Ja	<u>Multizentrisch</u> Nein	<u>Analyse</u> Venen- Verschluss- Plethysmo- grafie (CFR)  Analog-Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out- Rate</b>	0				
<b>Statistik</b>	Mann Whitney U-Test				

	Varianzanalyse p < 0,05
<b>Ergebnisse</b>	Signifikante Reduktion der CFR in Gruppe A und Gruppe B ( größer als in A) Der Symptom- Score von Gruppe A fiel von 7,8 (SD 1,3) auf 4 (SD 1) und von Gruppe B von 7,9 (SD 2) auf 3,1 (1,2).

Tabelle: Cesarone *et al.*, 2002

In der hier vorliegenden Studie liegt der Fokus auf der Kapillarfiltrationsrate (CFR) und der Veränderung der Knöchelödeme bei Patienten mit venöser Hypertension. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen geteilt und erhielten unterschiedliche Dosierungen wie in der Tabelle oben bereits beschrieben.

Die Ergebnisse zeigten signifikante Reduktion der CFR in Gruppe A und Gruppe B, wobei auffällig war, dass jene in Gruppe B stärker ausgeprägt war. Für Gruppe C konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede verzeichnet werden. In der Gruppe D, der Gesunden konnte eine leichte Verringerung der CFR erfasst werden, jedoch war diese nicht aussagekräftig. Für die Symptome wurden ähnliche Resultate notiert. Der Score von Gruppe A fiel von 7,8 (SD 1,3) auf 4 (SD 1) und von Gruppe B von 7,9 (SD 2) auf 3,1 (SD 1,2) (Cesarone *et al.*, 2002).

<b>Studie</b>	<u><i>Incandela et al., 2002</i></u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O-(β-Hydroxyethyl)-rutosid (HR) Venoruton</li> <li>• Placebo</li> <li>• Kompressionsstrümpfe</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 2000 mg Einzeldosis: 1000 mg Einnahme: 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Verbesserung der Mikrozirkulation und Mikroangiopathie				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome (Ödeme, Schmerz, rastlose Beine, Schwellungen, Hautveränderungen/ Hautrötungen) (Nicht eindeutig ob prim. oder sek.)				
<b>Dauer</b>	8 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	60 Patienten Durchschnittsalter: 45 Jahre Sonstige Angaben fehlen				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI und venösem Druck &gt; 65 mmHg + Füllungszeit &lt; 8 sec.</li> <li>• Patienten mit Schwellungen an den Knöcheln</li> <li>• Patienten mit Lipodermatosklerosis</li> <li>• Keine Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen</li> <li>• Keine Patienten mit Diabetes mellitus, Knochen- oder Gelenkerkrankungen</li> <li>• Keine Patienten mit einer anderen systemischen Erkrankungen und dafür benötigte Medikamente</li> <li>• Keine Patienten mit akuter Thrombose</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Keine Angaben	Ja	nein	Strain- Gauge- Plethys- mografie  Laser Doppler-

					Flowmeter Analog- Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out- Rate</b>	0				
<b>Statistik</b>	Mann- Whitney U-Test X <sup>2</sup> - Test p < 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	Signifikante Erhöhung des venösen Blutflusses und der Kapillarfiltrationsrate Verbesserung der Symptome				

Tabelle: Incandela *et al.*, 2002

Im Zuge dieser Studie an 60 Patienten wurde zusätzlich zu der HR- Therapie eine Anwendung von Kompressionsstrümpfen ebenfalls angeordnet.

Aus den Ergebnissen war ein Anstieg des Blutflusses und der Kapillarfiltrationsrate ersichtlich. Ebenso wurde eine Verbesserung der Symptome festgestellt, welche mit der Erhöhung der Kapillarfiltration von den Autoren in Verbindung gebracht wurde (Incandela *et al.*, 2002).

<b>Studie</b>	<u>Petruzzellis et al., 2002</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxerutin 500 mg (Venoruton)</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	<u>CVI I</u> Tagesdosis: 2000 mg für 2 Wochen dann 1000 mg für 2 Wochen Einzeldosis: 500 mg Einnahme: 2 x 2 Beutel für 2 Wochen dann 1 x 1 Beutel für 2 Wochen  <u>CVII I</u> Tagesdosis: 3 g für 2 Wochen dann 2 g für 2 Wochen Einzeldosis: 500 mg Einnahme: 2 x 3 Beutel für 2 Wochen dann 2 x 2 Beutel				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Venenkapazität				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Veränderungen der Mikrovaskulatur, der venösen Pumpfunktion, der Hauttemperatur und der klinischen Symptome Meinung der Patienten und Prüfer				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	60 Patienten 50 Frauen 10 Männer Alter: 18- 65 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	Patienten mit CVI I oder CVII I Sonstige Angaben fehlen				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Nein	Luftplethysmografie (APG) (Venenkapazität)  Lichtreflexionsrheografie (LLR)

					(Venenpumpfunktion) Flüssigkristallthermografie (kutane Temperatur) Kapillaroskopie (Mikrovaskulatur) 4-Punkte-Skala
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out- Rate</b>	0				
<b>Statistik</b>	ANOVA Wilcoxon- Test Friedman- Test Mann- Whitney U- Test p<0,05 bzw. p<0,01				
<b>Ergebnisse</b>	Oxerutin- Behandlung signifikant überlegen gegenüber Placebo in allen Punkten Reduktion der Venenkapazität von 86, 90 +/- 23,2 (Visit 1) zu 76,00 +/- 23,2 (Visit 3) mit Oxerutin				

Tabelle: Petruzzellis *et al.*, 2002

Für diese Studie wurden 60 Patienten rekrutiert, von denen erhielten 40 die Oxerutinbehandlung für vier Wochen und 20 Patienten das Placebo. Je nach Ausprägungsgrad der CVI erhielten die Teilnehmer unterschiedliche Dosierungen (wie in der Tabelle oben beschrieben). Die Werte wurden zu Beginn (Visit 1), nach zwei (Visit 2) und nach vier Wochen (Visit 3) erhoben.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Veränderung der Venenkapazität zugunsten des Oxerutins. Bei allen anderen Parametern konnten ebenfalls Verbesserungen in der Oxerutin-Gruppe erfasst werden. Die subjektiven Symptome wurden ebenso mit der Behandlung von Oxerutin verbessert, mit Ausnahme des Symptoms „Krämpfe“ wo eine Veränderung ersichtlich war, jedoch nicht mit ausreichender Signifikanz. Es konnte bei beiden Behandlungen, i.e. unabhängig vom Stadium der Venenerkrankung, eine Verbesserung in der Oxerutin- Gruppe erzielt werden. Allgemein kann festgehalten werden, dass eine Verbesserung der Parameter bereits nach zwei Wochen ersichtlich war. Die Bewertungen der Patienten und der Prüfarzte fielen eindeutig zugunsten der Prüfmedikation aus (Petruzzellis *et al.*, 2002).

### 7. 1. 2. Langzeitstudien

<b>Studie</b>	<u>MacLennan <i>et al.</i>, 1994</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid (Venoruton)</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid Einzeldosis: 250 mg O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid Einnahme: 4 x 1

	<p>Tagesdosis: 900 mg O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid  Einzeldosis: 300 mg O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid  Einnahme: 3 x 1</p> <p>Tagesdosis: 1200 mg O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid  Einzeldosis: 300 mg O-(Beta- Hydroxyethyl)- rutosid  Einnahme: 4 x 1</p>				
<b>Prim. Endpunkt</b>	<p>Toleranz und Effektivität von Venoruton bei älteren Patienten  Verbesserung der Symptome (Schmerz, nächtliche Krämpfe, schwere Beine, Schwellungen, „restless legs“)  Reduktion des Waden- und Knöchelumfangs</p>				
<b>Sek. Endpunkt</b>	<p>Veränderungen des Blutbefundes  Verbesserung der Dermatitis, Ekzeme und Ödeme</p>				
<b>Dauer</b>	6 Monate				
<b>Teilnehmerzahl</b>	<p>104 Patienten  mehr Frauen als Männer  &gt; 65 Jahre</p>				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine bettlägerigen Patienten</li> <li>• Keine Patienten mit renalen, hepatischen oder kardiovaskulären Erkrankungen</li> <li>• Keine Patienten mit Diabetes mellitus oder Übergewicht</li> <li>• Keine Patienten mit arterieller Insuffizienz</li> <li>• Patienten mit Kompressionsstrümpfen erlaubt</li> <li>• Keine Einnahme venoaktiver Substanzen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja International 5 Zentren: UK, FR, NL, BEL (x2)	3- Punkte Score  Doppler- Sonografie (Blutdruck- Arm- Knöchel)  Umfang- messung (Maßband)  Labortest (Blut)
<b>Nebenwirkungen</b>	51				
<b>Drop- out- Rate</b>	19,23 %				
<b>Statistik</b>	<p>ANOVA  Mann- Whitney rank- Test  X<sup>2</sup>- Test  p&lt; 0,05</p>				
<b>Ergebnisse</b>	<p>Signifikante Verbesserung der Gesamtbeurteilung der Symptome in der Verumgruppe  Eine geringere aber signifikante Reduktion der Waden- und Knöchelumfänge in der Venorutongruppe, ebenso wurden die Ödeme und Ekzeme reduziert.</p>				

Tabelle: MacLennan *et al.*, 1994

Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, internationale Studie an älteren Patienten, die unter chronischer Veneninsuffizienz leiden. Die Patienten erhielten in den

einzelnen Ländern unterschiedliche Dosierungen, je nachdem welche Dosis in dem jeweiligen Land empfohlen wird. Vor Beginn der Studie mussten sich alle Patienten einer einwöchigen Wash-out- Phase unterziehen, um eine mögliche Interaktion mit einer bisher verwendeten Medikation auszuschließen. Für Die Beurteilung des Effektes wurden zusätzlich Blutproben abgenommen und die Haut in Hinblick auf eine Verbesserung der Ödeme, Dermatitis und Ekzemen visuell untersucht.

Je ein Patient aus jeder Gruppe musste wegen fehlenden Informationen von der Studie ausgeschlossen werden. Weitere 16 konnten nicht für die Auswertung herangezogen werden, aufgrund der folgenden Vorfälle: kardiovaskuläre Erkrankung, renale Erkrankung, Diabetes, arterielle Insuffizienz, zunehmende Übergewichtigkeit, fehlende Compliance oder unerwünschte Wirkungen.

Die Ergebnisse zeigten, dass der Symptom- Score von 5,7 (+SD) auf 2,3 (+SD) in der Verum-Gruppe gesenkt wurde, wohingegen in der Placebo-Gruppe eine Reduktion von 4, 4 (+SD) auf 3, 0 (+SD) erzielt wurde. Die Waden- und Knöchelumfänge sind ebenfalls signifikant und schneller gesunken in der Gruppe mit der Testmedikation als in der Placebo-Gruppe. Ähnliche signifikante Resultate wurden auch für die Reduktion der Ödeme und der Ekzeme festgestellt, jedoch in geringerem Ausmaß. Bei jedem der genannten Parameter konnte eine Verbesserung nach einer Behandlungsdauer von mindestens zwei Monaten erzielt werden. Nebenwirkungen traten sowohl bei der Verum-Gruppe (26) als auch bei der Placebo-Gruppe (25) auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten unter anderem Gastritis, Erbrechen, Diarrhoe und andere. Jedoch wurde keine dieser in konkretem Zusammenhang mit der Testmedikation gestellt. Die Veränderungen der Blutwerte konnten nicht mit der Studienmedikation in Korrelation gebracht werden (MacLennan *et al.*, 1994).

### 7. 1. 3. Kontrollierte Studien mit aktivem Komparator

Studie	<i>Rehn et al., 1996</i>
Testsubstanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxerutin 500 mg (Venoruton intens)</li> <li>• Rosskastaniextrakt 300 mg Standardisiert auf 50 mg Aescin DEV + Auszugsmittel nicht bekannt</li> <li>• Placebo</li> </ul>
Dosierung	<p><u>3 Behandlungen:</u></p> <p>Tagesdosis: 1000 mg Oxerutin Einzeldosis: 500 mg Oxerutin Einnahme: 2 x 1 Kapsel</p> <p>Tagesdosis: 1000 mg Oxerutin 4 Wochen + 8 Wochen 500 mg Einzeldosis: 500 mg Oxerutin Einnahme: 2 x 1 Kapsel Oxerutin 4 Wochen + 8 Wochen 2 x 1 Kapsel Oxerutin oder Placebo → Initial- und Erhaltungsdosiskonzept</p> <p>Tagesdosis: 600 mg Rosskastaniextrakt Einzeldosis: 300 mg Rosskastaniextrakt</p>

	Einnahme: 2 x 1 Kapsel				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Abnahme des Beinvolumens Linderung subjektiver Beschwerden				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Initial- und Erhaltungsdosiskonzept Carry- over Effekt				
<b>Dauer</b>	19 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	137 postmenopausale Patientinnen Alter: bis max. 70 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen mit CVI Grad II mit Hautveränderungen, Ödemen, Athrophie blanche</li> <li>• Patientinnen ohne Dermatosklerose</li> <li>• Keine Patientinnen mit Ödemen anderen Ursprungs</li> <li>• Keine Patientinnen im gebärfähigen Alter</li> <li>• Keine Patientinnen mit Herzinsuffizienz, akuter Phlebitis oder Thrombose, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Diabetes melitus oder anderen Erkrankungen</li> <li>• Keine sonstige Medikation, welche die Venen beeinflussen könnte</li> <li>• Keine Kompressionstherapie in den letzten vier Wochen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja 12 Zentren	Wasser- verdrängungs- methode  VAS (Visual Analog Scale)
<b>Nebenwirkungen</b>	11				
<b>Drop- out- Rate</b>	21				
<b>Statistik</b>	t- Test $\alpha = 0,05$ per- protocoll- Analyse Intention- to- treat- Analyse				
<b>Ergebnisse</b>	Bei allen Behandlungen wurde das Beinvolumen signifikant verringert, jedoch am stärksten bei Oxerutin 1000 mg.				

Tabelle: Rehn *et al.*, 1996

Die Studie dauerte 19 Wochen lang, wobei es eine einwöchige Placebo- Run-in- Phase gab. Im Anschluss gab es eine zwölfwöchige Behandlungsphase und letztendlich eine sechswöchige Follow- Up- Periode, um den Carry- over- Effekt zu beobachten. Die Teilnehmerinnen wurden in drei Behandlungsgruppen eingeteilt. Eine Gruppe (OX1000) erhielt für zwölf Wochen 1000 mg Oxerutin pro Tag. Die zweite Gruppe (OX1000-500) erhielt 1000 mg Oxerutin täglich für vier Wochen und danach für acht Wochen 500 mg Oxerutin täglich, um das Initialdosis-/Erhaltungsdosis- Konzept zu untersuchen. Die letzte Gruppe bekam 600 mg Rosskastanien- Extrakt täglich. 21 Patientinnen wurden aus der Analyse ausgeschlossen aufgrund von vorzeitigem Drop-out, nicht-zufriedenstellender Compliance oder aufgrund der gleichzeitigen Einnahme anderer Medikationen.

Ergebnisse zeigten, dass am Ende der zwölfwöchigen Behandlungsphase das Beinvolumen im Durchschnitt um  $- 57,9 \pm 118$  ml in der OX1000- Gruppe reduziert wurde. Im Vergleich dazu steht die OX1000-500- Gruppe mit einer Reduktion von  $-40,2$

+/- 101 ml bzw. die Rosskastanien- Gruppe (-28,2 +/- 91 ml). Das Erhaltungsdosiskonzept zeigte, dass eine Erhaltungsdosis von 500 mg den vorherigen ödemhemmenden Effekt durch die Einnahme von 1000 mg Oxerutin weiter steigerte. Der Carry-over-Effekt war am stärksten ausgeprägt bei der OX-1000-Gruppe. Jedoch konnte dieser auch bei Rosskastanien-Gruppe verzeichnet werden. Diese Ergebnisse wurden auch durch die Beurteilung der Symptome gestützt, da auch hier die Oxerutin-Behandlung einen besseren Effekt zeigte. Es wurden keine medikamenten-assoziierten Nebenwirkungen verzeichnet. Lediglich bei elf Patientinnen traten unspezifische unerwünschte Wirkungen auf, wie zum Beispiel gastrointestinale Probleme, Kopfschmerzen oder Schwindel (Rehn *et al.*, 1996).

#### 7. 1. 4. Metaanalysen

Eine Metaanalyse wurde von *Poynard & Valterio* (1994) durchgeführt, um die Wirksamkeit von O-( $\beta$ - Hydroxyethyl)- rutosiden auszuwerten. Dazu wurden 15 kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Studien mit insgesamt 1973 Patienten ausgewählt. Die Dauer der Studien musste mindestens vier Wochen betragen und die Patienten mit einer chronisch venösen Insuffizienz wurden in die Analyse aufgenommen. Die Hauptvariable dieser Metaanalyse waren die klinischen Symptome wie Schmerz, nächtliche Krämpfe, Schwellungsgefühl, müde Beine oder „restless legs“, die in den einzelnen Arbeiten untersucht wurden. Der Dosisbereich der Behandlungen lag zwischen 900 mg und 1200 mg HR pro Tag. Im Zuge der Analyse wurden die Studien hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt mit einem durchschnittlichen Score von 16 (12 – schlecht, 20 – gut).

Die Ergebnisse der Placebo-Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion der folgenden Symptome: 22 % müde Beine, 26 % Krämpfe, 27 % Schmerz, 26 % „restless legs“ und Schwellungsgefühl 35 %. Im Vergleich dazu stand die Behandlung mit HR mit einer durchschnittlichen Zusatzverbesserung von 11 % für die Schmerzen, 12 % für die Krämpfe, 24 % für müde Beine, 12 % für „restless legs“ und 14 % für Schwellungsgefühl. Alle Verbesserungen wurden als signifikant verzeichnet. Allerdings bleibt zu erwähnen, dass es eine Tendenz für einen dosisabhängigen Effekt gibt, jedoch war dieser nicht signifikant. Abschließend kamen die Autoren der Metaanalyse zum Schluss, dass eine Therapie mit HR eine signifikante Verbesserung der Symptome einer CVI erzielen kann ( Poynard & Valterio, 1994).

Einige der in dieser Metaanalyse enthaltenen Studien wurden aufgrund der Einschlusskriterien dieser Diplomarbeit nicht aufgenommen, da diese entweder zu alt waren oder ein anderes Indikationsgebiet wie z.B.: das postthrombotisches Syndrom (de Jongste *et al.* 1989) aufweisen oder auch Studien an Schwangeren umfassen (Cappelli *et al.*, 1987). Diese Publikationen sind daher im Literaturverzeichnis nicht enthalten.

Eine weitere Metaanalyse von *Aziz et al.* (2015) umfasst 15 Studien in der qualitativen Analyse und 13 davon für die quantitative Analyse mit einer Teilnehmerzahl von 1052 Patienten, die mit HR behandelt wurden bzw. 591 Placebo- Patienten. Studien, die das

thrombotische Syndrom nicht ausschlossen oder die aufgetretenen Ödeme nicht aufgrund einer diagnostizierten CVI vorliegen bzw. Oxerutin mit Troxerutin verglichen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Dauer der klinischen Studien liegt im Bereich zwischen vier und zwölf Wochen. Für diese Analyse wurden die Ergebnisse der klinischen Daten der Variablen Auftreten bzw. Absenz von Ödemen zusammengefasst. Weitere Variablen dieser Analyse sind das Beinvolumen, der Knöchelumfangs sowie die Gesamtanzahl an vollständig verheilten Ulcera. Die Medikation wurde in allen Studien oral appliziert und umfasst einen Dosisbereich von 0,6 g bis 2 g HR pro Tag. Manche Studien wurden auch in Kombination mit einer Kompressionstherapie oder lokalen Wundbehandlung durchgeführt und mit Placebo verglichen.

Ergebnisse zeigten, dass nur in zwei Studien ein statistisch signifikanter Effekt in Bezug auf das Auftreten von Ödemen zu verzeichnen war. Hinsichtlich der Reduktion des Knöchelumfangs konnte keine signifikante Verbesserung in den vorhandenen Studien notiert werden. Eine Studie, die Troxerutin (zzgl. Kompression) mit Placebo verglich, in Hinblick auf das Verheilen von Ulcera, konnte einen signifikanten Unterschied zugunsten des HR feststellen. Alle anderen Placebo-kontrollierten Studien konnten keinen signifikanten Effekt nachweisen. Bezüglich der Beinvolumina konnte bei lediglich einer Studie eine signifikante Verringerung ermittelt werden. Für die Verbesserung der Symptome einer CVI konnten Studien mit ausreichender Signifikanz lediglich für die Parameter Schmerz, Krämpfe und schwere Beine gefunden werden. Für alle weiteren Anzeichen wie zum Beispiel Schwellungen, „restless legs“, Juckreiz, Parästhesie wurde zwar eine Tendenz hinsichtlich einer Verbesserung der Symptome beschrieben, jedoch mit mangelnder Signifikanz (Aziz *et al.*, 2015).

Durch die Metaanalyse wurden auch etwaige Mängel der einzelnen Studien ersichtlich. Es wurde von den Autoren festgehalten, dass nur bei zwei Studien die Methode der Verblindung angegeben war. Maßnahmen zur Verhinderung von Fehlern wurden in keiner der behandelten Studien beschrieben. Die Häufigkeit des Auftretens einer Nebenwirkung konnte in der Metaanalyse nicht zusammengefasst werden aufgrund der hohen statischen Heterogenität in den einzelnen Arbeiten. Zu den aufgetretenen unerwünschten Wirkungen zählen abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Flatulenz, Erbrechen oder Nasenbluten. Eine Aussage in puncto Langzeitsicherheit von HR ist nicht möglich, da die Studiendauer auf maximal zwölf Wochen begrenzt war. Ein weiterer Mangel, der durch die Analyse verdeutlicht wurde, ist, dass kein einheitliches Klassifikationssystem (CEAP) verwendet wurde. Ausschließlich für drei Studien sind Angaben über das verwendete Klassifikationssystem bekannt. Laut den Autoren stammen die bearbeiteten Daten für diese Metaanalyse aus Datenbanken, sowie aus Publikationen unabhängig von der Sprache, aber auch aus nicht-publizierte Artikel und „graue Literatur“ (Aziz *et al.*, 2015).

Einige der in der Metaanalyse inkludierten Studien wurden in dieser Diplomarbeit nicht behandelt, aufgrund von sprachlichen Barrieren wie zum Beispiel Pedersen *et al.* (1992) oder Serralde & Aceves (1990). Durch den fehlenden Zugang zu nicht-publizierten Arbeiten (Welch *et al.*, 1985) konnten diese ebenfalls nicht bearbeitet werden. Zu einigen der Arbeiten konnten keine Originaltexte gefunden werden bzw. es stand nur

ein erweiterter Abstract zur Verfügung. Dies trifft auf die Studien von Zuccarelli et al. (1996) sowie auf jene Studie von Schultz- Ehrenburg *et al.* (1993) zu. Die Studie von Belcaro *et al.* (1989) war zwar Placebo-kontrolliert, allerdings war das Studiendesign offen gestaltet. Da diese Studien nicht die Auswahlkriterien dieser Arbeit erfüllen, wurden diese hier nicht behandelt und sind dementsprechend im Literaturverzeichnis nicht enthalten.

### 7. 1. 5. Studienübersicht – O- ( $\beta$ - Hydroxyethyl)- rutoside

Placebo-Kontrollierte Studien	Studienhypothese + Ergebnisse *	Design *	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Balmer &amp; Limoni, 1980</u>	Venoruton zur Behandlung chron. Venöser Insuffizienz  → Reduktion der Waden- und Knöchelumfänge um 30-40 % durch Venortuon + Linderung der Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N = 40</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Teilnehmerzahl gering</li> <li>- Kurze Studiendauer</li> <li>- Mehr weibliche Patienten</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>+ Keine Drop- outs</li> <li>+ Geringe Anzahl von Nebenwirkungen</li> </ul>	In dieser Studie sollten mehr Teilnehmer herangezogen werden und die Studiendauer verlängert werden. Die Messmethoden sind hier nicht sehr präzise, da einerseits eine Beurteilungsskala verwendet wurde und andererseits nur eine Umfangmessung durchgeführt wurde.	Zufriedenstellend
<u>Bergqvist et al., 1981</u>	Bewertung der Wirkung von HR bei Behandlung von Patienten mit CVI anhand plethysmografischer Parameter  → durch HR signifikante Erhöhung des Reservevenenblutvolumens und der Venenentleerung, Kapillarfiltrationsrate unverändert	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Prospektiv</li> <li>○ N= 149</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Studiendauer</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Viele Nebenwirkungen</li> <li>- Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>- Evtl. Begleitmedikation und Zusatztherapie</li> </ul>	Anzumerken ist, dass im Laufe der Studie nicht notiert wurde, ob die Nebenwirkungen unmittelbar nach der iv. Gabe auftraten bzw. ob diese generell mit der Prüfmedikation in Verbindung gebracht werden können. Da die Kompressionstherapie als Standard gilt, ist eine solche Zusatztherapie nicht zwangsläufig als negativ zu	Zufriedenstellend

				betrachten. Allerdings eine mögliche Diuretikaeneinnahme schon, zusätzlich geht aus der Publikation auch nicht hervor wie viele der Patienten eine andere Medikation eingenommen haben. Eine Bewertung der Behandlung von den Patienten ist auch ausstehend, genauso wie ein Follow-up.	
<u>Pulvertaft, 1983</u>	Behandlung der Symptome einer CVI mittels Oxerutin  → Paroven lindert die Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N= 660</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dauer der Studie gering</li> <li>- Geschlechterverteilung</li> <li>- Nur Durchschnittsalter angegeben</li> <li>- Keine definierten sek. Zielgrößen</li> <li>- Subjektive Scores als Bewertungsmethode</li> <li>- Angaben zu den Nebenwirkungen nicht vorhanden</li> <li>- Fehlende Angaben zur Auswertung</li> <li>- Statistik fehlt</li> <li>+ Multizentrisch (147 Ordinationen)</li> <li>+ Hohe Teilnehmerzahl</li> </ul>	Um für diese Studie rekrutiert zu werden, mussten die Patienten lediglich 2 Symptome der Insuffizienz aufweisen. Es geht nicht klar hervor, ob die Teilnehmer eine gesicherte Diagnose vorlegen mussten. Der Gesamteindruck der Prüfarzte zeigte in 83% der Fälle eine Besserung mit Paroven und mit Placebo in 51% der Fälle. Trotz der Überlegenheit von Paroven sind trotzdem 51% unter Placebo und somit der vermutete Placeboeffekt recht hoch.	<b>Mangelhaft</b>

<p><u>Nocker et al.</u> <u>1989</u></p>	<p>Dosis- Wirkungsstudie zu O-(β)-Hydroxyethylrutosid-Trinklösung bei Patienten mit CVI (Grad II)</p> <p>→ signifikanter Vorteil des Verums zu den einzelnen Placebo-Gruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N= 30</li> <li>○ Dauer: 12 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehr geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Nur an Frauen durchgeführt</li> <li>- Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>- Fehlende Angaben zu Drop-out</li> <li>+ Follow - Up</li> </ul>	<p>Nocker selbst hat in einer früheren Arbeit die hier verwendete Messmethode beschrieben. Ein Pluspunkt dieser Studie ist, dass eine Zusatztherapie wie zum Beispiel eine Kompressionstherapie untersagt war. Das durchgeführte Follow-Up zeigte einen eindeutigen Carry- over Effekt. Ein positiver Effekt der restlichen Prüfparameter konnte aufgrund von Mehrfachtestung am gleichen Datenmaterial nur als Hinweis auf einen möglichen Effekt betrachtet werden.</p>	<p>Wenig Zufriedenstellend</p>
<p><u>Neumann &amp; van den Broek.</u> <u>1990</u></p>	<p>Evaluation von HR bei chronisch venöser Insuffizienz</p> <p>→ signifikante Verlängerung der Füllungszeit und TcPO<sub>2</sub> durch HR</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N= 50</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Teilnehmer</li> <li>- Kurze Studiendauer</li> <li>- Mehr Frauen als Männer</li> <li>- Zusatztherapie (Kompression)</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>+ Keine Nebenwirkungen</li> <li>+ Sehr geringe Drop-Out- Rate</li> </ul>	<p>Die Anwendung von einer Kompressionstherapie ist bei der Bewertung der Studienergebnisse im Kopf zu behalten. Durch die sehr kurze Studiendauer wäre hier ein Follow-Up von großem Vorteil</p>	<p>Zufriedenstellend</p>

<p><u>Cloarec et al., 1996</u></p>	<p>Studie zur Behandlung der Symptome und Zeichen einer CVI mit Hydroxyethyl-rutosiden</p> <p>→ Signifikante Unterschiede der Knöchel- und Wadenumfänge, Symptome und Ödeme durch HR</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N=109</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Mehr Frauen als Männer</li> </ul>	<p>Ist eine gut durchgeführte Studie trotz widersprüchlicher Ergebnisse im Vergleich zu den bisherigen positiven Ergebnissen im Bereich der plethysmografischen Parameter.</p>	<p>Gut</p>
<p><u>Cesarone et al., 2002</u></p>	<p>Behandlung von Ödemen und erhöhter Kapillarfiltrationsrate bei venöser Hypertension</p> <p>→ Kapillarfiltrationsrate und Symptome signifikant reduziert durch HR</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Prospektiv</li> <li>○ N= 56</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Keine Angaben zur Verblindung</li> <li>– Patientenzahl gering</li> <li>– Studiendauer gering</li> <li>– Nicht multizentrisch</li> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul> <p>+ / - (auch an Gesunden)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Keine Drop-outs</li> <li>+ Keine Nebenwirkungen</li> </ul>	<p>Die hier verwendete Dosis ist keine empfohlene Dosis und mit 3 g/Tag doch sehr hoch angesetzt. Es wurde zwar von keine Nebenwirkungen berichtet jedoch fehlt hier ein Follow-Up, vor allem aufgrund der hohen Dosierung. Als Studienziel wurde unter anderem auch die Reduktion der Ödeme angegeben, allerdings fehlt dazu eine adäquate Messmethode. Bezüglich der Einschlusskriterien ist hier auch zu bemängeln, dass die Diagnose der Patienten (CVI) nicht mit hinein floss. Ebenso fehlt der Ausschluss von Patienten, die zusätzlich andere Medikamente einnahmen. Die Resultate</p>	<p>Wenig zufriedenstellend</p>

				der Gruppe D (Gesunde) sind evtl. nicht von sehr großer Bedeutung, da das Indikationsgebiet von HR Venenerkrankungen ist. Dadurch dass keine Angaben über die Verblindung gemacht wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht zu genießen.	
<u><i>Incandela et al., 2002</i></u>	HR zur Behandlung von venöser hypertensiver Mikroangiopathie  → Erhöhung des venösen Blutflusses; CFR und Symptome mittels HR	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Prospektiv</li> <li>○ N= 60</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Keine Angaben zur Verblindung</li> <li>- Keine Angaben zur Geschlechterverteilung</li> <li>- Kompressions-therapie</li> <li>- Sek. Zielgröße nicht eindeutig definiert</li> <li>+ Keine Nebenwirkungen</li> <li>+ Keine Drop Outs</li> </ul>	Die fehlenden Angaben zur Verblindung der Studienteilnehmer ist ein großer Mangel dieser Arbeit. Ebenso wie die klare und eindeutige Definition der sek. Zielgrößen. Zu den Patienten sind weder Angaben über ihre demographischen Daten vorhanden noch über das Geschlecht der Teilnehmer.	<b>Wenig zufriedenstellend</b>

<p><u>Petruzzellis et al., 2002</u></p>	<p>Bewertung der Effektivität von Oxerutin bei CVI anhand der Veränderung der Venenkapazität</p> <p>→ Mit Oxerutin Venenkapazität, klinische Symptome und Pumpfunktion signifikant verbessert</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N=60</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Geringe Dauer</li> <li>– Teilnehmerzahl gering</li> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Mängel an Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>– Nicht multizentrisch</li> <li>– Mehr Frauen</li> <li>+ Follow-Up</li> </ul>	<p>Aufgrund der fehlenden Ein- und Ausschlusskriterien können die positiven Studienergebnisse für Oxerutin nur bedingt beurteilt werden.</p>	<p>Zufriedenstellend</p>
<p><b>Langzeitstudien</b></p>					
<p><u>MacLennan et al., 1994</u></p>	<p>Effektivität von HR bei älteren Patienten mit CVI- Erkrankung</p> <p>→ Reduktion des Symptom- Scores, Ödeme, Ekzeme und Beinumfang zugunsten des HR</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N= 104</li> <li>○ Dauer: 6 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Kein aktiver Komparator</li> <li>– Mehr Frauen</li> <li>– Relativ viele Nebenwirkungen</li> <li>– Dosis nicht gleich in allen Ländern</li> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Lange Studiendauer</li> </ul>	<p>Durch die unterschiedlichen Dosierungen in den einzelnen Ländern ist ein aussagekräftiger Vergleich nur bedingt möglich. Zusätzlich ist bei einer Dosierung das Einnahmeschema anders im Vergleich zu den übrigen Ländern. Interessant wäre es in Erfahrung zu bringen, da unterschiedliche Dosierungen vorliegen, ob die höhere Dosis einen besseren Effekt erzielt hat. Die verwendeten Messmethoden könnten präziser sein. Die Drop-out Rate ist ebenfalls an der oberen Grenze.</p>	<p>Zufriedenstellend</p>

Studien mit aktiven Komperator					
<u>Rehn et al., 1996</u>	Klinische Wirksamkeit von Oxerutin verglichen mit Rosskastanienextrakt bei der Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N= 137</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nur weibliche Patienten</li> <li>– DEV und Auszugsmittel</li> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Aktiver Komparator</li> <li>+ Follow-Up</li> </ul>	Hier wurden bei der Auswertung die fehlenden Daten intrapoliert. Interessante Fragestellung, ob der Effekt auch mit einer Erhaltungsdosis gegeben ist. Vor allen Dingen ist dies eine der wenigen Studien, die den Carry-over Effekt nicht außen vor lassen.	GUT
<b><u>Metaanalysen</u></b>					
<u>Aziz et al., 2015</u>	15 kontrollierte, randomisierte Studien, prim. Ziel: Absenz oder Präsenz von Ödemen, Beinvolumina, Knöchel- und Wadenumfang sek. Ziel: Zahl der verheilten Ulzera, Linderung der Symptome Ergebnisse: kein eindeutiger Beweis für die Wirkung von HR, lediglich Symptome einer CVI könnten gelindert werden.				
<u>Poynard &amp; Valterio, 1994</u>	15 kontrollierte, randomisierte, verblindete Studien Ziel: Evaluierung der Verbesserung der Symptome (Schmerz, Schwellungsgefühl, müde Beine, nächtliche Krämpfe und „restless legs“) Ergebnisse: HR lindert die Symptome signifikant, allerdings ist in der Placebogruppe ein eindeutiger Placeboeffekt zu erkennen.				
* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen					

Tabelle: Studienübersicht- O- (β- Hydroxyethyl)- rutoside

## 7. 1. 6. Gesamtbeurteilung der Studien zu O- ( $\beta$ - Hydroxyethyl)- rutosiden

### Qualität der Studien

Ein roter Faden zieht sich durch die Studien in Hinblick auf die Geschlechterverteilung. In vielen der Studien haben hauptsächlich Frauen teilgenommen, aber wie bereits erwähnt ist dies auf das Leiden selbst zurückzuführen. Auffallend ist auch, dass die Studien häufig nicht multizentrisch sind oder auch nicht zusätzlich zur Placebokontrolle ein aktiver Komparator verwendet wurde. Häufig ist in den Studien auch eine Zusatzbehandlung mit einer Kompressionstherapie zu finden. Solch eine Therapie beeinflusst die Qualität der Studie selbst und es wird erschwert eine objektive Meinung zur Wirkung des Prüfpräparates selbst abzugeben. Die Studiendauer, welche gemäß den Richtlinien (siehe oben) mindestens zwölf Wochen betragen sollte, beträgt bei den meisten Studien vier bis acht Wochen. Die Teilnehmerzahl ist sehr unterschiedlich, aber dennoch bei vielen Publikationen gering angesetzt, um aussagekräftige und vor allem reproduzierbare Ergebnisse erzielen zu können. Ein weiterer Punkt wie von *Aziz et al.* (2015) bereits festgehalten wurde, ist, dass bei vielen Studien die Klassifikation der CVI ausständig ist.

### Effektivität bei der Behandlung einer CVI

Aufgrund der größtenteils durchschnittlichen Studien ist es nicht leicht eine Aussage über die Wirkung der Hydroxyethylrutoside zu treffen. Das Problem der Beurteilung der Ergebnisse ist, dass einige der verwendeten Parameter nur sehr schwer objektiv vermessen werden können. Zum Beispiel werden die Veränderungen der Symptome vor allem von den Patienten selbst beurteilt und somit fehlt die Objektivität. Allerdings wurden diese in vielen Studien auch von den Prüffärzten bewertet. Des Weiteren ist auch die Reduktion der Ödeme welche zum größten Teil in den Studien auf eine Verringerung der Knöchel- und Wadenumfänge zurückgeführt wurde.

Abschließend bleibt aber anzumerken, dass den Hydroxyethylrutosiden in Bezug auf ihre Wirkung eine Linderung der Symptome, Reduktion der Waden- und Knöchelumfänge und die damit verbundene Ödemreduktion aufgrund der signifikanten Studienergebnisse zugesprochen wird. Trotz der kontroversen Ergebnisse bezüglich der plethysmografischen Parameter, kann ein Effekt von HR auf die Venenkapazität nicht ausgeschlossen werden.

## 7. 2. Troxerutin

Troxerutin (Trihydroxyethylrutosid) gehört zu den Hydroxyethylrutosiden und macht 45 % den größten Anteil der Derivate aus (Martindale, 1999, S. 1580). Troxerutin ist chemisch betrachtet ein Flavonol, ein Derivat des Rutins. Isoliert wird es aus *Sophora japonica*, dem japanischen Schnurbaums. Troxerutin wird aufgrund seiner Eigenschaften als Vasoprotektivum eingesetzt, vor allem bei venösen Beinleiden (Vin *et al.*, 1994).

Dem Wirkstoff werden fibrinolytische und rheologische Effekte zugesprochen. Zudem reduziert es auch die Kapillarpermeabilität und infolgedessen die Ödeme (Incandela *et al.*, 1996) Zusätzlich zu den bereits genannten Effekten, soll Troxerutin auch einen positiven, regulierenden Effekt auf die Erythrozytenaggregation haben, welche wichtig ist für die Entstehung von venösen Leiden. Die Erythrozytenaggregation ist insofern wichtig bei Venenerkrankungen, da sie die Blutviskosität und den Blutfluss beeinflusst. Es wirkt auch an der Gefäßwand, erhöht den Venentonus und verbessert die subjektiven Symptome einer chronischen Veneninsuffizienz (Vin *et al.*, 1994). In manchen Präparaten ist zusätzlich Cumarin enthalten, welches die Zellmembranen stabilisiert und die lymphatischen Gefäße stimuliert (Vanscheidt *et al.*, 2002).

### 7. 2. 1. Placebo-kontrollierte Studien

<b>Studie</b>	<u>Vin <i>et al.</i>, 1994</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troxerutin</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	3500 mg Troxerutin 1 x täglich in der Früh
<b>Prim. Endpunkt</b>	Hämorheologischer <sup>15</sup> Effekt von Troxerutin
<b>Sek. Endpunkt</b>	Linderung der subjektiven Symptome, Verringerung des Knöchelumfangs, Verbesserung der venösen Füllungszeit, Verminderung der Erythrozytenaggregation
<b>Dauer</b>	2 Monate
<b>Teilnehmerzahl</b>	69 Patienten vor allem Frauen Mit 15- 20 jährigem venösen Leiden Durchschnittsalter: 54,6 +/- 16,1 Jahre
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Stammvarizen</li> <li>• Patienten mit oder ohne tiefe venöse Insuffizienz</li> <li>• Patienten mit einer Thrombose</li> <li>• Patienten mit klassischen Symptomen der CVI</li> <li>• Keine Patienten mit anderen assoziierten Krankheiten ( z.B.: arterieller Verschluss, Diabetes, etc.)</li> <li>• Keine Medikamente, welche die hämorheologischen Parameter und den Venentonus beeinflussen könnten</li> <li>• Keine Schwangeren</li> <li>• Keine Raucher</li> </ul>

<sup>15</sup> Hämorheologie = Untersuchung der Fließeigenschaften des Blutes

Design	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
		Ja	Ja	Ja	Ja 2 Zentren in Paris
<b>Nebenwirkungen</b>	5				
<b>Drop- out Rate</b>	5,5 %				
<b>Statistik</b>	$\chi^2$ -Test t-Test Wilcoxon – Test Spearman correlation- Test $p < 0.05$				
<b>Ergebnisse</b>	Symptome und VFA (-3,7 vs. -0,7) wurden signifikant verbessert in der Troxerutin-Gruppe.				

Tabelle: Vin *et al.*, 1994

Nach der 15-tägigen Run- in- Phase mit Placebo fielen fünf Personen weg und dementsprechend wurde die Studie letztendlich an 73 Patienten durchgeführt.

Jeder Parameter wurde zu Beginn der Run- In- Phase, am Tag der Randomisierung und am letzten Tag der Studie gemessen. Die subjektiven Symptome zeigten bereits nach der Run- in Phase Veränderungen und somit einen eindeutigen Placeboeffekt. Daher wurden die Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung als Baseline Daten verwendet.

Schließlich konnte bei der Auswertung der Ergebnisse festgestellt werden, dass das Symptom ‚schwere Beine‘ eine signifikante Verbesserung in der Troxerutin- Gruppe (83 % vs. 23 %) zeigte. Ähnliche Resultate zeigten auch die Symptome – Ödeme (37 % vs. 23 %) und Schmerz (52 % vs. 31 %)- jedoch waren die Unterschiede nicht von ausschlaggebender Signifikanz. Der VFS zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion (-3,7 vs. -0,7). Der Knöchelumfang wurde ebenso verringert allerdings nicht mit entsprechender Signifikanz aufgrund der hohen Standardabweichung. Die Auswertung der photoplethysmografischen Daten zeigte einen positiven Effekt des Troxerutins auf die Füllungszeit, ebenso die Messungen der Erythrozytenaggregation.

Die Studie wurde von 69 Patienten abgeschlossen. Weitere vier Patienten konnten die Studie nicht abschließen aufgrund von Erbrechen, Non- Compliance bzw. aufgrund eines Autounfalls. Zu den möglichen Nebenwirkungen neben Erbrechen, zählen auch andere gastrointestinale Probleme wie Verstopfung etc. (Vin *et al.*, 1994).

<b>Studie</b>	<i>Incandela et al., 1996</i>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troxerutin (Veinamitol)</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	3500 mg Troxerutin (weitere Angaben unbekannt)				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Effekt von Troxerutin auf Mikrozirkulation bei Patienten mit CVI				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Venöser Blutfluss (sitzend (RF) /stehend (SF)) Venoarteriolarer Reflex (VAR = (RF-SF/RF) x 100) Transkutaner PO <sub>2</sub> und PCO <sub>2</sub> Erythrozytenaggregation				
<b>Dauer</b>	8 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	30 Patienten Alter: 30-80 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI und Hautveränderungen ( Ödeme, Lipodermatosklerosis, Verfärbungen)</li> <li>• Patienten mit venöser Füllungszeit &lt; 15 sek</li> <li>• Keine Raucher</li> <li>• Keine Schwangeren</li> <li>• Keine Patienten mit venöser Ulzeration oder peripheren Gefäßkrankheiten</li> <li>• Keine Patienten mit Diabetes melitus</li> <li>• Keine andere Medikation</li> <li>• Keine Patienten mit tiefer Venenthrombose in den letzten zwei Jahren</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Keine Angaben	Nein	Laser - Doppler - Flowmetrie  Aggregometer  Transkutane Oxymetrie
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out Rate</b>	0				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon – Test X <sup>2</sup> - Test p< 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	Signifikante Unterschiede konnten nur bei transkutanem PO <sub>2</sub> und bei der Erythrozytenaggregation festgestellt werden.				

Tabelle: Incandela *et al.*, 1996

30 Patienten wurden für acht Wochen entweder mit 3500 mg Troxerutin oder Placebo behandelt, um die mikrozirkulatorischen Veränderungen bei CVI- Patienten zu beobachten. Messungen wurden zu Beginn der Studie und nach der achtwöchigen Behandlung durchgeführt. Zu Beginn der Studie konnten keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Bei der Auswertung konnte nur für den transkutanen Partialsauerstoff und für die Erythrozytenaggregation signifikante Ergebnisse erzielt werden. Bei den anderen Parametern zeigten sich ebenfalls positive Effekte zugunsten des Troxerutins, allerdings

ohne Signifikanz verglichen mit Placebo. Der RF zum Beispiel wurde in der Troxerutingruppe um 11,9 % reduziert verglichen mit der Placebogruppe, in der keine Veränderungen erfasst werden konnten. Der VAR- Wert zeigte ebenfalls eine Verbesserung bei Behandlung mit der Prüfsubstanz (+ 21,8 % Verum vs. 8,8 % Placebo). Die Autoren berichteten, dass keine Nebenwirkungen selbst sechs Monate nach Studienende mit der Prüfmedikation in Verbindung gebracht werden konnten (Incandela *et al.*, 1996).

### 7. 2. 2. Troxerutin als Kombinationspräparat

Anmerkung: Die zu diesem Kapitel dargestellten Studien sind nur aus Vollständigkeitsgründen angeführt, da es sich hier um Kombinationspräparate handelt und diese nicht in die Themenstellung dieser Arbeit einfließen. Aus diesem Grund werden sie auch nicht in der Studienübersicht zu finden sein bzw. werden sie auch nicht für die Beurteilung herangezogen.

In einer placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie von *Blume & Wüstenberg* (1996) wurde getestet ob, eine Venalot Depot Dragees- Therapie bei begleitender bzw. nach Abbruch der Kompressionstherapie den bisherigen Effekt der Behandlung verändert. Die Studie umfasst 117 Patienten mit CVI II + IIa (weitere Kriterien fehlen) und wurde so ausgerichtet, dass die Patienten über vier Wochen hinweg begleitend zu der Pharmakotherapie noch eine Kompressionstherapie erhielten. Anschließend folgte ein dreiwöchiger Behandlungszeitraum ausschließlich mit der Prüfmedikation ohne Zusatztherapie. In den ersten zwei Wochen erhielten die Patienten eine intravenöse Pharmakotherapie um eine Initialdosis (Dosisangaben fehlen) zu setzen und danach wurde eine orale Einnahme von 3 x 2 Dragees festgelegt. Die Venalot Depot Dragees<sup>16</sup> enthalten laut Herstellerangaben 15 mg Cumarin und 90 mg Troxerutin.

Zu den Prüfparametern zählten subjektive Beschwerden (Schweregefühl, nächtliche Krämpfe, Juckreiz und Parästhesie), Ödemreduktion und die ärztliche Bewertung des Therapieerfolges. Die Beurteilung der Symptome erfolgte anhand „der Summe aus der Zahl der Beschwerden, welche multipliziert wurde mit dem jeweiligen Ausprägungsgrad“ (zitiert nach *Blume & Wüstenberg*, 1996). Anhand von Umfangmessungen an den Unterschenkeln wurde die Ödemsituation bewertet. Für die ärztliche Beurteilung wurde -entsprechend dem Grad der Verbesserung- ein 5- Punkte-System herangezogen. Die Resultate zeigen, dass eine Therapie mit Venalot Depot Dragees signifikant bessere Ergebnisse aufweist, sowohl begleitend zu einer Kompressionstherapie als auch nach Abbruch derselben. Nebenwirkungen oder Drop-outs wurden nicht angegeben (*Blume & Wüstenberg*, 1996).

Für die Studie von *Vanscheidt et al.* (2002b) wurden 231 Patienten mit CVI (CEAP 3 - 5 inklusive langanhaltender Ödeme) rekrutiert, um den ödemprotektiven Effekt von

---

<sup>16</sup> Hersteller: Schnaper & Brümmer GmbH & Co. KG

Troxerutin in Kombination mit Cumarin (SB-LOT) in Verbindung mit einer vierwöchigen Kompressionstherapie zu untersuchen. Die Patienten erhielten für die ersten vier Wochen der 16-wöchigen Studie entweder das Verum mit einer Kompressionstherapie oder Placebo mit einer Kompressionstherapie. Die restlichen zwölf Wochen wurde lediglich das Verum oder das Placebo eingenommen ohne eine Zusatztherapie. Es sollten dreimal täglich je zwei SB-LOT- Tabletten (enthalten je 15 mg Cumarin + 90 mg Troxerutin) eingenommen werden. Fünf Patienten (einer in der Verum- Gruppe / vier in der Placebo- Gruppe) wurden vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen.

Die Ergebnisse zeigten, dass Unterschenkelvolumen nach absetzen der Kompressionstherapie in der Verum- Gruppe um 6,5 ml +/- 12,1 ml erhöht wurde, verglichen mit der Placebo- Gruppe in der es zu einer Erhöhung von 36,7 ml +/- 12,1 ml kam. Bei der letzten Messung wurde eine Gesamtreduktion des Beinvolumens von 95,7 ml +/- 13,8 ml in der SB-LOT -Gruppe festgestellt. Wohingegen bei der Placebo-Gruppe eine Verringerung von 44,6 ml +/- 13,6 ml verzeichnet wurde. Ähnlich positive Ergebnisse zugunsten der SB-LOT- Gruppe zeigten sowohl die Bewertung der Lebensqualität als auch die Veränderung der subjektiven Symptome. Es wurden keine schwerwiegenden, unerwünschten Wirkungen dokumentiert während der Studie. Jedoch wurden in 25 Fällen in der SB-LOT-Gruppe und in 14 Fällen in der Placebo-Gruppe gastrointestinale Beschwerden festgehalten. Die Autoren konnten ebenfalls feststellen, dass die Ödeme in der Placebo- Gruppe nach dem Abbruch der Kompressionstherapie sich viel schneller neubildeten. Anhand der Studie sind die Autoren der Meinung, dass die Kombination von SB-LOT und Kompressionsstrümpfen eine effektivere Behandlung ist, als Kompressionsstrümpfe alleine (Vanscheidt *et al.*, 2002b).

### 7. 2. 3. Studienübersicht- Troxerutin

Placebo-kontrollierte Studien	Studienhypothese + Ergebnisse *	Design *	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Vin et al. 1994</u>	Hämorrheologischer Effekt von Troxerutin  → Mit Troxerutin signifikante Reduktion der Symptome und Ödeme	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ Prospektiv</li> <li>○ N = 69</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ungleiche Geschlechterverteilung</li> <li>- Etwas geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> </ul> <p>+ multizentrisch</p>	<p>Ist eine gut designte Studie mit positiven Ergebnissen zum Vorteil des Troxerutins. Hinsichtlich der Verbesserung der subjektiven Symptome ist festzuhalten, dass ein Placeboeffekt (wie auch in der Studie zu sehen war) nicht auszuschließen ist.</p> <p>Ein Follow- Up wäre noch interessant</p>	GUT
<u>Incandela et al. 1996</u>	Wirkung von Troxerutin auf die Mikrozirkulation bei Patienten mit CVI  → signifikante Verringerung des transkutanen PO <sub>2</sub> & der Erythrozytenaggregation durch die Einnahme von Troxerutin	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ N = 30</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine Angaben zur Randomisierung</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Geringe Teilnehmerzahl</li> <li>- Demographische Angaben fehlen (Durchschnittsalter, Geschlecht)</li> <li>- Angaben zur Einnahme/Dosis fehlen</li> </ul>	<p>Die sek. Endpunkte wurden nur zum Teil erfüllt. Lediglich in Bezug auf pO<sub>2</sub> und Erythrozytenaggregation konnten positive Ergebnisse erzielt werden. Auch 6 Monate nach Studienende konnten keine unerwünschten Wirkungen notiert werden. Dies ist als wichtiger Punkt für die</p>	Zufriedenstellend

				Bewertung der Toleranz und Sicherheit des Präparates zu betrachten.	
* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen					

Tabelle: Studienübersicht- Troxerutin

## 7. 2. 4. Gesamtbeurteilung der Studien zu Troxerutin

### Qualität der Studien

Die positive Wirkung von Troxerutin geht aus allen hier behandelten Studien hervor. Nichtsdestotrotz ist die Qualität dieser Studien nicht außer Acht zu lassen. Trotz der zum Teil mit „gut“ beurteilten Studien sind auch hier einige Mängel zu finden. Ein Beispiel hierfür ist, dass in den Studien hauptsächlich weibliche Teilnehmerinnen rekrutiert worden sind und somit fehlt der adäquate Vergleich der Wirkung auf Männer. Des Weiteren bleibt anzumerken, dass die hier vorkommenden Studien alle nur eine begrenzte Dauer von zwei bis vier Monaten aufweisen und somit auch keine klare Aussage bezüglich der Sicherheit getroffen werden kann. Daher sind Langzeituntersuchungen in Zukunft mit Sicherheit anzustreben.

### Effektivität zur Behandlung einer CVI

Erwähnenswert ist, dass in allen behandelten Studien eine Linderung der Symptome, vor allem eine Reduktion der Ödeme und eine Verbesserung der Schmerzen in den Beinen, festgehalten werden konnte. In der Arbeit von *Vin et al.* (1994) wurde eine signifikante Verbesserung der hämorrheologischen Parameter beobachtet. Positiv zu erwähnen ist, dass bei den vorliegenden Arbeiten keine Kompressionstherapie verwendet wurde und dadurch die Möglichkeit einer eigenständigen Beurteilung des Troxerutins besteht.

Troxerutin zeigt auch bei einer Studie einen positiven Effekt auf die Mikrozirkulation und auf die Erythrozytenaggregation. Hinsichtlich der Toleranz und Sicherheit von Troxerutin gehen aus den Arbeiten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen hervor, die mit der Prüfmedikation in Verbindung gebracht werden können. Ein Follow-up wurde ebenfalls bei einer Studie durchgeführt, welches aufzeigt, dass auch nach sechs Monaten keine unerwünschten Wirkungen dokumentiert wurden.

Diese sich wiederholenden positiven Ergebnisse könnten zur Untermauerung der Wirkung von Troxerutin auf die Mikrozirkulation sowie auch auf die Symptome verwendet werden.

### 7. 3. Diosmin

Diosmin ist ein natürlich vorkommendes Flavonoid das hauptsächlich in Zitrusfrüchten der Familie Rutaceae anzutreffen ist. Diosmin erhöht den Venentonus, reduziert die Kapillarfiltration und die kapillare Hyperpermeabilität. Somit übt Diosmin auch einen Effekt auf die Venenkapazität aus. Gleichzeitig verringert es durch die Reduktion der venösen Hypertension das Risiko einer Ausdehnung der Gefäßwände und dies wiederum das Entstehen einer venösen Stasis. Zusätzlich hat es eine positive Wirkung auf die lymphatische Drainage und infolgedessen auch auf Ödeme (Feldo *et al.*, 2019).

Aufgrund dieser Eigenschaften wird es bei der Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz eingesetzt, vor allem in Kombination mit Hesperidin (90 % Diosmin + 10 % Hesperidin= Daflon). Daflon 500 mg ist eine venoaktive Substanz, welche sich aus „micronized purified flavonoid fractions“ (MPFF) zusammensetzt. Die Mikronisation von Diosmin auf eine Partikelgröße von 2 µm erhöht seine orale Absorption. Aufgrund des enthaltenen Diosmins werden Daflon zu den bereits genannten Eigenschaften, auch noch eine ödemprotektive und phlebotonische Wirkung zugesprochen (Bergan, 2005). Es inhibiert auch die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen (ICAM1; VCAM1) und verhindert die Migration und Aktivierung von Leukozyten. Dies führt zu einer geringen Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Coleridge - Smith *et al.*, 2005).

Anmerkung: Dadurch, dass nur eine Studie von *Cospite & Dominici* mit Diosmin als Einzelwirkstoff zu finden war, werden in dem nachstehenden Kapitel die klinischen Studien zu dem Kombinationsprodukt Daflon 500 mg bearbeitet, da dieses als Standardtherapeutikum gilt.

#### 7. 3. 1 kontrollierte Studien zu Diosmin

<b>Studie</b>	<i>Cospite &amp; Dominici, 1989</i>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Daflon 500 mg 450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin</li><li>• Diosmin 900 mg</li></ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon Einnahme : 2 x 1  Tagesdosis: 900 mg Diosmin Einzeldosis: 450 mg Diosmin Einnahme: 2 x 1
<b>Prim. Endpunkt</b>	Sicherheit und Effektivität von Daflon 500 mg versus Diosmin
<b>Sek. Endpunkt</b>	Funktionelle und klinische Symptome der Beine (Schwere Beine, Schmerz, Hitzegefühl, Krämpfe, Parästhesie, Schwellung, Cyanose/ Rötung) Knöchel- und Wadenumfänge Plethysmografische Parameter Akzeptanz

<b>Dauer</b>	2 Monate				
<b>Teilnehmerzahl</b>	90 Patienten mehr Frauen als Männer Alter: 20-72 Jahre Durchschnittsalter: 41,8 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit klinischen und funktionellen Symptomen einer CVI seit über einem Jahr</li> <li>• Keine Patienten mit akuter Thrombose</li> <li>• Keine Patienten mit Ödemen anderen Ursprungs (lymphatisch, kardial, renal, hepatisch)</li> <li>• Keine Anwendung einer Kompressionstherapie außer diese wird schon seit länger als zwei Monaten verwendet</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Nein A.K. Diosmin	Ja	Ja	Ja Zentren unbekannt	4- Punkte- Skala  Strain- Gauge- Plethysmo- grafie  Maßband  Blutdruck  Laborpara- meter
<b>Nebenwirkungen</b>	12				
<b>Drop- out- Rate</b>	2				
<b>Statistik</b>	ANOVA Mann- Whitney Test p< 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	Daflon 500 mg ist gegenüber Diosmin in allen Punkten signifikant überlegen				

Tabelle: Cospite & Dominic, 1989

Cospite & Dominici führten eine Studie zum Vergleich der klinischen Aktivität und Sicherheit von Daflon 500 mg mit Diosmin durch. Messungen der Studienparameter wurden zu Beginn, nach einem Monat und nach Studienende durchgeführt. Am Anfang der Studie gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

88 Patienten schlossen die Studie erfolgreich ab. Ein Patient der Daflon- Gruppe wurde aus persönlichen Gründen von der Analyse ausgeschlossen und ein weiterer Patient aus der Diosmin- Gruppe aufgrund von Oberbauchbeschwerden. Vier weitere Teilnehmer der Diosmin- Gruppe und sieben aus der Gruppe mit Daflon berichteten von unerwünschten Nebenwirkungen.

Aus den Ergebnissen der Studie resultiert, dass bei allen Patienten eine Reduktion der Symptome verzeichnet wurde, allerdings waren die Resultate mit Daflon signifikant besser. Dies gilt auch für die plethysmografischen Parameter sowie für die Umfangmessungen der Knöchel und Waden. Die Labor- und Blutwerte blieben bei beiden Gruppen unverändert. Auch bei der Gesamtbeurteilung durch Patienten und Prüfärzte hat Daflon signifikant besser abgeschnitten (Cospite & Dominici, 1989).

## 7. 3. 2. Diosmin als Kombinationspräparat - Daflon 500 mg

### 7. 3. 2. 1. Placebo- kontrollierte Studien zu Daflon 500 mg

<b>Studie</b>	<u>Biland et al., 1982</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diosmin (Daflon 500 mg ) 450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 2000 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon Einnahme: 2 x 2				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome (Spannungsgefühl, nächtliche Wadenkrämpfe, Schwellungsgefühl und Schmerzen in den Beinen)				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Reduktion des Beinumfangs Keine klare Definition				
<b>Dauer</b>	4 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	59 ambulante Patienten mehr Frauen als Männer Durchschnittsalter: Daflon-Gruppe 43,0 +/- 13,0 Placebo- Gruppe 39,3 +/- 12,5				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Beschwerden vom „venösen Typ“ mit oder ohne Ödeme</li> <li>• Keine Patienten mit oberflächlicher Phlebitis, Venenthrombose, postthrombotischem Syndrom, Ulcus cruris</li> <li>• Keine Patienten mit Ödemen durch Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz</li> <li>• Patienten mit Sklerotherapie oder Varizenstripping</li> <li>• Keine Einnahme von Venenpharmaka, Diuretika oder Antiphlogistika</li> <li>• Keine Patienten mit Arthrose, Neuropathie oder Trauma</li> <li>• Keine Schwangeren</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Nein	Beurteilungs- Skala
					Umfang- messung
<b>Nebenwirkungen</b>	11 (37,9 %) Verum 12 (40,0 %) Placebo				
<b>Drop- out- Rate</b>	20 %				
<b>Statistik</b>	Wilcoxon- Rangtest Behrens- Fischer- Test				
<b>Ergebnisse</b>	Daflon zeigte eine signifikante Verbesserung des Schwellungsgefühls Keine Reduktion der Beinumfangs				

Tabelle: Biland et al., 1982

Zwischen den beiden Gruppen konnten am Studienanfang keine Unterschiede festgestellt werden bis auf die Beschwerdedauer, welche in der Placebo-Gruppe signifikant länger war. Die klinische Untersuchung beinhaltete die Erfassung des Venenstatus, des neurologischen Extremitätenstatus und den orthopädischen Status sowie eine Umfangmessung des Unterschenkels. Bei der Datenauswertung mussten

sechs Patienten aus der Daflon-Gruppe und fünf Patienten aus der Placebo-Gruppe ausgeschlossen werden. Gründe dafür sind unter anderem das Nichteinnehmen der Prüfmedikation, Diuretika-Einnahme während der Studiendauer oder Nichterscheinen zu den Untersuchungen. Bei der Wirksamkeitsanalyse wurden drei weitere Patienten (2 x Daflon, 1 x Placebo) ausgeschlossen, da diese die Studie vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen mussten. Es kam zu Fällen von Nausea, Schweißausbruch, Beinschmerzen, Magenbrennen, Hautreaktionen und Schwindel

Die Ergebnisse zeigten, dass Daflon lediglich bei dem Symptom Schwellungsgefühl signifikant besser abgeschnitten hat als Placebo. Bei den restlichen Symptomen war eine Tendenz in Richtung Linderung der Beschwerden erkennbar. Die Beinumfangfänge wurden zwar reduziert, aber ebenfalls nicht signifikant. Allerdings ist zu erwähnen, dass nur vier Patienten zu Beginn Ödeme aufwiesen (Biland *et al*, 1982).

<b>Studie</b>	<u>Menyheiet al., 1994</u>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daflon 500 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon 3 Gruppen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2 Tabletten Daflon 500 mg morgens + 2 Tabletten Placebo abends</li> <li>2. 1 Tablette Daflon 500 mg + 1 Tablette Placebo morgens + je 1 abends</li> <li>3. 2 Tabletten Placebo morgens + 2 Tabletten Daflon 500 mg abends</li> </ol>				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Therapeutische Aktivität von Daflon bei unterschiedlichen Einnahmemustern				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Verbesserung der Symptome und Zeichen Reduktion der Knöchel- und Wadenumfänge Veränderung der Blutbefunde				
<b>Dauer</b>	2 Monate				
<b>Teilnehmerzahl</b>	320 ambulante Patienten 107 Männer und 201 Frauen Alter: 20-84 Jahre Durchschnitt: 49,9 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI</li> <li>• Patienten mit Krampfadern, postthrombotischen Syndrom, funktioneller venöser Insuffizienz</li> <li>• Keine Patienten mit tiefer oder oberflächlicher Thrombose, kürzlich-erfolgter Operation der Venen oder Sklerotherapie</li> <li>• Keine Patienten mit Symptomen oder Anzeichen arteriellem, neurologischem oder metabolischem Ursprungs</li> <li>• Keine Verwendung von venoaktiven Substanzen in den letzten drei Monaten</li> <li>• Falls Kompressionstherapie, dann Verwendung von mindestens drei Monaten zu Beginn der Studie</li> <li>• Keine Einnahme einer anderen Medikation</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja Weitere Angaben	Visual- Analog- Skala

				fehlen	4-Punkte- Skala
					Umfang- messung
					Fotos
<b>Nebenwirkungen</b>	15 (4,9 %)				
<b>Drop- out- Rate</b>	5,0 %				
<b>Statistik</b>	X <sup>2</sup> - Test Fisher exact- Test Friedmann- Test Cochran- Test p < 0,001				
<b>Ergebnisse</b>	Statistisch signifikante Verbesserungen ersichtlich für alle Symptome, Ödemreduktion, Verringerung der Waden- und Knöchelumfänge Keine Unterschiede unter den einzelnen Gruppen und somit keine Unterschiede den Einnahmemodus betreffend				

Tabelle: Menyhei *et al.*, 1994

Hier wurde die therapeutische Wirkung von Daflon 500 mg bei unterschiedlichem Einnahmemodus getestet. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen mit verschiedenen Einnahmemustern eingeteilt und jeder bekam täglich vier Tabletten (2x Placebo + 2 x Daflon 500 mg). Alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt Kompressionsstrümpfe trugen, sollten dies auch für die Studiendauer beibehalten. Die Studienparameter wurden zu Beginn, nach 15, 30 und nach 60 Tagen evaluiert. Zusätzlich wurden bei der ersten und letzten Untersuchung Blutproben abgenommen.

Letztendlich wurden 308 Patienten in die Analyse aufgenommen. Von diesen wurden sechs Teilnehmer (vier wegen Nebenwirkungen, zwei aus anderen Gründen) aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Zu den Nebenwirkungen zählen Erbrechen und andere gastrointestinale Probleme. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen gab es in den jeweiligen Gruppen untereinander signifikante Unterschiede.

Die Ergebnisse zeigten einen Rückgang der Ödeme bei 28,0 % bis 43,4 % der Patienten, die mit Daflon 500 mg behandelt wurden. Bei den Waden- und Knöchelumfängen konnte ebenfalls eine Reduktion zwischen 3,5 mm und 9,3 mm je nach Patient und Gruppe, verzeichnet werden. In Bezug auf die trophischen Anzeichen gab es keine Veränderungen, allerdings ist die Zahl der Ulcera zurückgegangen. Die Laborwerte zeigten keine Veränderung, die auf die Prüfmedikation zurückzuführen ist (Menyhei *et al.*, 1994).

<b>Studie</b>	<u>Guilhou et al., 1997</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dios (Daflon 500 mg) 450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin</li> <li>• Kompressionstherapie</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon Einnahme: 1 x 2 Tabletten

<b>Prim. Endpunkt</b>	Anzahl der Patienten mit komplett verheilten Ulzera				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Veränderung der Ulzeroberfläche Verbesserung der Symptome Prozentsatz der verheilten Oberfläche Gesamtanzahl der verheilten multiplen Ulzera				
<b>Dauer</b>	2 Monate				
<b>Teilnehmerzahl</b>	107 Patienten Männer und Frauen (mehr) Alter: 18-85 Jahre Durchschnittsalter : 70,9 +/- 11,7				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit venösen Ulzera</li> <li>• Patienten mit Kompressionstherapie</li> <li>• Diabetiker erlaubt</li> <li>• Patienten mit multiplen Ulzera erlaubt</li> <li>• Systolischer Druckindex &gt; 0,8 (Arm/ Knöchel)</li> <li>• Keine Patienten mit ulzeröser Infektion</li> <li>• Keine Einnahme von phlebotrophischen oder anderen venoaktiven Substanzen</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Ja 9 Zentren in Frankreich	Digisurface- Computer- programm (Ulzer- oberfläche)  Polaroid- Foto (Heilung d. Ulzera)  Fragebogen
<b>Nebenwirkungen</b>	11				
<b>Drop- out- Rate</b>	6				
<b>Statistik</b>	Chi- square Test Fisher´s Exact – Test Bilateraler Student´s – Test Logrank- Test Intention- to- treat Analyse Per protocol- Analyse				
<b>Ergebnisse</b>	Bei Patienten mit Ulzera < 10 cm signifikant mehr Patienten mit vollständiger Heilung der Ulzera in Verumgruppe (32% vs. 13 % Placebo) und kürzere Heilungszeit. Sekundäre Kriterien keine signifikanten Unterschiede bis auf „schwere Beine“ zugunsten von Daflon 500 mg				

Tabelle: Guilhou *et al.*, 1997

Ziel dieser Studie war es die Wirkung von Daflon 500 mg auf die Heilung von venösen Ulzera zu erforschen sowie die dafür benötigte Zeit. Die Patienten wurden nach der Größe der Ulzera eingeteilt (< 10 cm oder >10 cm), wobei nur 14 Patienten in die Gruppe mit Ulzera > 10 cm fielen. Die Studienteilnehmer wurden angehalten zwei Tabletten pro Tag einzunehmen zusätzlich zu einer Kompressionstherapie. Während

des Studienzeitraums von zwei Monaten wurden alle 15 Tage Untersuchungen durchgeführt.

In der Gruppe mit Ulzera < 10 cm erfuhren eindeutig mehr Patienten eine vollständige Heilung zu einer kürzeren Zeit, als Patienten mit Placebo. Bei 14 Patienten aus der Verumgruppe und sechs aus der Placebo-Gruppe konnte nach zwei Monaten eine komplette Heilung erzielt werden. Die Resultate zeigten, dass nach einer zwei-monatigen Behandlung mit Daflon die Wahrscheinlichkeit einer vollständige Heilung der Ulzera zu erreichen dreimal so hoch ist wie ohne die Einnahme von Daflon 500 mg. Bei den Patienten mit Ulzera > 10 cm konnte keine komplette Heilung erzielt werden. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgehalten werden außer für das Symptom „schwere Beine“, welches eine eindeutige Verbesserung mit Daflon bewirkte.

Sechs Patienten mussten die Studie vorzeitig verlassen aufgrund von Non-Compliance, Phlebitis, milden kutanen Nebenwirkungen (N=4 Placebo) oder aus persönlichen Gründen. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Thrombose (allerdings konnte dies nicht in direkten Zusammenhang mit der Medikation gestellt werden), Ekzeme, Juckreiz, Urticaria, lokale Schmerzen, Kopfschmerzen, Hautveränderung, Schwäche oder Exazerbation einer chronischen Kolopathie (Guilhou *et al*, 1997).

<b>Studie</b>	<i>Danielsson et al., 2002</i>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daflon 500 mg</li> <li>90 % Diosmin + 10 % Hesperidin</li> <li>Placebo</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon Einnahme: 1 x 2 Tabletten
<b>Prim. Endpunkt</b>	Linderung der Symptome (Müdigkeit, Schwäche, Knöchelschwellungen, Schmerz und Krämpfe)
<b>Sek. Endpunkt</b>	Plethysmografische Parameter (ausgestoßenes venöse Volumen und Füllungszeit) Reflux- Zeit
<b>Dauer</b>	2 Monate
<b>Teilnehmerzahl</b>	101 Patienten Männer und Frauen (mehr) Alter: 22- 65 Jahre Durchschnittsalter : 48 Jahre
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Symptomen einer diagnostizierten CVI</li> <li>• keine Patienten mit Diabetes mellitus, Herz-, Leber- oder Nierenerkrankung</li> <li>• keine Patienten mit Entzündungen oder peripherer arterieller Erkrankung</li> <li>• keine Patienten, die potentiell allergisch sind auf venoaktive Substanzen</li> <li>• keine Einnahme von Steroiden, NSAID oder Diuretika</li> </ul>

<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Ja	Ja	Ja	Nein	Duplex- Ultrasono- grafie  Plethysmo- grafie  Score
<b>Nebenwirkungen</b>	12 %				
<b>Drop- out- Rate</b>	4				
<b>Statistik</b>	Cochran- Mantel- Haenszel- Test Student's – t- Test Covariance- Analyse p < 0,05				
<b>Ergebnisse</b>	Keine signifikante Verbesserung der Symptome bis auf nächtliche Krämpfe zugunsten von Daflon. Keine signifikanten Ergebnisse bei den sekundären Parametern, außer eine Reduktion der Reflux- Zeit bei Patienten mit Ödemen durch die Einnahme des Verums				

Tabelle: Danielsson *et al.*, 2002

101 Patienten, die an einer diagnostizierten chronisch venösen Insuffizienz leiden, wurden für diese Studie herangezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Verbesserung des Symptom- Scores von 21 Patienten in der MPFF-Gruppe und von 16 Patienten der Placebo-Gruppe verzeichnet wurde, aber allerdings mit fehlender Signifikanz. Nur die nächtlichen Krämpfe erzielten die nötige Signifikanz. Für alle anderen Parameter konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Lediglich bei den Patienten mit Ödemen (20 in Verum-Gruppe / 23 in Placebo-Gruppe) wurde eine signifikante Reduktion des Reflux- Zeit notiert. Vier Patienten mussten aufgrund von Nausea, Schwangerschaft oder persönlichen Gründen aus der Analyse ausgeschlossen werden (Danielsson *et al.*, 2002).

### 7. 3. 2. 2. Kontrollierte Studien zu Daflon 500 mg mit aktivem Komparator

<b>Studie</b>	<u>Belcaro et al., 2002</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daflon 500 mg (450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin)</li> <li>• Venoruton 1000 (1000 mg O- (β- Hydroxyethyl)- rutoside)</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 2000 mg HR Einzeldosis: 1000 mg HR Einnahme : 2 x 1  Tagesdosis: 1500 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon Einnahme: 3 x 1  + Kompressionstherapie
<b>Prim. Endpunkt</b>	Veränderungen der Symptome und Zeichen einer CVI (Ödeme, Schmerz, restless legs, Schwellungsgefühl, Hautveränderungen) Effekt auf die Mikrozirkulation

<b>Sek. Endpunkt</b>	Nicht klar definiert Ruhender Blutstrom (RF) Kapillarfiltration (RAS= gemessen als die Rate der Knöchelschwellung)				
<b>Dauer</b>	8 Wochen				
<b>Teilnehmerzahl</b>	90 Patienten Männer und Frauen Durchschnittsalter: 41,0 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit venöser Hypertension (AVP &gt; 60mmHg und RT &lt; 8 sec)</li> <li>• Patienten mit Knöchelödemen und Lipodermatosclerosis</li> <li>• Keine Patienten mit anderen Erkrankungen ( Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus, Gelenks- oder Knochenkrankung, etc.)</li> <li>• Keine Einnahme einer anderen Medikation</li> <li>• Keine akute Thrombosis oder eine abgeheilte Thrombose in den letzten 24 Monaten</li> <li>• Kompression erlaubt</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u> Nein A. K.	<u>Doppelblind</u> Keine Angaben	<u>Randomisiert</u> Ja	<u>Multizentrisch</u> Nein	<u>Analyse</u> Laser- Doppler- Flowmetrie  Strain- Gauge Plethysmo- grafie  Analog- Skala  Blutwerte
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out- Rate</b>	0				
<b>Statistik</b>	Mann-Whitney U- Test Chi- Test 95%CI				
<b>Ergebnisse</b>	Signifikant bessere Ergebnisse für Venoruton. Durch Daflon keine signifikanten Veränderungen ersichtlich, nur geringfügige Verbesserungen.				

Tabelle: Belcaro *et al.*, 2002

Bei dieser komparativen Studie wurden die Präparate Venoruton 1000 und Daflon 500 verglichen. Die Patienten wurden angehalten, zusätzlich zu der vorgeschriebenen Prüfmedikation auch eine Kompressionstherapie zu verwenden. Die beiden Gruppen waren zu Beginn der Studie vergleichbar. Messungen wurden am Anfang der Studie durchgeführt (nach einer zweiwöchigen Wasch- out Phase) und nach der achtwöchigen Behandlung.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei der Mikrozirkulation keine signifikanten Veränderungen in der Daflon-Gruppe verzeichnet werden konnten. Jedoch konnte bei Venoruton eine signifikante Reduktion der RF- und RAS – Werte dokumentiert werden. Diese Verbesserung äußert sich in der Verringerung der Kapillarfiltration und der Linderung der Symptome, welche von den Patienten mittels Analog- Skala (reduziert von 9,6 auf 3,1 Punkte) selbst bewertet wurden. Bei der Daflon- Gruppe hingegen konnte zwar eine geringfügige Verbesserung festgehalten werden, allerdings fehlt die nötige Signifikanz. Zusätzlich wurde noch eine Kostenanalyse erstellt, bei der

veranschaulicht wurde, dass Daflon zwei- bis viermal so teuer ist wie Venoruton (Belcaro *et al.*, 2002).

#### 7. 3. 2. 4. Langzeitstudien zu Daflon 500 mg

<b>Studie</b>	<u>Guillot et al., 1989</u>					
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daflon 500 mg</li> <li>450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin</li> </ul>					
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Einzeldosis: 500 mg Einnahme : 2 x 1					
<b>Prim. Endpunkt</b>	Sicherheit und Toleranz von Daflon bei einer Anwendungsdauer von 1 Jahr					
<b>Sek. Endpunkt</b>	Funktionelle Beschwerden Krämpfe Ödeme (Waden- bzw. Knöchelumfänge)					
<b>Dauer</b>	1 Jahr					
<b>Teilnehmerzahl</b>	215 Patienten 28 Männer und 187 Frauen Alter: 19-81 Jahre Durchschnittsalter: 46,8 Jahre					
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI</li> <li>• Patienten mit funktionellen Beschwerden einer CVI (schwere Beine, Krämpfe, Parästhesie, Abend-Ödeme)</li> <li>• Keine Schwangeren</li> <li>• Keine Patienten mit Krampfadern, post-thrombotisches Syndrom oder Angiodysplasie</li> <li>• Keine Patienten mit Ödemen anderen Ursprungs</li> <li>• Keine Patienten mit Schmerzen anderen Ursprungs (neurologische oder rheumatologische)</li> <li>• Keine Patienten mit Hautveränderungen</li> <li>• Keine Patienten mit anderen Erkrankungen ( Herzinsuffizienz, psychiatrische Erkrankungen, etc.)</li> <li>• Keine frühere Behandlung mit venotropischen Substanzen</li> </ul>					
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>	
	Nein	Nein	Nein	Ja 16 Zentren in Frankreich	Skala Selbstein- schätzung Maßband Blutdruck Labor- parameter	
<b>Nebenwirkungen</b>	20					
<b>Drop- out- Rate</b>	19					
<b>Statistik</b>	ANOVA p< 0,05					
<b>Ergebnisse</b>	Alle funktionellen Beschwerden sowie die Krämpfe wurden signifikant verbessert und die Ödeme signifikant reduziert					

Tabelle: Guillot *et al.*, 1989

Ziel dieser Studie von Guillot *et al.* war es die Effektivität und die Sicherheit von Daflon 500 mg bei Langzeitbehandlung zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde die therapeutische Aktivität alle zwei Monate durch die Erfassung der venösen Symptome (Abend-Ödeme, Krämpfe und funktionelle Beschwerden) anhand einer Skala von den Prüfern und durch Selbsteinschätzung von den Patienten persönlich beurteilt. Zusätzlich wurden noch die Knöchel- und Wadenumfänge vermessen sowie der Blutdruck und die Laborparameter wurden bestimmt.

45 Patienten wurden aufgrund von Ausschluss durch Nebenwirkungen (N=4), nicht-protokollgemäßes Handeln (N=10), Drop- Outs (N=19) und aus persönlichen Gründen (N=12) bei der Analyse nicht berücksichtigt. Nebenwirkungen wurden in 20 Fällen festgehalten. Dazu zählen Magenschmerzen, Schwindel, gynäkologische Probleme, Hautveränderungen und Erbrechen (N=4 die ausgeschlossen wurden).

Aus den Ergebnissen ergibt sich, dass der Score aller venösen Symptome bereits nach zwei Monaten rapide gesunken ist. Nach der einjährigen Behandlung konnte eine signifikante Abnahme bei mehr als 80 % der Patienten verzeichnet werden. Dasselbe gilt auch für die Waden- und Knöchelumfänge. Alle sonstigen Parameter blieben konstant während der gesamten Studiendauer. Bei der Gesamtbeurteilung der Behandlung bewerteten 58 % der Ärzte diese als „excellent“ (Guillot *et al.*, 1989).

<b>Studie</b>	<i>Jantet et al., 2002 (RELIEF Studie)</i>				
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daflon 500 mg</li> <li>450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin</li> </ul>				
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Einzeldosis: 500 mg Einnahme : 2 x 1				
<b>Prim. Endpunkt</b>	Evaluation der Lebensqualität bei Patienten mit CVI mit oder ohne venösen Rückfluss Validierung des Chronic Venous Insufficiency Questionnaires (CIVIQ) in unterschiedlichen Sprachen				
<b>Sek. Endpunkt</b>	Zusammentragen von internationalen, epidemiologischen Daten Evaluation der Symptome und Zeichen einer CVI bei Präsenz oder Abstinenz von venösem Reflux				
<b>Dauer</b>	6 Monate				
<b>Teilnehmerzahl</b>	5052 Patienten Sex- ratio (F/M): 4/1 Alter > 18 Jahre Durchschnittsalter: 45,2 Jahre				
<b>Ein-/ Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CVI (C0 – C4 CEAP)</li> <li>• Patienten mit symptomatischen Beschwerden einer CVI (schwere Beine, Krämpfe, Schwellungsgefühl, Ödeme )</li> <li>• Keine Schwangeren oder Stillenden</li> <li>• Keine Rollstuhlfahrer</li> <li>• Keine Patienten mit einer anderen aktiven Erkrankungen</li> <li>• Keine Patienten mit chirurgischen, venösen Eingriffen</li> <li>• Keine Patienten mit CVI C5 oder C6 (CEAP)</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>

	Nein	Nein	Nein	Ja 23 Länder international Europa, Asien, Afrika, Amerika	CIVIQ (QoL) <sup>17</sup> 4- Punkte Skala (Symptome) Analog- Skala (Schmerz) Leg- O- Meter (Ödeme bzw. Waden- und Knöchel- umfänge) CEAP- Klassifikation (Schwere der Erkrankung)
<b>Nebenwirkungen</b>	Keine Angaben				
<b>Drop- out- Rate</b>	Keine Angaben				
<b>Statistik</b>	ANOVA Kendall's Tau- Test Quade's Test Per-protocol- Analyse Intention- to- Treat- Analyse				
<b>Ergebnisse</b>	Verbesserung der Symptome (Schmerz, Schwellungsgefühl und Krämpfe) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und auch in Bezug auf die Gesamtpopulation. Schwere Beine und Ödeme wurden bei allen Patienten signifikant verbessert. CIVIQ-Score zeigte bei allen Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität.				

Tabelle: Jantet *et al.*, 2002

Die REFLIEF- Studie<sup>18</sup> wurde angesetzt um die Unterschiede der Symptome und Zeichen sowie die Lebensqualität der Patienten, die unter einer CVI leiden mit Präsenz oder mit Absenz eines venösen Rückflusses, zu evaluieren. Die 5052 symptomatischen Patienten (C0-C4 CEAP) wurden in zwei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob ein venöser Reflux präsent war oder nicht. Alle zwei Monate wurden Messungen bzw. Bewertungen der Symptome/Zeichen und der Lebensqualität durchgeführt. Die Teilnehmer wurden angehalten, eine bisherige Anwendung einer Kompressionstherapie fortzusetzen. Zu Beginn der Studie wurden die Charakteristika der Patienten beider Gruppen verglichen. Bei 57 % der Patienten war ein venöser Rückfluss nicht vorhanden. Das Alter in der Gruppe mit venösen Reflux war signifikant höher (47,2 vs. 43,8 Jahre) als in der anderen Gruppe. 60 % der Patienten mit CVI C3 oder C4 hatten auch einen venösen Rückfluss während dieser nur bei 14 % der Patienten mit CVI C0 oder CVI C1 zu finden war. Hinsichtlich der Stärke und Häufigkeit der Symptome (inklusive Schmerz) wurden mehr Fälle in der Gruppe mit venösem Reflux festgestellt. Dasselbe gilt auch für die Anwesenheit von Ödemen (56 % in Reflux- Gruppe vs. 43 % in der anderen Gruppe) und

<sup>17</sup> Quality of Life (Jantet *et al.*, 2002)

<sup>18</sup> Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids (Jantet *et al.*, 2002)

für den anfänglichen QoL-Score. In die Intention- to- Treat- Analyse wurden 4527 Patienten, welche die Prüfmedikation zweimal täglich für sechs Monate eingenommen haben, aufgenommen. 3174 Patienten, welche die Studie protokollgemäß abgeschlossen haben, wurden in die PP- Analyse inkludiert.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass nach der sechsmonatigen Behandlung mit MPFF 53 % der Reflux- Gruppe eine Linderung des Symptoms „Schwere Beine“ verzeichnen konnten (vs. 37 % ohne Reflux). Der klinische Symptom-Score wurde bei allen Patienten signifikant reduziert. Das Symptom „Schwellungsgefühl“ wurde ebenfalls in der Gruppe mit Reflux im höherem Ausmaß reduziert als ohne Reflux (47 % vs. 37 %). 90 % der Gesamtpopulation berichteten von einer Linderung desselben Symptoms nach Abschluss der Studie. Ähnliche Resultate konnten für die Symptome „Krämpfe“ und „Schmerz“ festgehalten werden. Die Ödeme betreffend gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikante Reduktion, allerdings konnten Unterschiede mit ausreichender Signifikanz beim Vergleich der Werte der Patienten in den einzelnen Gruppen zu Beginn der Studie mit den einzelnen Werten nach der Studie, festgestellt werden.

Zusätzlich konnten Änderungen der CEAP- Klassifikation der einzelnen Patienten erreicht werden. 13 % der Patienten mit Reflux konnten von C3- C4 herunter auf C0, C1 oder C2 eingestuft werden, wohingegen dies bei nur 9 % der Patienten ohne Reflux der Fall war. Durch die Auswertung der CIVIQ- Fragebögen konnte festgestellt werden, dass eine Verbesserung der Lebensqualität bereits nach zwei Monaten eingetreten war und diese bis zum Studienende zunahm. Der Score wurde bei allen Patienten signifikant verbessert, allerdings erzielten die Patienten mit venösem Rückfluss bessere Resultate. Nur hinsichtlich der Reduktion des Schmerzes fielen die Ergebnisse zugunsten der Gruppe ohne Reflux aus (Jantet *et al.*, 2002; Jantet, 2000).

<b>Studie</b>	<u>Roztocil et al., 2003</u>
<b>Testsubstanz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diosmin (Daflon 500 mg) 450 mg Diosmin + 50 mg Hesperidin</li> <li>• Kompressionsstrümpfe</li> <li>• Standardlokaltherapie (SLT) (Chloramin, Kochsalzlösung, Silbernitratlösung, Vaseline, Paste mit Zinkoxid, Kaliumlösung)</li> </ul>
<b>Dosierung</b>	Tagesdosis: 1000 mg Daflon Einzeldosis: 500 mg Daflon Einnahme: 1 x 2 Tabletten
<b>Prim. Endpunkt</b>	Anzahl der verheilten Ulzera Zeit bis zur Heilung
<b>Sek. Endpunkt</b>	Veränderungen der ulzerösen Oberfläche Erscheinungsbild der Haut Klinische Symptome der CVI (Schmerz, schwere Beine, nächtliche Krämpfe)
<b>Dauer</b>	6 Monate
<b>Teilnehmerzahl</b>	150 Patienten mehr Frauen als Männer Alter: > 18 Jahre Durchschnitt: 65 Jahre
<b>Ein-/</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit postthrombotischen Syndrom</li> </ul>

<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ulcera (Durchmesser <math>\geq 2\text{ cm}</math> aber <math>\leq 10\text{ cm}</math>) an 1 oder 2 Beinen für mindestens drei Monate</li> <li>• Knöchel-/ Armdruckindex <math>&gt; 0,9</math></li> <li>• Patienten mit SLT und Kompressionstherapie</li> <li>• Keine Patienten mit Hauttransplantaten</li> <li>• Keine Patienten mit Angiodysplasie, Thrombose, Phlebitis, Diabetes, Nierenerkrankungen, Lymphödemen, Vaskulitis oder Bluterkrankung</li> <li>• Keine Patienten mit Allergie auf Substanzen</li> <li>• Keine andere pharmakologische Therapie oder Alkohol</li> <li>• Keine Schwangeren und stillende Mütter</li> <li>• Keine infizierten Ulzera, keine Nekrose</li> </ul>				
<b>Design</b>	<u>Placebo</u>	<u>Doppelblind</u>	<u>Randomisiert</u>	<u>Multizentrisch</u>	<u>Analyse</u>
	Nein	Nein	Ja	Ja 17 Zentren Tschechien + Slowakei	Doppler  Polaroid – Fotografie  Computer- Planimetrie  Visuelle Analog- Skala  Blutdruck-, Gewicht,- & Pulsmessung  Photoplethysmo- grafie
<b>Nebenwirkungen</b>	0				
<b>Drop- out- Rate</b>	7 (5 Kontrollgruppe / 2 Daflon-Gruppe)				
<b>Statistik</b>	Signifikanzniveau = 5 % Intention-to- treat – Analyse Per- protocol – Analyse Student- t- Test X <sup>2</sup> - Test Cochrane- Test McNemar´s – Test Logrank- Test				
<b>Ergebnisse</b>	Daflon 500mg +Kompressionstherapie erzielten signifikant bessere Ergebnisse: Vollständige Heilung der Ulcera Kürzere Heilungszeit der Läsionen Verbesserung des Symptoms „schwere Beine“				

Tabelle: Roztocil *et al.*, 2003

68 Patienten in der Kontrollgruppe wurden mit Kompressions- und Standardlokaltherapie (siehe oben) behandelt. Die andere Gruppe (n= 82) erhielt zusätzlich noch Daflon 500 mg. Die beiden Gruppen waren statistisch vergleichbar, allerdings konnte eine signifikant längere venöse Füllungszeit in der Kontrollgruppe festgehalten werden. Falls eine Notwendigkeit bestand durften die Teilnehmer für eine kurze Zeit (< 5 Tage) zusätzlich eine lokale antibiotische und steroidale Therapie

verwenden. In den ersten drei Monaten wurden alle zwei Wochen Untersuchungen durchgeführt, aber in den restlichen drei Monaten nur einmal im Monat.

Die Resultate zeigten, dass die Anzahl der verheilten Ulcera in der Daflon-Gruppe (64,6 %) signifikant höher war verglichen mit der Kontrollgruppe (41,2 %). Diese statistischen Unterschiede konnten bereits nach achtwöchiger Behandlung festgestellt werden unabhängig von der Größe der Läsionen. Von den 150 Patienten konnten 73 (47 Daflon-Gruppe/ 26 Kontrollgruppe) Patienten (49 %) die Behandlung vor dem offiziellen Ende der sechsmonatigen Studie abbrechen, da ihre Ulcera bereits vollständig verheilt waren. Die durchschnittliche Zeit bis zur vollständigen Heilung der Ulcera unabhängig von deren Größe beträgt 137 Tage in der Daflon-Gruppe verglichen mit 166 Tagen in der Kontrollgruppe. Ebenso konnte eine statistische Signifikanz hinsichtlich einer Verbesserung der ulzerösen Oberfläche in der Daflon-Gruppe verzeichnet werden. Für das Erscheinungsbild der Haut um die Läsionen waren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ersichtlich. Die klinischen Symptome wurden nur in dem Punkt „schwere Beine“ in der Daflongruppe signifikant verbessert.

In sieben Fällen mussten die Teilnehmer die Studie aufgrund von Verschlechterung der Ulcera, Thrombophlebitis, akuter venöser Thrombosis, plötzlichem Tod, Wundrose, Uterusprolaps oder intrakranialem Aneurysma vorzeitig abbrechen. Alles in Allem konnte für 65 % der Patienten innerhalb dieser sechsmonatigen Studie eine vollständige Heilung der Ulcera erzielt werden (Roztocil *et al.*, 2003).

### 7. 3. 2. 5. Metaanalysen zu Daflon 500 mg

Die vorliegende Metaanalyse von Coleridge- Smith et al. (2005) machte sich zum Ziel, den Effekt von ‚micronized purified flavonoid fractions‘ (MPFF) auf venöse Ulcera durch die Evaluierung der vorhandenen Studien zu belegen. Für diesen Zweck wurden von 15 Publikationen fünf ausgewählt, die randomisiert, kontrolliert waren und als Prüfmedikation MPFF zusätzlich zu einer Kompressionstherapie beinhalteten. Es wurden jene Studien ausgewählt die MPFF (inkl. Kompression) mit einer konventionellen Kompressionstherapie (+ mögliche lokale Behandlung) verglichen. Die Dosis in den Studien wurde auf zweimal 500 mg MPFF täglich festgesetzt. Die ausgewählten Studien hatten eine Dauer von zwei (nur eine) bis sechs Monaten. Lediglich eine Studie umfasste auch eine Placebogruppe als Kontrollvergleich.

Das primäre Ziel dieser Analyse waren die komplett verheilten Ulcera nach einer sechsmonatigen Behandlung. Zu den sekundären Endpunkten zählte die Zeit bis zur vollständigen Heilung, die Heilungsrate bei den Zwischenuntersuchungen und die Heilungsrate in Bezug auf die Charakteristika der Ulcera. Es wurde festgestellt, dass die 723 Patienten in den einzelnen Studien in Gruppen eingeteilt waren, je nachdem wie groß die ulzeröse Fläche war (< 5 cm, 2 - 10 cm,  $\geq 10 \text{ cm}^2$ , < 10 cm oder  $\geq 10 \text{ cm}$ ) bzw. wie lange die Ulcera schon vorhanden waren (< 6 Monate, 6 - 12 Monate,  $\geq 12 \text{ Monate}$ ), aber auch wann die ersten Ulcera (< 5 Jahre oder > 5 Jahre) auftraten. Alle Patienten, die in diesen Studien rekrutiert worden sind, litten an CVI der Klasse C6 (CEAP).

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, dass bei vier der fünf Studien nach sechs Monaten bei 61,3 % der Patienten eine vollständige Heilung der Ulzera durch die MPFF-Einnahme (versus 47,7 % der Kontrollgruppe) ersichtlich war. Die Chance für eine Heilung mit MPFF lag bei diesen fünf Studien bei 44%. Die Zeit bis zur vollständigen Heilung mit MPFF lag mit durchschnittlich 16 Wochen deutlich unter der für die Kontrollgruppe (21 Wochen). Die Ulzera zwischen 5 cm<sup>2</sup> und 10 cm<sup>2</sup> hatten bis zu 40 % bessere Chancen auf eine Heilung mit MPFF. Bei den größeren Ulzera konnten keine signifikanten Verbesserungen für die adjuvante Therapie mit MPFF festgestellt werden. Die größte Heilungsrate von 44 % konnte bei den Ulzera mit einer Dauer von sechs bis zwölf Monaten verzeichnet werden. Bei den Patienten, deren erste ulzeröse Erscheinungen vor weniger als fünf Jahren auftraten, konnte nach einer sechsmonatigen Behandlung mit MPFF eine signifikante Verbesserung erzielt werden. Die Kaplan-Meier Kurve, die im Zuge dieser Metaanalyse erstellt wurde, zeigt dass bereits nach einer achtwöchigen Behandlung mit MPFF erste Verbesserungen erkennbar sind. Letztendlich, konnte nach sechs Monaten Behandlung mit MPFF eine Heilungsrate in Anbetracht aller Patienten von 55 % errechnet werden. Im Gegensatz dazu steht die Heilungsrate einer anderen Studie, die zwischen 30 - 83 % nach 24-wöchiger Behandlung lag (Coleridge-Smith *et al.*, 2005).

Anmerkung: Einige der Studien wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht behandelt, da sie nicht öffentlich zugänglich sind, wie zum Beispiel die Publikation von Rieger & Zuccarelli. Die Studie von Glinski *et al.* (1999) wurde aufgrund ihres offenen Designs nicht behandelt. Die Referenzen wurden daher nicht in das Literaturverzeichnis aufgenommen.

### 7. 3. 3. Studienübersicht- Diosmin – Daflon 500 mg

Kontrollierte Studien zu Diosmin	Studienhypothese + Ergebnisse *	Design*	Kritikpunkte	Kommentar	Bewertung
<u>Cospite &amp; Dominici, 1989</u>	Vergleich der klinischen Aktivität von Daflon mit Diosmin  → Daflon 500 mg ist signifikant überlegen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N= 90</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Keine Angaben zu Studienzentren</li> <li>– Geschlechter ungleichmäßig verteilt</li> <li>– Kompressionstherapie nicht ausgeschlossen</li> <li>– Kein Ausschluss von venoaktiven Substanzen</li> </ul> <p>+ Aktiver Komparator</p>	In beiden Gruppen ca. die Hälfte an Patienten mit bisher angewandten Kompressionstherapie. Zusätzlich wäre noch eine Placebokontrolle von Bedeutung.	Zufriedenstellend
<b>Als Kombinationspräparat Daflon 500mg</b>					
<b>Placebo-kontrollierte Studien</b>					
<u>Biland et al., 1982</u>	Behandlung von Beinbeschwerden mittels Daflon 500 mg  → Linderung der	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N= 59</li> <li>○ Dauer: 4 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht multizentrisch</li> <li>– kein aktiver Komparator</li> <li>– Kurze Studiendauer</li> <li>– Patientenzahl gering</li> <li>– Zahl der Nebenwirkungen hoch</li> </ul>	Die hier erwähnten Nebenwirkungen kommen vor allem in der Placebogruppe vor. Aber in dieser ist auch eine Verbesserung der Symptome von den	zufriedenstellend

	Symptome durch Daflon, aber keine signifikante Unterschiede der Beinumfang		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zahl der Drop-Outs hoch</li> <li>- Keine klare Definition der sek. Endpunkte</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> </ul>	Patienten berichtet worden. An dieser Studie sieht man sehr gut den Placeboeffekt. Die verwendeten Beurteilungsmethoden des Effektes (Selbsteinschätzung) sind nicht objektiv.	
<u>Menyhei et al., 1994</u>	<p>Beeinflussung der Wirkung von Daflon durch unterschiedliche Einnahmemuster</p> <p>→ Beinumfang, Symptome und Ödeme signifikant reduziert durch Daflon unabhängig vom Einnahmemuster</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Placebo-kontrolliert</li> <li>o Doppelblind</li> <li>o Randomisiert</li> <li>o Multizentrisch</li> <li>o N= 320</li> <li>o Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doppelt so viele weibliche Teilnehmer</li> <li>- Studienort fehlt</li> <li>- Kompressionstherapie nicht ausgeschlossen</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Hohe Anzahl an Studienteilnehmern</li> </ul>	Durch das Nicht-Ausschließen einer zusätzlichen Kompressionstherapie kann der Effekt nicht ausschließlich der Prüfmedikation zugewiesen werden. Es wurden mehrere Bewertungsskalen, Fotos sowie eine Umfangmessung zur Beurteilung des Effekts durchgeführt. Allerdings bleibt zu bedenken, ob nicht noch eine venenspezifische Messmethode fehlt.	Gut
<u>Guilhou et al., 1997</u>	Wirkung von Daflon 500mg auf venöse Ulzera	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Placebo-kontrolliert</li> <li>o Doppelblind</li> <li>o Randomisiert</li> <li>o Multizentrisch</li> <li>o N= 107</li> <li>o Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Kompressionstherapie</li> <li>- Mehr Frauen</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> </ul>	41% der Patienten wurden nur aus einem der Zentren rekrutiert und somit kann ein „Center- Effekt“ nicht ausgeschlossen werden.	Gut

	→ mehr verheilte Ulzera <10cm mit Daflon und schnellere Heilung, zusätzlich signifikante Linderung des Symptoms schwere Beine		+ Multizentrisch		
<i><u>Danielsson et al. 2002</u></i>	Studie zu MPFF <sup>19</sup> vs. Placebo bei Patienten mit chronisch venösen Erkrankungen  → mit Daflon Verbesserung nächtliche Krämpfe und Reduktion der Reflux-Zeit bei Patienten mit Ödemen, plethysmografische Veränderungen nicht signifikant	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Placebo-kontrolliert</li> <li>○ Doppelblind</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ N=101</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mehr Frauen als Männer</li> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Nebenwirkungen nicht aufgelistet</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> </ul>	Es wurde zwar mit Patienten gearbeitet, die an einer diagnostizierten CVI leiden, jedoch wurde es versäumt den Grad anzugeben. Eine mögliche Zusatztherapie der Patienten mit Kompressionsstrümpfen wurde nicht ausgeschlossen.	Zufriedenstellend
<b>Mit aktivem Komparator</b>					
<i><u>Belcaro et al. 2002</u></i>	Vergleich von HR und Daflon bei CVI und deren Einfluss auf die Mikrozirkulation  → Venoruton zeigt signifikant bessere Ergebnisse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kontrolliert</li> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ Prospektiv</li> <li>○ N= 90</li> <li>○ Dauer: 8 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht multizentrisch</li> <li>- Keine Angaben zur Verblindung</li> <li>- Keine klar definierten Zielgrößen</li> <li>- Anwendung einer Kompressionstherapie</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> </ul>	Es fehlen die Angaben zur Verblindung, allerdings sind schon beim Einnahmeschema Unterschiede zu sehen. Es ist nicht klar wie weit Kompressionstherapie Einfluss auf die	Zufriedenstellend

<sup>19</sup> MPFF: Micronised Purified Flavonoid Fraction

	Veränderungen mit Daflon nur gering		+ Aktiver Komparator	Ergebnisse hat. Placebokontrolle, Follow-up und eine Beurteilung der Lebensqualität wäre noch zu empfehlen.	
<b>Langzeitstudien zu Daflon 500mg</b>					
<u>Guillot et al. 1989</u>	Langzeit- Studie zur die Evaluierung der Sicherheit und Effektivität von Daflon 500mg bei CVI  → Ödeme und Symptome konnten durch Daflon signifikant reduziert werden	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Multizentrisch</li> <li>○ N= 212</li> <li>○ Dauer: 1 Jahr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjektive Beschwerden</li> <li>- Mehr Frauen als Männer</li> <li>- Kein aktiver Komparator</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> <li>+ 1 Jahr Studiendauer</li> <li>+ multizentrisch</li> <li>+ relativ viele Teilnehmer</li> </ul>	Die subjektive Auslegung der Studien, erschwert es einen allgemeinen Schluss zu ziehen. Nichts desto Trotz ist dies eine der wenigen Langzeit- Studien.	<b>Zufriedenstellend</b>
<u>Lantet et al. 2002</u> <u>REELIEF- Studie</u>	Evaluierung der Lebensqualität und Verbesserung der Symptome bei Patienten mit CVI in An- bzw. Abwesenheit eines venösen Rückflusses  → schwere Beine, Ödeme und Lebensqualität bei allen Patienten signifikant verbessert durch Daflon, allerdings stärker bei	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ multizentrisch</li> <li>○ kontrolliert</li> <li>○ international</li> <li>○ N= 5052</li> <li>○ Dauer: 6 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mehr Frauen als Männer</li> <li>- Keine Angaben von Nebenwirkungen</li> <li>- Keine Angaben zu Drop-outs</li> <li>- Zusatz- bzw. Begleittherapie möglich</li> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Lange Dauer</li> <li>+ International</li> <li>+ Hohe Teilnehmerzahl</li> </ul>	Dadurch dass keine Randomisierung durchgeführt wurde, sind die beiden Gruppen nicht vergleichbar. Die Patienten sind im Durchschnitt 43 Jahre alt und somit die ausgewählten Patienten relativ jung. Eine begleitende Kompressionstherapie wurde ebenfalls nicht ausgeschlossen. Über eine mögliche	<b>Wenig zufriedenstellend</b>

	Patienten mit Reflux			Anwendung einer Begleittherapie sind keine Informationen vorhanden	
<u>Roztocil et al. 2003</u>	<p>Behandlung venöser Ulzera einer CVI mit Hilfe von Daflon 500 mg</p> <p>→ Daflon + Kompressionstherapie signifikant überlegen: Anzahl der vollständig verheilten Ulzera, Heilungsrate und schwere Beine verbessert</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Randomisiert</li> <li>○ multizentrisch</li> <li>○ N=150</li> <li>○ Dauer: 6 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusatztherapie</li> <li>- Kombinationsprodukt</li> <li>- Antibiotika- und Steroidgabe nicht ausgeschlossen</li> <li>- Mehr Frauen als Männer</li> <li>+ Multizentrisch</li> <li>+ Lange Dauer</li> <li>+ Teilnehmerzahl hoch</li> </ul>	<p>Als Kontrollmedikation wurde hier eine Kompressionstherapie zusammen mit einer Lokalthherapie verwendet. Durch das Nicht- Ausschließen einer Begleitmedikation durch Antibiotika und Steroide möglicher Einfluss auf Ergebnisse. In der Kontrollgruppe war die Anzahl der Männer signifikant höher als in der Verumgruppe. Der BMI- Index war in der Verumgruppe tendenziell höher.</p>	<b>zufrieden- stellend</b>
<b>Metaanalysen</b>					
<u>Coleridge- Smith et al. 2005</u>	<p>5 randomisierte, kontrollierte Studien mit MPFF Therapie zusätzlich zu einer Kompressionsbehandlung prim. Ziel: Anzahl der komplett verheilten Ulzera sek. Ziel: Zeit bis zur vollständigen Heilung, Heilungsrate (Zwischenuntersuchungen) und Heilungsrate in Relation zu den Ulzera Charakteristika Ergebnisse: Adjuvante MPFF – Therapie von Vorteil bei Ulzera zwischen 5- 10 cm<sup>2</sup> mit einer andauernden Erscheinung von 6- 12 Monaten.</p>				
* Daten aus den jeweiligen Studien entnommen					

Tabelle: Studienübersicht – Diosmin - Daflon 500 mg

### 7. 3. 4 Gesamtbeurteilung der Studien zu Diosmin – Daflon 500 mg

#### Qualität der Studien

In erster Linie ist hier zu erwähnen, dass auch hier die eher weibliche Studienpopulation auffallend ist. Bei den Studien zu Daflon ist festzuhalten, dass die Teilnehmerzahl ausreichend groß angesetzt ist und diese zwischen 59 bis 320 liegt. Bei den Langzeitstudien wurden sogar bis zu 5052 Teilnehmer eingeschlossen. Die Studiendauer beträgt bei fast allen Studien acht Wochen, jene der drei Langzeitstudien betrug zwischen sechs und zwölf Monaten. Bei sechs Studien wurde zusätzlich zu der Prüfmedikation auch noch eine Kompressionstherapie angeordnet. Durch die Kombination mit einer Kompressionstherapie wird die Beurteilung des eigenständigen Präparates erschwert. Im Großen und Ganzen wurde die Qualität der Studien hauptsächlich als „zufriedenstellend“ beurteilt, lediglich zwei Studien wurden als „gut“ eingestuft.

#### Effektivität des Diosmin- Daflon 500 mg

Durch die Einnahme von Daflon 500 mg wurde bei fast allen Studien, die diese als Variablen untersuchten, eine Reduktion der Symptome verzeichnet. Vor allem die subjektiven Symptome wie „schwere Beine“, „müde Beine“ oder „Krämpfe“ wurden signifikant beeinflusst. Dies wird auch durch die Langzeitstudie von *Guillot et al.* (1989) dargelegt und bekräftigt. Die Studie von *Biland et al.* (1982) zeigt allerdings auch einen sehr starken Placeboeffekt auf, welcher bei der Bewertung subjektiver Symptome mit Sicherheit nicht zu vernachlässigen ist. Manche Studien untersuchten auch die Reduktion der Beinumfangs bzw. der Ödeme, jedoch zeigten sich bei diesem Punkt unterschiedliche Ergebnisse. Zum Beispiel die Studie von *Menyhei et al.* (1994) zeigte eine signifikante Verringerung der Beinumfangs und der Ödeme, wohingegen dies durch die Studie von *Biland et al.* (1982) wiederum widerlegt werden könnte. Daflon 500 mg wurde auch zur Behandlung von Ulzera verwendet und die Ergebnisse von der Langzeitstudie von *Roztocil et al.* (2003) sowie die Studie von *Guilhoul et al.* (1997) demonstrieren, dass Ulzera mit einer Fläche < 10 cm<sup>2</sup> schneller durch die Einnahme von Daflon abheilen. Bei der Langzeitstudie von *Jantet et al.* (2002) konnten klare Vorteile für Daflon bei Patienten mit venösem Rückfluss aufgezeigt werden. Allerdings wird bei dieser Langzeitanwendung die Dokumentation von Nebenwirkungen vermisst.

Aufgrund der angeführten Information lässt sich der Schluss ziehen, dass Daflon einen positiven Einfluss auf die subjektiven Symptome bei der Behandlung einer CVI aufweist und auch eine Wirkung auf die Heilung der Ulzera auszuüben scheint.

## 8 Diskussion & Schlussfolgerung

Motivation für diese Diplomarbeit ist die Tatsache, dass die Bewertung der klinischen Evidenz pflanzlicher Arzneimittel in der Regel von Vertretern der Phytotherapie optimistischer dargestellt wird als dies von Arzneimittelbehörden im Rahmen von Zulassungsverfahren bewertet wird. Für pflanzliche Zubereitungen erfolgt die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit auch durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Die Ergebnisse werden in Bewertungsberichten und Monographien im Stil einer Fachinformation für Arzneimittel publiziert. Da diese Bewertung ohne Berücksichtigung der Datenlage für Standardwirkstoffe erfolgt, erschien es wünschenswert, für ein definiertes Indikationsgebiet die Evidenz zur klinischen Wirksamkeit von pflanzlichen Wirkstoffen und Standardarzneimitteln zu vergleichen. Für diese Diplomarbeit wurde das Indikationsgebiet ‚chronische venöse Insuffizienz‘ ausgewählt. Die Bewertung des HMPC ergab, dass lediglich für Extrakte aus Roskastaniensamen (innerliche Anwendung) und Extrakte aus Rotem Weinlaub (innerliche Anwendung) ausreichende Evidenz zur klinischen Wirksamkeit publiziert ist.

Ein wesentlicher Aspekt für die Diskussion über die Evidenz der klinischen Wirksamkeit dieser Substanzen ist, dass nur eine limitierte Anzahl an Studien zu den einzelnen Pflanzen vorhanden ist. Für den Ruscus- Extrakt konnte lediglich eine Studie, für die Hamamelis virginia- Extrakte vier, für die Aesculus hippocastanum Semen – Extrakte acht und für die Vitis vinifera – Extrakte konnten letztendlich drei Publikationen zur Beurteilung herangezogen werden. Studien mit aktiven Komparatoren konnten lediglich für die Extrakte aus Aesculus hippocastanum Semen (drei) und für Extrakte aus Hamamelidis Cortex/ Folium (zwei) analysiert werden. Metaanalysen (zwei) waren ausschließlich für Aesculus hippocastanum verfügbar. Es lagen keinerlei Langzeitstudien, mit einer Studiendauer von mindestens sechs Monaten für die behandelten Pflanzenextrakte vor.

Bei den pflanzlichen Mitteln ist auffallend, dass die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien sowie die Dauer der Studien teilweise zu gering bzw. zu kurz angesetzt sind. Laut den Richtlinien von *Vanscheidt et al.* (2000) sollten die Studien zum Beleg der Effektivität einer Substanz zur Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz mindestens drei Monate andauern und eine entsprechende Stichprobengröße aufweisen. Die geringe Anzahl an Teilnehmern ist vor allem bei den Studien zu Hippocastani semen mit einer durchschnittlichen Patientenzahl von 30 bis 40 Patienten ersichtlich. Allgemein betrachtet haben die Studien eine Teilnehmerzahl von 30 - 250 Patienten. Die Studiendauer beläuft sich in der Regel auf ca. vier bis acht Wochen, lediglich vier Studien hatten eine Dauer von mindestens zwölf Wochen. Die Studien waren hauptsächlich auf die Reduktion der Symptome bzw. der Anzeichen (mit Ausnahme des roten Weinlaubs), wie zum Beispiel Verringerung der Ödeme, ausgelegt. Unter anderem wurde durch die Studie von *Vanscheidt et al.* (2002a) eine Linderung der Symptome erst nach acht Wochen verzeichnet. Aufgrund dieser Ergebnisse ist es ersichtlich, dass eine signifikante Verbesserung der Symptome möglicherweise erst nach

einer achtwöchigen Behandlung eintritt. Somit wird die in den Richtlinien vorgeschlagene Empfehlung einer Studiendauer von mindestens zwölf Wochen bekräftigt. Die Qualität der Studien ist auch deshalb eingeschränkt, da Angaben zur Art der Verblindung und der Randomisierung nur in sehr wenigen Publikationen dargestellt wurden. Die häufig fehlende Dokumentierung der Diagnose bzw. des Stadiums der CVI bei der Rekrutierung der Patienten ist ein weiterer Kritikpunkt der Studien zu den pflanzlichen Venenmitteln. Von 16 Studien, die im Zuge dieser Arbeit bei der Bearbeitung der pflanzlichen Wirkstoffe beurteilt wurden, wurde lediglich bei sechs Studien das Stadium der vorliegenden CVI erfasst. Bei manchen Studien wurde nur eine diagnostizierte CVI als Einschlusskriterium definiert. Hinzu kommt, dass bei den Studien mit vorliegender Stadieneinteilung, diese nur bis zu CEAP 4 reicht. Dies bedeutet, dass Studien an Patienten mit ulzerösen Venenleiden nicht durchgeführt wurden. Einen besonders wichtigen Punkt stellt auch die Beurteilung der Lebensqualität dar, die so gut wie vollständig bei den Publikationen der pflanzlichen Venentherapeutika fehlt, die laut den Leitlinien von *Vanscheidt et al.* (2000) aber berücksichtigt werden sollte.

Um eine Empfehlung abgeben zu können welche pflanzliche Präparate gut oder weniger gut für die Therapie einer CVI sind, müssen in erster Linie die Ergebnisse der vorhandenen Studien zusammengefasst werden. An dieser Stelle ist zu beachten, dass bei den Patienten der Studien zur Hamamelis virginiana keine CVI diagnostiziert wurde. Im HMPC- Assessmentreport konnten keine Studien zum Indikationsgebiet einer chronisch venösen Insuffizienz aufgelistet werden. Es wurden lediglich Studien zur Behandlung von Ekzemen aufgezeigt. Bei den übrigen Pflanzen waren Studien mit chronisch venöser Insuffizienz als Indikationsgebiet aufzufinden. Die Ergebnisse derselben zeigten, dass die Symptome einer CVI größtenteils signifikant reduziert wurden, zugunsten des jeweiligen pflanzlichen Venenmittels. Nichts desto trotz ist dieser Endpunkt laut *Gohel & Davies* (2009) schwer zu erfassen, da sich aufgrund der subjektiven Einschätzung der Verbesserung der Symptome eine Heterogenität zwischen den Studien nicht vermeiden lässt. Die Beinvolumina konnten auch bei einigen Studien reduziert werden und infolgedessen auch die Beinödeme. Eine Reduktion der Volumina von 30- 60 ml kann laut *Vanscheidt et al.* (2000) als signifikant betrachtet werden. Vor allem die Ergebnisse von *Rabe et al.* (2001, rotes Weinlaub), *Vanscheidt et al.* (2002a, Mäusedornwurzelstock) und *Diehm et al.* (1996, Rosskastaniensame) konnten signifikante Reduktionen der Beinvolumina erzielen. Die Studie von *Diehm et al.* (1996) zeigt trotz einwöchiger Diuretikagabe zur Kompressionstherapie nur einen geringfügig besseren Effekt als der Rosskastaniensamenextrakt. Dieser erzielte eine Reduktion von 53,6 ml, wohingegen in der Vergleichsgruppe mit dem Diuretikum die Ödeme um 56,6 ml reduziert wurden. Es konnte dokumentiert werden, dass die Reduktion durch den Rosskastaniensamenextrakt langsamer als die durch die Diuretikagabe induzierte Reduktion eintrat, diese aber länger anhielt und zu einer Gesamtreduktion von 25 % führte (*Diehm et al.*, 1996). Im direkten Vergleich von Extrakten aus Rosskastaniensamen und Standardwirkstoffen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, i.e. die Wirkung der pflanzlichen Extrakte ist vergleichbar mit jener der Hydroxyethylrutoside (*Kalbfleisch & Pfalzgraf*, 1989; *Erlor*,

1991). Allerdings fehlen bei der Studie von *Kalbfleisch & Pfalzgraf* (1989) Angaben zur Statistik, weshalb diese Ergebnisse mit Vorbehalt zu bewerten sind. In der Studie von *Erler* (1991) stand der ödemprotektive Effekt im Fokus des direkten Vergleichs mit HR, wodurch sich eine mögliche Anwendung als Prophylaxe gegebenenfalls anbietet.

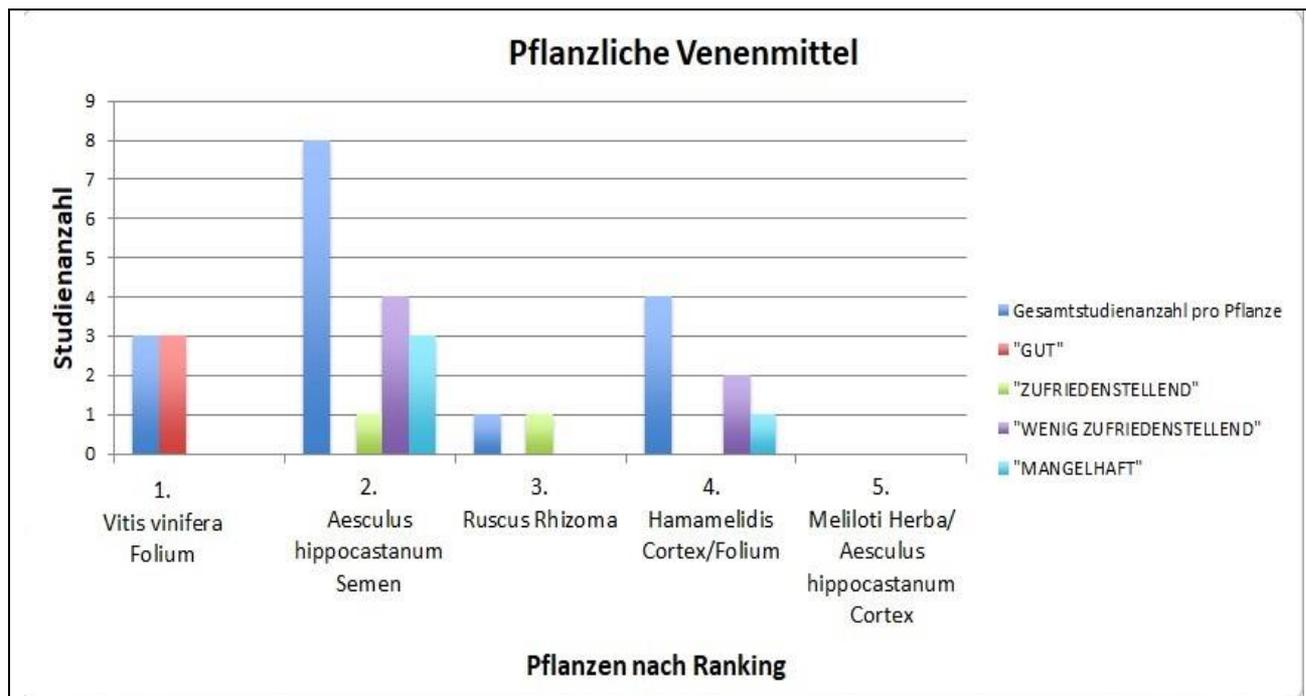
In Abbildung 1 ist zusammenfassend die Bewertung der kontrollierten klinischen Prüfungen zu den einzelnen pflanzlichen Wirkstoffen dargestellt. Alle drei Studien wurden bei der Beurteilung des *Vitis viniferae folium*-Extraktes als „gut“ eingestuft, weshalb die Bewertung des HMPC bestätigt werden kann. Verglichen mit der Qualität der klinischen Prüfungen der anderen pflanzlichen Zubereitungen können Extrakte aus Rotem Weinlaub am besten bewertet werden.

Zwar konnte keine klinische Prüfung mit einem Extrakt aus *Hippocastani semen* zur oralen Anwendung mit gut bewertet werden, die große Zahl an ‚zufriedenstellenden‘ Studien rechtfertigt aber auch für diese Zubereitungen die evidenzbasierte Anwendung bei CVI.

Für das Extrakt aus Mäusedornwurzel liegt zwar eine als ‚zufriedenstellend‘ bewertete Studie vor, wegen der fehlenden Langzeitdaten und zumindest einer zweiten Studie, welche die Ergebnisse bestätigt, kann *Ruscus*-Extrakt nur mit Vorbehalt für die Therapie empfohlen werden. Das HMPC war in seiner Beurteilung entsprechend kritisch und hat für *Ruscus*-Extrakte nur die traditionelle medizinische Verwendung vorgeschlagen.

Extrakte aus *Hamamelis virginiana* – Blättern oder Rinde sowie das *Hamamelis*-Destillat müssen bezüglich der Evidenz der klinischen Wirksamkeit sehr kritisch bewertet werden, da keine Studien in das hier vorliegende Indikationsgebiet einzuordnen sind und die Extrakte aufgrund ihrer anti-inflammatorischen Aktivität lediglich zur oberflächlichen Behandlung von Ekzemen im Zuge einer CVI-Therapie möglicherweise verwendet werden können.

Zu Auszügen aus *Meliloti herba* und *Hippocastani cortex* konnten keine Publikationen zu kontrollierten klinischen Prüfungen gefunden werden, weshalb die Evidenz zur klinischen Wirksamkeit nicht gegeben ist.



**Abbildung 1:** Bewertung der klinischen Studien der pflanzlichen Extrakte zur Behandlung der chronisch venösen Insuffizienz. Die angeführte Rangfolge ergibt sich aus der Analyse der einzelnen Studien und der Anzahl derselben.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Evidenz der klinischen Wirksamkeit der pflanzlichen Zubereitungen mit jener von Standardwirkstoffen in der gleichen Indikation verglichen werden. Vorrangig ist festzuhalten, dass mit den drei gewählten Standardwirkstoffen mit 22 Studien deutlich mehr klinische Prüfungen durchgeführt wurden als zu den 5 pflanzlichen Venenmitteln (in Summe 16 Studien).

Zu den Hydroxyethylrutosiden konnten 11 Publikationen, darunter auch eine Langzeitstudie und zwei Metaanalysen, gefunden werden. Zu Troxerutin als Monopräparat konnten lediglich zwei Studien in Betracht gezogen werden, während für Diosmin bzw. Daflon 500 mg neun Arbeiten auffindbar waren, wobei drei davon auf eine Langzeitanwendungen ausgelegt waren, welche bei den pflanzlichen Extrakten zur Gänze fehlen. Sowohl bei Diosmin als auch bei den Hydroxyethylrutosiden standen direkte Vergleiche mit aktiven Komparatoren zur Verfügung. Die Teilnehmerzahlen liegen im Allgemeinen zwischen 30 - 660 Patienten bzw. bei einer der Langzeitstudien sind sogar 5052 Patienten behandelt worden. Die Studiendauer beträgt bei der Hälfte der Studien ca. vier bis acht Wochen, bei den übrigen Studien wurde die Prüfmedikation über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr verabreicht und die Wirksamkeit dokumentiert. Damit weisen die klinischen Prüfungen der Standardwirkstoffe eine signifikant längere Dauer auf als jene zu den pflanzlichen Wirkstoffen. In Studien mit Standardsubstanzen wurde häufig die kombinierte Behandlung mit Kompressionsstrümpfen bewertet, weshalb eine Aussage über den eigenständigen Effekt des Wirkstoffes nur eingeschränkt möglich ist. An diesem Punkt ist die Compliance der Patienten bei einer Kompressionstherapie nicht außer Acht zu lassen, da diese von den Patienten als unkomfortabel bzw. umständlich angesehen werden

könnte. Bei Kompressionsbehandlungen ist es nicht möglich eine konsequente Einhaltung der Anwendungsvorschriften nachzuverfolgen, wodurch es möglicherweise zu verfälschten bzw. nicht reproduzierbaren Ergebnissen kommen könnte.

Unabhängig von der Studienmedikation mussten viele Publikationen kritisch bewertet werden, da zum Beispiel Angaben zur Verblindung oder zur Randomisierung fehlen. Leider wurde auch die Lebensqualität der Studienteilnehmer nicht immer in die Auswertung mit einbezogen, obwohl dies ein relevanter Faktor für die Patienten ist. Die Übertragbarkeit der erhobenen Daten auf die Allgemeinpopulation ist bei allen Studien nur eingeschränkt möglich, da überwiegend mehr Frauen als Männer in die Studien eingeschlossen wurden. Allerdings kann aufgrund der bekannten Risikofaktoren für die Entstehung eines venösen Leidens davon ausgegangen werden, dass Frauen anfälliger für diese Art der Erkrankung sind als Männer. Hinsichtlich der Häufigkeit der Angaben zur Stadieneinteilung der CVI bei der Rekrutierung der Patienten sind die Studien mit Standardwirkstoffen nur geringfügig besser zu bewerten als jene mit pflanzlichen Zubereitungen. Die Studien der Standardwirkstoffe decken allerdings alle Stadien (CEAP 0-6) ab, während mit den pflanzlichen Präparaten nur die Stadien 1-4 eingeschlossen wurden.

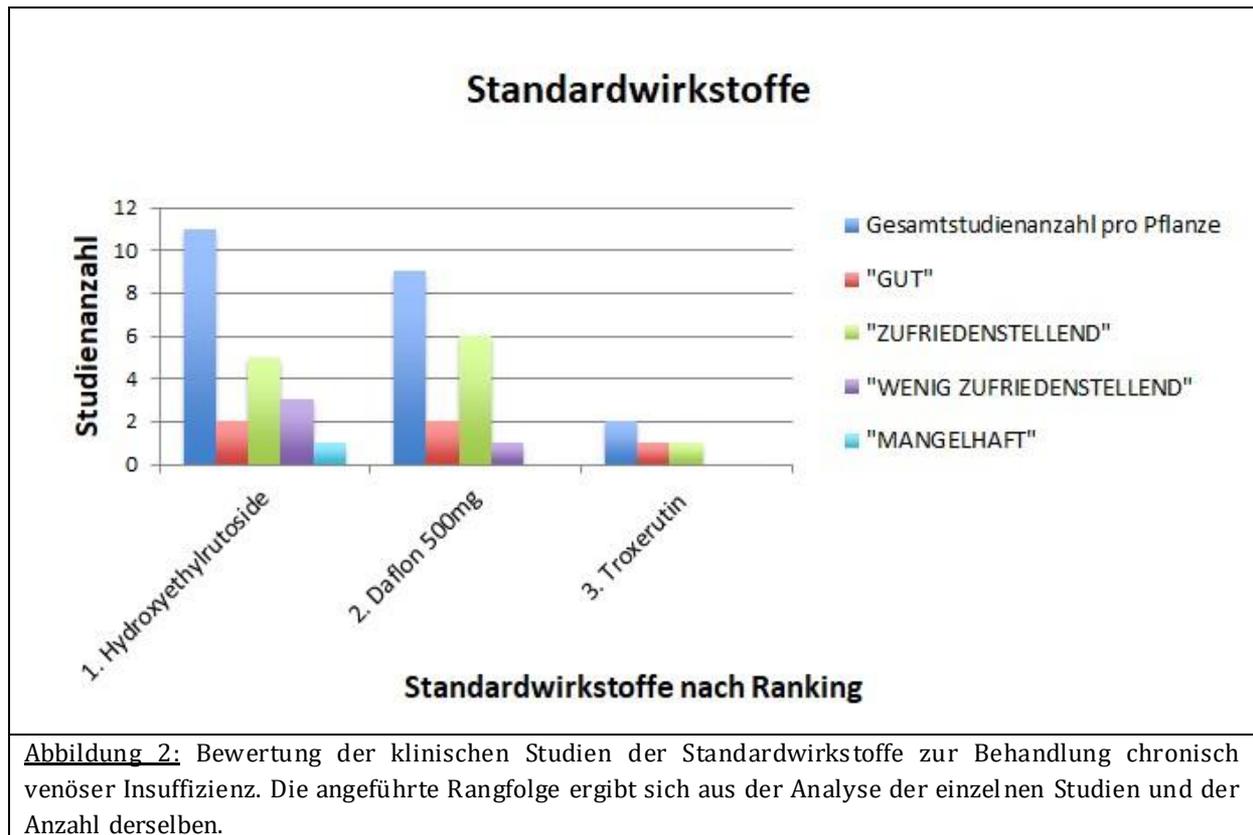
Laut *Incandela et al.* (1996) sind mikrozirkulatorische Veränderungen und die chronisch venöse Insuffizienz stark miteinander verknüpft. Störungen des Blutflusses oder Anhäufungen von Erythrozyten sind wesentliche Faktoren bei der Entstehung eines venösen Leidens. Aus diesem Grund liegt der Schluss nahe, dass nicht nur auf die Symptomatik bzw. auf die Anzeichen einer chronisch venösen Insuffizienz eingegangen werden sollte, sondern auch auf die Mikrozirkulation sowie auf die Mikroangiopathie. Der nicht zu vernachlässigende Placeboeffekt, der sowohl bei den pflanzlichen als auch bei den Standardwirkstoffen aufgetreten ist, liefert eine weitere Begründung für eine Expansion der Studienziele in Hinblick auf objektive Prüfparameter. Deshalb können die Zielvariablen der Studien zu den Standardtherapeutika besonders hervorgehoben werden, da diese nicht nur die Symptomatik einer CVI umfassen, sondern auch rheologische und mikrozirkulatorische Parameter einschließen. Im Gegensatz zu den pflanzlichen Venenmitteln wurden bei den Standardwirkstoffen die Variablen hinsichtlich ihrer Objektivität sorgfältiger ausgewählt und liefern somit auch Aufschluss über eine mögliche Verbesserung der pathologischen Veränderungen bei CVI.

Bei der Evaluierung der Ergebnisse für die Bewertung der Hydroxyethylrutoside konnte festgehalten werden, dass ein signifikanter Einfluss auf die Mikrozirkulation verzeichnet wurde. Bereits nach zwei Wochen wurden erste Verbesserungen ersichtlich. Zusätzlich wurden in diesen Studien die Parameter Symptome und Beinumfang bewertet. Auch zu diesen Prüfvariablen konnten signifikante Reduktionen festgestellt werden, wie die Studie von *Rehn et al.* (1996) zeigt, die HR im direkten Vergleich zu einem Rosskastaniensamenextrakt untersuchte. Laut *Rehn et al.* (1996) wurden für beide Substanzen signifikante Ergebnisse im Hinblick auf eine Reduktion der Beinvolumina erzielt. Die erzielten Verbesserungen für den Rosskastaniensamenextrakt fielen

allerdings geringer als für HR. Durch die Behandlung mit Troxerutin konnten signifikante Ergebnisse für die Erythrozytenaggregation erzielt werden, die eine wesentliche Rolle bei der Entstehung bzw. Prolongation der Erkrankung spielt. Durch die Studienuntersuchung zu Daflon 500 mg wurde eine signifikant höhere Heilungsrate venöser Ulzera mit einer Fläche < 10 cm zugunsten des Daflons erfasst. Auch hier war eine Linderung der Symptome, insbesondere des Symptoms „schwere Beine“, durch die Einnahme der Prüfmedikation zu erkennen. In einem direkten Vergleich mit HR von *Belcaro et al. (2002)* wurden für HR bessere Ergebnisse erzielt.

Da bei CVI eine Therapie über einen längeren Zeitraum erforderlich ist, müssen bei der vergleichenden Bewertung auch die dokumentierten Nebenwirkungen mit berücksichtigt werden. In Studien mit Standardwirkstoffen wurden tendenziell mehr Nebenwirkungen beobachtet, vor allem gastrointestinaler Natur. Die Publikationen zu den Studien mit pflanzlichen Wirkstoffen enthielten nur wenige Angaben zu Nebenwirkungen, manchmal wurden auch keine Angaben gemacht. Diese Tendenz zu einem etwas höheren Risiko von unerwünschten Wirkungen bei Standardwirkstoffen kann aber dadurch verfälscht sein, dass die Studiendauer bei Standardwirkstoffen deutlich länger war und auch deutlich mehr Patienten an den Studien teilgenommen haben.

Nach der Auswertung der vorliegenden Studien wurden in der Gruppe der Standardtherapeutika die Hydroxyethylrutoside als effektivste Substanz für die Behandlung einer chronisch venösen Insuffizienz eingestuft, da zwei Studien mit „gut“ beurteilt wurden. Ein weiteres Argument ist, dass für HR die höchste Studienanzahl vorliegt, inklusive zwei Metaanalysen und eine Langzeitstudie und dies die nötige Evidenz ermöglicht. Auf Grund der Tatsache, dass für Daflon 500 mg weniger Studien vorhanden sind, nimmt dieses Präparat - trotz gleicher Anzahl der für „gut“ beurteilten Studien - den zweiten Platz ein. Außerdem ist zu beachten, dass es sich hierbei um ein Kombinationsprodukt handelt, weshalb keine eigenständige Bewertung zum Disomin möglich ist. Da Disomin lediglich in seiner microionisierten Form als Daflon 500 mg verwendet wird, wurde es im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit berücksichtigt. Ein großer Vorteil zugunsten des Daflons ist, dass auch Studien mit Ulzera durchgeführt wurden. Letztendlich besetzt Troxerutin mit nur einer für „gut“ beurteilten Studie den letzten Platz (Abbildung 2).



Abschließend kann festgehalten werden, dass eine Überlegenheit der Standardwirkstoffe gegenüber pflanzlichen Venenmitteln bei der Behandlung einer chronisch venösen Insuffizienz ersichtlich ist, da die klinischen Prüfungen, die mit Standardwirkstoffen durchgeführt wurden von besserer Qualität sind als jene, die pflanzliche Wirkstoffe als Prüfsubstanzen enthielten. Dies ist mit der Begründung zu argumentieren, dass mehr Studien zu dieser Gruppe vorliegen als zu den pflanzlichen Extrakten. Die Qualität der Studien, vor allem der größere Stichprobenumfang, die längere Dauer der Behandlungen und die objektiven Studienparameter stützen diese Aussage. Trotz der Tatsache, dass mehr Nebenwirkungen für die Standardsubstanzen verzeichnet wurden, bleibt zu beachten, dass in sehr vielen Fällen die unerwünschten Wirkungen bei den Studien zu den pflanzlichen Präparaten nicht angegeben wurden. Die Bewertungen des HMPC sind im Vergleich mit den Daten zu Standardwirkstoffen als adäquat anzusehen. Unter Umständen ist eine Anwendung der pflanzlichen Venenmittel zur Vorbeugung einer Venenerkrankung in Betracht zu ziehen.

## 9 Zusammenfassung

Chronisch venöse Insuffizienz wird sowohl mit Standardwirkstoffen als auch mit pflanzlichen Venenmitteln behandelt. Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war, die Qualität der publizierten kontrollierten klinischen Prüfungen vergleichend zu bewerten. Es wurden die klinischen Studien zu den Standardtherapeutika Hydroxyethylrutoside, Troxerutin und Diosmin bzw. Daflon 500 mg erfasst und analysiert. Die gleiche Vorgangsweise wurde auch bei den pflanzlichen Zubereitungen aus Rosskastaniensamen-/rinde, Mäusedornwurzel, Zaubernussrinde-/blätter, Steinklee Kraut und Weinblättern angewendet. Die vorhandenen Studien wurden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und der erzielten klinischen Wirksamkeit anhand zuvor definierter Kriterien beurteilt und verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass grundlegende Unterschiede in Bezug auf die Qualität der Studien zwischen den beiden Gruppen vorhanden sind. Die klinischen Studien unterscheiden sich durch den Studienumfang, die Studiendauer und die ausgewählten Prüfparameter. Des Weiteren konnten für die gewählten Standardwirkstoffe eindeutig mehr kontrollierte Studien mit deutlich mehr eingeschlossenen Patienten gefunden werden. Bezüglich der Wirksamkeit der Substanzen bzw. Extrakte konnten ebenfalls Differenzen verzeichnet werden. Die Studien der pflanzlichen Präparate umfassen hauptsächlich nur die Linderung der Symptomatik, wohingegen die Studien zu den Standardtherapeutika auch mikrozirkulatorische Veränderungen berücksichtigen. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann eine besser dokumentierte Evidenz der klinischen Wirksamkeit der Standardwirkstoffe gegenüber den pflanzlichen Venenmitteln bei der Therapie von Venenerkrankungen abgeleitet werden. Die Bewertung der klinischen Wirksamkeit der pflanzlichen Zubereitungen durch den Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur kann als adäquat bezeichnet werden.

## 10 Literaturverzeichnis

- Aziz Z., Tang W.L., Chong N.J., Tho L.Y.: A systematic review of efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J Clin Pharm Ther*, 2015 (40): 177-185
- Balmer A., Limoni C.: Klinische, plazebokontrollierte Doppelblindprüfung von Venoruton bei der Behandlung der chronisch-venösen Insuffizienz. Die Bedeutung der Patientenauswahl. *VASA*, 1980 (9):76 – 81
- Barbic M., Willer E.A., Rothenhöfer M., Heilmann J., Fürst R., Jürgenliemk G.: Spriostanol saponins and esculin from *Rusci rhizoma* reduce the thrombin-induced hyperpermeability of endothelial cells. *Phytochemistry*, 2013 (90): 106-113
- Belcaro G., Cesarone M. R., Bavera P., Ricci A., Renton S., Leon M., Ippolito E., Dugall M., Acerbi G.: HR (Venoruton 1000, Paroven, O-( $\beta$ - Hydroxyethyl)- rutosides) vs. Daflon 500 in Chronic Venous Disease and Microangiopathy: An independent prospective, controlled, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.*, 2002, 7(3): 139-145
- Belczak S. Q., Sincos I. R., Campos W., Beserra J., Nering G., Aun R.: Veno-active drugs for chronic venous disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebol*, 2014, 29 (7): 454- 460
- Bergan J.J., Schmid- Schönbein G.W., Coleridge- Smith P.D., Nicolaidis A.N., Boisseau M.R., Eklof B: Chronic Venous Disease. *N Engl J Med*, 2006 (355): 488-98
- Bergan J.: Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500mg. *Angiol*, 2005 (56) Supplement 1: S21- S24
- Bergqvist D., Hallböök T., Lindblad B. and Lindhagen A.: A double- blind trial of O –(Beta-Hydroxyethyl)- Rutoside in patients with chronic venous insufficiency. *VASA*, 1981(10): 253 – 259
- Biland L., Blätter P., Scheibler P., Studer S., Widmer L.K.: Therapie sogenannt venöser Beinbeschwerden. *VASA*, 1982 (11): 53- 58
- Blaschek W. (Hrsg.): *Wichtl- Teedrogen und Phytopharmaka*, 6. Auflage, 2016, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 308, 569-571
- Blume J. & Wüstenberg P.: Chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) – Behandlungsergebnisse mit Bezopyronen bei und nach Kompressionstherapie. *Therapiewoche*, 1996(10): 540-544
- Boyle P., Diehm C., Robertson C.: Meta-analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 2003 (22):250-62
- Cesarone M.R., Incandela L., DeSanctis M.T., Belcaro G., Griffin M., Ippolito E., Acerbi G.: Treatment of edeme and increased capillary filtration in venous hypertension with HR(Paroven, Venoruton, O- ( $\beta$ - hydroxyethyl)- rutosides): A clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose- ranging trial, *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.*, 2002 (7 )Supplement 1: S21-S24
- Cloarec M, Clement R., Griton P.: A double-blind clinical trial of Hydroxyethylrutosides

- in the treatment of the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. *Phlebol*, 1996 (11): 76-82
- Coleridge- Smith P., Lok C., Ramelet A. A.: Venous leg ulcer: A meta-analysis of adjunctive therapy with Micronized Purified Flavonoid Fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005 (30): 198- 208
- Cospite M & Dominici A.: Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advantages of the new micronized form. *Int Angiol*, 1989 (8) Supplement 4: 61- 65
- Danielsson G., Jungbeck C., Peterson K., Norgren L.: A randomised controlled trial of Micronised Purified Flavonoid Fraction vs. Placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002 (23): 73-76
- Diehm C., Vollbrecht D., Amendt K, Comberg HU.: Medical edema protection- clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo controlled double blind study. *VASA*, 1992 (21): 188-192
- Diehm C., Trampisch H. J., Lange S., Schmidt C.: Comparison of leg compression stocking and oral horse- chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *The Lancet*, 1996 (347): 292- 294
- EMA -Assessment report on *Aesculus hippocastanum L., cortex* /EMA/HMPC/ 354157/2011/p.13/15
- EMA -Assesment report on *Hamamelis Virginiana, Folium, Cortex*/EMA/HMPC/ 114585 /2010/ p.33-35/47
- EMA -Assesment report on *Melilotus officinalis, herba*, EMA/HMPC/44165/2016/p. 4/31; 25/31
- EMA -Assessment report on *Vitis vinifera, folium*/ EMA/HMPC/464682/2016/p. 27/44
- Erdlen F.: Klinische Wirksamkeit von Venostasin retard im Doppelblindversuch. *Die Medizinische Welt*, 1989 (40): 994-996
- Erler M.: Rosskastanienextrakt bei der Therapie peripherer Ödeme- ein klinischer Therapievergleich. *Die Medizinische Welt*, 1991 (42):593-596
- Feldo M., Wojciak- Kosior M., Sowa, I., Kocki J., Bogucki J., Zubilewicz T., Kesik J., Bogucka- Kocka A.: Effect of Disomin administration in patients with chronic venous disorders on selected factors affecting angiogenesis. *Molecules*, 2019, 24(18): 3316
- Gerlach H., Rabe E, *Praktische Phlebologie*, 2016, 2. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 1- 6, 87-89,
- Gohel M. S., Davies A. H.: Pharmacological agents in the treatment of venous disease: An update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009 (7):303-308
- Großmann K.: *Chronisch- venöse Insuffizienz*, 2000, 1. Auflage, UNI- MED Verlag AG, Bremen, S. 12, 15, 45- 46, 50, 53
- Guilhou J., Dereure O., Marzin L., Ouvry L., Zuccarelli F., Debure C., Landuyt H., Gillet- Terver M., Guillot B., Levesque H., Mignot J., Pillion G., Fevrier B., Dubeaux D.: Efficacy of Daflon 500mg in venous leg ulcer healing: A double- blind, randomized, controlled vs. placebo trial in 107 patients. *Angiol*, 1997 (48): 77 -85
- Guillot B., Guilhou J. J., de Champvallins M., Mallet C., Moccatti D., Pointel J. P., A long term

- treatment with a venotropic drug. Results on efficacy and safety of Daflon 500mg in chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 1989 (8) Supplement 4 : 67- 71
- Hänsel R., Steinegger E., Sticher O., *Pharmakognosie – Phytopharmazie*, 1999, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 553- 554, 880- 882
- Incandela L., De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Laurora G., Belcaro G., Taccon A., Gerentes I.:Efficacy of Troxerutin in patients with chronic venous insufficiency: A double-blind, placebo- controlled study. *Advances in Therapy*, 1996, 13( 3):161- 166
- Incandela L., Belcaro G., Renton S., DeSanctis M.T., Cesarone M.R., Bavera P., Ippolito E., Bucci M., Griffin M., Geroulakos G., Dugall M., Golden G., Acerbi G.: HR (Paroven, Venoruton; O- ( $\beta$ - hydroxyethyl)-rutosides) in venous hypertensive microangiopathy: A prospective, placebo- controlled, randomized trial. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*, 2002 (7) Supplement I: S7 – S10
- Jantet G & RELIEF Study Group: Chronic Venous Insufficiency: Worldwide results of the RELIEF- Study. *Angiol*, 2002 (53): 245- 256
- Jantet G., RELIEF- Study: First Consolidated European Data. *Angiol*, 2000 (51): 31- 37
- Kalbfleisch W., Pfalzgraf H.: Ödemprotektiva, Äquipotente Dosierung – Roskastanienextrakt und O – $\beta$ - Hydroxyethylrutoside im Vergleich. *Therapiewoche*, 1989 (39):3703-3707
- Kalus U., Koscielny J., Grigorov A., Schaefer E., Peil H., Kiesewetter H.: Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS195. A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Drugs R&D*, 2004, 5(2):63-71
- Kiesewetter H., Koscielny J., Kalus U., Vix JM., Peil H., Petrini O., van Toor B.S.J., de Mey C.; Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (Stages I-II). *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, 2000, 50 (2): 109-117
- Koch R.: Comparative study of venostasin and pycogenol in chronic venous insufficiency. *Phytotherapie Research*, 2002, 16(1):1-5
- Korting H.C., Schäfer- Korting M., Hart H., Laux P., Schmid M.: Anti- inflammatory activity of hamamelis distillate applied topically to the skin. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993 (44): 315-318
- Korting C., Schäfer- Korting M., Klövekorn W., Klövekorn G., Martin C., Laux P.: Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995 (48): 461-465
- Launois R., Reboul- Marty J., Henry B.: Construction and validation of a quality of life questionnaire in Chronic Lower Limb Venous Insufficiency (CIVIQ), *Quality of Life Res*, 1996 (5): 539-550
- Lohr E., Garanin G., Jesau P., Fischer H.: Ödempräventive Therapie bei chronischer Veneninsuffizienz mit Ödemneigung. *Münch med. Wschr*, 1986 (128):579- 581
- MacLennan W. J., Wilson J., Rattenhuber V., Dikland W. J., Vanderdonck J., Moriau M.: Hydroxyethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency: Its efficacy and tolerability. *Gerontol*, 1994 (40): 45-52
- Marshall M.; Loew D.; *Venenerkrankungen. Grundlagen und Therapie* , 2003, Springer

- Verlag, Berlin, New York, S. 3- 9, 31, 33, 36-37, 44, 46- 50, 69, 73, 219, 224- 225
- Martindale W., *Martindale: the complete drug reference*, 1999, 32. Auflage, World Color Book Services, Taunton, Massachusetts, S. 1580
- Menyhei G., Acsady G., Hetenyi A., Dubeaux D., Rado G.: Chronobiology and clinical activity of Daflon 500mg in chronic venous insufficiency. *Phlebol*, 1994, Supplement 1:15-18
- Minghetti P., Casiraghi A., Cilurzo F., Montanari L.: Development of local patches containing meliloti extract and ex- vivo- in- vivo evaluation of skin permeation. *Eur J Pharm Sci*, 2000 (10): 111-117
- Neumann H. A. M., van den Broek M.J.T.B.: Evaluation of O-( $\beta$ - hydroxyethyl)-rutosides in chronic venous insufficiency by means of non- invasive techniques. *Phlebol*, 1990 (5 ) Suppl. 1: 13-20
- Nocker W., Diebschlag W., Lehmacher W.: 3monatige, randomisierte doppelblinde Dosis-Wirkungsstudie mit O- (Beta- Hydroxyethyl) rutosid - Trinklösungen, *VASA*, 1989, 18(3):235- 238
- Petruzzellis V., Troccoli T., Candiani C., Guarisco R., Lospalluti M., Belcaro G., Dugall M.: Oxerutins (Venoruton): Efficacy in chronic venous insufficiency- a double- blind, randomized, controlled study. *Angiol*, 2002 (53): 257-263
- Pfister R.: Zur Problematik der Behandlung und Nachbehandlung chronischer Dermatosen. *Fortschr Med*, 1981 (99): 1264- 1268
- Pilz E.: Ödeme bei Venenerkrankungen. *Die medizinische Welt*, 1990 (41): 1143- 1144
- Pittler M.H., Ernst E.: Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012 Issue 11. Art.No.: CD003230
- Poynard T., Valterio C.: Meta- analyses of hydroxyethylrutosides in the treatment of chronic venous insufficiency. *VASA*, 1994 (23): 244- 250
- Pulvertaft T.B.: General practice treatment of symptoms of venous insufficiency with oxerutins- Results of a 660 patient multicentre study in the UK. *VASA*, 1983, 12(4):373- 376
- Rabe E., Stücker M., Esperester A., Schäfer E., Ottillinger B.; Efficacy and Tolerability of a Red- vine leaf Extract in patients suffering from chronic venous insufficiency- results of a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011 (41): 540-547
- Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C., Nicolaidis A., Jaeger K., Carpentier P., Cappelli R., Forconi S. *et al.*: Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorrhheol Microcirculation*, 2005 (33): 309- 319
- Rehn D., Unkauf M., Klein P., Jost V and Lücker PW.: Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency. *Arzneimittelforschung/Drug Research*, 1996, 46(1): 483- 487
- Roztocil K., Stvrtinova V., Strejcek J.: Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500mg in patients with venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 2003,22(1):24- 31
- Rudofsky G., Nobbe F.: Zur Wirkung eines Kombinationspräparates auf die

- Venenkapazität. *Fortschr Med*, 1982, 25: 1217-1220
- Rudofsky G., Neiß A., Otto K., Seibel K.: Ödemprotektive Wirkung und klinische Wirksamkeit von Rosskastaniensamenextrakt im Doppelblindversuch. *Phlebol Proktol*, 1986, 15: 47- 54
- Schaefer E., Peil H., Ambrosetti L., Petrini O.: Oedema protective properties of the red vine leaf extract AS 195 (*Folia vitis viniferae*) in the treatment of chronic venous insufficiency. A 6-week observational clinical trial. *Arzneimittelforschung/Drug Res*, 2003, 53(4):243-246
- Siebert U., Brach M., Sroczynski G., Überla K.: Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analyses of randomized controlled trials and large observational studies. *Int Angiol*, 2002 (21): 305- 315
- Unkauf M., Rehn D., Klinger J., De la Motte S., Großmann K.: Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. *Drug Res.*, 1996 (46):478-482
- Vanscheidt W., Heidrich H., Jünger M., Rabe E.: Guidelines for testing drugs for chronic venous insufficiency. *VASA*, 2000 (29): 274-278
- Vanscheidt W., Jost V., Wolna P., Lücker W. P., Müller A., Theurer C., Platz B., Grützner I. K.: Efficacy and safety of a butcher's broom preparation compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency, *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 2002a, 52(4): 243-250
- Vanscheidt W., Rabe E., Naser- Hijazi B., Ramelet A.A., Partsch H., Diehm C., Schultz-Ehrenburg U., Spengel F., Wirsching M., Götz V., Schnitker J. and Henneicke- von Zepelin H.-H.: The efficacy and safety of coumarin-/ troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: A double blind placebo-controlled randomised study. *VASA*, 2002b (31):185-190
- van Rensen I. Drei klassische Heilpflanzen für die Haut: Virginische Zaubernuss, Ringelblume und Echte Kamille. *Z Phytother*, 2010 (31): 193-197
- Vin F., Chabanel A., Taccoen A., Ducros J., Gruffaz J., Hutinel B., Maillet P., Samama M.: Double- blind trial of the efficacy of troxerutin in chronic venous insufficiency. *Phlebol*, 1994 (9): 71-76
- Wadworth A. N., Faulds D.: Hydroxyethylrutosides, A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs*, 1992 (44): 1013-1032
- Wengenroth M.; *Venenerkrankungen- ein Leitfaden*. 1996, Gustav Fischer Verlag, Ulm, S. 18 – 22, 32/33, 37