Prävention und Management chronisch venöser Insuffizienz

Severin Läuchli[a], Lucia Mazzolai[b], Jürg Traber[c]

[a] Dermatologische Klinik, Universitätsspital, Zürich, [b] Service d'angiologie, CHUV, Lausanne, [c] Capio Venenklinik, Kreuzlingen

Quintessenz

- Die Entstehung variköser Beinvenenveränderungen und der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) ist multifaktorieller Genese. Umweltfaktoren und Lebensstil spielen dabei eine wichtige Rolle.
- Varizen sollten behandelt werden, damit sie nicht zu einer CVI führen.
- Besteht bereits eine CVI, sollte sie so früh wie möglich und ausreichend therapiert werden, um das Fortschreiten der Erkrankung und die Entstehung eines Ulcus cruris zu verhindern.
- Die Kompressionstherapie stellt nach wie vor den Grundpfeiler der Behandlung von Varizen und chronisch venöser Insuffizienz dar. Daneben stehen verschiedene chirurgische und interventionelle Verfahren zur Behandlung der Varikose und adjuvant einsetzbare Venenmedikamente zur Linderung der Venenbeschwerden zur Verfügung.

Einleitung

Chronisch venöse Erkrankungen der Beine sind eine der häufigsten Erkrankungen bei Erwachsenen in der westlichen Bevölkerung. Dieser Krankheitskomplex umfasst einen grossen Bereich von unterschiedlichen Formen von Varizen bis zu den klinischen Folgeerscheinungen der venösen Insuffizienz – im ausgeprägtesten Fall das Ulcus cruris venosum. Der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) liegen etwa gleich häufig eine Varikosis oder ein postthrombotisches Syndrom zugrunde.
Die sozioökonomische Bedeutung der venösen Erkrankungen ist gross. Nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen ist vermindert [1], auch die Belastung des Gesundheitswesens durch die generierten Pflegekosten und der Wirtschaft durch den Arbeitsausfall sind nicht zu unterschätzen [2, 3].
In sieben generellen Bevölkerungsbefragungen variierte die Prävalenz der Varikosis bei Männern zwischen 6,8 und 39,7% und bei Frauen zwischen 24,6 und 41,7% [4]. Die hohen Variationen können durch unterschiedliche Studienpopulationen, Erhebungsart der Daten und Definition der Krankheit erklärt werden.

Severin Läuchli

Interessenkonflikt: Diese Publikation wurde durch eine nichtgebundene Unterstützung der Firma Boehringer-Ingelheim ermöglicht. Die Firma nahm keinen Einfluss auf den Inhalt der Arbeit.

Klassifikation

Für die Beurteilung der CVI stehen verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung. Eine vor allem im deutschen Sprachraum sehr häufig benutzte Einteilung ist die *Stadieneinteilung der chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer* [5] (Tab. 1). Sie berücksichtigt ausschliesslich die klinischen Befunde an der Haut.

Die *CEAP-Klassifikation* ist der Versuch einer differenzierteren Einteilung der Beinvenenerkrankung in Klinik (C), Ätiologie (E), anatomische Lokalisation (A) und Pathophysiologie (P) (Tab. 2) [6]. Sie stellt eine ideale Basis für Vergleiche von Studien oder für die Beurteilung des Therapieerfolges dar, ist in ihrer Handhabung jedoch umständlich und zeitraubend. Für den klinischen Gebrauch ist die CEAP-Klassifikation in vereinfachter Weise anwendbar, indem nur die Einteilung C0–6 verwendet wird.

Diagnose der CVI

Zur Diagnostik der CVI gehören in erster Linie Anamnese, Inspektion und Palpation.
Bei der Anamnese sollten neben den Symptomen unbedingt auch familiäre Belastung, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen erfragt werden.
Bei der klinischen Untersuchung sollte bei der Inspektion und Palpation besonders auf Zeichen der CVI wie Hyperpigmentierung, Dermatosklerose, Atrophie blanche, Ekzeme, Ödeme usw. geachtet werden. Auch ein medizinischer Status, einschliesslich einer orientierenden neurologischen (Sensibilitätsstörungen) und einer orthopädischen Untersuchung (vor allem die Beurteilung der Beweglichkeit des Sprunggelenks), muss durchgeführt werden.
Zusätzlich sollte eine «Ankle Brachial Index»-(ABI-)Messung erfolgen, um eine begleitende arterielle Erkrankung auszuschliessen, da in diesem Falle eine Kompressionstherapie kontraindiziert sein kann. Ein ABI von 0,9 oder höher ist normal.
Es gibt unterschiedlich zuverlässige Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung einer CVI. Die früher angewandten klinischen Tests (beispielsweise nach Trendelenburg, Schwartz, Perthes sowie der Hustentest) wurden aufgrund ihres Mangels an Spezifität und Sensitivität durch die apparative Diagnostik ersetzt. Die Photoplethysmographie und die pneumatische Plethysmographie sind einfache, nichtinvasive Tests, um den Grad des venösen Reflux und die Effizienz der Wadenmuskelpumpe zu messen.
Die Deutsche Gesellschaft für Phlebologie empfiehlt in ihren Leitlinien als Basisdiagnostik die Dopplersonographie und zusätzlich ein funktionelles Untersuchungsverfahren (zum Beispiel die Photoplethysmographie). Allerdings wurden viele Untersuchungsmethoden weitgehend durch die Duplexsonographie verdrängt. Sie ersetzt grösstenteils die präoperative Phlebographie, die Plethysmographie und die Doppler-

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 661 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

sonographie [1]. Aufgrund ihrer Präzision, Reproduzierbarkeit und nichtinvasiven Natur gilt die Duplexsonographie zurzeit als Goldstandard in der Diagnostik von CVI und tiefer Venenthrombose (TVT) [1].

Risikofaktoren und Prävention venöser Erkrankungen

Die Prävalenz venöser Erkrankungen nimmt mit *steigendem Alter* zu [5].
Die Ergebnisse betreffend *geschlechtsspezifische* Prävalenz von CVI sind inkonsistent. Evans et al. zeigten eine höhere Prävalenz der CVI bei Frauen bis zum 45. Altersjahr und bei Männern in der Altersgruppe 55–65 Jahre [7], andere Untersuchungen zeigten jedoch keinen geschlechtsspezifischen Unterschied [5].
Die Datenlage weist auf einen positiven Zusammenhang zwischen Anzahl der *Schwangerschaften* und dem Auftreten von Varizen hin [8]. Dies ist durch physiologische Abweichungen während der Schwangerschaft wie hormonelle Veränderungen, vermehrtes Blutvolumen und erhöhten intraabdominellen Druck erklärbar. Die Tampere-Studie, bei der die Prävalenz bei Frauen mit 0, 1, 2, 3 und 4 oder mehr Schwangerschaften 32%, 38%, 43%, 48% und 59% betrug, bestätigt diese Korrelation.
Ob *Fettleibigkeit* ein primärer Risikofaktor ist oder lediglich zur Verschlimmerung des Zustandes führt, ist bei kontroverser Datenlage eine andauernde Diskussion. Mehrere Studien belegen jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen schweren Formen von Varizen und Adipositas [5, 8].

Tabelle 1. Stadieneinteilung der CVI nach Widmer [5].

Stadium 1	Reversible Ödeme der Knöchel und Corona phlebectatica.
Stadium 2	Persistierende Ödeme der Unterschenkel und Hautveränderungen oder trophische Störungen im Unterschenkelbereich wie Atrophie blanche, Pigmentierung (Purpura jaune d'ocre), Ekzem und/oder Lipodermatosklerose.
Stadium 3	Aktuell bestehendes oder abgeheiltes Ulcus cruris.

Die Relation zwischen *längerem Stehen* und dem Auftreten von Varizen ist ebenfalls belegt [8]. Dies lässt sich durch den erhöhten hydrostatischen Druck beim Stehen und die verminderte Funktion der Wadenmuskulatur erklären.
Aus der Literatur lässt sich vermuten, dass der Lebensstil der industrialisierten Kulturen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Varikosis spielt. So ist beispielsweise die Prävalenz variköser Venen bei Afrikanern tiefer als in der westlichen Bevölkerung, aber ähnlich bei schwarzen und weissen Amerikanern [9]. Deshalb scheint es sinnvoll, bei der Prävention chronisch venöser Erkrankungen Lebensstiländerungen mit einzubeziehen.
Die Prävention der venösen Erkrankungen wird in primäre und sekundäre Prävention unterteilt. Die primäre Prävention zielt durch allgemeine Massnahmen wie Meiden beeinflussbarer Risikofaktoren (Adipositas, mangelnde Bewegung, langes Stehen oder Sitzen) und Förderung positiver Verhaltensweisen darauf ab, der Entstehung venöser Beinvenenerkrankungen vorzubeugen. Dazu zählen regelmässiges Sporttreiben, das Meiden von hohen Absätzen und Kniestrümpfen mit einschneidenden Bündchen, vor allem bei stehender Tätigkeit, da sie den Blutrückfluss aus den Beinen erschweren. Bei sitzender Tätigkeit eignet sich kurze Beingymnastik zwischendurch. Vor allem das Sprunggelenk sollte dabei bewegt werden, wodurch die Wadenmuskelpumpe aktiviert wird. Denselben Effekt hat zwischenzeitliches Auf- und Abwippen bei stehender Berufausübung, dadurch wird der Druck in den Beinvenen gesenkt.
Die sekundäre Prävention bei bereits bestehenden venösen Beinvenenveränderungen besteht vor allem im Tragen von Kompressionsstrümpfen. Zusätzlich sollten beeinflussbare Risikofaktoren eliminiert werden. Ergänzend wirkt die Anwendung einfacher physikalischer Massnahmen zur Entstauung, wie viel Bewegung zur Aktivierung der Wadenmuskelpumpe, Hochlagern der Beine, Hochstellen des Bettendes und morgendlich kalte Wassergüsse. Oft sind diese Massnahmen allein jedoch zur Verhinderung der Progression zu einer CVI

Tabelle 2. CEAP-Klassifikation, abgeändert nach Porter und Moneta [6].

C (Clinic) Klinische Erscheinung der Varizen	C0	Keine sichtbaren oder palpablen Zeichen einer Veneninsuffizienz
	C1	Teleangiektasien, retikuläre Varizen, Corona phlebectatica
	C2	Varizen
	C3	Ödeme ohne Hautveränderungen
	C4a	Pigment und/oder Ekzem
	C4b	Lipodermatosklerose und/oder Atrophie blanche
	C5	Geheiltes venöses Ulkus
	C6	Hautveränderungen mit floridem Ulcus cruris venosum
	a = asymptomatisch; s = symptomatisch	
E (Etiology) Ätiologische Zuordnung	EC	Kongenital
	EP	Primäre Varikosis
	ES	Sekundäre Varikosis
A (Anatomy) Befallene Venensegmente	AS	Oberflächliches Venensystem
	AD	Tiefes Venensystem
	AP	Perforansvenen
P (Pathophysology) Pathophysiologische Dysfunktion	PR	Reflux
	PO	Obstruktion
	PRO	Reflux und Obstruktion

Tabelle 3. Therapieempfehlungen nach Stadieneinteilung der CVI nach Widmer [5].

	Therapieoptionen	Kontraindikationen
Stadium I und II	**Kompressionsverbände und -strümpfe:** Allgemeine Massnahmen wie Gewichtsreduktion, Gehtraining, Krankengymnastik. Physikalische Entstauungsmassnahmen, Lymphdrainage, Beine hochlagern.	**Kompressionsverbände und -strümpfe:** PAVK, dekompensierte Herzinsuffizienz, septische Phlebitis, Phlegmasia coerulea dolens. Relativ kontraindiziert sind eine fortgeschrittene periphere Neuropathie und allergische Reaktionen auf das Kompressionsmaterial.
	Venenpharmaka (adjuvant): Diuretika (nur ausnahmsweise und vorübergehend). Venentonisierende Medikamente: Sympathomimetika, vasoaktive Glykoside, Dihydroergotamin. Ödemprotekiva: synthetische (Benzaron, Naftazon, Calcium dobesilate) und pflanzliche (Flavonoide in Extrakten aus den Schalen von Zitrusfrüchten, aus rotem Weinlaub, aus der Rosskastanie und dem Mäusedorn).	**Diuretika:** Eiweissreiche Ödeme und Lymphödeme.
	Operative Behandlung bei Stammveneninsuffizienz: Stripping, Radiofrequenzablation, endovenöse Laserkoagulation, ultraschallkontrollierte Schaumverödung.	
Stadium III	Wie Stadium II	
	Bei *Ulcus cruris* zusätzlich feuchte Wundbehandlung. Abtragung des nekrotischen Materials (z.B. «wet-to-wet dressings», Hydrotherapie und Spülung). Systemische Gabe von Antibiotika bei Infekt. CAVE: lokale Antibiotika-Therapie wegen unzureichender Wirkung und kontaktsensibilisierenden Potentials nicht indiziert.	
	Operative Behandlung bei Ulcus cruris: Spalthauttransplantation. Bei indurierter Ulkusumgebung, im Sinne einer Dermatoliposklerose, das gesamte erkrankte Hautareal exzidieren oder mit einem hobelähnlichen Instrument abtragen («shaving»), anschliessend decken mit Spalthaut. Paratibiale Fasziotomie nach Hach, endoskopische Perforansligatur nach Hauer.	

nicht ausreichend, und eine Therapie (s.u.) ist indiziert.

Die Behandlung von Varizen zur Prävention einer CVI hat grosse Bedeutung, da die medizinisch relevante Varikosis, besonders mit Stammveneninsuffizienz und Perforansinsuffizienz, häufig zu Komplikationen wie tiefer Leitveneninsuffizienz, Varikophlebitis und chronischem Ödem führt. Chronische Ödeme sind problematisch, da sie unbehandelt trophische Hautveränderungen und das Ulcus cruris zur Folge haben. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose.

Therapie der CVI

Nichtinterventionelle Methoden

Im *Stadium I* der CVI nach Widmer (Tab. 1) erfolgt die Behandlung durch allgemeine Massnahmen (Tab. 3 ←) unter besonderer Beachtung der Sprunggelenkbeweglichkeit sowie durch konservative Therapie. Dabei gehören die Kompressionsverbände und -strümpfe zur Basistherapie, da sie die venöse Hämodynamik am erkrankten Bein verbessern. Ergänzend werden physikalische Entstauungsmassnahmen und manuelle Lymphdrainage empfohlen sowie drei- bis viermal täglich, für je 30 Minuten, eine Erhöhung des Beines über Herzhöhe. Dies verbessert insbesondere die Mikrozirkulation. Auch eine Erhöhung des Bettendes um 15–20 Grad ist bei Patienten mit CVI sinnvoll.

Die Intention der Therapie ist es, die Wirkung der venösen Hypertension umzukehren.

Die *Kompressionstherapie* ist der zentrale Pfeiler in der Behandlung der CVI von *Stadium II und III*. Durch die Kompression der krankhaft erweiterten Venen werden die venöse Strombahn verengt und der venöse Reflux vermindert. Dadurch nimmt die Strömungsgeschwindigkeit des venösen Blutes zu, und der Venendruck sinkt. Die Kompression bewirkt gleichzeitig eine Steigerung des Gewebedruckes, was zu einer reduzierten transkapillären Filtration ins Interstitium führt (Kontraindikationen siehe Tab. 3).

Bei der Kompressionsbehandlung wird der Ruhe- vom Arbeitsdruck differenziert. Unelastische Kompressionsbinden bilden einen Widerstand gegen die Muskelkontraktionen der Bewegung und erhöhen somit den Arbeitsdruck. Das tiefe Venensystem wird intermittierend komprimiert. Elastische Verbände streben danach, sich auf ihre ursprüngliche Grösse zurückzuziehen, und üben einen kontinuierlichen Druck auf das Gewebe aus. Der Ruhedruck ist somit stärker ausgeprägt als der Arbeitsdruck. Durch unelastische Kompression mit hohem

Arbeitsdruck kann bei ambulanten Patienten eine grössere Ödemreduktion erzielt werden. Mit Hilfe von Pelotten kann die Kompressionswirkung intensiviert werden. Wesentlich ist, dass die Kompressionstherapie ausreichend durchgeführt wird. Dabei ist die korrekte Anwendung durch eine Fachperson und die konsequente Anwendung durch den Patienten entscheidend.
In gewissen Fällen, z.B. wenn die Knöchelschwellung durch die Kompressionstherapie nicht ausreichend reduziert werden kann oder wenn die Kompressionsbehandlung während der warmen Jahreszeit vorübergehend nicht konsequent durchgeführt wird, kommt der adjuvante Einsatz von *Venenpharmaka* in Frage. Zahlreiche randomisierte, doppelblinde Studien haben ihre antiödematöse Wirkung und Linderung der Symptome chronischer Venenerkrankungen belegt, sie können für die Behandlung der CVI aller Stadien eingesetzt werden [13].

Zahlreiche randomisierte, doppelblinde Studien haben die antiödematöse Wirkung und Linderung der Symptome durch Venenpharmaka bei chronischer Venenerkrankungen belegt

Die adjuvante medikamentöse Therapie dient der Unterstützung der durch die Kompressionsbehandlung beabsichtigten Entstauung, kann diese aber nicht ersetzen. Es werden drei Substanzgruppen unterschieden: Diuretika, venentonisierende Pharmaka sowie Ödemprotektiva.
Der Einsatz der venentonisierenden Medikamente soll die hämodynamischen Fliessbedingungen durch Verringerung des Venenquerschnitts bei Zunahme der Blutströmungsgeschwindigkeit verbessern.
Ödemprotektiva erzielen eine Ödemreduktion. Sie entfalten am Gefässendothel eine Schutzwirkung und vermindern den Exsudataustritt ins Interstitium, was in einer messbaren Volumenabnahme des Unterschenkels resultiert. Einige Ödemprotektiva verfügen zusätzlich über antiphlogistische Wirkung oder verbessern die Mikrozirkulation [10].
Liegt bereits ein Ulcus cruris vor (*Stadium III* der CVI), ist zusätzlich zur Kompressionstherapie die feuchte Wundbehandlung die Standardtherapie.

Bezüglich Rezidivrate entsprechen die minimal-invasiven endoluminalen Verfahren dem operativen Stripping

Durch ein physiologisches, feuchtes Wundmilieu wird ein ideales Mikroklima für die überlappend ablaufenden Wundheilungsphasen (Reinigung, Granulation und Epithelialisierung) generiert, welches die Heilung unterstützt. Am Anfang der Behandlung steht die Abtragung von nekrotischem Material, da dieses die Wundheilung beeinträchtigt. Es gibt verschiede Methoden des mechanischen Débridements wie «wet-to-wet dressings», Hydrotherapie und Spülung. Ein beim venösen Ulcus cruris nicht immer notwendiges scharfes chirurgisches Débridement kann mit Kürette, Skalpell oder einer Schere erfolgen. Zur Schmerzreduktion kann vorgängig eine lokalanästhetisch wirkende Creme appliziert werden. Die mechanische Reinigung kann vielleicht zusätzlich durch Enzym-Externa wie Fibrinolysin oder Kollagenasen unterstützt werden – wobei grosse randomisierte Studien zur klinischen Wirksamkeit dieser Substanzen fehlen.
Eine stark sezernierende Wunde verlangt nach Verbandstoffen, die das Sekret aufnehmen und somit eine Mazeration des Wundrandes verhindern. Dazu gehören Alginate, Schaumstoff-Kompressen und Hydrokolloid-Verbände. Verschiedene Wundauflagen wie Hydrokolloid-Verbände, die eine Semiokklusion bewirken und so die Wundheilungsvorgänge beschleunigen, stehen für die Granulations- und Epithelialisierungsphase zur Verfügung. Aufgrund von unzureichender Penetration und Wirkung und hohem kontaktsensibilisierendem Potenzial ist die lokale Antibiotikatherapie nicht sinnvoll.
Die systemische Gabe von Antibiotika ist indiziert, wenn klinisch ein Infekt besteht. Ein Abstrich oder eine Biopsie zum Erregernachweis ermöglicht, die zuvor empirisch eingeleitete Antibiose gegebenenfalls anzupassen. Unabhängig von der Wundauflage muss beim Ulcus cruris venosum immer eine ausreichende Kompressionstherapie durchgeführt werden.
Verschiedene chirurgische Interventionen können die Abheilung eines venösen Ulcus beschleunigen. Bei granulierendem Wundgrund bietet sich zum Beispiel eine Spalthauttransplantation an. Ist die Ulkus-Umgebung im Sinne einer Dermatoliposklerose induriert, kann es sich empfehlen, das gesamte erkrankte Hautareal zu exzidieren oder mit einem hobelähnlichen Instrument abzutragen («shaving») und den entstandenen Defekt mit Spalthaut zu decken. Gelegentlich bringt eine paratibiale Fasziotomie nach Hach sowie deren Weiterentwicklung in Form der endoskopischen Perforansligatur nach Hauer einen Vorteil.

Interventionelle Methoden zur Kompensierung der CVI

Bei korrekter Indikationsstellung vermögen die interventionellen Therapieverfahren häufig die Ursache der CVI auszuschalten. Die operative Behandlung ist daher prinzipiell bei allen Formen der Stammvarize der Vena saphena magna und parva mit insuffizienten Perforansvenen indiziert. Dabei gilt bei einer Stammveneninsuffizienz die klassische *Stripping-Operation* immer noch als Goldstandard. Jedoch gibt es in den letzten Jahren vermehrt einen Trend zu minimal-invasiven Verfahren wie *Radiofrequenzablation (RFA), endovenöse Laserkoagulation* und *ultraschallkontrollierte Schaumverödung*. Bezüglich Rezidivrate entsprechen die minimal-invasiven endoluminalen Verfahren dem operativen Stripping. Allerdings liegen derzeit erst 5-Jahres-Ergebnisse vor. Die duplexkontrollierte Schaumverödung ist eine vielversprechende Therapiealternative, für die bei der Stammvarikosis aber noch keine Langzeitergebnisse vorliegen. Bei Vorliegen eines venösen Ulcus cruris konnte insbesondere gezeigt werden, dass ein Venenstripping die Rezidivrate senkt.

Zusammenfassung

Aufgrund der jetzigen Datenlage darf davon ausgegangen werden, dass die Entstehung variköser Beinvenenveränderungen multifaktorieller Genese ist und dass

Umweltfaktoren dabei eine wichtige Rolle spielen. Deshalb ist es besonders wichtig, die Bevölkerung frühzeitig zu sensibilisieren und sie zu adäquaten Verhaltensweisen zu ermutigen, welche der Entstehung einer Varikosis entgegenwirken können. Ferner sollten bereits Varizen behandelt werden, damit sie nicht zu einer CVI führen. Besteht schon eine CVI, sollte sie so früh wie möglich und ausreichend therapiert werden, so dass sie sich nicht verschlimmert. Besonders wichtig ist es, vorliegende Ödeme zu behandeln, bevor sie aufgrund der verminderten Durchblutung des Gewebes zu Hautveränderungen und zuletzt gar zur Ulzeration führen. Dabei sind die Kompressionstherapie und eventuell die ergänzende Verabreichung von venenaktiven Substanzen bei der Behandlung der CVI aller Stadien empfohlen. Denn je fortgeschrittener die CVI ist, desto aufwendiger, länger und kostspieliger ist die Therapie und umso stärker wird die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt.

Korrespondenz:
Dr. med. Severin Läuchli
Oberarzt Dermatologische Klinik
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
Severin.laeuchli@usz.ch

Empohlene Literatur

– Bergan JJ. The vein book. Elsevier Inc. 2007.
– Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. Phlebology. 2008;23:103–11.
– Reich S, Altmeyer P, Stücker M. Evidenzbasierte Daten zur Wirksamkeit der Pharmakotherapie bei chronischvenöser Insuffizienz. Vasomed. 2007;19(32):79–83.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Prävention und Management chronisch venöser Insuffizienz /

Prévention et traitement à long terme de l’insuffisance veineuse chronique

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Bergan JJ. The vein book. Elsevier Inc. 2007.
2 Fischer H. Sozioepidemiologische Studie über die Venenleiden bei einer erwachsenen Wohnbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Phlebol Protokol. 1980;9:147–52.
3 Lafuma A, Fagnani F, Peltier-Pujol F, Rauss A. Venous disease in France: an unrecognized public health problem. J Mal Vasc. 1994;19(3):185–9.
4 Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. Phlebology. 2008;23:103–11.
5 Widmer LK, et al. Venen-Arterien-Krankheiten, Koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen, Basler Studie I–III, 1959–1978. Bern: Hans Huber. 1981.
6 Porter JM, Moneta GL. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: An update J Vasc Surg. 1995;21:635–45.
7 Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Veine Study. J Epidemiol Community Health. 1999;53:149–53.
8 Beaglehole R, Prior IAM, Salmond CE, et al. Varicose veins in the South Pacific. Int J Epidemiol. 1975;4:295–9.
9 Cleave TL. The Saccharine Disease. Bristol, England: John Wright and Sons Inc. 1974;pp 44-65.
10 Reich S, Altmeyer P, Stücker M. Evidenzbasierte Daten zur Wirksamkeit der Pharmakotherapie bei chronischvenöser Insuffizienz. Vasomed. 2007;19(32):79–83.