

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. B. Göke

Durchgeführt am Kreiskrankenhaus Prien, Abteilung für Innere Medizin

Chefarzt: Prof. Dr. med. C. von Ritter

**Die retrograde venöse Perfusion.  
Therapieoption der diabetischen Gangrän und anderer infizierter Läsionen der  
Extremitäten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stefan Kommissari  
aus  
Priem am Chiemsee

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. von Ritter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hoffmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2002

Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Allgemeiner Überblick zur diabetischen Gangrän	1
1.2 Gesicherte Behandlungsmethoden der diabetischen Gangrän	3
1.3 Die retrograde venöse Perfusion (RVP)	6
1.3.1 Geschichtliche Entwicklung der RVP	6
1.3.2 Wirkungsmechanismus der RVP	7
1.3.3 Wissenschaftliche Validisierung der RVP	8
1.4 Problemstellung	9
<b>2. Material und Methode</b>	<b>11</b>
2.1 Zusammensetzung der Wirksubstanzen	11
2.2 Klinische Durchführung der RVP	12
2.3 Studiendesign	16
<b>3. Patienten</b>	<b>18</b>
3.1 Behandlungsindikationen der RVP	18
3.2 Behandlungsdauer (Zahl der RVP-Sitzungen)	19
3.3 Allgemeine Patientendaten	20
3.4 Nachgewiesenes Keimspektrum und Antibiotikatherapie	22
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
4.1 Technische Durchführung der RVP: Probleme und Komplikationen	24
4.2 Antibiotikaauswahl	27
4.3 Therapieergebnisse	28
4.3.1 Diabetische Gangrän	28
4.3.1.1 Behandlungsverlauf und -ergebnisse	28
4.3.1.2 Amputationshäufigkeit	31
4.3.2 Erysipel	32
4.3.3 Chronisch-venöse Ulcera	33
4.3.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	34

		Seite
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
5.1	Allgemein	36
5.2	Behandlung bei diabetischer Gangrän	37
5.3	Behandlung bei Erysipel	38
5.4	Behandlung bei chronisch-venösem Ulcus	38
5.5	Behandlung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	39
5.6	Offene klinische Fragen; Ausblick	39
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Listenverzeichnis</b>	<b>43</b>
7.1	Tabellen	43
7.2	Abbildungen	43
7.3	Abkürzungen	44
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>45</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>54</b>

## 1 Einleitung

### 1.1 Allgemeiner Überblick zur diabetischen Gangrän

Die diabetische Gangrän stellt eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mellitus dar und ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert.

Bereits 1989 wurde in der St.Vincent-Deklaration gefordert, die Amputationsrate bei Patienten mit diabetischer Gangrän innerhalb von fünf Jahren zu halbieren [65]. Obwohl diese Forderung von allen europäischen Regierungen unterstützt wurde, ist die diabetische Podopathie weiterhin mit hohen Amputationsraten verbunden.

In der Bundesrepublik Deutschland müssen jährlich circa 30.000 Amputationen durchgeführt werden, wobei mehr als 70 % der betroffenen Patienten unter einem Diabetes mellitus leiden [63]. Das Amputationsrisiko für Diabetiker ist im Vergleich zu Nichtdiabetikern circa 13-53-mal erhöht, etwa 70 von 10.000 Diabetikern müssen jährlich mit einer Amputation rechnen, wobei ungefähr 50 % der Amputationen oberhalb des Knöchels erfolgen [58, 63].

Studien aus den USA zeigen eine Zunahme der Gesamtzahl von Amputationen zwischen 1980 und 1990 [39, 43], eine weitere Studie von Standl et al. [60] zeigt die gleiche Tendenz im Untersuchungszeitraum von fünf Jahren (1990-1995) in Bayern.

Die jährlichen Kosten (ohne Rehabilitation) von Amputationen bei Diabetikern in den USA belaufen sich auf circa 350 Millionen US \$ [9, 16, 39]. Circa 7.000 - 10.000 US \$ fallen bei primärer Wundheilung pro Patient an, die Kosten bei Amputation werden auf circa 30.000 - 60.000 US \$ geschätzt [22, 27]. Wenn man dies in der Zeit der schwindenden Ressourcen bedenkt, ist eine noch konsequentere Umsetzung der St. Vincent-Deklaration [65] dringend notwendig.

Die Pathogenese des diabetischen Fußsyndroms beinhaltet die periphere Polyneuropathie, eine autonome Neuropathie mit funktioneller Störung der Mikrozirkulation und zusätzlich Veränderungen im Bereich der arteriellen Strombahn (Makroangiopathie).

Das Zusammenspiel dieser Komponenten mündet schließlich im neuropathischen Fußulcus oder im infizierten, gangränösen Ulcus.

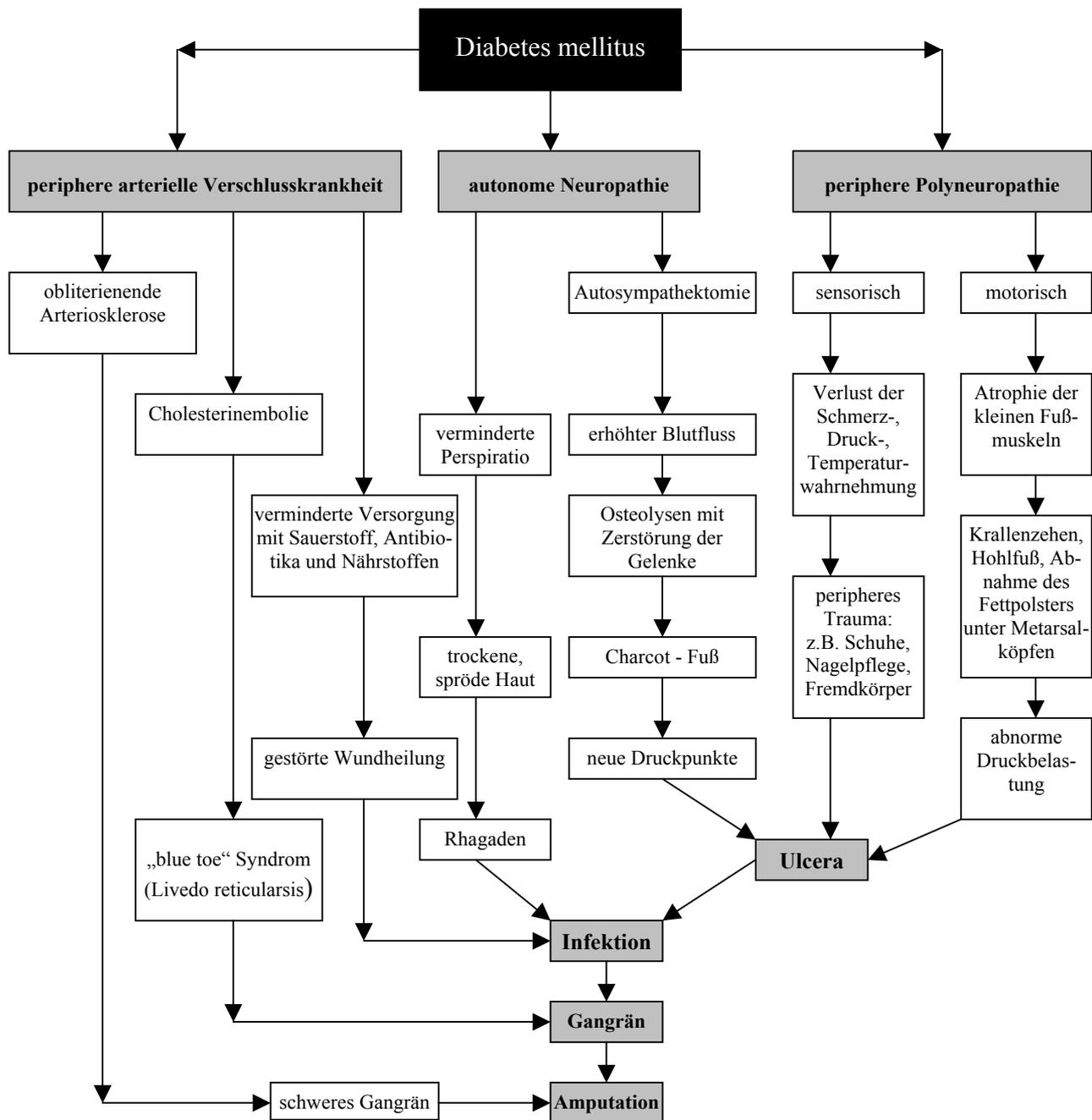


Abbildung 1: Pathogenese der diabetischen Podopathie: Aus Hanel et al.: Der diabetische Fuß [22], modifiziert nach Levin [36]

Circa 30 - 50 % der initialen Läsionen entstehen durch ungeeignetes Schuhwerk [59]. In Querschnittsuntersuchungen konnte bei 20 - 30 % aller Diabetespatienten eine Neuropathie nachgewiesen werden [10]. Auf Grund dieser Neuropathie besteht eine Insensitivität bezüglich eines zu eng gewählten Schuhwerkes. Beginnende Druckstellen

werden vom Patienten auf Grund fehlender Nozizeption nicht wahrgenommen, da insbesondere die Schmerz-, Temperatur- und Vibrationsempfindung eingeschränkt sind.

Oft stellen banale Verletzungen der unteren Extremität, wie fehlerhafte Nagel- oder Hautbehandlung, den Schrittmacher für eine diabetische Gangrän dar. Selbst kleinste Läsionen nach banalen Traumata (Kratzwunden, Anstoßen, Hitzeeinwirkung) können den Weg in die Amputation ebnen.

Insbesondere bei älteren Diabetikern geht durch die oft begleitenden, die Sehkraft mindernde Retinopathie und/oder Katarakt die visuelle Selbstkontrolle verloren. Auf diese Weise wird die diabetische Gangrän oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Die Patienten können so erst nach einer langen Latenzzeit einer adäquaten Therapie zugeführt werden [59].

## 1.2 Gesicherte Behandlungsmethoden der diabetischen Gangrän

Grundlage der Therapie der diabetischen Gangrän ist eine Normalisierung des Stoffwechsels durch konsequente Blutzuckereinstellung nach den Richtlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft [53]. Weiterhin müssen die begleitenden Risikofaktoren durch Gewichtsreduktion bei Adipositas, Entwöhnung bei bestehendem Nikotinabusus und eine resolute Einstellung einer arteriellen Hypertonie einer konsequenten Behandlung zugeführt werden, um das erhöhte vaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus zu reduzieren. Diese Vorstellungen konnten in den letzten Jahren in großen, randomisierten Studien belegt werden [23, 25, 64].

Um die 1989 geforderte Reduktion der Amputationsrate bei Diabetikern [65] jedoch in die Tat umzusetzen, müssen alle vorhandenen therapeutischen Optionen noch besser ausgeschöpft werden. Evidenzbasierte Daten liegen allerdings nur für wenige Therapieverfahren vor.

Die beste Therapieoption zur Behandlung der diabetischen Podopathie ist die Prävention. Für eine effektive Primärprävention müssen zunächst Risikogruppen identifiziert und definiert werden.

Patienten mit Diabetes mellitus, die bereits Zeichen einer Polyneuropathie und/oder einer manifesten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit aufweisen, gehören zur Hochrisikogruppe. Diese Hochrisikopatienten können mit einfachen Untersuchungsmethoden (Neurologische Untersuchung der Muskeleigenreflexe, Testung des Vibrationsempfindens mit dem Stimmgabelversuch, Druckwahrnehmung und Berührungsempfindung zur Abklärung der Polyneuropathie [11], Pulsstatus mit eventueller Doppleruntersuchung der peripheren Arterien zur Abklärung einer pAVK [26]) identifiziert werden.

<b>Risikokategorien bei diabetischer Podopathie gemäß Fußstatus</b>	
<b>Risikokategorie</b>	<b>Fußstatus</b>
Kategorie 0	Protektive Sensibilität (und arterielle Durchblutung) intakt
Kategorie 1	Protektive Sensibilität gestört (PNP) und/oder arterielle Durchblutung gestört (pAVK)
Kategorie 2	PNP und/oder pAVK, plus vermehrte Verschwielung oder früheres Fußgeschwür
Kategorie 3	PNP und/oder pAVK, früheres Fußgeschwür plus Zehen- oder Fußdeformierung und/oder eingeschränkte Gelenkfunktion

Tabelle 1: Aus Chantelau E: Alternativen zur Fußamputation bei diabetischer Podopathie: Was ist gesichert?, Deutsches Ärzteblatt [15]; mod. nach Sims et al. [57]

Früherkennungsmaßnahmen zur Identifikation dieser Hochrisikopatienten haben sich bewährt und konnten in Studien wissenschaftlich verifiziert werden. Carrington et al. [14], McCabe et al. [41] und Mayfield et al. [40] konnten in drei Studien zeigen, dass durch die Früherkennung von Hochrisikopatienten, die Inzidenz für diabetische Läsionen und für konsekutive Amputationen signifikant gesenkt werden konnte. Dazu wurden Patienten, die der Hochrisikogruppe zugeteilt wurden, in spezielle Fußschutzprogramme aufgenommen. Ein wichtiger Faktor dieser Fußschutzprogramme ist die Vermeidung von Fußverletzungen, einerseits durch adäquate Aufklärung und Erziehung

der Patienten, andererseits durch Einschleusung dieser Patienten in qualifizierte podologische Behandlungsmaßnahmen.

Auch die Anwendung von Spezialschuhwerk (z. B. orthopädische Einlagen, Entlastungsschuhe etc.) wurde in Studien evaluiert. So konnten bei Diabetikern sowohl in der Primärprophylaxe [62] als auch in der Sekundärprophylaxe [12, 38] gezeigt werden, dass durch eine adäquate Versorgung mit Spezialschuhwerk die Zahlen für Erstläsionen wie auch für Rezidivläsionen gesenkt werden konnten.

Im Rahmen der Umsetzung dieser Erkenntnisse wurde 2001 der neue medizinische Assistenzberuf des Podologen ins Leben gerufen [20], 2002 wurde dann vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen festgesetzt, welche podologischen Maßnahmen bei Hochrisikopatienten durch gesetzliche Krankenkassen zu leisten sind.

Bei der Behandlung von bestehenden Fußverletzungen muss zwischen den Patientengruppen mit begleitender und ohne begleitender peripherer arterieller Verschlusskrankheit unterschieden werden.

Bei Patienten mit neuropathisch infizierten Läsionen ohne begleitende Makroangiopathie erfolgt die Therapie durch Spezialverbände, Wunddebridement, gegebenenfalls durch eine systemische Antibiotikaapplikation und durch eine vollständige Druckentlastung mit speziellen Entlastungssystemen. Diese Therapieoptionen zur Behandlung von bestehenden Fußverletzungen wurden in mehreren Studien auf ihre Wirksamkeit überprüft [2, 4, 13, 61].

Bei begleitender Makroangiopathie und dadurch entstehenden ischämisch gangränösen Läsionen konnte Holstein et al. [24] in einer Populationsstudie zeigen, dass bei Diabetikern die Häufigkeit der Bypassoperationen invers zur Amputationshäufigkeit korreliert. Gegebenenfalls können signifikante Stenosen der beinversorgenden Arterien durch interventionelle Therapiemaßnahmen wie durch eine perkutane transluminale Angioplastie mit konsekutiver Stentimplantation versorgt werden [3].

### 1.3 Die retrograde venöse Perfusion (RVP)

#### 1.3.1 Geschichtliche Entwicklung der RVP

Sekundär infizierte Läsionen (neuropathisch und vaskulär) zeichnen sich durch eine hohe Therapieresistenz aus. Ursächlich für diese Therapieresistenz ist das zu geringe Anfluten der Wirksubstanzen im Kapillarbereich. Die verminderte Diffusion der Pharmaka im kapillaren Gebiet wird durch eine makrovaskulär bedingte Ischämie im Wirkgebiet und durch die durch autonome Neuropathie bedingte Mikrozirkulationsstörung verursacht. Eine ausreichende Wirkstoffkonzentration am Ort der Läsion kann so nicht erzielt werden. Durch die retrograde venöse Perfusion kann diese Diffusionsbarriere im Kapillarbereich der diabetischen Gangrän durchbrochen werden.

Bereits 1908 konnte der berühmte Chirurg Prof. Dr. August Bier zeigen, dass durch retrograde Perfusion einer Extremität eine signifikante Steigerung des Gewebespiegels eines Medikaments erzielt werden kann. Nach einem kompletten Stau einer Extremität (sowohl arteriell als auch venös) konnte - nach retrograder Auffüllung dieser Extremität mit einem Lokalanästhetikum über ein liegendes venöses Infusionssystem - im Areal des Staus eine komplette Anästhesie erzeugt werden. Operationen wie Ellbogenresektionen an der oberen Extremität als auch Kniegelenksresektionen konnten so problemlos durchgeführt werden. Durch die „Blutsperr“ war es zu einer deutlichen Wirkstoffsteigerung des Lokalanästhetikums im Gewebe gekommen [8].

Die Idee der retrograden Perfusion einer Extremität griff 1985 Dr. P. C. Cavini-Ferreira in Brasilien auf. Cavini-Ferreira wollte die „ischämische Barriere“, die durch die oben erwähnten mikro- und makrovaskulären und neuropathisch bedingten Veränderungen ausgelöst wird, durchbrechen. Dazu wurde die von Bier beschriebene retrograde Perfusion der Endstrombahn über das venöse System durchgeführt [18]. Die Arbeitsgruppe um Cavini-Ferreira konnte in einer modifizierten Form 40 Patienten mit funktioneller Atherosklerose, postthrombotischem Syndrom und Läsionen bei einem diabetischen Fußsyndrom behandeln. Dazu wurden den Patienten Buflomedil, Gentamicin, Dexamethason, Lidocain 1 %, Heparin und Kochsalzlösung infundiert [17].

In den 90er Jahren konnte die Arbeitsgruppe um Prof. von Bary von der eigenen Erfahrung in der Durchführung der RVP berichten. Zwölf Patienten mit diabetischer Gangrän waren nach den Vorgaben von Cavini-Ferreira in modifizierter Form behandelt worden. Als antibiotische Substanz verwendete die Arbeitsgruppe um von Bary Cefmenoxim. Auf die Gabe von Dexamethason war verzichtet worden [5, 44]. In einer gemeinschaftlichen Therapiestudie mit einem Partnerkrankenhaus in Polen wurde die Therapieoption der RVP nochmals bei 50 Patienten mit diabetischem Gangrän und Ulcus cruris venosum geprüft und, wie die Ergebnisse zeigen, mit gutem Erfolg eingesetzt [6, 48].

### 1.3.2 Wirkungsmechanismus der RVP

Der Wirkungsmechanismus der retrograden venösen Perfusion ist weiterhin nur unvollständig aufgeklärt. Cavini-Ferreira stellte auf Grund seiner 5-jährigen Beobachtungen zwei Hypothesen auf [17, 19]:

- Nach intravenöser Injektion eines ausreichenden Volumens einer Lösung unter Anlegen einer Gefäßsperre in eine Extremität diffundiert diese Lösung retrograd über das venöse System in die Mikrozirkulation und erreicht dabei auch die terminalen Arteriolen.
- Durch ausreichend langes Unterbrechen der Zirkulation treten ischämiebedingte Stoffwechselphänomene auf, welche die Diffusion der Wirksubstanzen in das Interstitium erleichtern, was zu einem erhöhten Wirkspiegel im Zielgewebe führt.

Durch die Stauung der Extremität gelingt es, das Venensystem der Extremität retrograd mit einer ausreichenden Konzentration des Wirkstoffes anzufüllen. Sowohl durch die Ischämie als auch durch die Reperfusion werden Prozesse aktiviert, die die Diffusion der Pharmaka ins Interstitium erleichtern können. Die ischämiebedingte Permeabilitätssteigerung im Kapillarbett ist durch eine umfangreiche wissenschaftliche Dokumentation belegt [1, 29, 46, 47, 54]. Möglicherweise ist aber noch eine stärkere Erhöhung der Permeabilität in der Reperfusionsphase zu erzielen. Diese ebenfalls um-

fangreich wissenschaftlich dokumentierte Steigerung der vaskulären Permeabilität in der Reperfusionphase wird vorwiegend durch oxidativen Stress vermittelt, der die Freisetzung von Hydroxylradikalen bewirkt [21, 32, 33].

### 1.3.3 Wissenschaftliche Validisierung der RVP

1991 wurde von Prof. Partsch et al. in Wien der wissenschaftliche Hintergrund der retrograden Venenperfusion aufgezeigt. Der Arbeitsgruppe um Partsch gelang es, nach retrograder venöser Perfusion eine erhöhte Permeabilität von  $^{99}\text{Tc}$  markierten Tracern ins Interstitium einer gestauten Extremität nachzuweisen [28, 30, 47]. Die Diffusion der markierten Tracer war nach RVP deutlich höher als nach intraarterieller oder intravenöser Zufuhr. Der Gewebespiegel des radioaktiv markierten Tracers lag 2,5-fach höher als nach intraarterieller Gabe. Im Vergleich zur intravenösen Gabe konnte sogar eine 5-fach höhere Konzentration der radioaktiv markierten Substanz im Gewebe erzielt werden. Noch beeindruckender war dieser Effekt bei Substanzen mit einem hohen Molekulargewicht. So konnte Partsch eine 23-fach höhere Konzentration von Humanserumalbumin im Gewebe nach retrograder Perfusion erzielen [28, 45, 47].

Weiterhin konnte Partsch beobachten, dass es nach Lösen der Sperre der Extremität zu einer reaktiven Hyperämie kam. Diese reaktive Hyperämie führte zu einer Verbesserung der Hämodynamik, welche Partsch mittels Verschlussplethysmographie an Wade und Vorfuß, aber auch durch Laserdopplerregistrierungen beziehungsweise durch Messung des transkutanen Sauerstoffgehalts am Ulkusrand validisieren konnte [29, 45, 46].

Dieser Effekt war sogar zu beobachten, wenn eine Stauung der Extremität ohne Perfusionsbehandlung mit Wirksubstanzen durchgeführt wurde. Selbst fünf Tage nach einseitiger arterieller Sperre konnte noch eine vermehrte Ruhedurchblutung beider Füße nachgewiesen werden. Diese Effekte sind auch schon in früheren Arbeiten dokumentiert worden [1, 29, 54].

## 1.4 Problemstellung

Die Forderung der St. Vincent-Deklaration nach Halbierung der Amputationsraten bei diabetischer Gangrän [65] konnte in Deutschland noch nicht flächendeckend umgesetzt werden. Nur in wenigen Zentren konnte durch eine konsequente Anwendung der oben angeführten evidenzbasierten Behandlungsmethoden die Rate für Ober- und Unterschenkelamputationen um 40 - 85 % gesenkt werden [42]. Möglich ist dies durch spezielle Fußambulanzen, die Hochrisikopatienten identifizieren und in spezielle Fußschutzprogramme einschleusen (u. a. Schulung bezüglich Risiken von Fußverletzungen und podologische Fachbehandlung bei bestehenden Läsionen [37]).

In der Abteilung für Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Prien (Haus der Regelversorgung) sehen wir oft Patienten, die erst mit fortgeschrittenen diabetischen Läsionen der unteren Extremität stationär aufgenommen werden. Zunächst wird bei diesen Patienten in enger Zusammenarbeit mit unserer chirurgischen Abteilung eine Normalisierung des Stoffwechsels durch adäquate Blutzuckereinstellung angestrebt, lokale Maßnahmen wie allgemeine Wundversorgung, Wunddebridement, eine systemische antibiotische Therapie durchgeführt und gegebenenfalls die Option orthopädischer Entlastungsschuhe eingesetzt. Trotzdem sehen wir häufig therapieresistente Läsionen.

Wie oben angeführt wird die Therapieresistenz durch eine verminderte Diffusion von Pharmaka im kapillaren Gebiet verursacht. Das Zusammenspiel der diabetischen Polyneuropathie mit einer neuropathisch bedingten Mikrozirkulationsstörung ist der Hauptgrund für die Diffusionsbarriere. Sollte zusätzlich noch eine Weichteilinfektion vorliegen, wird die Perfusion des Kapillargebiets weiter durch das begleitende entzündliche Weichteilödem mit Verschluss der akralen Arterien vermindert.

Anhand einer retrospektiven Patientenbeobachtung soll nun gezeigt werden, dass durch die retrograde venöse Perfusion (RVP) selbst therapieresistente Läsionen zur Abheilung gebracht werden können. Spezifisch sollen die Indikationsstellung, die Wirksamkeit der Methode bei Läsionen unterschiedlicher Genese, Verträglichkeit und Komplikationen untersucht werden. Weiterhin sollen die Ergebnisse bei unterschiedlichen technischen Abläufen der RVP verglichen werden.

In letzter Konsequenz soll die Arbeit zeigen, dass zusätzlich zu oben erwähnten Therapiemaßnahmen die retrograde venöse Perfusion eine Option darstellt, um eine Amputation bei diabetischer Gangrän zu verhindern und somit den Forderungen der St. Vincent-Deklaration [65] einen Schritt näher zu kommen.

## 2. Material und Methode

Die retrograde venöse Perfusion ist eine Methode, die gewährleisten soll, dass Wirksubstanzen (insbesondere Antibiotika) trotz erhöhter Diffusionsbarriere ausreichende Wirkspiegel am Wirkort erzielen.

### 2.1 Zusammensetzung der Wirksubstanzen („RVP-Cocktail“)

Nach Anlehnung an die Arbeiten von Cavini-Ferreira, Partsch und von Bary [6, 17, 45, 47] wird die retrograde venöse Perfusion im Kreiskrankenhaus Prien am Chiemsee seit Mai 1998 mit folgenden Substanzen durchgeführt („RVP-Cocktail“):

- Unfraktioniertes Heparin (Liquemin®) 2.500 IE = 0,5 ml
- Prilocain (Xylonest®) 1% 20 mg = 2 ml
- Pentoxyphyllin (Trental®) 100 mg = 5 ml
- Gentamicin (Refobacin®) 120 mg = 3 ml {ersatzweise Ampicillin + Sulbactam (Unacid®) 3 g} nach Antibiogramm und Nierenfunktion
- Physiologische Kochsalzlösung 0,9 % zur Volumenauffüllung auf 100 ml.

Bezüglich der Zusammensetzung der verwendeten Medikamente wurden von uns nur wenige Veränderungen im Vergleich zur bestehenden Literatur [6, 45] durchgeführt. Als Lokalanästhetikum verwendeten wir Prilocain statt Lidocain, jedoch in gleicher Wirkstoffmenge. Ursache für den Wechsel waren Literaturangaben über eine niedrigere Gewebstoxizität von Prilocain im Vergleich zu Lidocain [34]. Als „vasoaktive“ Substanz setzten wir der Injektionslösung statt Buflomedil Pentoxyphyllin in äquivalenter Dosierung zu. In Anbetracht der bekannten Nephrotoxizität des Gentamicins [50], verwendeten wir wegen der häufigen diabetischen Nephropathie unserer Patien-

ten Ampicillin mit Sulbactam (Unacid®). Von Seiten des Antibiogramms und der Verträglichkeit der Applikation ergaben sich keinerlei Einschränkungen bezüglich des Antibiotikawechsels von Gentamicin auf Ampicillin mit Sulbactam. Einmal musste bei Antibiotikaresistenz der nachgewiesenen Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa*) auf 500 mg Meropenem (Meronem®) ausgewichen werden, einmal wurde ebenfalls bei einem Befall mit *Pseudomonas aeruginosa* nach Antibiogramm auf Piperacillin 4 g (Pipril®) gewechselt. Komplikationen wurden weder unter Meropenem (Meronem®) noch unter Piperacillin (Pipril®) beobachtet.

Die Volumenauffüllung auf 100 ml erfolgt, um den Hypothesen von Cavini-Ferreira gerecht zu werden und damit ein ausreichendes Volumen zur Auffüllung des venösen Systems der behandelten Extremität zu erreichen. Dass auf ein ausreichendes Volumen geachtet werden muss, bestätigt auch eine Arbeit von Scheffler, der eine deutlich verbesserte Utilisation von Fluorescein bei der Verwendung einer 100 ml-Lösung statt einer 10 ml-Lösung zur retrograden venösen Perfusion gesehen hatte [52].

## 2.2 Klinische Durchführung der RVP

Im ersten Arbeitsschritt wird beim Patienten am Oberschenkel der betroffenen Extremität eine pneumatische Spezial-Sperrmanschette (Firma VBM, Sulz), die aus einem inneren und einem äußeren Druckkreislauf besteht, angelegt (Abb. 2).

Im Anschluss daran wird über die Spezial-Sperrmanschette eine venöse Stauung erzeugt und ein venöser Zugang mit einem gewöhnlichen Venenverweilkatheter (18 G, 20 G) an einer beliebigen peripheren Vene angelegt. Der Venenzugang wird gut fixiert, dann wird die Stauung der Extremität wieder gelöst (Abb. 3).



Abbildung 2: Durchführung RVP; Anlegen der Spezialspermmanschette



Abbildung 3: Durchführung RVP; Anlegen eines venösen Zugangs

Über einen Dreiwegehahn wird eine mit Heparin (2.500 IE = 0,5 ml) befüllte Spritze und eine Spritze mit physiologischer Kochsalzlösung (5 ml) an das zuvor entlüftete System angeschlossen. Um das venöse System möglichst zu entleeren, wird die betroffene Extremität für circa eine Minute hochgelagert und zusätzlich mit einer Esmarchen Binde ausgewickelt (Abb. 4).



Abbildung 4: Durchführung RVP; Auswickeln der Extremität

Im nächsten Schritt muss mit Hilfe der Spezial-Sperrmanschette ein Tourniquet erzeugt werden, welches mindestens 30 - 40 mmHg über dem zuvor gemessenen systolischen Blutdruck liegen muss (arterielle Sperre!). Nach vollzogener kompletter arterieller Stauung der Extremität wird das angeschlossene Heparin (2.500 IE) injiziert und mit der physiologischen Kochsalzlösung (5 ml) eingespült. Die betroffene Extremität wird dann bequem gelagert und der „RVP-Cocktail“ zügig über den Dreiwegehahn mit Hilfe einer 50 ml Perfusorspritze per Hand injiziert (Abb. 5).



Abbildung 5: Durchführung RVP; Gabe Heparin, Injektion des „RVP-Cocktails“



Abbildung 6: Durchführung RVP; Stauungsdauer 20 Minuten

Nach erfolgter Injektion wird der intravenöse Zugang mit dem Dreiwegehahn gesperrt. Die komplette Stauung der Extremität wird dann für 20 Minuten belassen (Abb. 6).

Nach Ablauf der Zeit wird die Stauung langsam gelöst und klinisch die Reperfusion der Extremität geprüft. Zusätzlich wird die Reperfusion auch mit einem geeigneten Pulsoxymeter an der Großzehe (Dig. I) überprüft.

Die RVP-Behandlung, in oben beschriebener Vorgehensweise, wurde täglich einmal durchgeführt. Die Häufigkeit der Behandlungstage richtete sich individuell nach der klinischen Besserung der Läsion. Ein fester Rhythmus, wie in der Arbeit von Nilius und von Bary [44] mit 14 Behandlungstagen pro Patient, wurde von uns nicht eingehalten.

Im Falle von starker Schmerzempfindung bei der Durchführung der RVP (trotz der Gabe des Lokalanästhetikums) kommt eine Analgosedierung mit Ketamin (Ketanest S®) und Midazolam (Dormicum®) oder mit Propofol 1 % (Disoprivan®), unter Beachtung der entsprechenden Kontraindikationen [51], zum Einsatz. Die Analgosedierung wird unter adäquatem Kreislaufmonitoring und in Intubationsbereitschaft durchgeführt.

Die Analgosedierung bietet Vorteile, wenn im Rahmen der Durchführung der RVP auch ein Wunddebridement oder ein Verbandwechsel nötig ist. In diesem Fall kann täglich ohne übermäßige Schmerzbelastung eine ausreichende Wundversorgung unter sterilen Kautelen durchgeführt werden.

### 2.3 Studiendesign

Ziel der Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven, unkontrollierten Fallstudie die Wirksamkeit, Verträglichkeit und die Komplikationen der retrograden venösen Perfusion zu überprüfen und unterschiedliche technische Durchführungen zu vergleichen.

Zur Klärung der anfangs genannten Fragestellung wurden retrospektiv die Patientenakten aller Patienten, die mit der retrograden venösen Perfusion behandelt wurden, auf die oben erwähnten Merkmale ausgewertet. Zur Auswertung kamen insbesondere Pati-

enten mit diabetischer Gangrän, aber auch die Behandlung von Patienten mit venösen Ulcera, bei therapieresistentem Erysipel sowie bei ischämischen Läsionen wurden zur Beurteilung der Methode herangezogen.

Da es sich bei der RVP um eine noch nicht evidenzbasierte Behandlungsmethode handelt, wurde von allen Patienten nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

Wegen der retrospektiven Auswertung liegen nicht für alle Patienten die identischen Laborparameter oder Begleituntersuchungen vor. So fehlt zum Beispiel bei einem Patienten der Wundabstrich komplett, während bei einem anderen Patienten nur ein Wundabstrich nach Beendigung der Therapie angefertigt wurde.

Die retrograde venöse Perfusion wurde nicht nach einem festgelegten Schema, zum Beispiel in Bezug auf die Anzahl der Anwendungen, durchgeführt. Es wurde täglich im Team, auch in Verbindung mit unserem chirurgischen Konsiliararzt, die Fortsetzung der RVP oder die Einleitung von chirurgischen Maßnahmen je nach klinischer Situation entschieden. Auch wurden bei der Durchführung der RVP die Wünsche unserer Patienten respektiert, so dass bei drei Patienten die Therapie am Wochenende (Besuch/Beurlaubung) für zwei Tage unterbrochen wurde.

Zu bemerken ist, dass es in den letzten Monaten auf Grund eines Vortrags über die retrograde venöse Perfusion im Rahmen der ärztlichen Fortbildung Chiemgau zu einer deutlichen Zunahme der uns speziell zur RVP eingewiesenen Patienten kam, so dass die zuletzt therapierten Patienten nicht mehr zur Auswertung kamen. Der letzte Patient der in unsere Beobachtung aufgenommen wurde, ist Anfang Juli 2002 behandelt worden.

### 3. Patienten

Von Mai 1998 bis Juli 2002 wurden im Kreiskrankenhaus Prien insgesamt 20 verschiedene Patienten behandelt. Davon wurden vier Patienten zweimal und ein Patient wurde im Verlauf dreimal behandelt. Daraus ergibt sich, dass insgesamt 26 RVP-Behandlungen bei Patienten mit infizierten Läsionen der Extremitäten durchgeführt wurden.

#### 3.1 Behandlungsindikationen zur RVP

Die Behandlungsindikation wurde in der Mehrzahl der Patienten bei diabetischer Gangrän (n = 19) gestellt, einmal assoziiert mit Ulcera bei chronisch-venöser Insuffizienz (Patient Nr. 26) und einmal vergesellschaftet mit einer pAVK Grad IV (Patient Nr. 14). Auffallend war, dass bei 14 von 19 Patienten eine Polyneuropathie dokumentiert war (73,7 %), bei zwei dieser Patienten bestand zusätzlich eine pAVK (10,5 %). Diese Beobachtung unterstützt die oben beschriebene Einteilung in Risikokategorien bei diabetischer Podopathie (s. Seite 4) [15, 57].

Die Patientengruppe mit diabetischer Gangrän war komplett auf das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit untersucht worden. So konnten makroangiopathische Strombahnhindernisse, welche einer gefäßchirurgischen Intervention zugänglich wären, ausgeschlossen werden.

Alle Patienten mit diabetischer Gangrän wurden mit einer intensivierten Insulintherapie zur optimalen Blutzuckereinstellung behandelt; bei allen Patienten wurde orthopädisches Schuhwerk zur Fußentlastung im Rahmen des Gesamtbehandlungskonzeptes verordnet.

In einer kleineren Zahl von Patienten wurde die RVP bei therapieresistentem Erysipel (n = 2), einmal assoziiert mit einem Ulcus bei chronisch-venöser Insuffizienz (Patient Nr. 16) und bei chronisch-venösen Ulcera ohne Begleitläsion (n = 4) durchgeführt.

Ein Behandlungsfall bezieht sich auf einen Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit begleitender äthyltoxischer Polyneuropathie (n = 1). Auch in diesem Fall war dem Patienten ein orthopädischer Entlastungsschuh (Vorfußentlastung) rezeptiert worden.

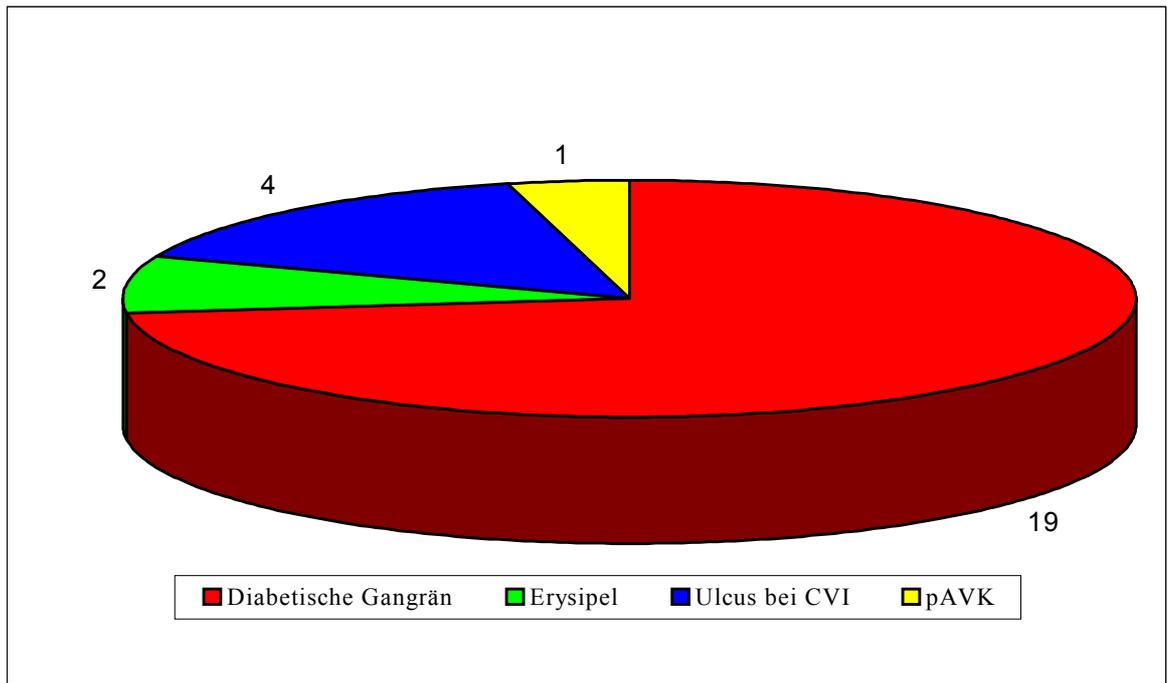


Abbildung 7: Behandlungsindikationen für die RVP

### 3.2 Behandlungsdauer (Zahl der RVP-Sitzungen)

Insgesamt wurden 198 RVP-Sitzungen durchgeführt, was einer mittleren Zahl von 7,62 Sitzungen pro Behandlungsfall entspricht. Es wurde jeweils eine RVP-Sitzung an einem Tag pro Patient durchgeführt.

Die meisten RVP-Sitzungen wurden bei einem Patienten mit einer diabetischen Gangrän angewandt. Hier wurde insgesamt an 16 Tagen jeweils mit einer RVP-Sitzung therapiert (Patient Nr. 19).

Die kürzeste Behandlungsdauer wurde bei einem Patienten mit Erysipel beobachtet (Patient Nr. 8). Hier war das Erysipel nach drei Sitzungen mit Gentamicin praktisch abgeheilt, so dass die RVP beendet werden konnte.

### 3.3 Allgemeine Patientendaten

Für alle uns zugeteilten Patienten mit diabetischer Gangrän galt die RVP als Ultima ratio vor drohender Amputation. Die Patienten mit dem bestehenden Erysipel waren üblichen Behandlungsmethoden gegenüber resistent, auch bei den restlichen Patienten mit venösen Ulcera hatten konservative Behandlungsmethoden nicht den gewünschten Therapieerfolg gezeigt. Hieraus ergibt sich, dass der RVP nur Patienten mit schwer therapierbaren Läsionen zugeführt wurden, was einer gewissen Selektion des Patientenguts entspricht.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 67 Jahre. Der/Die jüngste Patient/-in, der/die mit der RVP behandelt wurde, war 45 Jahre alt, der/die älteste Patient/-in, der/die mit der RVP behandelt wurde, war 86 Jahre alt. Das Verhältnis männlich zu weiblich war nahezu ausgeglichen (14 Frauen, 12 Männer).

Nachfolgend die detaillierten Daten der von uns ausgewerteten Patienten:

Patient Nr.	Alter/Geschlecht	Diagnose	Nebendiagnosen
1	52/m	D.G. Dig. II li. bei Unguis incarnatus	PNP
2	55/m	D.G. Dig. V li.(Druckulcus)	PNP
3	56/m	Rezidiv D.G. Dig. V li. mit Osteomyelitis	PNP
4	46/m	D.G. Dig. I li.	PNP
5	46/m	Rezidiv D.G. Dig. I li. (Metallsplitter→Auslöser)	PNP
6	45/m	D.G. Dig I re.	Intelligenzminderung
7	85/w	Weichteilgangrän mit Osteomyelitis re. Vorfuß	KHK; metab. Syndrom
8	66/m	Therapierefraktäres Erysipel li. Unter- und Oberschenkel	

9	73/m	Gangrän Dig. I re. mit Vorfußphlegmone	KHK; metab. Syndrom; Apoplexie; pAVK; PNP
10	73/m	Rezidiv Vorfußgangrän re. mit Fistelung zur medialen Fußsohle	KHK; metab. Syndrom; Apoplexie; pAVK; PNP
11	77/m	Malum perforans mit Osteomyelitis und Osteolyse Metatarsale II-III	Äthyltoxische PNP; pAVK; COPD
12	57/m	D.G. Dig. I li. mit Vorfußphlegmone	PNP; KHK (ACVB)
13	80/w	Manschettenulkus li. bei CVI	
14	71/w	Z.n. Amputation Dig. IV li., Wundgangrän	PNP; pAVK IV li., Z.n. femorocruralem Bypass li.; KHK (ACVB)
15	65/m	D.G. Dig. II re. Hand bei Unguis incarnatus	Alkoholkrankheit
16	78/w	Erysipel li. Unter- und Oberschenkel mit Ulcus cruris	CVI
17	76/w	Malum perforans Großzehenballen re.	Metab. Syndrom; KHK
18	80/w	Erneutes Malum perforans Großzehenballen re.	Metab. Syndrom; KHK
19	73/w	D.G. Dig. I li. mit Osteomyelitis	Metab. Syndrom; PNP
20	76/w	D.G. Dig. III re. mit Vorfußphlegmone	Metab. Syndrom; PNP
21	64/w	Multiple infizierte Ulcera beider Unterschenkel bei CVI	Postthrombotisches Syndrom; Depression
22	75/w	Gemischt arterio-venöse Ulcera cruris li. bei CVI	Postthrombotisches Syndrom; pAVK
23	61/w	D.G. Dig. I re. mit Osteolyse Metatarsale I	PNP
24	70/w	Ulcus cruris li. bei CVI	Postthrombotisches Syndrom
25	55/w	Neuropathisches Druckulcus Dig. I li.	PNP
26	86/w	Multiple Ulcera beide Unterschenkel bei CVI; D.G. mit Fersenulcus re.	PNP; KHK

**Tabelle 2:** Patientendaten: 1+2+3: Behandlungen bei gleichem Patienten, 4+5, 9+10, 17+18, 19+20: jeweils Behandlungen bei gleichen Patienten); D.G. = diabetische Gangrän, re.= rechts, li. = links, PNP = Polyneuropathie; KHK = Koronare Herzkrankheit, ACVB = aortocoronarer Venenbypass, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, metab. = metabolisch, Z.n. = Zustand nach, CVI = chronisch venöse Insuffizienz

### 3.4 Nachgewiesenes Keimspektrum und Antibiotikatherapie

Wir begannen die RVP-Therapie nach empirischer Erfahrung mit Gentamicin oder mit Ampicillin mit Sulbactam. Die Antibiotikaauswahl wurde je nach Keimspektrum (s. Abbildung 8) des Wundabstriches der Läsion korrigiert.

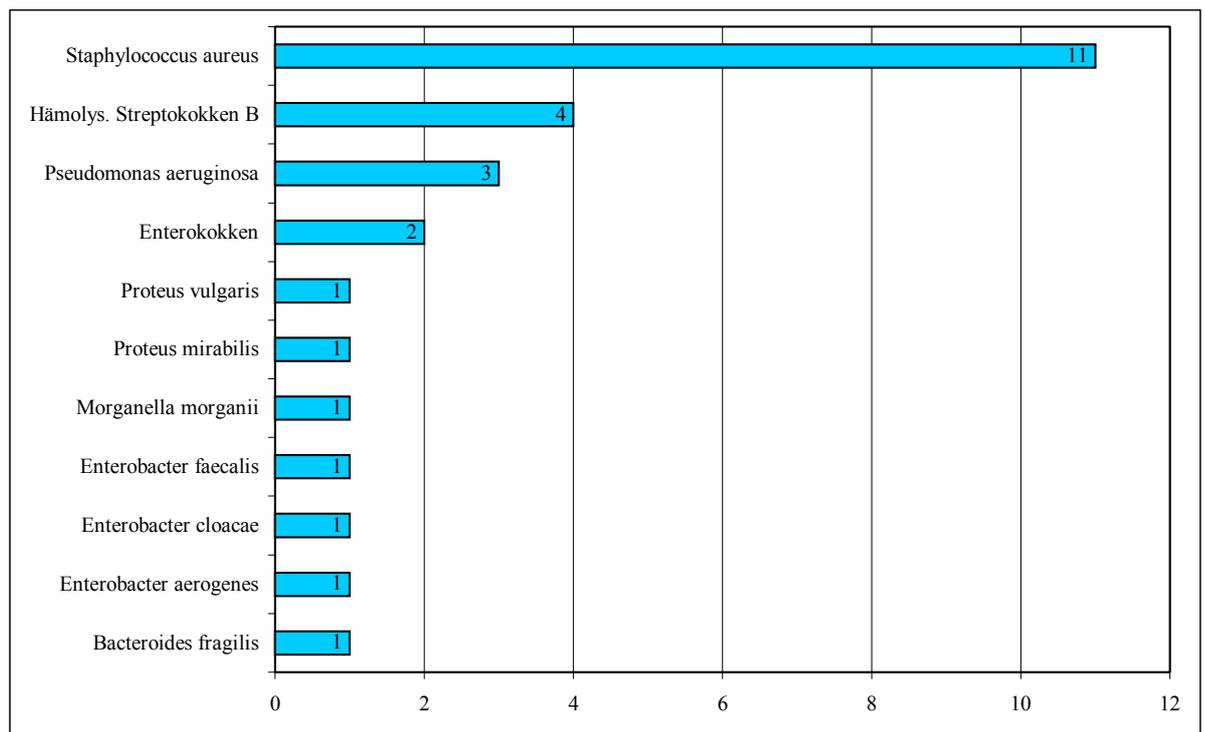


Abbildung 8: Keimspektrum nach Wundabstrich

So war einmal der Wechsel auf Meropenem nötig, einmal musste auf Piperacillin gewechselt werden. In beiden Fällen war *Pseudomonas aeruginosa* der „Problemkeim“. In allen anderen Fällen war das Keimspektrum der Läsion immer durch Gentamicin oder Ampicillin mit Sulbactam abgedeckt.

Es wurden 123-mal ( $\approx 62\%$ ) Ampicillin mit Sulbactam (Unacid®) verwendet, Gentamicin (Refobacin®) kam 67-mal zur Anwendung ( $\approx 34\%$ ), jeweils 4-mal ( $\approx 2,0\%$ )

wurden Meropenem (Meronem®) und Piperacillin (Pipril®) angewendet (s. Abbildung 9).

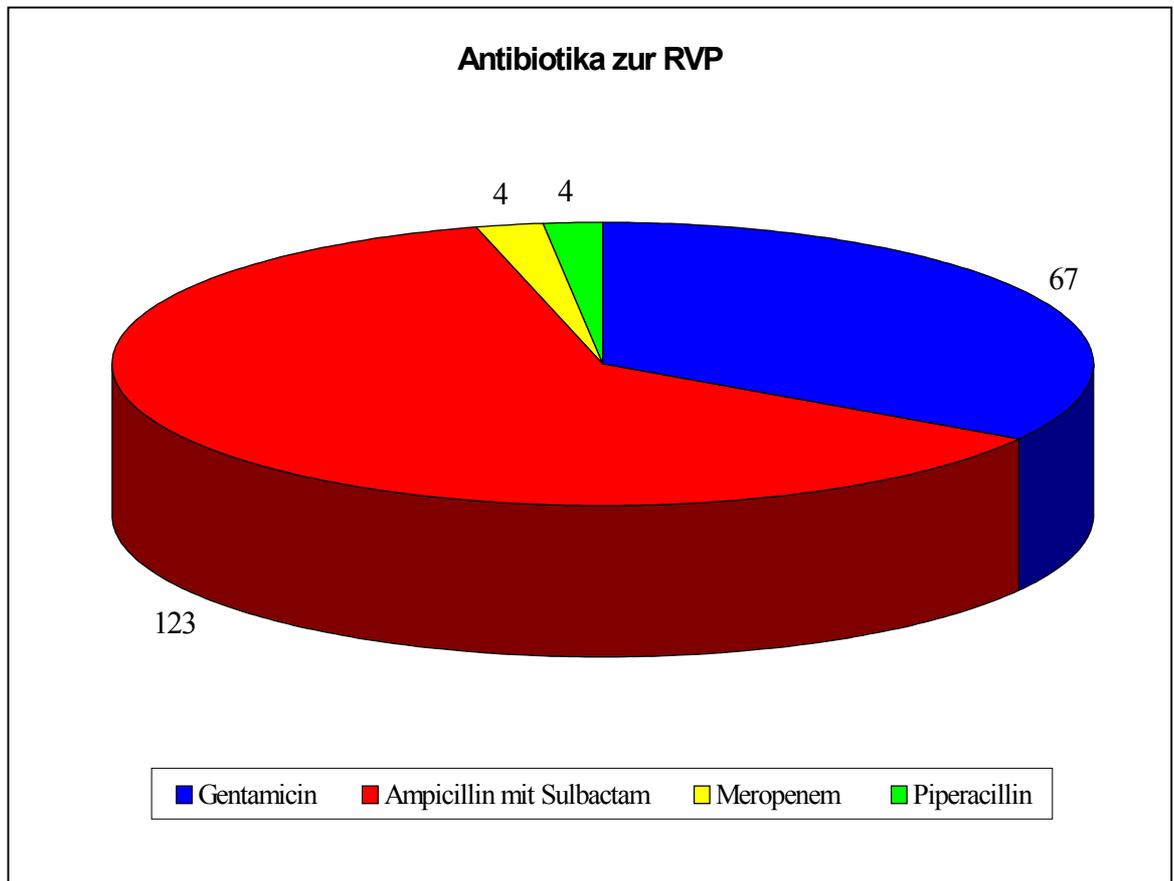


Abbildung 9: Anwendungshäufigkeit der verschiedenen Antibiotika

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Technische Durchführung der RVP: Probleme und Komplikationen

Insgesamt wurden 20 verschiedene Patienten (insgesamt 26 RVP-Behandlungen) mit Hilfe der retrograden venösen Perfusion therapiert. Dabei wurden insgesamt 198 Sitzungen (jeweils 1 Sitzung pro Tag) durchgeführt.

Technische Schwierigkeiten bereitete manchmal die Anlage des Venenverweilkatheters zur intravenösen Injektion des „RVP-Cocktails“. Unter Zuhilfenahme technischer Tricks, wie die Verwendung von Nitro-Spray, die Verwendung von lauwarmen Bädern oder die Verwendung von Venenverweilkathetern der Größe 22 Gauche und 24 Gauche aus der Pädiatrie, war die sichere Anlage des Venenverweilkatheters dann auch in schwierigsten Fällen möglich.

Auffallend war, dass es meist nach der ersten RVP-Sitzung zu einer deutlichen Akzentuierung der Fußvenen kam und somit an den folgenden Behandlungstagen die Venenpunktion deutlich erleichtert war. Somit konnte in allen Fällen die Grundvoraussetzung zur Durchführung der RVP geschaffen werden.

In Bezug auf das technische Equipment trat in einem Behandlungsfall ein Problem auf. In der Anfangszeit der RVP-Behandlungen verwendeten wir als Sperrmanschette eine einfache Blutdruckmanschette. Durch einen Defekt in der verwendeten Blutdruckmanschette kam es zu einem plötzlichen Druckabfall in der Manschette. Durch diesen Druckabfall kam es zu „Leckage-Blut“ mit Auftreten von Petechien im Bereich der betroffenen Extremität. Nach diesem Ereignis wurde dann nur noch eine Spezialsperrmanschette (Firma VBM, Sulz) verwendet. Diese Spezialmanschette besteht aus einem inneren und einem äußeren Druckkreislauf, die sich bei Druckproblemen gegenseitig ersetzen können. Nach dem Wechsel auf diese Spezialsperrmanschette traten keine Probleme mehr in Bezug auf das technische Equipment auf. Somit ergaben sich insgesamt in 0,51 % (ein Fall in 198 Sitzungen) der Behandlungen Probleme bezüglich der technischen Durchführung.

Weiter ergaben sich bei circa 77 % (20 von 26 Behandlungsfällen) der Patienten Probleme bezüglich der oft auftretenden starken Schmerzempfindung. Dieses Problem konnte durch Anwendung einer Analgosedierung mit Midazolam (Dormicum®) und Ketamin (Ketanest®) praktisch vollständig behoben werden. Bei Kontraindikationen gegenüber den verwendeten Sedativa und/oder Analgetika [51] verwendeten wir Propofol 1 % (Disoprivan®). Die Analgosedierung fand unter ständigem Herzkreislaufmonitoring statt. Gleichzeitig bestand durchgehend eine Intubations- und Defibrillationsbereitschaft. Sämtliche Maßnahmen bezüglich der Analgosedierung war mit unseren Patienten abgesprochen, über mögliche Komplikationen waren die Patienten aufgeklärt.

Probleme oder Komplikationen bezüglich der Analgosedierung ergaben sich in keinem Behandlungsfall. Unsere Patienten empfanden es sogar angenehm, dass im Rahmen der Sedierung auch die Maßnahmen zur Wundversorgung durchgeführt wurden.

Bei einem Patienten (Patient Nr. 6) wurde die Weiterführung der retrograden venösen Perfusion nach vier Sitzungen (Gentamicin) auf Grund zu starker Schmerzen abgelehnt. Die Durchführung der von uns angebotenen Analgosedierung wurde vom Patienten ebenfalls abgelehnt. Vielleicht war, bei anamnestisch bekannter Intelligenzmin- derung, die Durchführung der RVP eine zu große physische und psychische Belastung für unseren Patienten.

Ein Patient lehnte nach einer wieder deutlichen Wundverschlechterung eine erneute Behandlung mit Hilfe der RVP ab, obwohl die erste Behandlung problemlos toleriert worden war.

Damit wurde die Therapie insgesamt von zwei Patienten vorzeitig beendet. Dies entspricht einer Abbruchquote durch die Patienten selbst von 8 % (zwei von 26 Fällen).

Bei einem weiteren Patienten (Patient Nr. 10) wurde die RVP auf Grund einer Vasculi- tis allergica nach fünf Behandlungen mit Ampicillin mit Sulbactam von uns beendet. Somit wurde die Therapie nur bei 4 % (einer von 26 Fällen) der Patienten im Rahmen einer möglichen Komplikation beendet.

Zusammenfassend musste also bei drei Patienten die Therapie mit der RVP frühzeitig beendet werden. Zweimal wurde die Therapie vom Patienten selbst beendet, einmal beendeten wir die Therapie vorzeitig bei einer Vasculitis allergica (s. Abbildung 10).

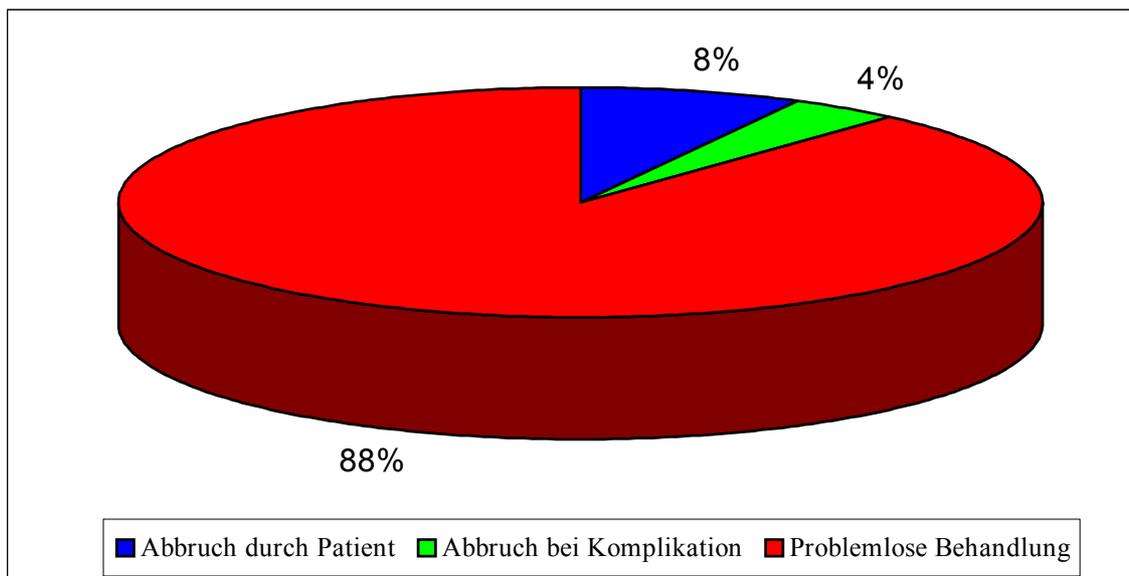


Abbildung 10: Abbruch vor geplantem Therapieende

Ob die bei Patient Nr. 10 von unserem dermatologischen Konsiliararzt diagnostizierte Vasculitis allergica eine therapiespezifische Komplikation darstellt, konnte letztlich nicht geklärt werden. Mit Hilfe von Cortison war die Vasculitis allergica jedoch problemlos zu behandeln und heilte ohne Folgeschäden ab.

Vereinzelt aufgetretene Thrombophlebitiden konnten mit antiphlogistischen Maßnahmen ausnahmslos behoben werden.

Arterielle Verschlüsse wurden von uns ebenso wenig beobachtet wie von Nilius und von v. Bary [44]. Auch bei Partsch traten keine negativen Wirkungen in Bezug auf die Perfusionsdruckwerte (Dopplerultraschall) der behandelten Extremität auf [45].

Insgesamt ist festzustellen, dass die RVP eine Behandlungsmethode ist, die leicht erlernbar ist und ohne größere Probleme in den klinischen Alltag integriert werden kann. Die RVP ist eine sichere Methode mit einer geringen Komplikationsrate. Auch von Seiten des technischen Equipments war die RVP problemlos zu organisieren und durchzuführen. Die Methode wurde von unseren Patienten gut angenommen, was eine Abbruchquote von lediglich 8 % belegt.

Kontraindikationen sehen wir im Moment nur bei vorliegender allergischer Diathese gegenüber eines der zur RVP verwendeten Medikamente. Auch aus der existierenden Literatur können keine weiteren Kontraindikationen abgeleitet werden. Sicherlich sollten der Allgemeinzustand und die Lebensumstände des Patienten in die Therapieentscheidungen mit einfließen.

#### 4.2 Antibiotikaauswahl

Initial begannen wir alle Behandlungen empirisch mit Gentamicin oder Ampicillin mit Sulbactam. 10-mal wurde die Therapie initial mit Gentamicin (38,5 % der Fälle) und 16-mal mit Ampicillin mit Sulbactam (61,5 % der Fälle) begonnen. Nur in zwei Fällen (7,69 %) musste die initial begonnene Antibiotikatherapie in Bezug auf das Antibiogramm des Keimspektrums gewechselt werden (Pipril®, Meronem®). In beiden Fällen war *Pseudomonas aeruginosa* der „Problemkeim“. Auch die Durchführung mit Piperacillin und Meropenem verlief problemlos.

Da in circa 40 % (siehe Abbildung 8) der Fälle ein empfindlicher *Staphylococcus aureus* in den Wundläsionen nachgewiesen werden konnte, scheint uns ein Therapiebeginn, ohne vorliegenden Keimnachweis, mit Gentamicin oder Ampicillin mit Sulbactam gerechtfertigt. Gegebenenfalls muss eine Korrektur des Antibiotikums nach Erhalt des Antibiogramms erfolgen. Bezüglich des Einsatzes von Gentamicin oder Ampicillin mit Sulbactam gab es keine Unterschiede. Eine eventuell bekannte allergische Diathese oder eine bekannte Niereninsuffizienz sollten wegweisend sein. Zu beachten ist sicherlich, dass insbesondere Diabetespatienten im Rahmen ihrer diabetischen Nephropathie eine eingeschränkte Kreatininclearance aufweisen [31] und somit der Einsatz von Gentamicin problematisch sein kann.

Das in der Literatur von Nilius und von v. Bary verwendete Cefmenoxim [5] kam bei unseren Behandlungen nicht zum Einsatz. Hier ergeben sich sicherlich weitere Therapieoptionen.

Insgesamt ergibt sich ein breites antibiotisches Therapiespektrum, welches eine adäquate antibiotische Therapie des Keimspektrums der zu behandelnden Läsion gewährleistet.

## 4.3 Therapieergebnisse

### 4.3.1 Diabetische Gangrän

Diabetische Läsionen stellten die häufigsten Indikationen zur Therapie mit der retrograden venösen Perfusion an unserem Krankenhaus dar. 19 Patientenbehandlungen konnten seit Einführung der Methode dokumentiert werden.

#### 4.3.1.1 Behandlungsverlauf und -ergebnisse

Die erste Behandlung wurde bei Patient Nr. 19 durchgeführt. Mit Hilfe der RVP (16-mal Gentamicin) konnte eine diabetische Gangrän der linken Großzehe zur Abheilung gebracht werden. Lediglich die distale Phalanx musste bei einer Osteomyelitis entfernt werden. Das gute Therapieergebnis am linken Großzeh konnte im Jahr 2002 überprüft werden, als der Patient (Patient Nr. 20) mit einer diabetischen Gangrän des dritten Strahls des rechten Fußes mit begleitender Vorfußphlegmone erneut stationär aufgenommen werden musste. Unter erneuter RVP (Ampicillin mit Sulbactam) zeigte sich anfangs nur ein sehr geringer Therapieeffekt. Nach Erhalt des Antibiotogramms und Wechsel auf Meronem® (resistenter *Pseudomonas aeruginosa*) war eine deutliche Befundbesserung zu sehen. Eine Vorfußamputation konnte verhindert werden, lediglich der betroffene Strahl musste amputiert werden.

Bei einem Patient (Patienten Nr. 1, 2, 3) war es innerhalb von vier Jahren zu einer diabetischen Gangrän des Dig. II links, zu einer diabetischen Gangrän des Dig. V links und zu einem Rezidiv, in Verbindung mit einer Osteomyelitis im Bereich des Dig. V links, gekommen. In allen drei Fällen konnte eine komplette Abheilung der Läsion erzielt werden, Zeichen der Osteomyelitis waren nachfolgend bei einem Kontrollknochenszintigramm nicht mehr nachweisbar.

Nach mehreren Wunddebridements bei diabetischer Gangrän des Dig. I links (ohne Osteolysezeichen) wurde Patient Nr. 4 von unserer chirurgischen Abteilung übernom-

men. Unter Durchführung der RVP (insgesamt zwölf Sitzungen mit Gentamicin) und einem nochmaligen Wunddebridement konnte der befallene Großzeh erhalten werden. Leider kam es einen Monat später zu einem Rezidiv mit Osteolyse, als sich der Patient (Patient Nr. 5) bei bestehender Polyneuropathie mehrere Metallsplitter eintrat. Nach zwei Therapietagen wurde die RVP, nachdem sich Knochen- und Metallsplitter aus der Wunde entleerten, unterbrochen. Nach Amputation der linken Großzehe und einer Nachresektion des Metatarsaleköpfchens I konnte unter Mitwirkung der RVP der komplette Vorfuß erhalten werden.

Bei den Patienten Nr. 17, 18 und 25 konnten die diabetischen Läsionen ohne chirurgische Intervention mit Hilfe der RVP und weiteren konservativen Maßnahmen komplett zur Abheilung gebracht werden.

Auch die Läsion von Patient Nr. 15 wurde komplett zur Abheilung gebracht. Die Besonderheit lag darin, dass es sich um eine Läsion an einer oberen Extremität handelte. Zur Durchführung der RVP waren sämtliche Dosierungen der Medikamente des „RVP-Cocktails“ halbiert worden.

Im Rahmen der Großzehengangrän und der Vorfußphlegmone rechts musste bei Patient Nr. 9 trotz RVP eine Amputation der rechten Großzehe durchgeführt werden. Nach nochmaliger RVP zeigte sich eine gut granulierte, fast verheilte Restwunde. Die restliche Verbandstherapie konnte problemlos im ambulanten Bereich durchgeführt werden. Bei einem Rezidiv (Patient Nr. 10) einen Monat später wurde die RVP nach fünf Sitzungen mit Ampicillin mit Sulbactam bei einer Vasculitis allergica beendet. Nachdem die Vorfußgangrän rechts mit Fistelung zur medialen Fußsohle deutlich abgeheilt war, konnte der Patient ohne eine weitere chirurgische Intervention entlassen werden. Die bei Entlassung bestehende reizlose Restläsion war drei Monate später bei einem neuerlichen Krankenhausaufenthalt komplett abgeheilt.

Mit Hilfe von chirurgischen Interventionen {zweimal Amputationen des betroffenen Endglieds, einmal Vorfußsteilamputation (Patient Nr. 7)} waren bei den Patienten Nr. 12 und 23 die Läsionen bei Entlassung abgeheilt, bei Patient Nr. 7 zeigten sich reizlose Wundverhältnisse vor Entlassung.

Die venösen Ulcerationen von Patient Nr. 26 waren nach Therapie mit Hilfe einer Mesh-Graft-Deckung befriedigend abgeheilt, die diabetische Gangrän im Bereich der

linken Ferse war nicht abgeheilt. In diesem Bereich war ein Mesh-Graft-Transplantat nicht angenommen worden. Auffallend war, dass der Keim der Ulcerationen (*Enterobacter cloacae*) sensibel auf das verwendete Antibiotikum war (Ampicillin mit Sulbactam), während der Keim der Ferse (*Morganella morganii*) diesem Antibiotikum gegenüber resistent war. Bei schlechtem Allgemeinzustand wurde auf eine weitere RVP-Behandlung mit Wechsel des Antibiotikums verzichtet. Das Fersenulcus wurde im häuslichen Bereich mit Verbänden weiterbehandelt.

Patient Nr. 6 lehnte nach viermaliger Therapie mit Gentamicin die weitere Behandlung auf Grund einer zu großen Schmerzempfindung ab. Auch die von uns angebotene Analgosedierung wurde abgelehnt.

Bei diabetischer Gangrän des Dig. IV des linken Fußes war es bei Patient Nr. 14 zur Amputation des betroffenen Strahls gekommen. Im Bereich der Amputation hatte sich bei begleitender und austerapiertem pAVK Grad IV (verschlossener femorocruraler Bypass) eine Wundgangrän entwickelt. Obwohl die Therapie initial Erfolg gezeigt hatte, kam es nach Absetzen der RVP innerhalb von zwei Tagen wieder zu einer Nekrose im Wundgebiet. Der Patient wurde zur nötigen Amputation auf die chirurgische Abteilung verlegt, im Anschluss daran sollte zur weiteren Therapie erneut eine RVP durchgeführt werden, um eine Unterschenkelamputation zu vermeiden.

Auffallend war, dass sich meist bereits nach der ersten oder zweiten RVP-Sitzung eine deutliche Verbesserung der Wundsituation eingestellt hatte. Bei einem Patienten (Patient Nr. 20) war dieser Effekt nicht zu sehen. Ursache hierfür könnte die Antibiotikaresistenz des nachgewiesenen Keims (*Pseudomonas aeruginosa*) gewesen sein. Nach Antibiotikawechsel zeigte sich auch hier eine deutliche Verbesserung der Wundsituation. Die Behandlungsergebnisse sind in Abbildung 11 zusammengefasst.

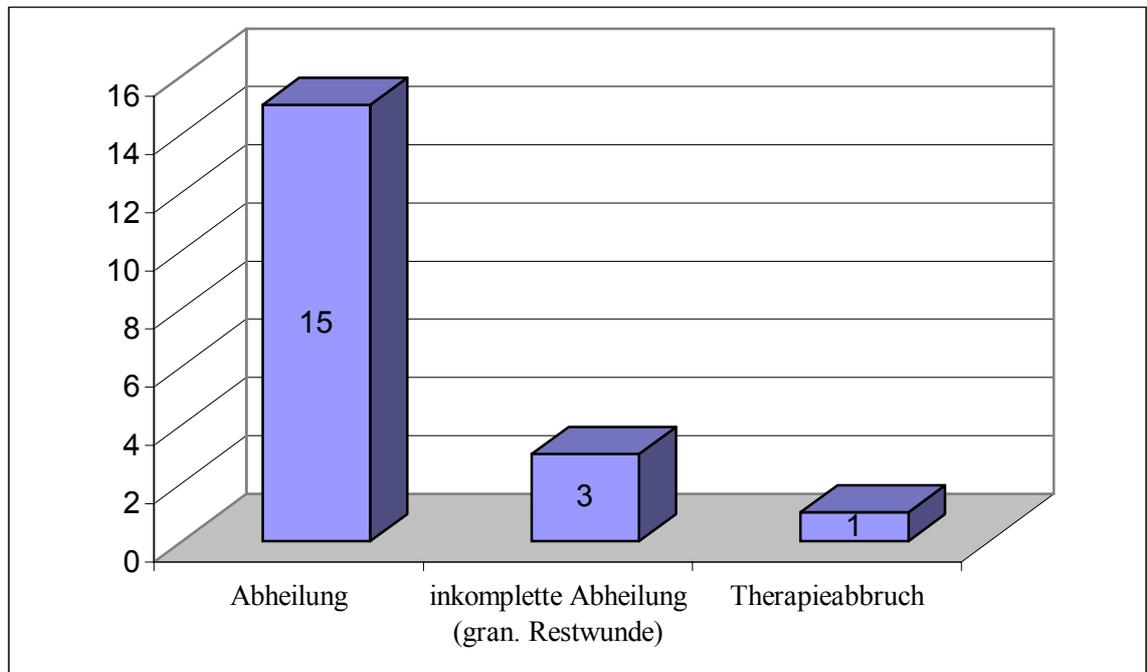


Abbildung 11: Behandlungsergebnisse bei diabetischer Gangrän

#### 4.3.1.2 Amputationshäufigkeit

Bei der Behandlung der diabetischen Gangrän ( $n = 19$ ) konnte bei zwölf Patienten (63,2 %) völlig auf eine Amputation verzichtet werden. Bei zwei Patienten (10,5 %) war die Amputation lediglich des betroffenen Strahls notwendig, bei fünf Patienten (26,3 %) musste zusätzlich zum betroffenen Strahl auch ein Teil des Vorfußes (transmetatarsal) amputiert werden. Komplette Amputationen des Vorfußes oder gar des Unterschenkels waren in unserem Patientenkollektiv nicht nötig. Alle Patienten konnten mit Hilfe von orthopädischen Maßnahmen wieder ungestört ihrem Lebensalltag nachgehen. Eine voll funktionsfähige Extremität konnte in allen Fällen erhalten werden.

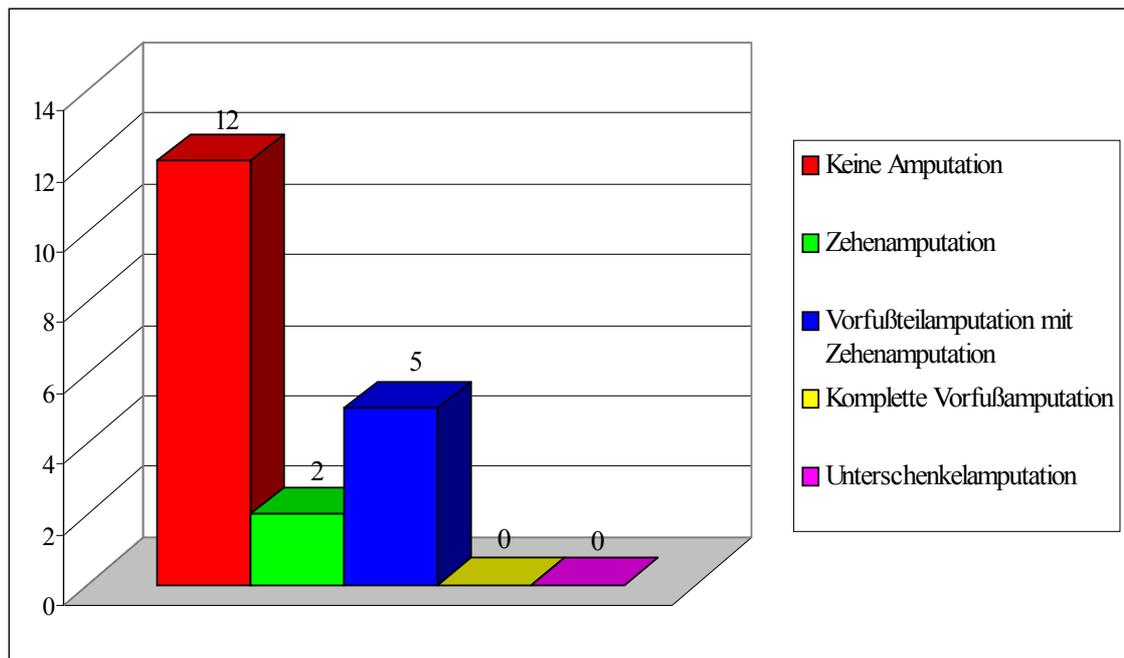


Abbildung 12: Amputationshäufigkeit bei diabetischer Gangrän nach RVP

Alle bei diabetischer Gangrän behandelten Patienten waren zusätzlich mit orthopädischen Entlastungshilfen behandelt worden. Alle anderen konservativen Behandlungsmaßnahmen waren strikt eingehalten worden, unter anderem waren alle Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie eingestellt worden. Selbstverständlich waren tägliche Wundversorgungen auch nach Beendigung der RVP-Therapie durchgeführt worden.

#### 4.3.2 Erysipel

Im Rahmen der Durchführung der RVP wurden auch zwei Patienten (Patienten Nr. 8 und 13) mit einem Erysipel behandelt. Die Indikation zur Durchführung der RVP wurde gestellt, da bei beiden Patienten ein Erysipel des Unter- und Oberschenkels bestand, welches auf eine konservative Antibiotikatherapie nur sehr protrahiert ansprach.

Bei Patient Nr. 8 war das Erysipel nach drei Behandlungen praktisch abgeheilt, der Patient konnte unter Fortführung einer oralen Antibiose aus dem Krankenhaus entlassen werden.

Bei Patient Nr. 16 bestand zusätzlich ein infiziertes Ulcus cruris bei chronisch venöser Insuffizienz, welches mutmaßlich die Eintrittspforte für die Erreger des Erysipels war. Nach Durchführung der RVP kam es zu einer Abheilung des Erysipels innerhalb von 14 Tagen (neun RVP-Sitzungen). Zusätzlich war auch das Ulcus cruris unter zusätzlichen konservativen Wundversorgungsmaßnahmen vollständig abgeheilt.

#### 4.3.3 Chronisch-venöse Ulcera

Insgesamt vier Patienten mit isolierten Ulcera cruris bei chronisch venöser Insuffizienz wurden mit Hilfe der RVP therapiert (Patienten Nr. 13, 21, 22, 24). Alle Patienten waren von Seiten der Ulcera schon mehrfach in Behandlung gewesen.

Patient Nr. 22 war schon mehrfach mit Mesh-Graft-Transplantationen versorgt worden, selbst eine hyperbare Oxygenierungstherapie mit Hilfe einer Druckkammer war durchgeführt worden. Die Besonderheit bei Patient Nr. 21 war, dass hintereinander sowohl das rechte als auch das linke Bein behandelt wurden (fünf Sitzungen rechts, vier Sitzungen links). Bei Patient Nr. 13 bestand ein die gesamte Extremität umlaufendes Manschettenulcus. Hier war nach Antibiogramm ein Antibiotikawechsel auf Piperacillin notwendig.

Bei Patient Nr. 21 war es an beiden Unterschenkeln nach RVP und konservativer Wundversorgung zu einer praktisch kompletten Abheilung gekommen. Es bestand bei Entlassung noch eine trockene Restläsion von 0,5 Zentimetern im Durchmesser am linken Malleolus lateralis.

Nach Durchführung der RVP konnten die Patienten Nr. 13 und 24 in deutlich gebessertem Wundzustand, mit Granulationsgewebe im Ulcusgrund, der Chirurgie zur erneuten Mesh-Graft-Deckung zu verlegt werden.

Die Ulcera von Patient Nr. 22 zeigten eine deutliche Abheilungstendenz, vor Verlegung zur Mesh-Graft-Deckung (sieben Tage nach letzter RVP-Sitzung) kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der Wundsituation. Eine Mesh-Graft-Deckung war nicht mehr möglich, eine erneute RVP-Behandlung wurde von der Patientin abgelehnt.

Unter konservativen Maßnahmen kam es zu einer verzögerten Verbesserung der Wundverhältnisse.

#### 4.3.4 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Lediglich bei einem Patienten mit isolierter pAVK (ohne begleitenden Diabetes mellitus; Patient Nr. 11) wurde die RVP angewandt. Erschwerend kam hier eine äthyltoxische Polyneuropathie hinzu. In Bezug auf seine Makroangiopathie war der Patient vorbehandelt (PTA der Arteria femoralis), auch chirurgisch war bereits interveniert worden (lokale Inzision mit Naht).

Mit Hilfe der RVP zeigte sich initial eine deutliche Verbesserung des Lokalbefundes. Eine Woche nach Beendigung der RVP kam es jedoch zu einem Rezidiv, so dass der Patient, bei Zeichen einer Osteomyelitis und einer Osteolyse im Knochenszintigramm und im Nativröntgen, der chirurgischen Abteilung zur transmetatarsalen Resektion des dritten Strahls und einer Fußversmälnerung zugeführt wurde.

Bei den beiden Patienten (Patienten Nr. 11 und 14), bei denen eine austherapierte periphere arterielle Verschlusskrankheit bestand, zeigten sich die schlechtesten Therapieergebnisse. Bei beiden Patienten kam es nach Absetzen der RVP-Therapie schnell zu einem Rezidiv, welches eine Teilamputation des Vorfußes unumgänglich machte. Aus diesen Fakten ist abzuleiten, dass bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit unbedingt vor Therapiebeginn gefäßchirurgisch interveniert werden sollte, falls Indikationen zur Gefäßrekonstruktion bestehen [3]. Sollten die Therapiemöglichkeiten jedoch ausgeschöpft sein, verschlechtert dies die Prognose der peripheren Läsion, insbesondere beim diabetischen Fußsyndrom, ungemein.

Abbildung 13 zeigt die Behandlungsergebnisse bei unterschiedlichen Indikationen im Vergleich.

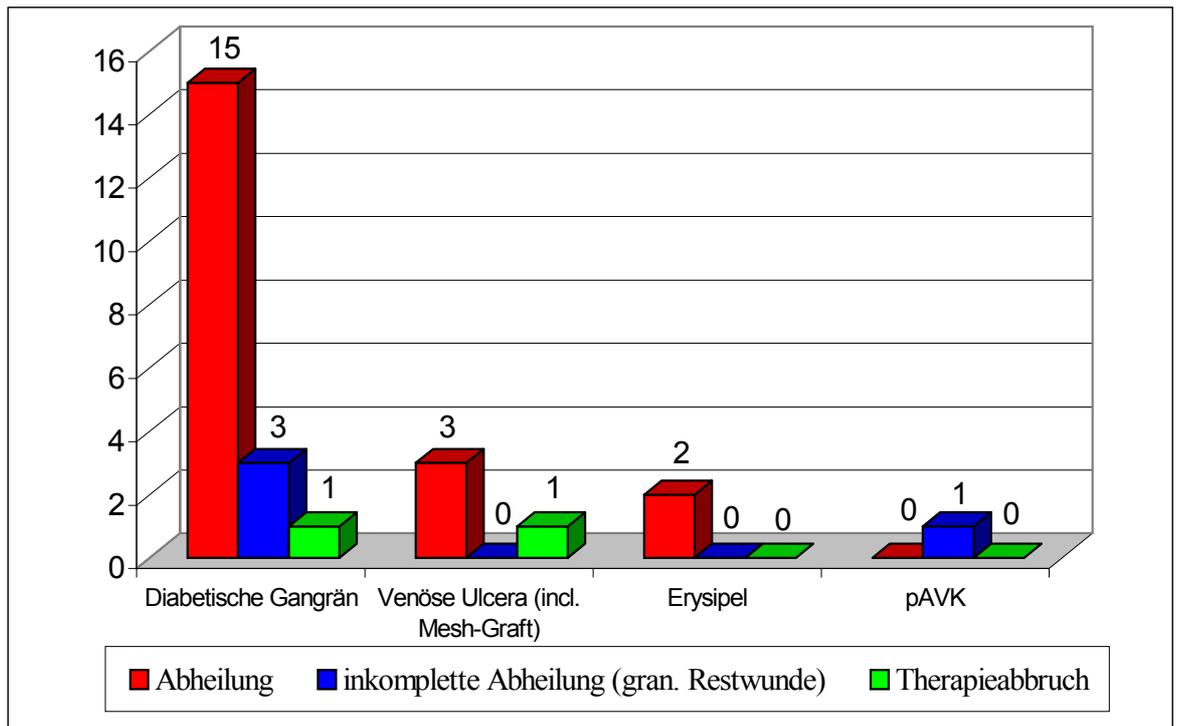


Abbildung 13: Behandlungsergebnisse nach RVP gesamt

## 5. Diskussion

### 5.1 Allgemein

Die diabetische Gangrän stellt eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mellitus dar. Die Therapieresistenz auf die meisten konservativen Behandlungsversuche führt zu einer großen Belastung des Patienten. Infolge der Resistenz gegenüber konservativen Maßnahmen ist häufig eine Amputation notwendig. Zusätzlich zu der enormen Belastung der Patienten stellt die diabetische Gangrän mit ihren hohen Behandlungskosten ein relevantes finanzielles Problem im Gesundheitswesen dar [9, 16, 22, 27, 39].

Es besteht allgemein Einigkeit darüber, dass die Therapieresistenz gegenüber konservativen Behandlungsmaßnahmen beim diabetischen Gangrän durch eine verminderte Diffusion von Wirkstoffen verursacht wird. Die retrograde venöse Perfusion stellt eine Methode zur Erhöhung der kapillaren Permeabilität von Wirkstoffen im Bereich der gangränösen Veränderungen dar. Als Wirkmechanismen für diese erhöhte Permeabilität kommen sowohl Veränderungen in der Ischämieperiode als auch ganz besonders metabolische Veränderungen in der Reperfusionphase in Betracht. Letztere Veränderungen werden vorwiegend durch oxidativen Stress verursacht [21, 33, 34]. Die erhöhte Diffusionsrate von Wirkstoffen wurde im Jahr 1991 von Partsch in sorgfältig ausgeführten Experimenten differenziert nachgewiesen [28, 29, 45, 46, 47]. So konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zur alleinigen intraarteriellen oder intravenösen Gabe, die Applikation von Wirksubstanzen durch retrograde venöse Perfusion zu einer signifikanten Steigerung der Diffusionsrate führt. Diese Tatsache betrifft ganz besonders hochmolekulare Substanzen.

Vor diesem Hintergrund führten wir Behandlungen mit der retrograden venösen Perfusionstechnik durch. Unser Patientenkollektiv umfasste sowohl Patienten mit refraktärem diabetischen Gangrän und Ulcera im Rahmen einer chronisch-venösen Insuffizienz als auch Patienten mit einem Erysipel. Die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie zeigen, dass diese Technik bei der Mehrzahl der Patienten zu einer befriedigenden Abheilung der Läsionen geführt hat. Ein kleinerer Prozentsatz der Patienten zeigte

keine vollständige Abheilung und einzelne Patienten waren aus unterschiedlichen Gründen therapierefraktär (Ablehnung oder Abbruch durch Patient, Abbruch bei möglicher Komplikation).

## 5.2 Behandlung bei diabetischer Gangrän

Zur Behandlung diabetischer Läsionen wurde die RVP im Jahr 1998 an unserem Krankenhaus eingeführt. Die anfängliche Skepsis gegenüber der Methode ist der Zuversicht auf eine Therapieverbesserung bei Patienten mit Diabetes mellitus gewichen. Gestützt wird diese Zuversicht durch die von uns erhobenen Daten. 19 Patienten mit zum Teil ausgedehnten diabetischen Läsionen sind von uns behandelt worden. Bei keinem Patienten musste eine Vorfuß- oder Unterschenkelamputation, die zu einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit der betroffenen Extremität führt (Major-Amputation), durchgeführt werden und dies, obwohl nur therapieresistente Läsionen der Therapie zugeführt wurden. Im Patientenkollektiv mit diabetischer Gangrän (n = 19) mussten insgesamt sieben Teilamputationen (36,8 %) durchgeführt werden, jedes Mal jedoch unter Erhalt einer funktionellen Extremität. Unsere retrospektive Studie enthält kein Vergleichskollektiv von Patienten ohne Behandlung mit der RVP. In einer Studie von Seidel war ebenfalls eine deutliche Reduktion der Amputationsrate nach RVP und eine deutliche und beschleunigte Abheilungstendenz der diabetischen Läsion im Vergleich zu einer konservativ versorgten Kontrollgruppe gesehen worden [55, 56]. Bei Spraul [58, 59] zeigten sich insgesamt 51 % Major-Amputationen (Amputation oberhalb des Knöchels, Vorfußamputation) bei einem Patientenkollektiv mit diabetischer Gangrän.

Unsere Daten zeigen, dass durch die RVP, die enge Kooperation mit unserer chirurgischen Abteilung, orthopädisches Schuhwerk und unter Anwendung der bereits erwähnten evidenzbasierten Therapieoptionen des Diabetes mellitus, bei allen Patienten die betroffene Extremität funktionstüchtig erhalten werden konnte.

Auf Grund dieser Erfahrungen und der publizierten Studien [6, 17, 44, 47, 55, 56] sehen wir eine Indikation zum Einsatz der RVP bei der Behandlung der therapierefraktären diabetischen Gangrän. Bei leichter Durchführbarkeit, geringem technischen Aufwand und geringer Komplikationsrate kann die RVP auch an kleinen Krankenhäusern

ins Therapieprogramm der diabetischen Gangrän aufgenommen werden. Mit Hilfe der RVP ist es sicher möglich, die Amputationsrate bei diabetischer Podopathie weiter zu senken. So könnten die Forderungen, die in der St. Vincent-Deklaration aufgestellt wurden [65], auch im ländlichen Gebiet und nicht nur in Spezialambulanzen [42] erreicht werden.

Dabei ist die Therapieoption RVP sicherlich nicht der Durchbruch in der Behandlung der diabetischen Podopathie, doch kann die RVP den entscheidenden Baustein zur Frage „Amputation oder Fußerhalt“ darstellen. Selbstverständlich ist eine Umsetzung der evidenzbasierten Behandlungsmethoden der diabetischen Podopathie von essentieller Bedeutung. Nur durch eine Synergie aller Therapieoptionen kann das Therapieergebnis zum Wohl des Patienten optimiert werden.

### 5.3 Behandlung bei Erysipel

Unsere Therapieerfahrung in Bezug auf ein Erysipel beschränkt sich auf zwei Patienten.

Obwohl beide Patienten bezüglich konservativer Therapiemaßnahmen als therapieresistent galten, konnten beide Patienten mit Hilfe der RVP in kurzer Zeit zur Abheilung gebracht werden. Eine allgemeine Therapieempfehlung für das Erysipel zu postulieren, verbietet sich in Anbetracht der sehr kleinen Fallzahl. Wenn man sich jedoch den Pathomechanismus des Erysipels vor Augen führt, scheint die Therapie auch des unkomplizierten Erysipels mit Hilfe der RVP sehr interessant. Insbesondere im Schatten der DRG-Einführung mit verkürzten Krankenhausverweilzeiten könnte durch die RVP die Abheilungsdauer deutlich verkürzt werden. Klinische Studien bezüglich der Wirksamkeit der Methode könnten hier für Klarheit sorgen.

### 5.4 Behandlung bei chronisch-venösem Ulcus

Im Rahmen der Behandlung von chronisch-venösen Ulcerationen konnten bei den schon mehrfach vortherafierten Patienten gute Ergebnisse erzielt werden. Auch hier

führt die RVP zu einer deutlich verbesserten Prognose, obwohl im Wundgrund der Läsionen oft sehr bradytrophes Gewebe vorhanden ist. In Kombination mit einer chirurgischen Therapie (Mesh-Graft-Deckung) sollte die Prognose dieser schwer therapierbaren Läsionen weiter zu verbessern sein. Vielleicht sollte vor geplanter Mesh-Graft-Deckung stets eine RVP durchgeführt werden, um dem Chirurgen ein möglichst keimfreies Operationsfeld zu bieten. Eventuell kann dadurch die Abstoßungsrate der Mesh-Graft-Transplantationen gesenkt werden.

### 5.5 Behandlung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Bei unserem einzigen Patienten mit isolierter pAVK kam es nach einer initialen Wundverbesserung innerhalb einer Woche zu einem Rezidiv. Auch bei dem Patienten, bei dem eine austherapierte pAVK in Verbindung mit einer diabetischen Gangrän auftrat, kam es innerhalb von Tagen zu einem Rezidiv. Vor einer Therapie peripherer Läsionen müssen makroangiopathische Veränderungen unbedingt, soweit gefäßchirurgisch interveniert werden kann, behoben werden. Bei austherapierter pAVK ergibt sich eine schlechte Prognose. Eventuell ist es auch bei diesen Patienten möglich und sinnvoll, ein möglichst keimfreies Amputationsgebiet zu erzielen. Vielleicht kann so das Ausmaß der Amputation begrenzt werden, obwohl sicherlich die Restdurchblutung und der Grad der Ausbildung des Kollateralkreislaufes ausschlaggebend für das Therapieresultat sind. Die RVP sollte vor einer Amputation bei pAVK in Erwägung gezogen werden, da auch im Rahmen dieser Problematik die Amputationsrate scheinbar gesenkt werden kann, wie in einer Studie von Pohlmann berichtet wird [49].

### 5.6 Offene klinische Fragen; Ausblick

Unsere eigenen Studien im Rahmen der Behandlung mit der RVP haben die Notwendigkeit gezeigt, weitere mit der RVP verbundene Fragen einer klinischen Prüfung zu unterziehen.

Zuerst sollte geklärt werden, welcher laborchemische Parameter geeignet wäre, die Wirksamkeit der RVP zu belegen. Trotz der hohen Sensitivität erscheint das C-reaktive Protein wegen der niedrigen Spezifität nach unserer Erfahrung hierfür nicht geeignet. Lokale Parameter für die Perfusion wie z. B. Dopplersonographie oder kutane Sauerstoffsättigung sollten als Erfolgsparameter in klinischen Studien validisiert werden. Auch die Bakteriologie aus dem Ulcusgrund wäre möglicherweise als Verlaufskontrolle geeignet.

Weitere Studien sollten zur Optimierung des „RVP-Cocktails“ durchgeführt werden. Insbesondere die Konzentration des Lokalanästhetikums und die antibiotischen Agenzien sollten hier Gegenstand der klinischen Studien sein. Auch sollte die Verwendung und Auswahl der „vasoaktiven“ Medikamente im Hinblick auf die Applikationsroute geprüft werden.

Auch könnte bei größerer Patientenzahl die Häufigkeit von Komplikationen besser verifiziert werden. Vielleicht ergeben sich auch neue Erkenntnisse bezüglich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht bekannter Kontraindikationen.

Möglicherweise könnten neuere Medikamente in die Therapie mit der RVP mit einfließen. Insbesondere die im Jahre 2002 im Lancet publizierte TRAFFIC-Studie [35] scheint in diesem Zusammenhang sehr interessant. Hier wurde ein rekombinanter Wachstumsfaktor {„Basic Fibroblast Growth Factor 2“ (rFGF-2)} intraarteriell zur Behandlung der pAVK verabreicht. Dieser Wachstumsfaktor leitet in vitro und in vivo eine Angiogenese ein.

Auch andere Medikamente, insbesondere solche, die in die Entzündungskaskade eingreifen (Tumornekrosefaktor, Interleukine und Chemokine), sollten Gegenstand klinischer Studien werden.

## 6. Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Die diabetische Gangrän stellt eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes mellitus dar. Die Therapieresistenz gegenüber konservativer Behandlungsmaßnahmen führt zu hohen Amputationsraten, so dass die 1989 in der St. Vincent-Deklaration [65] geforderte 50 %-ige Verringerung der Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus noch immer nicht flächendeckend umgesetzt werden konnte. Zur Verbesserung der Amputationsraten bei diabetischer Gangrän werden betroffene Patienten seit 1998 mit Hilfe der retrograden venösen Perfusion (RVP) behandelt. Ziel war es zu zeigen, dass mit Hilfe der RVP selbst therapieresistente Läsionen der Extremitäten, insbesondere bei diabetischer Podopathie, erfolgreich behandelt werden können und somit die Amputationsrate gesenkt werden kann.

**Material und Methoden:** In einer retrospektiven Studie wurden insgesamt 26 Patienten (Durchschnittsalter 67 Jahre), die seit 1998 mit Hilfe der RVP behandelt worden sind, untersucht. Die Behandlungsindikationen waren das Erysipel, chronisch-venöse Ulcera, Läsionen bei pAVK und insbesondere die diabetische Podopathie. Insgesamt wurden 198 Behandlungen durchgeführt. Je nach Abheiltendenz und Klinik wurde die RVP bis zu 16-mal pro Patient durchgeführt. Das verwendete Antibiotikum war dem Keimspektrum der Läsion angepasst worden. Zusätzlich waren sämtliche evidenzbasierten Maßnahmen zur Therapie der oben erwähnten Läsionen zur Anwendung gekommen.

**Ergebnisse:** Mit Hilfe der RVP konnten insbesondere bei der diabetischen Gangrän und beim therapierefraktären Erysipel gute klinische Ergebnisse erzielt werden. Bei allen Patienten mit diabetischer Gangrän konnte ein Fortschreiten der therapierefraktären gangränösen Veränderungen und damit verbundene Major-Amputationen (Unterschenkel) vermieden werden. In 36,8 % der Fälle mussten Teilamputationen (Endglied, Vorfuß) durchgeführt werden, wobei jedoch immer eine funktionell einsetzbare Extremität erhalten werden konnte. Bei der Therapie chronisch-venöser Ulcera waren die

Behandlungsergebnisse ebenfalls zufriedenstellend. Bei einer gefäßchirurgisch austherapierten pAVK konnte ein Rezidiv mit konsekutiver Vorfußteillamputation nicht verhindert werden.

**Schlussfolgerungen:** Mit Hilfe der RVP kann insbesondere die therapierefraktäre diabetische Gangrän mit gutem Erfolg therapiert werden. Die Rate für Amputationen kann merklich gesenkt werden, so dass in Anbetracht der einfachen Durchführung, der guten Verträglichkeit (Abbruchquote 8 %) und der sehr geringen Komplikationsrate, ein Einsatz der RVP bei therapierefraktärer diabetischer Gangrän gerechtfertigt scheint. Auch das Erysipel und das chronisch-venöse Ulcus sprechen gut auf diese Therapieform an. Zur Klärung wichtiger klinischer Fragen sollten weitere Studien folgen, insbesondere zur Optimierung des „RVP-Cocktails“. Auch sollten Studien zur Validisierung von geeigneten Kontrollparametern (z. B. Bakteriologie aus dem Ulcusgrund) initiiert werden.

## 7. Listenverzeichnis

### 7.1 Tabellen

Tabelle		Seite
1	Amputationsrisiko bei diabetischer Podopathie gemäß Fußstatus	4
2	Patientendaten	20

### 7.2 Abbildungen

Abbildungen		Seite
1	Pathogenese der Podopathie	2
2	Durchführung der RVP, Anlegen der Spezialspermanschette	13
3	Durchführung der RVP, Anlegen des venösen Zugangs	13
4	Durchführung der RVP, Auswickeln der Extremität	14
5	Durchführung der RVP, Gabe Heparin, Injektion des „RVP-Cocktails“	15
6	Durchführung der RVP, Stauungsdauer 20 Minuten	15
7	Behandlungsindikationen für die RVP	19
8	Keimspektrum nach Wundabstrich	22
9	Anwendungshäufigkeit der verschiedenen Antibiotika	23
10	Abbruch vor geplantem Therapieende	26
11	Behandlungsergebnisse bei diabetischer Gangrän	31
12	Amputationshäufigkeit bei diabetischer Gangrän nach RVP	32
13	Behandlungsergebnisse nach RVP gesamt	35

### 7.3 Abkürzungen

ACVB	=	Aortocoronarer Venenbypass
CRP	=	C- reaktives Protein
CVI	=	Chronisch-venöse Insuffizienz
Dig.	=	Digitus
D. G.	=	Diabetische Gangrän
g	=	Gramm
gran.	=	granulierend
IE	=	Internationale Einheiten
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
li.	=	links
metab.	=	metabolisch
mg	=	Milligramm
ml	=	Milliliter
pAVK	=	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	=	Polyneuropathie
PTA	=	Perkutane transluminale Angioplastie
re.	=	rechts
RVP	=	Retrograde venöse Perfusion

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Acevedo A, Schnell A: Persisting reactive hyperaemia (PRH) in the treatment of arterial insufficiency. J Cardiovasc Surg (suppl 1), 1973: 433-463
- [2] Ahroni JH, Boyko EJ, Pecoraro RE: Diabetic foot ulcer healing: extrinsic versus intrinsic factors. Wounds 5, 1993: 245-255
- [3] Amendt K: Stadien - und morphologiegerechte Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Klinikarzt 31, Nr. 7, 2002: 177-183
- [4] Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, van Schie CHM, Boulton AJ, Harkless LB: Off-loading the diabetic foot wound. A randomized clinical trial. Diabetes Care 24, 2001: 1019-1022
- [5] Bary v. S, Klinke M: Klinische Erfahrungen mit der intraarteriellen Infusion von Cefmenoxim. Infektionsklinik 1, 1990: 2-4
- [6] Bary v. S, Nilius J, Pelzer M, Markiewicz Z, Bednarski M, Hermanns HJ: Die retrograde venöse Perfusion (RVP). In: Hepp W (Hrsg.): Der diabetische Fuß, Blackwell Wissenschafts-Verlag , 1996: 95-100
- [7] Bary v. S: Retrograde venous perfusion (RVP) - the current significance of a historical method. 2nd Medit Congr Angio, Antalya , 1988
- [8] Bier A.: Über einen neuen Weg Lokalanästhesie an den Gliedmaßen zu erzeugen. Verh. Dtsch. Ges. Chir. 37, 1908: 204-209
- [9] Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA: Lower-extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention. Diabetes Care 12, 1989: 24-31
- [10] Boulton AJ: The diabetic foot – neuropathic in aetiology ? Diab. Med., Dec, 7(10), 1990: 852-858

- [11] Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA: Guidelines for the diagnosis and out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diab Med.*, Jun, 15(6), 1998: 508-514
- [12] Busch K, Chantelau E: Konfektionierte Spezialschuhe für Hochrisikopatienten mit diabetischer Podopathie: Eine kontrollierte Studie zum Wirksamkeitsnachweis. Abstract. *Diabetes & Stoffwechsel*, 11(Suppl. 1), 2002: 106-107
- [13] Caravaggi C, Faglia E, de Giglio R, Mantero M, Quarantiello, Sommariva E, Gino M, Pritelli C, Morabito A: Effectiveness and safety of a nonremovable fiberglass offbearing cast versus a therapeutic shoe in the treatment of neuropathic foot ulcers - a randomized study. *Diabetes Care* 23, 2000: 1746-1751
- [14] Carrington AL, Abbott CA, Kulkarni J, Van Ross ERE, Boulton AJ: Can mass screening and education prevent foot problems ? The North West Diabetes Foot Study. *Diabetologia*, 39(Suppl.1), 1996: A3
- [15] Chantelau E: Alternativen zur Fußamputation bei diabetischer Podopathie. Was ist gesichert ? *Deutsches Ärzteblatt*. 30, 2002: 1736-1740
- [16] Edmonds M, Boulton AJ, Buckenham T, Every N, Foster A, Freeman D, Gadsby R, Gibby O, Knowles A, Pooke M, Tovey F, Unwin N, Wolfe J: Report of the diabetic foot and amputation group. *Diab Med.* 13, 1996: 27-42
- [17] Ferreira PCC, Massagli BV: Terminal sympathetick block according to the Bier technique. Conservative treatment of function arteriopathies - computerized analysis of 40 cases. *Rev Bras Cardiovasc* 15, 1985: 13-19
- [18] Ferreira PCC, Massagli BV, Leopoldi M, Biscaro R: RVP - Eine hochwirksame Methode zur Behandlung des Stauungsulcus. *Rev Bras Maniol Chirurg Vasc* 18, 1988: 127-130

- [19] Ferreira PCC, Massagli BV, Leopoldi M, Biscaro R: Retrograde Venenperfusion am diabetischen Fuß. In: K. Meßmer (Hrsg.): Ischämische Gefäßerkrankungen und Mikrozirkulation. Zuckerschwerdt: München, Bern, Wien, San Francisco, 1989: 99-107
- [20] Gesetz über den Beruf der Podologin und des Podologen und zur Änderung anderer Gesetze. Bundesgesetzblatt, Teil I Nr. 64, 2001: 3320-3322
- [21] Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ: Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. Mol Cell Biochem, Feb, 179(1-2), 1998: 169-187
- [22] Hanel W, Bacher K, Beischer W: Der diabetische Fuß: Präv.-Rehab. 11, Nr. 4, 1999: 190-199
- [23] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet, 351(9118), 1998: 1755-1762
- [24] Holstein P, Ellitsgaard N, Bornefeldt Olsen B, Ellitsgaard V: Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. Diabetologia 43, 2000: 844-847
- [25] Hope study investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet, 355, 2000: 253-259
- [26] Hsu E: pAVK-Diagnostik: Welche anamnestischen und klinischen Maßnahmen sind adäquat?. Klinikarzt 31 Nr. 7, 2002: 170-176
- [27] International Consensus on the diabetic foot. Ed.: International Working group on the diabetic foot. Amsterdam 13, 1999.

- [28] Jochman W, König B, Mostbeck A, Partsch H: Experimentelle Untersuchungen zur Erzielung höchster Gewebskonzentrationen durch intravenöse Druckinfusion in arteriell gesperrte Extremitäten. *CorVas* 1,1990: 17-24
- [29] Jochmann W, Mostbeck A, Partsch H: Postocclusive reactive hyperaemia and postural vasoconstriction in different kinds of leg ulcers-investigations with laser Doppler. *Vasa*, 22(4), 1993: 306-315
- [30] Jochmann W, Partsch H: Retrograde intravenous perfusion: technique and different variants; *Wien Med Wochenschr* 143(7-8), 1993: 167-170
- [31] Jungmann E: Diabetische Nephropathie; In Mehnert H et al. (Hrsg.): *Diabetologie in Klinik und Praxis*, Thieme Verlag, 3.Auflage, 1994: 461-481
- [32] Korthuis DJ, Granger DN: Reactive oxygen metabolites, neutrophils and the pathogenesis of ischemic-tissue reperfusion. *Clin Cardiol.*, Apr; 16 (4 Suppl 1), 1993: I 19-24
- [33] Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE: The role of oxygen-derived free radicals in ischemia-induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. *Circ Res.*, Oct, 57(4), 1985: 599-609
- [34] Larsen R: *Anästhesie: Lokalanästhetika*: Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 5. Aufl., 1995: 428-454
- [35] Lederman RJ, Mendelsohn FO, Anderson RD, Saucedo JF; Tenaglia AN, Hermiller JB, Hillegass WB, Rocha-Singh K, Moon TE, Whitehouse MJ, Annex BH: Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudicatio (the TRAFFIC study): a randomised trial. *Lancet*, Jun 5; 359(9323), 2002: 2053-2058.
- [36] Levin ME: Preventing amputation in the patient with diabetes. *Diabetes Care* 18, 1995: 1383-1348

- [37] Lohr R, Hierl FX, Landgraf R: Das diabetische Fußsyndrom: Fußschulung und Fußpflege; MMW-Fortschr. Med Nr.12 (144Jg.), 2002: 47-50
- [38] Marciniak M: Qualifizierte Fußpflege/-Behandlung zur Rehabilitation von Patienten mit diabetischem Fußsyndrom. Diabetes & Stoffwechsel 7, 1998: 81-85
- [39] Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM: Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care 21, 1998: 2161-2177
- [40] Mayfield JA, Reiber GE, Nelson RG, Greene T: Do foot examinations reduce the risk of diabetic amputation ? J Fam Pract 49, 2000: 499-504
- [41] McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM: Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. Diabetic Medicine 15, 1998: 80-84
- [42] Morbach S, Möllenberg J, Quante C, Rütter U, Rempe D, Ochs HR: Reaching the Saint Vincent targets stepwise: diabetic amputation and ulcer recurrence from a German setting. Abstract Diabetologia, 44 (Suppl. 1), 2001: A24
- [43] Most RS, Sinnock P: The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. Diabetes Care, 1983: 87-91
- [44] Nilius J, Bary v. S: Die retrograde Venenperfusion in der Behandlung der diabetischen Gangrän. VASA Suppl. 32, 1991: 420-421
- [45] Partsch H: Die Biersche Sperre. Eine zu Unrecht in Vergessenheit geratene Therapiemöglichkeit bei resistenten Gewebedefekten an den Extremitäten. Acta med Austr 17, 1990: 35-39
- [46] Partsch H: Langdauernde arterielle Sperre und retrograde intravenöse Perfusion. Wien med Wochenschr 7/8,1993
- [47] Partsch H, Jochmann W, Mostbeck A, Hirschl M: Nuclear medicine studies of tissue concentration and hemodynamic effects of retrograde intravenous pressure infusions. Wien Med Wochenschr 143(7-8), 1993: 172-176

- [48] Pelzer M, Markiewicz Z, Bednarski M: Retrograde Venenperfusion am diabetischen Fuß und postthrombotisches Syndrom. 1. Polnisch-Deutsches Chirurgetreffen, Jelenia Gora, 1992
- [49] Pohlmann G, Reinhardt D, Grohmann G, Eidner G, Muller S: Retrograde intravenous perfusion as ultima ratio in potential amputation patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasa* 24(3), 1995: 275-281
- [50] Rosin H: Antibiotika und Chemotherapeutika: Aminoglykosid-Antibiotika; in Forth et al. (Hrsg.): *Pharmakologie und Toxikologie*; BI-WissVerl, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich; 6. Auflage, 1992: 644-648
- [51] Rote Liste Service GmbH: *Arzneimittelverzeichnis*; ECV Editio Cantor Verlag, Auflage 2001
- [52] Scheffler A, Friedrichs EA, Rieger H: Technical concepts of retrograde venous perfusion with fluorescein. *Wien Med Wochenschr* 143(7-8), 1993: 177-178
- [53] Scherbaum WA, Schulze J: Evidence-based medicine in diabetes mellitus. Expert guidelines at the basis for medical practice and information for patients and the population in general. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 96(3), 2002: 154-158
- [54] Schoop W: Langdauernde arterielle Sperre und retrograde Venenperfusion bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. *Vasa* 19, 1990: 100-104
- [55] Seidel C, Richter UG, Buhler S, Hornstein OP: Drug therapy of diabetic neuropathic foot ulcers: transvenous retrograde perfusion versus systemic regimen. *Vasa* 20(4), 1991: 388-393
- [56] Seidel C, Buhler-Singer S, Richter UG, , Hornstein OP: Systemic infusion therapy versus retrograde intravenous perfusion: comparative results in patients with diabetic neuropathic plantar ulcer. *Wien Med Wochenschr* 143(7-8), 1993: 201-203

- [57] Sims DS, Cavanagh PR, Ulbrecht JS: Risk factors in the diabetic foot: recognition and management. *Phys Ther* 68, 1988: 1887-1892
- [58] Spraul M, Berger M, Huber HG : Prospective documentation of amputations in Northrhine. *Diabetologia* 42(Suppl. 1), 1999: A304
- [59] Spraul M, Raunest J, Reike H: Der diabetische Fuß; in Berger (Hrsg.): *Diabetes mellitus*; Urban&Fischer, München, Jena; 2. Auflage, 2000: 615-643
- [60] Standl E, Mandler G, Zimmermann R, Stiegler H: Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland. *Diabetes und Stoffwechsel* 5,1996: 29-32
- [61] Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L: Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. *J AM Coll Surg* 183, 1996: 61-64
- [62] Striesow F: Konfektionierte Spezialschuhe zur Ulkusrezidivprophylaxe beim diabetischen Fußsyndrom. *Med Klinik* 93, 1998: 695-700
- [63] Trautner C, Biani G, Haastert B, Berger M: Incidence of lower limb amputations and diabetes. *Diabetes Care* 18, 1996: 1006-1009
- [64] UK Prospektive Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes (UKPDS 39). *Brit Med J* 317, 1998: 713-720
- [65] WHO/IDF Europe: Diabetes care and research in Europe. The Saint Vincent Declaration. *Diab. Med.* 7, 1990: 360

## 9. Danksagungen

Die Entstehung einer solchen Arbeit ist nur durch die Hilfe vieler Hände möglich.

An erster Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinem Chef und Betreuer, Herrn Prof. Dr. von Ritter, bedanken, der mich zur Durchführung dieser Arbeit motiviert hat und mich in kritischen Fragen stets bestens unterstützt hat. Gleichzeitig gilt mein Dank auch Herrn Prof. Göke, der mir durch seinen Zuspruch und seine kritischen Anregungen erst die Möglichkeit aufzeigte, diese Arbeit anzugehen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinem ehemaligen Chef, Herrn Dr. Hannemann, unter dessen Aufsicht wir die RVP am Kreiskrankenhaus Prien beginnen durften.

Die wichtigste Stütze in der praktischen Durchführung ist mein Freund und unser Stationsleiter, Herr Andreas Konrad. Nur seiner Zähheit und Hingabe ist es zu verdanken, dass wir unseren Patienten die RVP als letzte Chance vor der Amputation bieten können. Durch seinen unermüdlichen Einsatz ist eine kontinuierliche Betreuung unserer Patienten immer gewährleistet. Ein weiterer Dank geht auch an die Schwestern und Pfleger des im Laufe der Zeit entstandenen „RVP-Teams“. Ihre anfängliche Skepsis ist in mustergültige Unterstützung umgeschlagen.

Ein lieber Dank geht an meine Freundin Karin Wende, die mich in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit unglaublich unterstützt hat und mir oft den Rücken freigehalten hat, um die Arbeit „nebenbei“ anzugehen. Insbesondere hat sie es immer wieder geschafft, unseren Sohn Luca von der von ihm so geliebten Tastatur fernzuhalten.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, die es mir ermöglicht hat, mein Medizinstudium zu absolvieren und diesen Weg zu gehen. Ein besonderer Dank geht an meine Mutter, die an diesem Tag sicher sehr stolz ist.

Ein besonderer Dank geht an meinen langjährigen Freund Eugen Unterstraßer, der es in vielen gemeinsamen Stunden möglich gemacht hat, meinen Computer zur Höchstleistung zu treiben.

Einen letzten großen Dank möchte ich unseren Patienten aussprechen, die immer an uns geglaubt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nie zustande gekommen. Ich hoffe, dass sich unsere Arbeit für sie gelohnt hat.

## 10. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: 28.03.1969  
Geburtsort: 83209 Prien am Chiemsee  
Familienstand: ledig; 1 Sohn, Luca Stefan, geb. 28.06.2001  
Eltern: Stefan Kommissari und Renate Kommissari, geb. Zeiselmeier,  
Polizeibeamter und Hausfrau  
Geschwister: Sonja Kommissari, geb. 01.12.1965; Bankkauffrau

### SCHULAUSBILDUNG

Sept. 1976 - Juli 1980 Grundschole Prien  
Sept. 1980 - Mai 1988 Ludwig-Thoma-Gymnasium Prien  
Abschluss am 29. Juni 1988: Allgemeine Hochschulreife

### WEHRDIENST

01.07.1988 - 30.06.1990 Peilzentrale Heer V, Prinz-Eugen-Kaserne, Traunstein

### STUDIUM

Ab November 1990 Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
August/September 1992 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)  
August 1993 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)  
August/September 1995 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)  
November 1996 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)  
Abschluss des Studiums der Humanmedizin

### BERUF

Januar 1997 - Juni 1998 Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses  
Prien.  
01. Juli 1998 Approbation als Arzt  
Seit 01. Juli 1998 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des  
Kreiskrankenhauses Prien