

Jahrgang 25

Nummer 11/2003

Fussulzera bei Diabetes mellitus (B. Schwegler) 41

Bei Personen mit Diabetes sind die Füsse gefährdet, wobei ursächlich die Neuropathie und Durchblutungsstörungen am wichtigsten sind. Bei der Behandlung von Ulzera stehen die Druckentlastung und ein sorgfältiges Débridement im Vordergrund. Oft sind Antibiotika, gelegentlich revaskularisierende Massnahmen notwendig. Verschiedene Wundpflegeprodukte sind verfügbar.

Übersicht

Fussulzera bei Diabetes mellitus

B. Schwegler

Manuskript durchgesehen von T. Böni, P. Diem, U. Keller, K. Scheidegger und L. Villiger

Fussulzera bei Personen mit Diabetes mellitus sind sowohl für die Betroffenen als auch für ihre Umgebung belastend, da sie oft chronisch verlaufen. Fussläsionen wie Ulzera, Infektionen oder Gangrän sind die häufigsten Ursachen, die zu einer Hospitalisation von Personen mit Diabetes mellitus führen.

Jährlich kommt es bei 2 bis 3% aller Diabeteskranken zu einem Ulkus an den Füssen; 15% aller Diabeteskranken sind in ihrem Leben mindestens einmal von einem Fussulkus betroffen.¹ Fussulzera haben eine relativ schlechte Prognose und führen oft zu Amputationen. Der Diabetes mellitus ist in den USA für 50 bis 80% aller nicht-traumatischen Amputationen verantwortlich. Ungefähr bei 85% dieser Amputationen geht ein Ulkus voraus. Die perioperative Mortalität bei einer Amputation beträgt zwischen 9 und 15%; 3 Jahre nach einer Amputation leben gemäss verschiedenen Studien nur noch 20 bis 59%. Die hohe Mortalität widerspiegelt das hohe Alter der Kranken und ihre kardiovaskuläre Komorbidität. In den USA Behandelte haben eine längere Überlebenszeit nach Amputationen als solche in Europa. Eine schnellere Behandlung in spezialisierten Institutionen und die grössere Bereitschaft, bei jungen, sonst «gesunden» Personen eine Amputation durchzuführen, erklärt diesen Umstand.² Innerhalb von 18 Monaten nach einer Amputation tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% am anderen Fuss eine Infektion auf. Mindestens die Hälfte aller bei Personen mit Diabetes mellitus durchgeführten Amputationen dürfte mit Hilfe eines effektiven Präventionsprogramms oder durch die Zuhilfenahme von interdisziplinären Einrichtungen vermeidbar sein.

Risikofaktoren und Pathogenese

Die periphere Polyneuropathie ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines Fussulkus. Weitere wichtige

Risikofaktoren sind die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), die biomechanische Dysfunktion und Deformität, Verletzungen, falsche Druckeinwirkung auf die Fusssohle, verminderte Gelenkmobilität sowie die Dauer und Einstellung der Diabeteserkrankung. Eine Zusammenfassung wichtiger Risikofaktoren ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Mit einer genauen Analyse der Ulkusursachen konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei 63% der von Fussulzera betroffenen Personen eine «kritische Dreierkombination», nämlich *periphere Polyneuropathie, Verletzung und Fussdeformität* vorhanden war.³ Ein hohes Risiko besteht auch bei Personen mit einem Zustand nach abgeheiltem Ulkus oder nach Amputation; diese bedürfen einer regelmässigen Fusskontrolle.

Die *Neuropathie* spielt in der Pathogenese von diabetischen Fussproblemen früh eine entscheidende Rolle und ist, wie oben erwähnt, der wichtigste Risikofaktor. Alle Komponenten der Nervenfunktion sind betroffen. Der Verlauf der Polyneuropathie ist verschieden; oft sind aber die längsten und feinsten Fasern betroffen, zu denen auch die Motoneuronen der intrinsischen Fussmuskeln gehören.

Die *motorische* Neuropathie führt über eine Schwäche der intrinsischen Fussmuskeln mit konsekutivem Überwiegen der langen Extensoren zur Fehlstellung mit Krallenzehen und Plantarisierung der Metatarsalköpfchen, die in der Folge gegenüber Druckbelastungen besonders exponiert sind.

Die *autonome* Dysfunktion entsteht ebenfalls früh im Rahmen der Neuropathie. Sie führt zum Verlust der vasomotorischen Kontrolle, was zu arteriovenösen Shunts führt und so die Wirksamkeit der peripheren Durchblutung mindert. Klinische Zeichen einer autonomen Neuropathie sind der Haarverlust und das Fehlen von Fusschweiss. In der Folge wird die Haut trocken und rissig.

Die Neuropathie ist wahrscheinlich das Resultat verschiedener metabolischer und pathologischer Faktoren.⁴

Mit einer Kombination von «Neuropathy Symptom Score» und «Neuropathy Disability Score» lässt sich eine periphere Polyneuropathie exakt diagnostizieren.⁵ In der Praxis eignet sich die Prüfung des Vibrationssinns mit der Rydel-Seiffer-Stimmgabel (128 Hz, graduiert) am proximalen Grossezehengrundgelenk oder die Prüfung der protektiven Sensibilität mit einem Semmes-Weinstein-Monofilament 5,07 (10-g). Ein Vibrationssinn von <5/8 oder die fehlende Wahrnehmung des 10-g-Monofila-

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung eines Fussulkus

Wichtige Faktoren

- Periphere Polyneuropathie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Fussdeformität
- Anamnese eines Fussulkus oder Amputation
- Veränderte Biomechanik
- Ungenügende Blutzuckereinstellung

Weniger wichtige Faktoren

- Schlecht sitzendes Schuhwerk
- Rauchen
- Negieren/Verleugnen der Situation
- Verminderte Geschmeidigkeit der Haut
- Alkoholmissbrauch
- Mangelhafte Fusshygiene und -pflege

mentes an einer von fünf Stellen ist ein Hinweis auf eine relevante periphere Polyneuropathie mit beeinträchtigter Schutzfunktion.

Angiopathie: Veränderungen der grossen Gefässe (Makroangiopathie) lassen sich von solchen der kleineren Gefässe (Mikroangiopathie) abgrenzen. Verglichen mit Personen ohne Diabetes mellitus präsentiert sich bei Diabeteskranken die *Makroangiopathie* diffuser mit mehreren betroffenen Segmenten, bilateral in den unteren Extremitäten und bezieht auch die entstandenen Kollateralen mit ein. Eine relevante Makroangiopathie prädisponiert Diabetesranke zu Fussläsionen wegen ischämisch bedingten Hautveränderungen, welche dann zu Ulzerationen und möglicherweise zu Infektionen führen können. Ob eine *Mikroangiopathie* eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines Fussulkus spielt, ist unklar. Die diesbezüglichen Meinungen der Fachleute sind nicht einheitlich.⁶

Immunologie: Diabetesranke haben bei schlechter Blutzuckereinstellung vermehrt Infektionen. Es scheint, dass die humorale Abwehr bei Diabetes normal funktioniert. Die Abwehrschwäche ist auf zellulärer Ebene zu finden: Ein erhöhter Blutzucker führt nämlich zu einer verminderten Leukozyten- und Makrophagenfunktion. Diese Einschränkung kann dazu führen, dass bei chronischer Hyperglykämie aus kleinsten Verletzungen chronische Wunden entstehen können.

Ulkusbeurteilung

Für eine korrekte Ulkusbeurteilung sollte einerseits das Ulkus untersucht und auf aktive *Infektionen* geprüft werden, andererseits ist die Beurteilung der peripheren *Durchblutung* und das Aufsuchen von *Fussdeformitäten* mit entsprechend veränderten plantaren Druckverhältnissen ebenfalls ein obligater Bestandteil der Untersuchung.

Grösse, Tiefe, Erscheinung und Lokalisation des Ulkus sind *Basisinformationen*. Wichtig ist das Erkennen der Ursache. Hat das Ulkus einen ischämischen, einen neuropathischen oder einen neuroischämischen Hintergrund? Wenn es möglich ist, im Ulkus eine stumpfe Sonde bis zum Knochen einzuführen (positiver «probe-to-bone»-Test), so liegt wahrscheinlich eine *Osteomyelitis* vor. Wird die Diagnose einer Osteomyelitis verpasst, kann dies zur Chronifizierung eines Ulkus führen. Besteht im Bereich des Ulkus eine *Infektion*, soll zwischen einer nicht-extremitätengefährdenden und einer extremitäten- oder lebensgefährdenden Infektion unterschieden werden. Die weniger gefährlichen «non-limb-threatening infections» sind durch eine Zellulitis von höchstens 2 cm Durchmesser, ein oberfläch-

liches Ulkus, keine oder eine Infektion ohne systemische Symptome und das Fehlen einer relevanten Angiopathie oder einer Knochenbeteiligung gekennzeichnet. Bei «limb-threatening» oder «life-threatening infections» ist die Zellulitis grösser, das Ulkus tief, die Wunde ist übelriechend oder es tritt Eiter aus, zudem finden sich ischämische Veränderungen, allenfalls Osteomyelitis, Lymphangitis, Ödeme und Fieber.

Kulturen, optimal von möglichst tief im Ulkus entnommenem Gewebe, sind bei allen Infektionen hilfreich für die Auswahl des richtigen Antibiotikums. Ebenso sollten bei allen Infektionen die Blutsenkung oder das C-reaktive Protein sowie die Leukozyten bestimmt werden. Weil alle Ulzera kontaminiert sind, sind Kulturen aus klinisch nicht infizierten Wunden nicht sinnvoll.

Wenn das Ulkus schon länger besteht, sollte eine Osteomyelitis auch *radiologisch* ausgeschlossen werden. Im konventionellen Röntgenbild sind kortikale Erosionen oder Sequester, in der Magnetresonanztomographie (MRI) oder in der Knochenszintigraphie direkte morphologische Hinweise für das Vorliegen einer Osteomyelitis nachweisbar. Das konventionelle Röntgenbild hat jedoch für die Diagnose einer Osteomyelitis eine schlechte Sensitivität und dient allenfalls zur Verlaufsbeobachtung.

Eine klinische Untersuchung der *Gefässe* ist unerlässlich. Bereits die einfache Prüfung der Pulsstationen an den unteren Extremitäten gibt erste Hinweise über die Gefässsituation. Andere Zeichen sind ein schlecht heilendes Ulkus, Hautatrophie, Verlust der feinen Haare an den unteren Extremitäten und Nagelveränderungen. Das Fehlen der Fusspulse bei palpablen Poplitealpulsen ist klassisch für die PAVK bei Personen mit Diabetes mellitus. Fehlen die Fusspulse und besteht eine Claudicatio, so ist eine PAVK wahrscheinlich. Die Claudicatio kann allerdings wegen der sensorischen Polyneuropathie fehlen.

Bei Verdacht auf PAVK ist eine *angiologische Abklärung* notwendig. Eine Möglichkeit besteht im Messen des Knöchel- und Grosszehendruckes. Allenfalls kann auch der Sauerstoffdruck an der Grosszehe transkutan gemessen werden. Allgemein besteht bei einem Knöcheldruck von mehr als 90 mm Hg keine signifikante PAVK. Wegen einer möglichen Mediasklerose kann die Bestimmung des Knöcheldruckes jedoch falsch hohe Werte zeigen. Beträgt der Knöcheldruck zwischen 50 und 90 mm Hg und der Blutdruck an der grossen Zehe weniger als 30 mm Hg, so sollte ebenso wie bei einem Knöcheldruck von weniger als 30 mm Hg eine Angiographie durchgeführt werden.⁷

Bei der Erstbeurteilung eines Fussulkus ist von entscheidender Bedeutung, dass *Fussdeformitäten*, die möglicherweise zu ungünstigen Druckverhältnissen führten und das Ulkus provozieren, erkannt werden.

Allgemeine Behandlungsgrundsätze

Bei jeder Behandlung eines diabetischen Fussulkus sollte die Ausheilung im Sinne eines Verschlusses der Wunde das erklärte Ziel sein. Um dies zu erreichen, ist ein *multidisziplinäres Vorgehen* meist unumgänglich. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass mit einem multidisziplinären Vorgehen die Inzidenz von Amputationen signifikant reduziert werden kann.⁸ In der Tabelle 2 sind wichtige Behandlungsschritte bei einem Fussulkus zusammengestellt. Verschiedene Aspekte der Ulkusbehandlung werden kontrovers beurteilt, nicht zuletzt wegen der Vielfalt der heute verfügbaren Wundpflegeprodukte. Die Entscheidungsbasis ist zudem recht bescheiden: gemäss einer systematischen Übersicht sind die vorhandenen Studien oft zu klein und von unbefriedigender Qualität.¹⁰

Tabelle 2: Behandlung des diabetischen Fussulkus (adaptiert nach ⁹⁾)

Behandlungsziel	Art der Behandlung
Débridement von nekrotischem Gewebe	«Scharfes» oder enzymatisches Débridement
Druckentlastung	Stöcke, Rollstuhl, Spezialschuhe
Management einer Infektion	Inzision, Drainage, Antibiotika; Weichteil-, Knochen- oder Gelenkresektion
Management einer Ischämie	Bypassoperation, Dilatation, hyperbare Sauerstofftherapie
Behandlung von Komorbiditäten	Kontrolle des Blutzuckers und des Blutdrucks, Kontrolle der Ernährung und der Nierenfunktion
Wundmanagement	Verschiedene Wundauflagen, Wachstumsfaktoren

Druckentlastung

Die Druckentlastung spielt eine wesentliche Rolle im Heilungsprozess eines Ulkus. Leider steht nur eine kleine Zahl guter Studien zu den verschiedenen Methoden der Druckentlastung zur Verfügung. Während einzelne Fachleute z.B. einen Vollkontakt-Gips («total contact cast») als Standardbehandlung erwähnen, konnte eine Cochrane-Review nur eine sehr beschränkte Evidenz einer Wirksamkeit dieses Verfahrens bei Fussulzera aufzeigen.¹¹ Eine vollständige Immobilisation ist oft unrealistisch und birgt die Gefahr von Thrombosen, (zusätzlicher) Muskelatrophie, Depression und einem Zweitulkus.

Je nach Ulkuslokalisation und zusätzlichen Faktoren kann aber eine passagere Druckentlastung der ganzen unteren Extremität mittels Rollstuhl oder Stöcken sinnvoll sein. Für die Sofortversorgung gibt es Spezialschuhe für Verbände, Fussteilentlastungsschuhe oder Interimsschuhe nach Mass.¹² Im weiteren Verlauf ist eine definitive orthopädische Schuhversorgung unumgänglich. Die entsprechenden Kosten werden von der Invalidenversicherung teilweise übernommen.

Débridement

Das *Débridement* stellt einen Eckpfeiler der Ulkusbehandlung dar. Ein Ulkus heilt schneller und besser, wenn dessen Oberfläche sauber ist und allfällig vorhandene Gewebshöhlen eröffnet werden. Bei fast allen Ulzera ist ein «scharfes» Débridement erforderlich, mit dem Ziel, alles nekrotische Gewebe, Hornhaut, Krusten und allenfalls Fremdkörper zu entfernen. Ein Débridement sollte bis zum gesunden Gewebe erfolgen, was oft dazu führt, dass das Ulkus unmittelbar danach grösser erscheint, als es ursprünglich war. Häufig finden sich unter den Krusten Infektionsherde.

Bei Personen mit einer fortgeschrittenen PAVK, bei Immunsupprimierten sowie bei schlechter Ernährung, schlechter Blutzuckereinstellung oder intensiver Antikoagulation soll das Débridement mit grösserer Zurückhaltung durchgeführt werden. Nekrotisches Gewebe kann auch durch verschiedene Wirkstoffe (Enzyme, Hydrogels, Hydrokolloide) entfernt werden, obwohl diese bislang keine wesentlichen Vorteile zeigten.¹³ Ein *enzymatisches* Débridement kann allenfalls zusätzlich zum chirurgischen Débridement an oberflächlichen Strukturen durchgeführt werden oder alternativ zu einem chirurgischen

Débridement, wenn ein solches nicht möglich ist. Saubere, granulierende Wunden sollten nicht débridiert werden.

Zunehmend wird auch über Studien berichtet, in denen eine effektive Wundreinigung durch *Maden* erreicht werden konnte.¹⁴ In einzelnen Zentren werden Maden bei diabetischen Wunden eingesetzt, wenn durch herkömmliche Wundauflagen und Débridement keine Wundheilung erreicht werden konnte.

Wundpflegeprodukte

Obwohl verschiedene *Wundauflagen* für die Behandlung von diabetischen Fussulzera angepriesen werden, haben bisher nur wenige einen relevanten Nutzen gegenüber feuchten Auflagen mit physiologischer Kochsalzlösung gezeigt.¹² Desinfizierende Wundauflagen haben ihren Platz (kurzzeitig) bei geröteten und eitrigen Wunden. Längerfristig oder bei reizlosen Wunden sollten diese Auflagen jedoch nicht angewendet werden. Im Allgemeinen fördert ein feuchtes Milieu, das von äusserer Kontamination geschützt ist, die Wundheilung. Dies kann durch einige kommerziell erhältliche Wundauflagen – z.B. semipermeable Folien, Schaumstoff, Hydrokolloide – erreicht werden. Eine einfache Regel besagt, dass stark exsudierende Wunden eine Feuchtigkeits-absorbierende Auflage (z.B. Alginate, Schaumstoff) brauchen und Wunden mit wenig oder keinem Exsudat gut mit Hydrogels behandelbar sind. Allgemein sollte eine Wundauflage bei diabetischen Ulzera vor Austrocknung schützen, vermehrtes Exsudat absorbieren und die Wunde vor externer Kontamination schützen.

Eine korrekte Beurteilung des Ulkus hilft, die Auswahl der Auflagen auf geeignete Produkte einzuschränken. Grundsätzlich gibt es jedoch keine wissenschaftlichen Gründe, eine der oben beschriebenen Auflagen bei adäquater Indikation zu bevorzugen. *Becaplermin* (Regranex[®]), ein rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor, ist zur Behandlung von chronischen neuropathischen (nicht-infizierten) Ulzera bei Diabetes zugelassen.¹⁵ Die Anwendung darf ausschliesslich in Verbindung mit der gängigen feuchten Wundbehandlung und regelmässigen Débridements erfolgen. In drei kontrollierten Studien wurde Becaplermin bei diabetischen Fussulzera in der zugelassenen Dosierung von 100 µg/g Gel untersucht; nur in einer dieser Studien fand sich eine im Vergleich mit einer konventionellen feuchten Wundbehandlung signifikant höhere Rate an kompletten Wundheilungen. Angesichts der nicht unerheblichen Therapiekosten sollte die Behandlung mit Becaplermin ausschliesslich sonst therapierefraktären Fällen von neuropathischen diabetischen Ulzera vorbehalten bleiben.

Apligraf[®] und *Dermagraft[®]* sind neue Arten von *biologisch aktiven Hautimplantaten*. Diese sollen dafür sorgen, dass Wachstumsfaktoren in physiologischer Konzentration freigesetzt werden. Beide sind noch wenig dokumentiert.

Dermagraft[®] ist ein semisynthetisches Material aus menschlichen Hautfibroblasten, die für die Sekretion von Hautkollagen, Wachstumsfaktoren und anderen Proteinen verantwortlich sind.

Apligraf[®] ist ein zweischichtiges Hautäquivalent mit einer gut differenzierten Dermis und Epidermis. Die Dermis besteht aus Rinderkollagen, welches menschliche Fibroblasten beinhaltet, während die Epidermis aus menschlichen Keratinozyten stammt. Die bisher vorliegenden, relativ kleinen Studien lassen annehmen, dass mit *Dermagraft[®]* und *Apligraf[®]* innerhalb von 12 Wochen eine Ulkusheilung bei 30 bis 56% der Behandelten erreicht wird, während unter der konventionellen Feuchttherapie lediglich 18 bis 38% der Ulzera zur Abheilung gelangen.^{16,17}

Antibiotika

Wann ist eine *Antibiotikatherapie* bei einem Fussulkus indiziert? Sofern eine Osteomyelitis klinisch und radiologisch ausgeschlossen werden kann, empfiehlt sich das folgende Vorgehen:¹⁸

Bei einem *absolut reizlosen Ulkus* sind die lokale Wundbehandlung und die Druckentlastung die wichtigsten therapeutischen Massnahmen. Unter regelmässiger klinischer Nachkontrolle drängt sich eine antibiotische Therapie zu diesem Zeitpunkt nicht auf.

Bei einer «*nicht-extremitätengefährdenden*» Infektion (siehe oben) kann die Therapie primär ambulant erfolgen. Oberflächliches Débridement, geeignete Wundauflagen, Druckentlastung und eine antibiotische Therapie sind hier die Eckpfeiler der Therapie. Das Antibiotikum der Wahl bei einem vorgängig unbehandelten, umschriebenen, und oberflächlichen Ulkus ist *Amoxicillin/Clavulansäure* (Augmentin® u.a.) oder alternativ Clindamycin (Dalacin® C). Ein Abstrich aus dem Ulkus ist in einem solchen Fall nicht nötig.

Bei *chronisch-rezidivierenden Infektionen* sind Clindamycin und Ciprofloxacin (Ciproxin® u.a.) die Mittel der ersten Wahl, alternativ kann auch Amoxicillin/Clavulansäure gegeben werden. Auch bei chronischen rezidivierenden Ulzera ist ein Abstrich wenig hilfreich; mehr Information über das Erregerspektrum gibt hier eine Biopsie.

Bei einer «*extremitätengefährdenden*» Infektion ist eine Spitalweisung notwendig. In diesem Fall richtet sich die Behandlung nach dem Erregerspektrum in der Biopsie, wobei die antibiotische Therapie in der Regel *primär intravenös* erfolgt. Je nach Wundverhältnissen, Tiefe und Ausdehnung der Infektion auf Weichteile, Sehnen oder Knochen ist ein entsprechendes Débridement und allenfalls im Verlauf korrigierende Osteotomien, Arthrodesen oder Resektionen durch geübte Fachleute nötig. Bei einer nachgewiesenen Osteomyelitis hat sich nach Erregerdiagnostik die Therapie mit Ciprofloxacin und Clindamycin über mindestens sechs Wochen etabliert.^{19,20}

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die PAVK ist ein wesentlicher prognostischer Faktor für eine schlechte Wundheilung. Die Behandlung der PAVK besteht entweder aus einer perkutanen transluminalen Angioplastie mit oder ohne Stenting oder einer Revaskularisation mittels Bypass-Operation.

Sauerstofftherapie

Bei chronischen Wunden wird auch eine *hyperbare Sauerstofftherapie* diskutiert. Gemäss einer systematischen Übersicht kann zwar ein Nutzen dieser Methode vermutet werden; die Qualität der vorhandenen Studien ist jedoch nicht genügend, um dieses Verfahren, das auch zu gefährlichen Nebenwirkungen führen kann, allgemein zu empfehlen.²¹ Weitere Studien sind notwendig.

Prävention

Werden Risikofaktoren für Fussulzera früh erkannt, so ist es möglich, rechtzeitig Massnahmen zu ergreifen. Dies bedeutet einerseits eine *Schulung* der betroffenen Personen (Kontrolle und Pflege der Füsse und Schuhe). Andererseits ist ein frühes *ärztliches Handeln* von Bedeutung, z.B. das Verschreiben von geeigneten Schuhen mit Einlagen bei peripherer Polyneuropathie. Mit einer guten Diabeteseinstellung

und Behandlung der wichtigen kardiovaskulären Risikofaktoren kann bereits in einer frühen Phase der Diabeteserkrankung präventiv gehandelt werden. Dabei ist ein umfassender *Fusspflegedienst*, der auch Dienstleistungen durch Orthopädie- bzw. Podologie-Fachleute umfasst, von besonderer Bedeutung. Spezielle interdisziplinäre Fussprechstunden, wie sie an einzelnen Zentren geführt werden, können ebenfalls einen wichtigen Beitrag leisten

Literatur

- 1 Reiber GE et al. Am J Surg 1998; 176 (Suppl 2A): 5S-10S
- 2 Jeffcoate WJ, Harding KG. Lancet 2003; 361: 1545-51
- 3 Reiber GE et al. Diabetes Care 1999; 22: 157-62
- 4 Levin ME. South Med J 2002; 95: 10-20
- 5 Young MJ et al. Diabetologia 1993; 36: 150-4
- 6 Calhoun JH et al. Skin Wound Care 2002; 15: 31-45
- 7 Wutschert R, Bounameaux H. Vasa 1998; 27: 224-8
- 8 Holstein PE, Sorensen S. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl 2): B97-103
- 9 Frykberg R. Am Fam Physician 2002; 66: 1655-62
- 10 Mason J et al. Diabet Med 1999; 16: 889-909
- 11 Spencer S. Cochrane Database Syst Rev 2000; (3): CD002302
- 12 Schwegler B et al. Ther Umsch 2002; 59: 435-42
- 13 O'Meara S et al. Health Technol Assess 2000; 4: 1-237
- 14 Mumcuoglu KY. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 219-27
- 15 Nagai M, Embil JM. Expert Opin Biol Ther 2002; 2: 211-18
- 16 Veves A et al. Diabetes Care 2001; 24: 290-5
- 17 Marston WA et al. Diabetes Care 2003; 26: 1701-5
- 18 Frykberg RG et al. J Foot Ankle Surg 2000; 39 (Suppl 5): S1-60
- 19 Joshi N et al. N Engl J Med 1999; 341: 1906-12
- 20 O'Meara SM et al. Br J Surg 2001; 88: 4-21
- 21 Wang C et al. Arch Surg 2003; 138: 272-9

Autor und Reviewer dieser Nummer:

Dr. B. Schwegler, Endokrinologie/Diabetologie, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Dr. T. Böni, Orthopädie, Universitätsklinik Balgrist, CH-8008 Zürich
PD Dr. P. Diem, Endokrinologie/Diabetologie, Departement Frau, Kind und Endokrinologie, Inselspital, CH-3010 Bern

Prof. Dr. U. Keller, Abt. Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Dr. K. Scheidegger, Vadianstr. 31, CH-9000 St.Gallen

Dr. L. Villiger, Endokrinologie/Diabetologie, Departement Frau, Kind und Endokrinologie, Inselspital, CH-3010 Bern

Diese Nummer wurde am 30. Oktober 2003 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 25 (2003): 96 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2003 Infomed Wil. All rights reserved.