

S1-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie

AWMF-Register-Nr.: 013-098, 2020

ICD-10 Code: **L95.0 Livedo-Vaskulitis Inkl.: Capillaritis alba**

Schlagworte: **Livedovaskulopathie**

Zitation der Leitlinie: Göрге T et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. 2021

Stand: 02/01/2021

Gültig bis: 01/01/2025

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Tobias Göрге und
Dr. Marie-Luise Schiffmann



INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS.....	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
ABKÜRZUNGEN.....	6
1 ÜBERBLICK ÜBER ÜBERBLICK ÜBER DIE KONSENSSTÄRKEN DER EXPERTENGRUPPE.....	8
2 DEFINITION	8
3 SYNONYME.....	9
4 EPIDEMIOLOGIE.....	9
5 PATHOGENESE.....	10
6 KLINIK UND VERLAUF	11
7 DIAGNOSTIK	13
7.1 HISTOLOGIE	14
7.2 LABOR.....	14
8 DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	16
9 THERAPIE	18
9.1 REIHENFOLGE DER THERAPIE-EMPFEHLUNG ENTSPRECHEND DEM EXPERTENKONSENS (EK).....	18
9.2 BEHANDLUNGALGORITHMUS BEI 1 ST-LINE ANTIKOAGULATION	19
9.3 NIEDERMOLEKULARES HEPARIN.....	19
9.4 DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANTIEN (DOAK)	20
9.5 INTRAVENÖSE IMMUNGLOBULINE (IVIG).....	21
9.6 PHENPROCOUMON UND WARFARIN.....	21
9.7 ILOPROST.....	22
9.8 GLUKOKORTIKOIDE.....	22
9.9 FOLSÄURE UND VITAMIN B12 BEI HYPERHOMOZYSTEINÄMIE	22
9.10 NICHTSTEROIDALE ANTIRHEUMATIKA (NSAR)	23
9.11 HYPERBARE SAUERSTOFFTHERAPIE.....	23
9.12 SUPPORTIVE MAßNAHMEN.....	23
9.13 WUNDTHERAPIE UND SCHMERZTHERAPIE	23
9.14 SONSTIGE THERAPIEN	23
10 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	25
11 LITERATUR.....	26
12 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	30
PROJEKTDATEN.....	30
EXPERTENKOMMISSION UND METHODENGRUPPE.....	31
GELTUNGSBEREICH, ANWENDERZIELGRUPPE UND ZIELE DER LEITLINIE	32
UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN.....	32
13 METHODIK	32
LITERATURRECHERCHE	32
GENERIERUNG DES EXPERTENKONSENS.....	32
AKTUALISIERUNG DER LEITLINIE	32

14	ANHANG	32
	VOLLSTÄNDIGE DARSTELLUNG DER INTERESSENKONFLIKTERKLÄRUNGEN ALLER BETEILIGTEN.....	33

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERBLICK ÜBER DIE KONSENSSTÄRKEN DER EXPERTENGRUPPE.....	8
TABELLE 2: DIAGNOSTISCHE KRITERIEN (MOD. NACH (WEISHAUPT, STROLIN ET AL. 2019).....	13
TABELLE 3: LABORPARAMETER	15
TABELLE 4: DIFFERENTIALDIAGNOSEN	17
TABELLE 5: THERAPIEEMPFEHLUNG	18
TABELLE 6: PROJEKTDATEN - ÜBERSICHT	30
TABELLE 7: BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND DEREN VERTRETER.....	31

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BEHANDLUNGALGORITHMUS.....	19
--	-----------

Abkürzungen

BMI = Body-Mass-Index

DLQI = Dermatology Life Quality Index

EK = Expertenkonsens

KG = Körpergewicht

LV = Livedovaskulopathie

NMH = niedermolekulares Heparin

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

IVIG = intravenöse Immunglobuline

Vorbemerkungen

Ziel der Leitlinie ist die Optimierung der Therapie betroffener Patienten durch frühzeitige zielgerichtete Diagnostik, die differenzialdiagnostische Erwägung der Livedovaskulopathie (LV) und entsprechende Therapieeinleitung mit konsensbasierten Empfehlungen. Ziel ist das Schließen der bestehenden Versorgungslücken durch Einbeziehung der LV als Differentialdiagnose bei chronisch rezidivierenden Ulzerationen der unteren Extremitäten.

Da es sich bei der LV um eine seltene Erkrankung (Orphan disease) handelt, sind auf absehbare Zeit keine Phase 3-Studien zu möglichen Therapien der LV zu erwarten. Diese aktuell bestehende Versorgungslücke soll durch die vom Expertenkonsens generierten Empfehlungen zur Therapie der LV geschlossen werden. Die in dieser Leitlinie beschriebenen Therapieoptionen sind als individuelle Heilversuche aufzufassen.

1 Überblick über Überblick über die Konsensstärken der Expertengruppe

Zur standardisierten Darstellung der Empfehlungen wurden die in Tabelle 1 dargestellten folgende Begrifflichkeiten und Symbole verwendet.

Tabelle 1: Überblick über die Konsensstärken der Expertengruppe

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Expertenkonsens (EK)
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“wird empfohlen” <i>oder</i> „... soll ...”	+2 bis +1
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“kann empfohlen werden” <i>oder</i> “... sollte ...”	+0,9 bis 0
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...”	0
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“wird nicht empfohlen” “... soll nicht ...”	-0,1 bis -2

2 Definition

Die LV ist eine chronisch rezidivierende Gefäßerkrankung bei der es durch Thrombosierung in der Mikrozirkulation zu einer Minderperfusion und anschließenden Ulzeration der Haut kommt. Die Ulzerationen betreffen ausschließlich die untere Extremität, insbesondere die Malleolarregion.

➔ Empfehlung 1:

- Bei Ulzerationen der unteren Extremität soll das Vorliegen einer LV differentialdiagnostisch erwogen werden. (EK +1,8)
- Von Ulzerationen durch die LV ist ausschließlich die untere Extremität betroffen. (EK +1,7)

3 Synonyme

Es gibt unterschiedliche Begriffe die das Krankheitsbild der LV beschreiben: Livedo reticularis mit Sommerulzerationen; hyalinisierende Vaskulitis; PPURPLE („painful purpuric ulcers with reticular pattern of lower extremities“); Livedovaskulitis; idiopathische Atrophie blanche.

Der ICD-10 Code führt die Erkrankung als L95.0 Livedo-Vaskulitis Inkl.: Capillaritis alba.

Die erste Beschreibung einer Endothelproliferation mit Gefäßokklusionen stammt aus den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts ¹. Die Autoren beobachteten erstmalig das Auftreten neuer schmerzhafter Ulzerationen im Sommer, so genannte „Sommerulzerationen“. Diese traten in Assoziation mit einer Livedozeichnung auf. Die Bezeichnung als hyalinisierende Vaskulitis ² orientiert sich an dem histologischen Bild der Erkrankung. Durch den Begriff der *Vaskulitis* wird der Fokus allerdings fälschlicherweise auf einen entzündlichen Pathomechanismus gelegt. Dies gilt auch für den Begriff der *Livedovaskulitis*, obwohl es sich primär *nicht* um eine Vaskulitis, also eine primär entzündliche Gefäßerkrankung handelt ³.

Die in der englischsprachigen Literatur zu findende Bezeichnung als „painful purpuric ulcers with reticular pattern of lower extremities“ (PPURPLE) hebt die untere Extremität als Manifestationsort hervor ⁴. Als Resultat von narbigen Umbauprozessen entsteht die Atrophie blanche. Hierbei handelt es sich um eine blitz- oder sternförmige, porzellanfarbene Narbe. Synonym wird der Begriff Capillaritis alba verwendet ⁵.

4 Epidemiologie

Die Erkrankung tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Beschrieben wird ein Geschlechterverhältnis von 2,1:1 ^{6,7} oder von 3:1 ⁸. Die Expertengruppe geht von einem Frauen : Männer Verhältnis von 3:1 aus.

Es liegen kaum Angaben zur Inzidenz der LV vor, Fritsch et al. gibt einen eigenen Erfahrungswert von 1:100.000 Personen pro Jahr an ⁹. Angaben zum Alter bei Erstdiagnose schwanken zwischen einem Median von 32 und 53 Jahren ¹⁰. Es sind aber auch Fälle bei jungen Patientinnen beschrieben ¹¹. Als Kofaktoren sind ein erhöhter Body-Mass-Index sowie arterielle Hypertonie beschrieben. Es konnten bisher keine spezifischen Komorbiditäten identifiziert werden, die mit einem gehäufteten Auftreten der LV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung assoziiert sind.

5 Pathogenese

Die Pathomechanismen der Livedovaskulopathie sind aktuell noch nicht geklärt. Als gesichert gilt allerdings, dass es in der Feinabstimmung, der Hämostase durch ein Übergewicht von prokoagulatorischen Faktoren zu einer Thrombusbildung in der Mikrozirkulation der oberen und mittleren Dermis mit einer konsekutiven kutanen Ischämie kommt (Hautinfarkt) ¹².

Es sind mehrere prokoagulatorische Parameter bei der LV beschrieben. Hierzu gehören Defekte der endothelialen Plasminogen-Aktivierung, Thrombozytenfunktionsstörungen und eine erhöhte Fibrinbildung. Fibrinablagerungen und Thrombusbildung führen zu einer Gewebeischämie und in der Folge zur Ulzeration. Zudem ist durch die eingeschränkte Perfusion die Wundheilung sowie die transendotheliale Leukozytenmigration eingeschränkt, was wiederum Wundinfektionen begünstigt ¹³⁻¹⁵. Bei Patienten mit LV findet sich eine erhöhte Inzidenz von Antikardiolipinantikörpern, Lupus-Antikoagulans, erhöhte Spiegel des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI-1-4G/5G Polymorphismus) sowie eine verminderte Aktivität des gewebespezifischen Plasminogenaktivators (tissue-type plasminogen activator, t-PA) ¹⁶. Darüber hinaus kann die Thromboseneigung durch Antithrombin-III-Mangel, Protein C- oder S-Mangel begünstigt werden. Selten besteht eine Assoziation mit der Prothrombin-G20210A Mutation, Kryoglobulinen oder der Faktor V Leiden Mutation ^{6, 17, 18}. Bei Störungen der Methylenetetrahydrofolat-Reduktase kommt es zu einer Beeinträchtigung des Homozysteinstoffwechsels, was ebenfalls die Thromboseneigung erhöht ^{19, 20}.

Ein weiterer prokoagulatorischer Parameter in der Diagnostik der LV ist ein erhöhter Spiegel von Lipoprotein (a). Lipoprotein (a) hat strukturelle Ähnlichkeit mit Plasminogen und besitzt hierdurch antifibrinolytische Eigenschaften, was die Thromboseneigung erhöht. Hierdurch stellt ein erhöhter Lipoprotein (a) Spiegel auch einen kardiovaskulären Risikofaktor dar ^{11, 21, 22}.

Auch wenn es mittlerweile Konsens ist, dass die LV eine Gerinnungserkrankung ist, haben umfangreiche Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven gezeigt, dass sich in weniger als der Hälfte der Fälle pathologische Veränderungen bekannter prokoagulatorischer Faktoren identifizieren lassen ²³. Umgekehrt ist das Vorliegen einer der oben genannten Anomalien nicht regelmäßig mit dem Auftreten einer LV assoziiert.

Ebenso ist der Manifestationsort von pathogenetischer Relevanz. Aufgrund des erhöhten Perfusionsdrucks und der niedrigeren Temperatur an der unteren Extremität liegt hier eine geringere Konzentration von thrombolytischen Faktoren vor. Dies führt zu einer erhöhten Thromboseneigung ²⁴.

Eine statistisch erhöhte Assoziation mit Malignomen wird nicht beobachtet. Sekundäre LV-artige Läsionen können allerdings im Rahmen von Autoimmunerkrankungen oder Malignomen auftreten, hier ist eine kausale Therapie und weitere Diagnostik erforderlich ^{11, 25}.

➔ **Empfehlung 2:**

- Bei Patienten mit LV wird eine Gerinnungsdiagnostik mit Screening nach prokoagulatorischen Parametern empfohlen. (EK +1,6) [vgl. Empfehlung 5]
- Trotz fehlendem Nachweis von prokoagulatorischen Parametern ist die Diagnose LV möglich. (EK +1,9)

6 Klinik und Verlauf

Die Erkrankung verläuft in drei, typischerweise rezidivierenden Stadien, die daher bei einem Patienten oft gemeinsam beobachtet werden können. Im ersten Stadium entsprechend einer Disposition tritt zunächst eine *Livedo racemosa* Zeichnung auf. Hierbei handelt es sich um livide, unregelmäßig begrenzte, netzförmige Maculae. Ursächlich für diese Maculae ist eine Minderperfusion des Stratum reticulare der Dermis. Die netzförmige Zeichnung entsteht durch eine segmentüberlappende Perfusion, wobei die, an das minderperfundierte Areal, angrenzenden Gefäße die Versorgung bis auf Restzonen kompensieren. Abzugrenzen von der Livedo racemosa ist die durch Hypoxygenierung und Strömungsverlangsamung funktionell bedingte Livedo reticularis. Hier zeigen sich klinisch regelmäßige und geschlossene livide Ringstrukturen z.B. nach Kälteexposition. Im zweiten Stadium entwickelt sich aus der Minderperfusion eine Gewebsischämie. Typischerweise geht neuen Ulzerationen ein brennender Schmerz, der entsprechend auf die betroffene Region (Manifestationsort) begrenzt ist, voraus. Dieser sehr punktuelle Schmerz tritt in der Prodromalphase der Erkrankung auf, und wird als „*Angina cutis*“ bezeichnet ¹². Zwischen der Angina cutis (Prodromalphase) und dem Auftreten von Nekrosen liegen meist 1-3 Tage. In dieser Zeitspanne kann die Gewebenekrose durch schnelle Therapieeinleitung häufig noch verhindert werden. Nach Überschreiten dieser Prodromalphase ohne therapeutische Intervention kommt es zur Manifestation von Nekrosen und zum Teil hämorrhagischen Blasen als Ausdruck der ischämisch verursachten Nekrolyse der Epidermis. Im Verlauf entsteht eine *Ulzeration* mit Krustenbildung. Als chronische Manifestation und Endpunkt narbiger Umbauprozesse entsteht die *Atrophie blanche*. Hierbei handelt es sich um eine blitz- oder sternförmige, porzellanfarbene Narbe.

Die klassische Klinik ist wie beschrieben gekennzeichnet durch eine Trias aus Livedo racemosa, Ulzerationen mit starken Schmerzen und Atrophie blanche. Die klinischen Zeichen können je nach Verlauf isoliert oder kombiniert auftreten. Keines dieser Kardinalsymptome ist pathognomonisch für die LV. Der Verlauf ist chronisch, Phasen der Abheilung und eines neuen Schubes können sich überlappen. Auch eine neurologische Beteiligung ist möglich, diese manifestiert sich mit Dys- und

Hypoästhesien. Die Symptomatik schwankt saisonal, bei einigen Patienten kommt es zu einer Verschlechterung in den Sommermonaten.

Besonders hervorzuheben ist allerdings, dass die LV ein **ganzjährig vorkommendes Krankheitsbild** ist. Entgegen der synonymen Namensgebung (s.o.) „summer ulceration“ wird die LV ganzjährig beobachtet. Das Auftreten im Sommer ist für die Diagnosestellung nicht erforderlich. Sowohl jahreszeitliche Häufungen als auch ganzjährige Manifestationen sind möglich.

Der Manifestationsort ist die untere Extremität, insbesondere die Malleolarregion ist betroffen. Oberhalb des Knies tritt die Erkrankung in der Regel nicht auf ⁶.

Von besonderer Bedeutung ist die Einschränkung der Lebensqualität durch das Vorliegen einer LV. Die Erfassung des Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist sowohl in der Diagnosestellung als auch im Verlauf der Erkrankung von hoher Wichtigkeit und sollte auch bei Entscheidungen im Hinblick auf eine Therapieänderung herangezogen werden. Es kann ein Wert von bis zu 30 erzielt werden. Ein DLQI größer 10 zeigt bereits einen starken negativen Einfluss auf die Lebensqualität an. Bei der LV findet sich eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität mit einer deutlichen Erhöhung des DLQI mit Werten von bis zu 17,8 ^{23, 26, 27}. Eine ergänzende Möglichkeit zur Erfassung der Lebensqualität der Patienten bei Vorliegen einer Ulzeration ist der „Wound-QoL“ ²⁸.

➔ **Empfehlung 3:**

- Für die Diagnosestellung sollten folgende klinische Aspekte beachtet werden:
 - Schmerzhafte, rezidivierende Ulzerationen (EK +1,9)
 - Trias: Livedo racemosa, Ulzerationen, Atrophie blanche (EK +1,9)
 - Die LV kommt **ganzjährig** vor (EK +1,7)
 - Die LV tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf (EK +1,6)
 - Typischerweise geht neuen Ulzerationen ein brennender Schmerz, der entsprechend auf die betroffene Region (Manifestationsort) begrenzt ist, voraus. (EK +1,6)

7 Diagnostik

Die Diagnose der LV kann in Zusammenschau von typischer Klinik und Histologie gestellt werden. Wegweisend in der Anamnese sind die streng auf den Manifestationsort lokalisierten brennenden Schmerzen (Angina cutis), die **ganzjährig** auftreten können.

Das Intervall zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung liegt laut Literatur zwischen 4 Monaten und über 7 Jahren ⁶. Hierdurch findet sich bei vielen Patienten bereits eine fortgeschrittene narbige Umwandlung der Haut im Bereich des Manifestationsorts.

Ziel sollte ein früher Therapiebeginn und somit die Vermeidung dieser irreversiblen Vernarbungen sein. Unterschiedliche Kriterien für die Diagnosestellung wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien (mod. nach ⁶).

Ein Score zur sicheren Diagnosestellung ist gegenwärtig noch nicht validiert.

Hauptkriterien	Nebenkriterien
- Ulzeration (Malleolarregion, Fußrücken, Unterschenkel)	- Prothrombotische Parameter <i>Häufig (bei LV):</i>
- Angina cutis (lokalisierte stechende oder brennende Schmerzen)	- Lipoprotein (a) Erhöhung
- Atrophie blanche	- Antithrombin III Erhöhung
- Livedo racemosa	- Hyperhomocysteinaemia
- Histologie:	<i>Selten (bei LV):</i>
- intraluminale Fibrin-Thrombi	- Faktor V Mutation
- subintimale hyaline Ablagerungen	- Prothrombin G20210A Mutation
- <i>keine</i> primär entzündlichen Veränderungen	- Plasminogenaktivator-Inhibitor Defizienz
- endotheliale Proliferation	- Protein C und Protein S Defizienz
	- Komorbiditäten (BMI > 25 kg/m ² , Hypertonie)
	- weibliches Geschlecht
	- therapeutisches Ansprechen auf Antikoagulation
	- beide Beine betroffen

7.1 Histologie

Die histologische Sicherung der Diagnose gelingt nur im Akutstadium der Erkrankung, im Stadium der Ischämie. Hierzu sollte ein ausreichend großes Präparat (möglichst eine Spindelbiopsie) aus dem Randbereich des betroffenen Areals entnommen werden. Charakteristisch sind Fibrinablagerungen in den Gefäßwänden, oftmals schwierig zu erkennen, sowie Fibrinthromben vor allem in Gefäßen der oberen und mittleren Dermis. Perivaskuläre entzündliche Infiltrate und Leukozytoklasie sind für die Erkrankung nicht charakteristisch und finden sich im Akutstadium allenfalls in geringem Maße.

Prominente entzündliche Durchsetzung der Gefäßwände oder (fibrinoide) Gefäßwandnekrosen sollten an ein primär vasculitisches Geschehen denken lassen. Bei Entnahme der Probe zu einem späteren Zeitpunkt kann ein sekundäres entzündliches Infiltrat vorhanden sein ¹². Das Stadium der Atrophie blanche ist gekennzeichnet durch eine gefäßarme Narbe mit atropher Epidermis. Zudem kann es zu einer Reorganisation der Thromben mit subintimaler Proliferation mit segmentaler Hyalinisierung der Gefäßwände und der Dermis kommen ⁹.

Die Immunfluoreszenzdiagnostik ist unspezifisch. Der Nachweis von Immunglobulinen oder Komplementablagerungen ist eine unspezifische Begleitreaktion ohne pathogenetische Relevanz, die diagnostisch nicht entscheidend ist ¹².

➔ Empfehlung 4:

Folgende histologische Kriterien sollten beachtet werden:

- intraluminale Thromben der oberen und mittleren Dermis (EK +2)
- keine primär entzündlichen Veränderungen wie bei Vaskulitiden (EK +1,8)
- subintimale hyaline Ablagerungen (EK +1,6)
- endotheliale Proliferation (EK +0,9)

7.2 Labor

Verschiedene prothrombotische Parameter sind gehäuft mit dem Auftreten einer LV assoziiert ^{8, 12, 29, 30} (Tabelle 3). Hierzu gehören sowohl Parameter, die eine Hyperkoagulation bedingen, als auch Parameter, die die Fibrinolyse beeinträchtigen. Das gleichzeitige Vorliegen von mehreren Parametern kann das Risiko der Manifestation noch über die reine Addition des Risikos hinaus erhöhen ²⁰. Zur Bestimmung der prothrombotischen Parameter wird aufgrund der hohen Kosten eine Kooperation mit spezialisierten Zentren empfohlen. Auch bei Nachweis einer dieser Parameter kann die Diagnose LV nur in Zusammenschau von Klinik und Histologie gesichert werden ¹². Das Vorliegen von Laborveränderungen ist *nicht* pathognomonisch. Bei Nachweis einer Hepatitis C sollten Kryoglobuline

bestimmt werden ³¹. Zur Thrombophiliediagnostik sei auf die S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie verwiesen (DGA 2015, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002I_S2k_VTE_2016-01.pdf).

In größeren Kollektiven lag der Nachweis prokoagulatorischer Parameter <50% ⁶. Gelingt der Nachweis von prokoagulatorischen Parametern spricht man von einer sekundären LV, ohne Nachweis von prokoagulatorischen Parametern liegt eine primäre LV vor.

Im Einzelfall kann eine Erweiterung der Diagnostik unter Einbeziehung eines Hämostaseologen sinnvoll sein.

Tabelle 3: Laborparameter

Laborparameter	Genetische Untersuchungen *
- Lipoprotein (a)	- Faktor-V-G1691A Mutation
- Kryoglobulin	- Prothrombin-G20210A Mutation
- Kryofibrinogen	- MTHFR-C677T Polymorphismus (Methylentetrahydrofolatreduktase)
- Kälteagglutinin	- PAI-1-4G/5G Polymorphismus (Plasminogenaktivator-Inhibitor)
- Homozystein (nüchtern)	
- Vitamin B6	
- Vitamin B12	
- Folsäure	* Gendiagnostik bedarf nach GenDG einer Aufklärung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt/Ärztin.
- Protein C	
- Protein S	
- Antithrombin	
- Antinukleäre Antikörper	
- Lupus-Antikoagulans	
- Antikardiolipin vom IgG-/IgM-Typ	
- β 2-Glykoprotein-1-Antikörper vom IgG-/IgM-Typ	

➔ **Empfehlung 5:** Die *initiale* Labordiagnostik sollte folgende Parameter beinhalten:

- Antiphospholipid-Antikörper (EK +1,7)
(Lupus-Antikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper, β 2-Glykoprotein-1-Antikörper)
- Protein C (EK +1,3)
- Protein S (EK +1,3)
- Homozystein (nüchtern) (EK +1,2)
- Lipoprotein (a) (EK +1,1)

8 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kann die LV vor allem durch die typische Klinik (stechende Schmerzen, ganzjähriges Auftreten) und die charakteristische histologische Präsentation im frühen Stadium von anderen Erkrankungen, die mit Ulzerationen an den Unterschenkeln einhergehen, abgegrenzt werden.

Die wichtigsten beiden Differentialdiagnosen sind Folge degenerativer Gefäßkrankheiten, das Ulcus cruris arteriosum bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und das Ulcus cruris venosum bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI).

Patienten mit pAVK zeigen häufig an den Beinen, v.a. den Unterschenkeln gleichzeitig Livedo racemosa-artige Erytheme, schmerzhaft Ulzera und eine „Atrophie blanche“, somit ähnelt das klinische Bild einer LV. Die pAVK tritt allerdings bei älteren Patienten als die LV auf, ist häufig mit internistischen Komorbiditäten assoziiert und kann in einer angiologischen Untersuchung u.a. mit der Bestimmung der arteriellen Verschlussdrücke abgegrenzt werden.

Das Ulcus cruris venosum entwickelt sich meist langsamer und es findet sich neben den duplexsonographisch nachweisbaren Refluxen teilweise bereits eine Dermatoliposklerose, gelblich-braune Hyperpigmentierungen (Purpura jaune d'ocre), sichtbare Varikosis³² sowie eine Corona phlebectatica paraplantis.

Weiterhin ist die kutane Polyarteriitis nodosa (PAN) differentialdiagnostisch zu erwägen. Eine Gemeinsamkeit zur LV ist die Livedo racemosa. Vor Auftreten der Ulzeration finden sich meist tastbare subkutane Nodi. Zudem können Dysästhesien im Bereich der betroffenen Extremitäten im Sinne einer Mononeuritis multiplex bestehen. Bei der kutanen PAN fehlt eine Organbeteiligung. Therapeutisch zeigt sich meist ein initiales Ansprechen auf Glukokortikoide³³. Histologisch findet sich eine Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße bzw. der Arteriolen an der Grenze zwischen Subkutis und Dermis, also an Gefäßen „unterhalb“ der bei LV betroffenen Gefäße.³⁴

In Abgrenzung zum Pyoderma gangraenosum fehlt bei der LV der unterminierte livide Randsaum⁹. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die Lokalisation (70% an der Streckseite der Unterschenkel), die schnelle Größenzunahme und das Pathergie Phänomen. Das Pyoderma gangraenosum kann am gesamten Körper auftreten, wohingegen die LV auf die Unterschenkel begrenzt gesehen wird. Zudem spricht es sehr gut auf systemische Glukokortikoide oder Ciclosporin an³⁵.

Differentialdiagnostisch müssen zudem sich kutan manifestierende Vaskulitiden³⁶ und die mit Kryoglobulinämie assoziierte Vaskulitis³⁷ bedacht werden³⁸.

Sekundäre LV-artige Läsionen können im Rahmen von Autoimmunerkrankungen oder Malignomen auftreten, hier ist eine kausale Therapie und weitere Diagnostik erforderlich ¹¹.

Auch abzugrenzen sind okkludierende Vaskulopathien, wie z.B. die okkludierende Vaskulopathie bei Kryoglobulinämie Typ I ³⁷.

Tabelle 4: Differentialdiagnosen

<i>Sollen</i> beachtet werden EK +2 bis +1	<i>Sollten</i> beachtet werden EK +0,9 bis 0
<ul style="list-style-type: none"> - Polyarteriitis nodosa (PAN) (EK +1,8) - Sneddon-Syndrom (EK +1,6) - Antiphospholipid-Syndrom (EK +1,6) - Ulcus cruris venosum (EK +1,4) - Kalziphylaxie (EK +1,4) - ANCA-positive Vaskulitiden (EK +1,3) - Kryoglobulinämie (EK +1,3) - Ulcus cruris arteriosum (EK +1,1) - Ulcus cruris mixtum (EK +1,1) - Ulcus hypertonicum Martorell (EK +1,1) - Medikamentös verursachte Ulzerationen (z.B. Hydroxyurea) (EK +1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pyoderma gangraenosum - Essentielle Thrombozythämie - Cholesterinembolie - Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, Sphärozytose) - IgA/IgG/IgM Vaskulitiden - Systemische Sklerose

9 Therapie

Zur Vermeidung des Fortschreitens des chronisch rezidivierend auftretenden Hautinfarktes mit narbiger Umwandlung des Manifestationsortes, ist der frühzeitige Beginn einer medikamentösen Therapie erforderlich.

Durch ein zunehmendes Bewusstsein für die Erkrankung und die differentialdiagnostische Erwägung der Diagnose „LV“ sollte das Intervall von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung verkürzt werden.

9.1 Reihenfolge der Therapie-Empfehlung entsprechend dem Expertenkonsens (EK)

Tabelle 5: Therapieempfehlung (alle genannten Therapien sind off label für die LV)

1st line EK +2 bis +1	2nd line EK +0,9 bis 0	Keine klare Empfehlung aus Sicht der Leitlinien-Autoren EK -0,1 bis -2
1. Niedermolekulares Heparin 2. Rivaroxaban/ DOAK ----- 3. Intravenöse Immunglobuline (IVIG)*	- Phenprocoumon/ Warfarin - Iloprost - Vitamin B6, B12 und Folsäure (bei Hyper homozysteinämie)	- NSAR - Glukokortkoide - Fibrinolytika - Hyperbare Sauerstofftherapie - PUVA - Danazol - Blutegel

* Trotz guter Wirksamkeit aufgrund der Wirtschaftlichkeit andere 1st line Therapien vorrangig prüfen

9.2 Behandlungsalgorithmus bei 1 st-line Antikoagulation

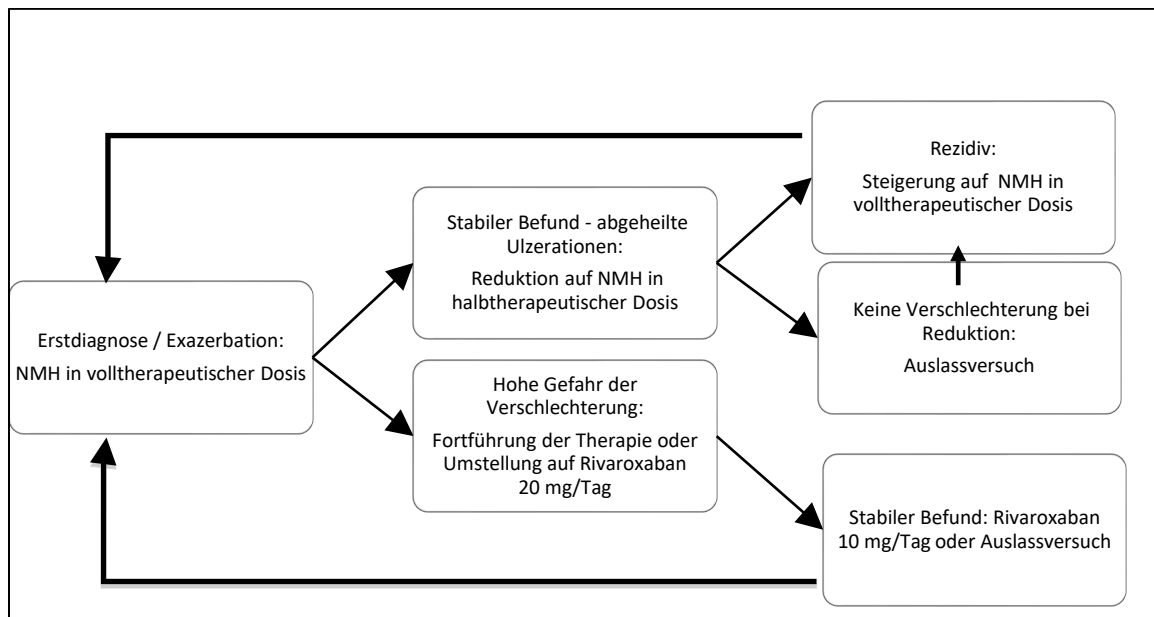


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus (alle genannten Therapien sind off label für die LV)

9.3 Niedermolekulares Heparin

Die Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) führt in den meisten Fällen zu einem schnellen Therapieansprechen⁶. Empfohlen wird eine halbtherapeutische Dosis als Erhaltungstherapie (z.B. 1 mg/kgKG s.c. 1 x täglich bei Enoxaparin (off label)). Einer klinischen Verschlechterung der Ulzerationen geht meist eine Phase mit zunehmenden Schmerzen voraus. Hilfreich zur frühzeitigen Feststellung einer Verschlechterung ist hier ein Schmerztagebuch^{12, 39}. Bei Schmerzzunahme sollte dementsprechend eine Dosissteigerung erfolgen. Bei Exazerbation sollte eine Steigerung auf die volltherapeutische Dosis erfolgen (z.B. 1 mg/kgKG s.c. 2 x täglich morgens und abends bei Enoxaparin (off label)). Das Ansprechen zwischen Therapiebeginn oder Dosissteigerung und einem Rückgang der Schmerzen liegt bei 2-4 Tagen, sodass ein Therapieerfolg schnell evaluiert werden kann. Zu den möglichen Nebenwirkungen der Heparintherapie gehört u.a. die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Daher kann in den ersten 4 Wochen 2x/Woche eine Thrombozytenkontrolle sinnvoll werden. Eine Dosisreduktion ist bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15 - 30 ml/min) erforderlich, da anderenfalls das Blutungsrisiko erhöht ist. Unter der Therapie sollten regelmäßige Laborkontrollen erfolgen, da es zu einem Anstieg der Leberwerte kommen kann. Das Risiko einer Osteoporose ist gering⁴⁰. Niedermolekulares Heparin kann auch bei Kindern zur Behandlung der LV eingesetzt werden (off label)^{11, 41}.

➔ **Empfehlung 6:**

- Einer klinischen Verschlechterung der Wunden geht meist eine Phase mit zunehmenden Schmerzen voraus, daher soll bereits bei deutlicher Schmerzzunahme eine Dosissteigerung der Antikoagulation erwogen werden. (EK +1,9)
- Hilfreich zum Monitoring der Schmerzen ist ein Schmerztagebuch. (EK +1,9)
- Die initiale Therapie soll mit niedermolekularem Heparin in volltherapeutischer Dosis erfolgen (z.B. 1 mg/kgKG s.c. 2 x tägl. bei Enoxaparin (off label)) (EK +1,4)
- Bei stabilem Befund soll eine Dosisreduktion auf die halbtherapeutische Dosis als Erhaltungstherapie erfolgen (z.B. 1 mg/kgKG s.c. 1 x tägl. bei Enoxaparin (off label)). (EK +1,3)

9.4 Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Bei den direkten oralen Antikoagulantien kann zwischen den Faktor-Xa-Inhibitoren – Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) – und dem Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) unterschieden werden ^{42, 43}. Die meisten Erfahrungen zur Therapie der LV liegen für eine Therapie mit Rivaroxaban vor. In Studien erfolgte der Einsatz von Rivaroxaban 10 mg 1x täglich zur Erhaltungstherapie und 10 mg 2 x täglich bei Exazerbation oder Rezidiv. In diesen Fällen konnte eine rasche Schmerzreduktion nachgewiesen werden ²³. Vorteil ist, dass die Einnahme oral erfolgt und ein Monitoring der Gerinnungsparameter nicht erforderlich ist. Hierdurch zeigte sich in Studien eine bessere Adhärenz der Patienten ¹⁰.

Weiterhin liegen Einzelfallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Apixaban (10 mg/Tag), Edoxaban (15-60 mg/Tag) oder Dabigatran (220 mg/Tag) zur Therapie der LV vor ⁴²⁻⁴⁴.

Bei Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern sollte keine Therapie mit DOAK erfolgen, da sich unter einer Therapie mit Rivaroxaban bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom ein erhöhtes Risiko für rezidivierende thrombotische Ereignisse zeigte ⁴⁵.

➔ **Empfehlung 7:**

- Vorteil der DOAKs gegenüber der subkutanen Applikation ist die orale Einnahme, was auch die Compliance/Adhärenz verbessert. (EK +2)
- Eine Umstellung der Therapie mit niedermolekularem Heparin auf Rivaroxaban bis zu 15 mg 2x tägl. ist möglich (off label). (EK + 1,8)
- Anschließend kann eine Therapie mit Rivaroxaban 20 mg 1xtägl. erfolgen (off label). (EK +1,9)
- Eine Reduktion auf 10 mg/Tag kann bei stabilem Befund erfolgen (off label). (EK +1,9)

9.5 Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) stellen eine sinnvolle therapeutische Maßnahme dar. Die Autoren empfehlen eine Dosis von 2g/kgKG (off label), diese Therapie kann zur Verbesserung der Verträglichkeit auf 2-5 Tage aufgeteilt werden. Die Therapie erfolgt intravenös.

Monshi et al. konnten eine signifikante Schmerzreduktion sowie Verbesserung des DLQI bereits nach 6 Therapiezyklen zeigen ²⁶. Fallserien weisen auf ein gutes Therapieansprechen, insbesondere bei therapierefraktären Ulzerationen hin ⁴⁶⁻⁴⁸.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt. IVIg modulieren die Zytokin-Produktion, neutralisieren Pathogene und inhibieren die komplementvermittelte Gewebeschädigung ⁴⁹. Eine Besonderheit sind die hohen Therapiekosten. Nebenwirkungen sind V.a. allergische Exantheme und Kopfschmerzen.

➔ Empfehlung 8:

- Die Indikationsstellung obliegt – unabhängig von den erfolgten Vorthapien – dem behandelnden Arzt (EK +1,9)
- In therapierefraktären Fällen soll eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen erfolgen (off label). (EK +1,6)
- Die Autoren empfehlen eine Dosis von 2g/kg KG, diese Therapie kann auf 2-5 Tage aufgeteilt werden (off label) (EK +1,6)

9.6 Phenprocoumon und Warfarin

Phenprocoumon (z.B. Marcumar) und Warfarin (z.B. Coumadin) inhibieren die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren sowie die für die Mikrozirkulation relevanten antikoagulatorischen Proteine C und S. Der therapeutische Bereich liegt bei einem INR zwischen 2,5 und 3,5. Bei Protein C oder Protein S Mangel muss bei Therapieeinleitung eine zusätzliche Therapie mit Heparin erfolgen. Hintergrund ist die kürzere Halbwertszeit der antikoagulatorischen Proteine C und S im Vergleich zu den prokoagulatorischen Faktoren (II, VII, IX und X), was zu einem prothrombotischen Zustand führt und insbesondere bei schon vorher bestehendem Mangel von Protein C und S kurz nach Einleitung der Therapie das Risiko von Cumarin-Nekrosen deutlich erhöht ⁵⁰. Aufgrund von neuen sicheren Alternativen und aufgrund der Verminderung der Protein S und C Konzentration, stellen Cumarin-Derivate nur noch in Ausnahmefällen (z.B. APS) eine Therapieoption dar (off label).

9.7 Iloprost

Eine Therapie mit Iloprost führte in Fallvorstellungen zu einer guten Abheilung der Ulzerationen. Die dort empfohlene Dosierung liegt bei 1-2 ng Iloprost/kg/min i.v. über 6 Stunden pro Tag in Intervallen von 1-4 Wochen ⁵¹. Es liegen auch Berichte über 1- bis 2-mal jährliche Infusionstherapien für jeweils 5 Tage bei einem erneuten Auftreten der Schmerzsymptomatik vor ⁵².

➔ Empfehlung 9:

Eine ergänzende oder alleinige Therapie mit Iloprost kann in therapierefraktären Fällen erwogen werden (off label). (EK +0,1)

9.8 Glukokortikoide

Da im Gegensatz zur Vaskulitis, kein primär entzündliches Geschehen, sondern die erhöhte Gerinnungsneigung ursächlich ist, haben Glukokortikoide in der Therapie der LV keinen direkten therapeutischen Nutzen. Lediglich bei assoziierten Autoimmunerkrankungen besteht eine therapeutische Relevanz im Rahmen der Therapie der Grunderkrankung. Es liegt ein Fallbericht für das Sjögren Syndrom ⁵³ und die Assoziation zum Lupus erythematodes vor ⁵⁴.

➔ Empfehlung 10:

Bei assoziierten Autoimmunerkrankungen sollte der Einsatz von Glukokortikoiden zur Therapie dieser Autoimmunerkrankung erfolgen. (EK +1)

9.9 Folsäure und Vitamin B12 bei Hyperhomozysteinämie

Eine Grundkrankheit oder ein prokoagulatorischer Defekt sollten, wenn möglich, gezielt behandelt werden. Bei Störungen der Methylenetetrahydrofolat-Reduktase kommt es zu einer Beeinträchtigung des Homozysteinstoffwechsels mit Hyperhomozysteinämie. Hier zeigen Studien, zusätzlich zu einer Antikoagulation, einen positiven Effekt durch die Gabe von Vitamin B6, B12 und Folsäure zur Normalisierung des Homocysteinspiegels ^{20, 55, 56}.

➔ Empfehlung 11:

Bei Hyperhomozysteinämie sollte zusätzlich eine Therapie mit Vitamin B6, B12 und Folsäure erfolgen (off label). (EK +1,4)

9.10 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Für den Einsatz von NSAR ist bislang kein kausaler therapeutischer Nutzen beschrieben worden⁶. Im Hinblick auf eine supportive Schmerztherapie kann der Einsatz von NSAR allerdings erwogen werden⁵⁷.

9.11 Hyperbare Sauerstofftherapie

Es liegen Einzelfallberichte über eine erfolgreiche Therapie mit hyperbarer Sauerstofftherapie vor. Es erfolgten 5 Therapiesitzungen pro Woche je 90 Minuten über einen Zeitraum von 2-5 Wochen. Unter der Therapie zeigte sich nach 1 Woche eine Schmerzreduktion, eine Abheilung der aktiven Läsionen wurde nach 3-4 Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kam es teilweise nach ca. 6 Monaten zu einem Rezidiv⁵⁸. Zusammenfassend ist die hyperbare Sauerstofftherapie zeit- und kostenintensiv, es zeigte sich schnell eine Schmerzreduktion sowie eine klinische Besserung des Befundes⁵⁹. Der Therapieerfolg in den vorliegenden Daten war teilweise nur von kurzer Dauer^{58, 60}.

9.12 Supportive Maßnahmen

Falls durch den Patienten toleriert kann die Durchführung einer Kompressionstherapie der Kompressionsklasse I (KKLI) beziehungsweise mit 20 mmHg erwogen werden. Zudem kann versucht werden auf große Temperaturschwankungen zu verzichten, da sie einer Stase entgegenwirken.

Eine Vorstellung in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung der LV wird empfohlen.

9.13 Wundtherapie und Schmerztherapie

Die Schmerztherapie sollte entsprechend dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie erfolgen. Im Hinblick auf die Wundtherapie sollte zusätzlich die S3-Leitlinie zur Wundtherapie (DGfW 2014, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/091-001.html>) beachtet werden. Im seltenen Fall einer bakteriellen Superinfektion wird eine entsprechende antibiotische Therapie empfohlen.

9.14 Sonstige Therapien

Bei therapierefraktären Ulzerationen kann eine Therapie mit gewebespezifischem *Plasminogenaktivator* (tissue-type plasminogen activator; tPA) erwogen werden. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung der Fibrinolyse. Für den therapeutischen Einsatz wird eine gentechnische Variante (Alteplase) verwendet. Zur Therapie der LV kann eine Dosis von 10 mg Alteplase pro Tag eingesetzt werden (off label). Diese Dosierung entspricht ca. 1/10 der Dosierung bei Mykardinfarkt oder Lungenembolie^{10, 61}. Therapieerfolge wurden bei einer intravenösen Anwendung über jeweils 4 Stunden an 14 Tagen berichtet¹⁶.

Pentoxifyllin führt zu einer Stimulation der Prostacyclin-Synthese, vermindert die Thrombozytenaggregation, steigert die Fibrinolyse sowie die Beweglichkeit von neutrophilen Granulozyten. In der Literatur gibt es ältere positive Berichte zur Therapie der LV mit einer Dosis von 400 mg 3xtägl.⁶²⁻⁶⁴. In neueren Untersuchungen konnte allerdings kein Effekt durch die alleinige Therapie mit Pentoxifyllin nachgewiesen werden⁶⁵.

Es liegen Einzelfallberichte von erfolgreichen Therapieverläufen unter einer systemischen PUVA-Behandlung mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) vor^{66, 67}. Die Autoren diskutieren einen immunologischen Wirkmechanismus.

Danazol ist ein synthetisches anaboles Steroid, das als Derivat des Testosterons androgene Eigenschaften hat. Zudem sind fibrinolytische Eigenschaften, sowie eine Reduktion des Lipoprotein (a) Spiegels im Serum beschrieben. Zur Therapie der LV wurde in Studien 3–5 mg/kg Danazol oder 200 mg Danazol pro Tag verabreicht⁶⁸. Hierunter kam es nach 1-2 Wochen zu einem Therapieansprechen⁶⁹. Auffällig war insbesondere die Korrelation des Therapieansprechens mit dem Abfall des Lipoprotein (a) Spiegels. Der Einsatz in der Therapie bei erkrankten jungen Frauen sollte im Hinblick auf die androgenen Eigenschaften und die damit verbundenen Nebenwirkungen nur sehr zurückhaltend gestellt werden.

Die Indikationsstellung für eine Therapieoption soll unabhängig von den erfolgten Vorthapien durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Abhängig von Schweregrad und Ausprägung der Symptomatik kann es in Einzelfällen notwendig sein o.g. Therapieschritte zu überspringen um für den Patienten ein gutes individuelles Therapiekonzept zu erstellen.

10 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend hat sich in den vergangenen Jahren ein zunehmendes Bewusstsein für das Krankheitsbild der LV entwickelt. Der Expertenkonsens arbeitet heraus, dass die klassischen Sommer-Ulzerationen nur einen Bruchteil der LV-Patienten darstellen und das Krankheitsbild, vielleicht im Rahmen des Klimawandels, ganzjährig vorkommend zu behandeln ist.

Insbesondere im Hinblick auf die mit der LV assoziierten prothrombotischen Faktoren und den molekularen Pathomechanismus sind weitere Forschungsbemühungen erforderlich. Das gleichzeitige Vorliegen von mehreren Faktoren kann das Risiko der Manifestation noch über die reine Addition des Risikos hinaus erhöhen. Jedoch ist das alleinige Vorliegen von Laborveränderungen nicht pathognomonisch.

Niedermolekulares Heparin und DOAK (z.B. Rivaroxaban) sind als Therapie der 1. Wahl hervorzuheben (off label). Darüber hinaus sind IVIG eine wichtige therapeutische Option (off label). Die Therapie mit IVIG soll Patienten, die auf vorherige Therapieformen nicht genügend ansprechen, auch regelmäßig zur Verfügung gestellt werden.

Zielsetzung der Therapie der LV als chronische Erkrankung ist die langfristige Besserung und Erhaltung der Lebensqualität.