



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2021

S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie

Schiffmann, Marie-Luise ; Dissemond, Joachim ; Erfurt-Berge, Cornelia ; Hafner, Jürg ;
Itzlinger-Monshi, Babak Alexander ; Jungkunz, Hans Wilfried ; Kahle, Birgit ; Kreuter, Alexander ;
Scharffetter-Kochanek, Karin ; Lutze, Stine ; Rappersberger, Klemens ; Schneider, Stefan Werner ;
Strölin, Anke ; Sunderkötter, Cord ; Goerge, Tobias

DOI: https://doi.org/10.1111/ddg.14520_g

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-209823>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Originally published at:

Schiffmann, Marie-Luise; Dissemond, Joachim; Erfurt-Berge, Cornelia; Hafner, Jürg; Itzlinger-Monshi, Babak Alexander; Jungkunz, Hans Wilfried; Kahle, Birgit; Kreuter, Alexander; Scharffetter-Kochanek, Karin; Lutze, Stine; Rappersberger, Klemens; Schneider, Stefan Werner; Strölin, Anke; Sunderkötter, Cord; Goerge, Tobias (2021). S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. JDDG - Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 19(11):1667-1678.

DOI: https://doi.org/10.1111/ddg.14520_g

FÜR MICH EIN
TRIUMPH.#

NON-STOP
im Leben.

PSO* + PSA*

TREMFYA® –
der erste IL-23-Hemmer,
der beides kann!



HEISSE NEWS
aus der GUIDE-Studie.
Hier mehr erfahren...

* TREMFYA® ist indiziert: 1) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaques-Psororiasis**, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; 2) allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven **Psoriasis-Arthritis** bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde.¹

PASI 90: 84% (Wo 48; n=534) Non Responder Imputation (NRI); PASI 100: 52,7% (Wo 252; n=391) Treatment Failure Rules (TFR)²; Signifikante Überlegenheit vs. Placebo in Bezug auf ACR20 (64% vs. 33%, p<0,0001; NRI) nach 24 Wochen in der 8-Wochen-Dosierung (n=248) in bionalen Patienten mit aktiver PsA.⁴

1. Aktuelle Fachinformation TREMFYA®. 2. Reich K et al. Lancet. 2019;394(10201):831–839. 3. Reich K et al. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi: 10.1111/bjd.20568.

4. Mease P et al. The Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4) (Supplementary)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ in einem Fertigpen. Wirkstoff: Guselkumab. **Zusammensetzung:** Fertigspritze/Fertigpen enth. 100 mg Guselkumab. Sonst. Bestandt.: Histidin, Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sacrose, Wasser f. Injektionszw.. **Anw.geb.:** Für d. Bhdlg. erw. Pat. m. mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psororiasis indiziert, d. für e. syst. Therapie in Frage kommen. Als Monotherapie od. in Komb. m. Methotrexat für d. Bhdlg. erw. Pat. m. Psoriasis-Arthritis indiziert, d. auf e. vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-)Therapie unzureich. angesprochen od. diese nicht vertragen haben. **Gegenanz.:** Schwerwieg. Überempfindl. gg. Guselkumab od. e. d. sonst. Bestandt., klin. relev. aktive Infektionen (einschl. aktive Tuberkulose), Schwangersch., Stillzeit. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Um d. Rückverfolgbark. b. biolog. Arzneim. zu verbessern, sollten Name u. Ch.-Bez. d. verabreich. Prod. deut. protokoll. werden. Vors. b. Infektionen, Tuberkulose, Impfungen (vor Anw. v. Lebendimpfst. muss d. Bhdlg. m. Tremfya nach d. letzt. Gabe f. mind. 12 Wo. ausgesetzt werden). B. Erhöhh. v. Leberenzymwerten (ALT/AST) u. Verdacht auf arzneimittelinduz. Leberschädig. sollte d. Bhdlg. vorüberg. unterbr. werden. B. schwerwieg. Überempfindl.reakt. sollte d. Anw. v. Tremfya unverzögl. abgebrochen u. e. geeig. Bhdlg. eingel. werden. Frauen im gebärfäh. Alter sollen währ. u. f. mind. 12 Wo. nach d. Bhdlg. e. zuverläss. Verhütungsmeth. anw.. Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbewahren. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig* (>1/10), *Häufig* (<1/10 bis <1/10), *Gelegentlich* (<1/1.000 bis <1/100). *Sehr häufig:* Atemwegsinfekt., *Häufig:* Kopfschm., Diarrhoe, Arthralgie, Reakt. a. d. Injektionsst., Transamin. erhöht. *Gelegentlich:* Herpes-simpl-Infekt., Tinea-Infekt., Gastroenteritis, Überempfindl.reakt., Anaphylaxie, Urtikaria, Hautausschlag, Neutrophilenzahl erniedr.. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeut. Unternehmer:** JANSSEN-CILAG International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 12/2020.



S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie

German S1 guideline: diagnosis and treatment of livedovascularopathy

AWMF-Register-Nr.: 013–098, 2020

Gültigkeit der Leitlinie: bis zum 01.01.2025

Marie-Luise Schiffmann¹, Joachim Dissemond², Cornelia Erfurt-Berge³, Jürg Hafner⁴, Babak Alexander Itzlinger-Monshi⁵, Hans Wilfried Jungkunz⁶, Birgit Kahle⁷, Alexander Kreuter⁸, Karin Scharffetter-Kochanek⁹, Stine Lutze¹⁰, Klemens Rappersberger¹¹, Stefan Werner Schneider¹², Anke Strölin¹³, Cord Sunderkötter¹⁴, Tobias Goerge¹

(1) Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinik Münster

(2) Universitätsklinikum Essen

(3) Universitätsklinikum Erlangen

(4) Universitätsspital Zürich

(5) Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien

(6) Praxis Dr. Jungkunz

(7) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

(8) Universität Witten/Herdecke

(9) Universitätsklinik Ulm

(10) Universitätsmedizin Greifswald

(11) Sigmund Freud Privatuniversität

(12) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

(13) Universitätsklinikum Tübingen

(14) Universitätsklinikum Halle (Saale)

Beteiligte Fachgesellschaften:

- ▶ Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP)
- ▶ Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)
- ▶ Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV)
- ▶ Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Überblick über die Konsensstärken der Expertengruppe

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

Definition

Die Livedovaskulopathie (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 Mal-leolarregion.

Empfehlung 1

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

Tabelle 1 Überblick über die Konsensstärken der Expertengruppe.

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

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, sogenannte 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].

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. geben 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 Begleiterkrankungen (Komorbidität) identifiziert werden, die mit gehäuftem Auftreten der LV im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung assoziiert sind.

Pathogenese

Die Pathomechanismen der Livedovaskulopathie sind aktuell noch nicht geklärt. Als gesichert gilt allerdings, dass es in der Feinabstimmung der Hämostase durch ein Übergewicht prokoagulatorischer Faktoren zur Thrombusbildung in der Mikrozirkulation der oberen und mittleren Dermis mit konsekutiver kutaner Ischämie kommt (Hautinfarkt) [12].

Es wurden mehrere prokoagulatorische Faktoren bei LV beschrieben. Hierzu gehören Defekte der endothelialen Plasminogen-Aktivierung, Thrombozytenfunktionsstörungen und erhöhte Fibrinbildung. Fibrinablagerungen und Thrombusbildung führen zu Gewebeischämie und in der Folge zur Ulzeration. Zudem sind durch die eingeschränkte Perfusion die Wundheilung sowie die transendotheliale Leukozytenmigration eingeschränkt, was wiederum Wundinfektionen begünstigt [13–15]. Bei Patienten mit LV finden sich eine erhöhte Inzidenz von Anticardiolipin-Antikörpern, Lupus-Antikoagulans, erhöhte Spiegel des Plasminogen-Aktivator-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 zur Beeinträchtigung des Homocysteinestoffwechsels, was ebenfalls die Thromboseneigung erhöht [19, 20].

Ein weiterer prokoagulatorischer Parameter in der Diagnostik der LV ist ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel. Lipoprotein(a) hat strukturelle Ähnlichkeit mit Plasminogen und besitzt hierdurch antifibrinolytische Eigenschaften, was die Thromboseneigung erhöht. Somit ist ein erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel auch ein kardiovaskulärer Risikofaktor [11, 21, 22].

Auch wenn es mittlerweile Konsens ist, dass die LV eine Gerinnungserkrankung ist, zeigten umfangreiche Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven, 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 pathogenetisch relevant. Wegen des hohen Perfusionsdrucks und der niedrigen Temperatur der unteren Extremität liegt hier eine geringere Konzentration thrombolytischer Faktoren vor. Dies führt zu erhöhter Thromboseneigung [24].

Eine statistisch erhöhte Assoziation mit Malignomen wird nicht beobachtet. Sekundäre LV-artige Läsionen können allerdings bei Autoimmunerkrankungen oder Malignomen auftreten, hier sind 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 fehlenden Nachweises prokoagulatorischer Parameter ist die Diagnose LV möglich. (EK +1,9)

Klinik und Verlauf

Die Erkrankung verläuft in drei, typischerweise rezidivierenden Stadien, die daher bei einem Patienten oft gemeinsam beobachtet werden können. Im ersten Stadium tritt bei entsprechender Disposition 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 segmentüberlappende Perfusion, wobei die an das minder-

perfundierte 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, zum Beispiel nach Kälteexposition. Im zweiten Stadium entwickelt sich aus der Minderperfusion eine Gewebischämie. Typischerweise gehen neuen Ulzerationen ein brennender Schmerz, der 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 Hypästhesien. 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 (siehe oben) *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 die LV. Die Erfassung des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) ist sowohl in der Diagnosestellung als auch im Verlauf der Erkrankung sehr wichtig und sollte auch bei Entscheidungen zu Therapieänderungen 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 Patienten mit LV ist die Lebensqualität stark beeinträchtigt mit deutlicher Erhöhung des DLQI auf bis zu 17,8 [23, 26, 27]. Eine ergänzende Möglichkeit zur Erfassung der Lebensqualität der Patienten bei 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)

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 vier Monaten und über sieben Jahren [6]. Hierdurch findet sich bei vielen

Patienten bereits eine fortgeschrittene narbige Umwandlung der Haut am Manifestationsort.

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

Histologie

Die histologische Sicherung der Diagnose gelingt nur im Akutstadium der Erkrankung, im Stadium der Ischämie. Hierzu sollte ein ausreichend großes Präparat (möglichst ein Spindelbiopsat) aus dem Randbereich des betroffenen Areals entnommen werden. Charakteristisch sind Fibrinablagerungen in den Gefäßwänden, oft 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 vaskulitisches 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 zur Reorganisation der Thromben mit subintimaler Proliferation mit segmentaler Hyalinisierung der Gefäßwände und der Dermis kommen [9].

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien (modifiziert nach [6]). Ein Score zur sicheren Diagnosestellung ist gegenwärtig noch nicht validiert.

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

Die Immunfluoreszenzdiagnostik ist unspezifisch. Der Nachweis von Immunglobulinen oder Komplementablagerungen ist eine unspezifische Begleitreaktion ohne pathogene Relevance, 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)

Labor

Verschiedene prothrombotische Parameter sind gehäuft mit LV assoziiert [8, 12, 29, 30] (Tabelle 3). Hierzu gehören sowohl Parameter, die eine Hyperkoagulation bedingen, als auch Parameter, welche die Fibrinolyse beeinträchtigen. Das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Parameter 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

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)
– Homocystein (nüchtern)	
– Vitamin B6	
– Vitamin B12	
– Folsäure	
– Protein C	
– Protein S	
– Antithrombin	
– antinukleäre Antikörper	
– Lupus-Antikoagulans	
– Anticardiolipin vom IgG-/IgM-Typ	
– β2-Glykoprotein-1-Antikörper vom IgG-/IgM-Typ	

*Gendiagnostik bedarf nach GenDG einer Aufklärung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt.

bei Nachweis eines 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 Thrombophilie-Diagnostik sei auf die S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie verwiesen (DGA 2015, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-0021_S2k_VTE_2016-01.pdf).

In größeren Kollektiven lag der Nachweis prokoagulatorischer Faktoren < 50 % [6]. Gelingt der Nachweis prokoagulatorischer Parameter spricht man von einer sekundären LV, ohne Nachweis prokoagulatorischer Parameter liegt eine primäre LV vor. Im Einzelfall kann eine Erweiterung der Diagnostik unter Einbeziehung eines Hämostaseologen sinnvoll sein.

Empfehlung 5

Die initiale Labordiagnostik sollte folgende Parameter beinhalten:

- Antiphospholipid-Antikörper (EK +1,7) (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper, β2-Glykoprotein-1-Antikörper)
- Protein C (EK +1,3)
- Protein S (EK +1,3)
- Homozystein (nüchtern) (EK +1,2)
- Lipoprotein(a) (EK +1,1)

Differenzialdiagnosen (Tabelle 4)

Differenzialdiagnostisch 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 Differenzialdiagnosen 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, vor allem 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 interistischer Komorbidität assoziiert und kann in einer angiologischen Untersuchung unter anderem mit der Bestimmung der arteriellen Verschlussdrücke abgegrenzt werden.

Das Ulcus cruris venosum entwickelt sich meist langsamer und es finden sich neben dem duplexsonographisch nachweisbaren Reflux oft bereits Dermatoliposklerose, gelblich-braune

Tabelle 4 Differenzialdiagnosen.

Sollen beachtet werdenEK +2 bis +1	Sollten beachtet werdenEK +0,9 bis 0
– Polyarteriitis nodosa (PAN) (EK +1,8)	– Pyoderma gangraenosum
– Sneddon-Syndrom (EK +1,6)	– Essenzielle Thrombozythämie
– Antiphospholipid-Syndrom (EK +1,6)	– Cholesterinembolie
– Ulcus cruris venosum (EK +1,4)	– Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, Sphärozytose)
– Calciphylaxie (EK +1,4)	– IgA/IgG/IgM-Vaskulitiden
– ANCA-positive Vaskulitiden (EK +1,3)	– Systemische Sklerose
– 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 (zum Beispiel Hydroxyurea) (EK +1)	

Hyperpigmentierungen (Purpura jaune d’ocre), sichtbare Varikosis [32] sowie eine Corona phlebectatica paraplantaris.

Weiterhin ist die kutane Polyarteriitis nodosa (PAN) differenzialdiagnostisch zu erwägen. Eine Gemeinsamkeit zur LV ist die Livedo racemosa. Vor Auftreten der Ulzeration finden sich meist tastbare subkutane Nodi. Zudem können Dysästhesien an den betroffenen Extremitäten im Sinne einer Mononeuritis multiplex bestehen. Bei der kutanen PAN fehlt eine Organbeteiligung. Therapeutisch zeigt sich meist ein

initiales Ansprechen auf Glukokortikoide [33]. Histologisch findet sich eine Vaskulitis mittelgroßer Gefäße beziehungsweise 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 Randsaum [9]. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist die Lokalisation (70 % an der Streckseite der Unterschenkel), die schnelle Größenzunahme und das Pathergiephänomen. 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 an [35].

Differenzialdiagnostisch müssen zudem sich kutan manifestierende Vaskulitiden [36] und die mit Kryoglobulinämie assoziierte Vaskulitis bedacht werden [37, 38].

Sekundäre LV-artige Läsionen können bei Autoimmunerkrankungen oder Malignomen auftreten, hier sind eine kausale Therapie und weitere Diagnostik erforderlich [11].

Auch abzugrenzen sind okkludierende Vaskulopathien wie die okkludierende Vaskulopathie bei Kryoglobulinämie Typ I [37].

Therapie

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

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

Reihenfolge der Therapie-Empfehlung entsprechend dem Expertenkonsens (EK) (Tabelle 5)

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

First lineEK +2 bis +1	Second line EK +0,9 bis 0	Keine klare Empfehlung aus Sicht der Leitlinien-AutorenEK –0,1 bis –2
1. Niedermolekulares Heparin	– Phenprocoumon/ Warfarin	– NSAR
2. Rivaroxaban/ DOAK	– Iloprost	– Glukokortikoide
3. Intravenöse Immunglobuline (IVIg)*	– Vitamin B6, B12 und Folsäure (bei Hyperhomocysteinämie)	– Fibrinolytika
		– hyperbare Sauerstofftherapie
		– PUVA
		– Danazol
		– Blutegel

*Trotz guter Wirksamkeit aufgrund der Wirtschaftlichkeit andere First-Line-Therapien vorrangig prüfen.

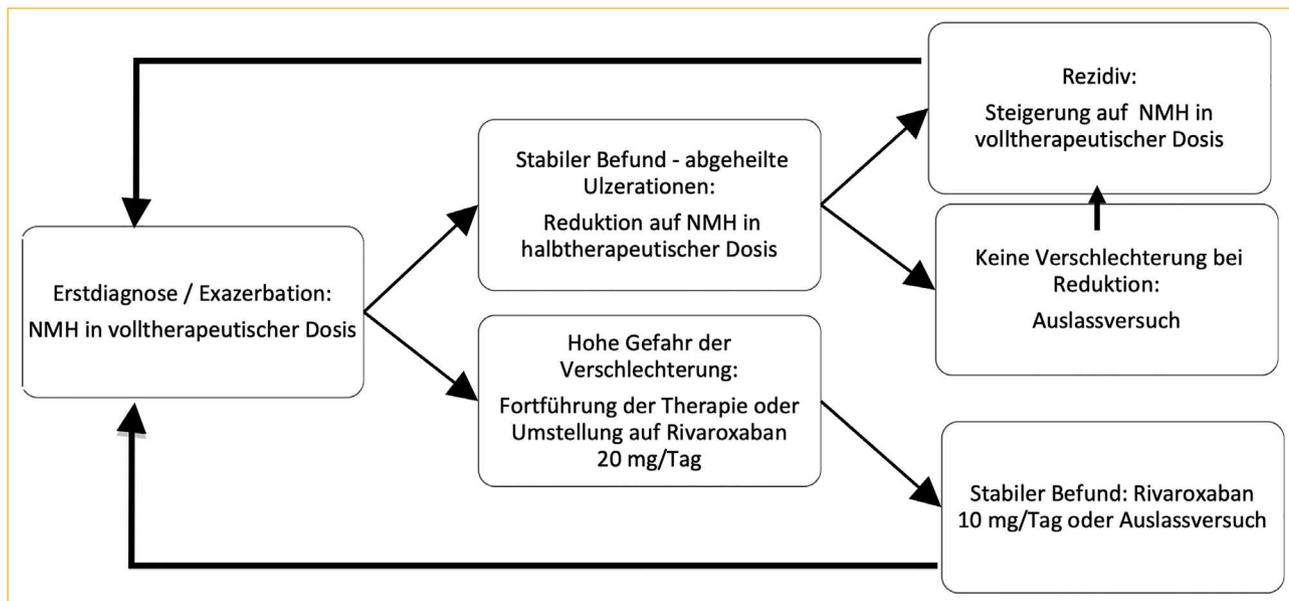


Abbildung 1 Behandlungsalgorithmus (alle genannten Therapien sind *off label* für die LV).

Behandlungsalgorithmus bei 1. st-line Antikoagulation (Abbildung 1)

Niedermolekulares Heparin

Die Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) führt in den meisten Fällen zu schnellem Ansprechen [6]. Empfohlen wird eine halbtherapeutische Dosis als Erhaltungstherapie (zum Beispiel 1 mg/kg Körpergewicht [KG] 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 (zum Beispiel 1 mg/kg KG 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 unter anderem die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Daher kann in den ersten 4 Wochen 2 x/Woche eine Thrombozytenkontrolle sinnvoll werden. Eine Dosisreduktion ist bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) erforderlich, da andernfalls das Blutungsrisiko erhöht ist. Unter der Therapie sollten regelmäßige Laborkontrollen erfolgen, da es zum Anstieg der Leberwerte kommen kann. Das Risiko einer Osteoporose ist gering [40]. 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 (zum Beispiel 1 mg/kg KG 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 (zum Beispiel 1 mg/kg KG s.c. 1 x tägl. bei Enoxaparin (*off label*)). (EK +1,3)

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)

Bei den direkten oralen Antikoagulanzen wird zwischen den Faktor-Xa-Inhibitoren – Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) – und dem Thrombinhemmer Dabigatran (Pradaxa®) unterschieden [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 1 x 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 DOAK 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 2 x tägl. ist möglich (*off label*). (EK +1,8)
- Anschließend kann eine Therapie mit Rivaroxaban 20 mg 1 x tägl. erfolgen (*off label*). (EK +1,9)
- Eine Reduktion auf 10 mg/Tag kann bei stabilem Befund erfolgen (*off label*). (EK +1,9)

Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) stellen eine sinnvolle therapeutische Maßnahme dar. Die Autoren empfehlen eine Dosis von 2 g/kg KG (*off label*), diese Therapie kann zur Verbesserung der Verträglichkeit auf 2–5 Tage aufgeteilt werden.

Monshi et al. konnten eine signifikante Schmerzreduktion sowie Verbesserung des DLQI bereits nach sechs 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 vor allem allergische Exantheme und Kopfschmerzen.

Empfehlung 8

- Die Indikationsstellung obliegt – unabhängig von den erfolgten Vortherapien – 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 2 g/kg KG, diese Therapie kann auf 2–5 Tage aufgeteilt werden (*off label*). (EK +1,6)

Phenprocoumon und Warfarin

Phenprocoumon (zum Beispiel Marcumar) und Warfarin (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Antiphospholipidsyndrom) eine Therapieoption dar (*off label*).

Iloprost

Eine Therapie mit Iloprost führte in Fallvorstellungen zu guter Abheilung der Ulzerationen. Die dort empfohlene Dosierung liegt bei 1–2 ng Iloprost/kg KG/min i.v. über sechs Stunden pro Tag in Intervallen von 1–4 Wochen [51]. Es liegen auch Berichte über ein- bis zweimal jährliche Infusionstherapien für jeweils fünf Tage bei erneutem Auftreten der Schmerzen vor [52].

Empfehlung 9

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

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 erythematoses vor [54].

Empfehlung 10

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

Folsäure und Vitamin B12 bei Hyperhomocysteinämie

Eine Grundkrankheit oder ein prokoagulatorischer Defekt sollten, wenn möglich, gezielt behandelt werden. Bei Störungen der Methylenetetrahydrofolat-Reduktase kommt es zur Beeinträchtigung des Homocystein-Stoffwechsels mit Hyperhomocysteinämie. 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 Hyperhomocysteinämie sollte zusätzlich eine Therapie mit Vitamin B6, B12 und Folsäure erfolgen (*off label*). (EK +1,4)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Für den Einsatz von NSAR ist bislang kein kausaler therapeutischer Nutzen beschrieben worden [6]. Im Hinblick auf eine supportive Schmerztherapie kann der Einsatz von NSAR allerdings erwogen werden [57].

Hyperbare Sauerstofftherapie

Es liegen Einzelfallberichte über eine erfolgreiche Therapie mit hyperbarem Sauerstoff vor. Es erfolgten fünf Therapie-sitzungen pro Woche je 90 Minuten über einen Zeitraum von 2–5 Wochen. Unter der Therapie zeigte sich nach einer Woche eine Schmerzreduktion, eine Abheilung der aktiven Läsionen wurde nach 3–4 Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kam es teilweise nach circa sechs Monaten zum Rezidiv [58]. Zusammenfassend ist die hyperbare Sauerstofftherapie zeit- und kostenintensiv, es zeigte sich schnell eine Schmerzreduktion sowie eine klinische Besserung des Befundes [59]. Der Therapieerfolg in den vorliegenden Daten war teilweise nur von kurzer Dauer [58, 60].

Supportive Maßnahmen

Falls durch den Patienten toleriert, kann eine Kompressionstherapie der Kompressionsklasse I (KKLI) beziehungsweise mit 20 mmHg erwogen werden. Zudem kann versucht werden, auf große Temperaturschwankungen zu verzichten, da sie einer gleichmäßigen Perfusion entgegenwirken. Eine Vorstellung in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung in der Behandlung der LV wird empfohlen.

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/ll/091-001.html>) beachtet werden. Im seltenen Fall einer bakteriellen Superinfektion wird eine entsprechende antibiotische Therapie empfohlen.

Sonstige Therapien

Bei therapierefraktären Ulzerationen kann eine Therapie mit gewebespezifischem Plasminogenaktivator (*tissue-type plasminogen activator*; t-PA) erwogen werden. Hierbei kommt es zur 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 etwa einem Zehntel der Dosierung bei Myokardinfarkt oder Lungenembolie [10, 61]. Therapieerfolge wurden bei intravenöser Anwendung über jeweils vier Stunden an 14 Tagen berichtet [16].

Pentoxifyllin führt zu einer Stimulation der Prostacyclin-Synthese, vermindert die Thrombozytenaggregation, steigert die Fibrinolyse sowie die Beweglichkeit neutrophiler Granulozyten. In der Literatur gibt es ältere positive Berichte zur Therapie der LV mit einer Dosis von 400 mg 3 x täglich [62–64]. In neueren Untersuchungen konnte allerdings kein Effekt durch die alleinige Therapie mit Pentoxifyllin nachgewiesen werden [65].

Es liegen Einzelfallberichte von erfolgreichen Therapieerläufen 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 verabreicht [68]. Hierunter kam es nach 1–2 Wochen zu einem Therapieansprechen [69]. 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 Vortherapien durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Abhängig von Schweregrad und Ausprägung der Symptomatik kann es in Einzelfällen notwendig sein oben genannte Therapieschritte zu überspringen, um für den Patienten ein gutes individuelles Therapie-konzept zu erstellen.

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 betreffen und das Krankheitsbild ganzjährig vorkommt.

Insbesondere im Hinblick auf die mit der LV-assoziierten prothrombotischen Faktoren und den molekularen Pathomechanismen sind weitere Forschungsbemühungen erforderlich. Das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Faktoren kann das Risiko der Manifestation noch über die reine Addition hinaus erhöhen. Jedoch sind Laborveränderungen nicht pathognomonisch.

Niedermolekulares Heparin und DOAK (zum Beispiel 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.

Danksagung

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Keiner.

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Marie-Luise Schiffmann
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinik Münster

Von-Esmarch-Straße 58
48149 Münster

E-Mail: marie-luise.schiffmann@ukmuenster.de

Literatur

- Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR. Livedo reticularis with summer ulcerations. *AMA Arch Derm* 1955; 72(1): 31–42.
- Bard JW, Winkelmann RK. Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. *Arch Dermatol* 1967; 96(5): 489–99.
- McCalmont CS, McCalmont TH, Jorizzo JL et al. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(1): 4–8.
- Milstone LM, Braverman IM, Lucky P et al. Classification and therapy of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1983; 119(12): 963–9.
- Metz J, Sturm G. Atrophie blanche (so-called capillaritis alba). *Hautarzt* 1974; 25(3): 105–9.
- Weishaupt C, Strolin A, Kahle B et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy – a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(9): 1784–91.
- Renner R, Dissemond J, Goerge T et al. Analysis of the German DRG data for livedoid vasculopathy and calciphylaxis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(11): 1884–9.
- Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82(5): 478–88.
- Fritsch P, Zelger B. Livedo vasculitis. *Hautarzt* 1995; 46(3): 215–24; quiz 222–3.
- Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2018; 154(2): 193–202.
- Goerge T, Weishaupt C, Metz D et al. Livedoid vasculopathy in a pediatric patient with elevated lipoprotein(a) levels: prompt response to continuous low-molecular-weight heparin. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 927–8.
- Goerge T. Livedoid vasculopathy. Pathogenesis, diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *Hautarzt* 2011; 62(8): 627–34; quiz 635.
- Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it? *Arch Dermatol* 1998; 134(4): 491–3.
- Papi M, Didona B, De Pità O et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. *Arch Dermatol* 1998; 134(4): 447–52.
- Callen JP. Livedoid vasculopathy: what it is and how the patient should be evaluated and treated. *Arch Dermatol* 2006; 142(11): 1481–2.
- Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo ClinProc* 1992; 67(10): 923–33.
- Yong AA, Tan AW, Giam YC et al. Livedoid vasculopathy and its association with factor V Leiden mutation. *Singapore Med J* 2012; 53(12): e258–60.
- Biedermann T, Flaig MJ, Sander CA. Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). *J Cutan Pathol* 2000; 27(8): 410–2.
- Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2 Pt 1): 279–81.
- Marsch WC, Komatsuzaki S, Mueller A et al. Livedoid vasculopathy: does hyperhomocysteinemia play an aetiological role? *Eur J Dermatol* 2019; 29(3): 287–93.
- Espinell DPGS, Di Giacomo TB, Pincelli TP et al. Analysis of serum levels and cutaneous expression of lipoprotein (a) in 38 patients with livedoid vasculopathy. *J Cutan Pathol* 2017; 44(12): 1033–7.
- Criado PR, Espinell DP, Barreto P et al. Lipoprotein(a) and livedoid vasculopathy: A new thrombophilic factor? *Med Hypotheses* 2015; 85(5): 670–4.
- Weishaupt C, Strolin A, Kahle B et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2016; 3(2): e72–9.
- Dodman B, Cunliffe WJ, Roberts BE. Observations on tissue fibrinolytic activity in patients with cutaneous vasculitis. *Br J Dermatol* 1973; 88(3): 231–5.

- 25 Verma R, Hadid TH, Dhamija R et al. Livedoid vasculopathy in a woman with multiple myeloma. *South Med J* 2010; 103(8): 848–9.
- 26 Monshi B, Posch C, Vujic I et al. Efficacy of intravenous immunoglobulins in livedoid vasculopathy: long-term follow-up of 11 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4): 738–44.
- 27 Polo Gascón MR, de Carvalho JF, de Souza Espinel DP et al. Quality-of-life impairment in patients with livedoid vasculopathy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(5): 1024–6.
- 28 Blome C, Baade K, Debus ES et al. The “Wound-QoL”: a short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. *Wound Repair Regen* 2014; 22(4): 504–14.
- 29 Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR et al. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 2006; 142(11): 1413–8.
- 30 Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy – current aspects of diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(5): 407–10.
- 31 Lauletta G, Russi S, Conteduca V et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 502156.
- 32 Obermayer A, Garzon K. Identifying the source of superficial reflux in venous leg ulcers using duplex ultrasound. *J Vasc Surg* 2010; 52(5): 1255–61.
- 33 Hernandez-Rodriguez J, Alba MA, Prieto-Gonzalez S et al. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun* 2014; 48–49: 84–9.
- 34 Sunderkötter C, Zelger B, Chen KR et al. Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(2): 171–84.
- 35 Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2019; 180(3): 615–20.
- 36 Sunderkötter C, Michl C. Cutaneous alterations in vasculitides: Part 1: Nomenclature, classification and correlation between clinical signs and histological features. *Internist (Berl)* 2019; 60(8): 799–804.
- 37 Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulins: An update on detection, mechanisms and clinical contribution. *Autoimmun Rev* 2018; 17(5): 457–64.
- 38 Llamas-Velasco M, Alegria V, Santos-Briz Á et al. Occlusive nonvasculitic vasculopathy. *Am J Dermatopathol* 2017; 39(9): 637–62.
- 39 Hairston BR, Davis MD, Gibson LE et al. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2003; 139(8): 987–90.
- 40 Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS et al. Effects of long-term low-molecular-weight heparin on fractures and bone density in non-pregnant adults: a systematic review with meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2016; 31(8): 947–57.
- 41 Schobess R, During C, Bidlingmaier C, Heinecke A et al. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica* 2006; 91(12): 1701–4.
- 42 Furukawa F, Mizawa M, Makino T et al. Efficacy of new low-dose oral anticoagulants in recalcitrant livedoid vasculopathy. *BMJ Case Rep* 2017; 2017: bcr2017219943.
- 43 Sawada T, Suehiro M. Dabigatran in the management of livedoid vasculopathy. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(2): 237–9.
- 44 Yamaguchi Y, Nakazato S, Izumi K et al. Rapid remission of severe pain from livedoid vasculopathy by apixaban. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(1): e45–6.
- 45 Pengo V, Denas G, Zoppellaro G. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132(13): 1365–71.
- 46 Ozden MG, Ozdemir H, Şenturk N. Intravenous immunoglobulin in resistant livedoid vasculopathy: Analysis of a case series. *Dermatol Ther* 2020; 33(2): e13229.
- 47 Kim EJ, Yoon SY, Park HS et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in refractory ulcerated livedoid vasculopathy: seven cases and a literature review. *Dermatol Ther* 2015; 28(5): 287–90.
- 48 Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4): 574–9.
- 49 Ravat FE, Evans AV, Russell-Jones R. Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2002; 147(1): 166–9.
- 50 Sunderkötter C, de Groot K. Therapy of vasculitides and vasculopathies. *Hautarzt* 2008; 59(5): 382–93.
- 51 Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH et al. Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of procyclin. *Br J Dermatol* 1992; 127(1): 64–6.
- 52 Mittag M, Beckheinrich P, Hausteil UF. Livedo racemosa with ulcerations. Cyclic therapy with iloprost infusions. *Hautarzt* 2001; 52(10): 899–902.
- 53 Cardoso R, Goncalo M, Tellechea O et al. Livedoid vasculopathy and hypercoagulability in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Int J Dermatol* 2007; 46(4): 431–4.
- 54 Sopena B, Perez-Rodriguez MT, Rivera A et al. Livedoid vasculopathy and recurrent thrombosis in a patient with lupus: seronegative antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2010; 19(11): 1340–3.
- 55 Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatol* 2006; 16(2): 159–62.
- 56 Rampf J, Sunderkötter C, Hirschfeld G et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism associated with moderate hyperhomocysteinemia in a patient with livedo vasculopathy: treatment with vitamin supplementation and low molecular weight heparin. *Br J Dermatol* 2006; 155(4): 850–2.
- 57 Alavi A, Hafner J, Dutz JP et al. Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6): 1033–1042.e1.
- 58 Juan WH, Chan YS, Lee JC et al. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. *Br J Dermatol* 2006; 154(2): 251–5.
- 59 Bhutani S, Verma R, Verghese G. Livedoid vasculopathy managed with hyperbaric oxygen therapy. *Med J Armed Forces India* 2012; 68(4): 389–91.

- 60 Yang CH, Ho HC, Chan YS et al. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. *Br J Dermatol* 2003; 149(3): 647–52.
- 61 Antunes J, Filipe P, Andre M et al. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) and prothrombin G20210A heterozygosity: response to t-PA therapy. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(1): 91–2.
- 62 Ely H, Bard JW. Therapy of livedo vasculitis with pentoxifylline. *Cutis* 1988; 42(5): 448–53.
- 63 Sams WM Jr. Livedo vasculitis. Therapy with pentoxifylline. *Arch Dermatol* 1988; 124(5): 684–7.
- 64 Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) therapy for the vasculitis of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1986; 122(4): 380–1.
- 65 Lee SS, Ang P, Tan SH. Clinical profile and treatment outcome of livedoid vasculitis: a case series. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32(6): 835–9.
- 66 Choi HJ, Hann SK. Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2 Pt 1): 204–7.
- 67 Lee JH, Choi HJ, Kim SM et al. Livedoid vasculitis responding to PUVA therapy. *Int J Dermatol* 2001; 40(2): 153–7.
- 68 Hsiao GH, Chiu HC. Low-dose danazol in the treatment of livedoid vasculitis. *Dermatology* 1997; 194(3): 251–5.
- 69 Criado PR, de Souza Espinell DP, Valentef NS et al. Livedoid vasculopathy and high levels of lipoprotein(a): response to danazol. *Dermatol Ther* 2015; 28(4): 248–53.