



CME-ARTIKEL

Okklusive kutane Vaskulopathien als Ursache chronischer Geschwüre

Moritz Ronicke^{1,2} | Carola Berking^{1,2} | Cornelia Erfurt-Berge^{1,2}

¹Abteilung für Dermatologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany

²Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany

Correspondence

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Cornelia Erfurt-Berge, Uniklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Germany.
E-Mail: cornelia.erfurt-berge@uk-erlangen.de

Cornelia Erfurt-Berge
Finanzielle Interessen: Nein
Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen: ICW, DDG, DGPL, EWMA

Moritz Ronicke
Finanzielle Interessen: Nein
Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen: Keine

Carola Berking
Finanzielle Interessen: Nein
Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen: Keine

Zusammenfassung Der Begriff okkludierende Vaskulopathien umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen. Diese äußern sich häufig als Hautgeschwüre. Verschließende Vaskulopathien sollten bei der Differentialdiagnose von Ulcus cruris in Betracht gezogen werden. Der Begriff „okklusive Vaskulopathien“ umfasst pathophysiologisch verwandte Entitäten, denen eine strukturelle oder thrombotische Obliteration kleiner Hautgefäße gemeinsam ist. In diesem Artikel konzentrieren wir uns auf die Livedvaskulopathie mit und ohne Antiphospholipid-Syndrom und Calciphylaxie mit Abgrenzung zum hypertonen Ulcus cruris als den wichtigsten Differenzialdiagnosen des Ulcus cruris. Unter den Begriff fallen auch Gefäßverschlüsse, etwa durch Oxalatembolie oder Cholesterinembolie, sowie die septische Vaskulopathie. Dies führt häufig zu einer Akralulzeration und stellt daher keine Differenzialdiagnose zum klassischen Unterschenkelgeschwür dar. Es wird in diesem Artikel nicht besprochen.

Bei Vorliegen der typischen Livedo racemosa oder (nicht entzündlichen) retiformen Purpura als Zeichen einer verminderten Hautdurchblutung im Wundbereich kann eine okklusive Vaskulopathie vermutet werden. Entzündliche Dermatosen, insbesondere Vaskulitiden, müssen abgegrenzt werden. Dies wird durch die histopathologische Auswertung einer zum geeigneten Zeitpunkt entnommenen Gewebeprobe ausreichender Größe und Tiefe erreicht. Darüber hinaus können spezifische Laborparameter, insbesondere Gerinnungsparameter, die Diagnose unterstützen.

SCHLÜSSELWÖRTER

chronische Wunden, Vaskulopathie, Calciphylaxie, Livedvaskulopathie, Martorell-Ulkus

EINFÜHRUNG

Etwa 800.000 Menschen in Deutschland leiden unter chronischen Wunden, meist an den Unterschenkeln. Aufgrund der Vielzahl möglicher Ursachen müssen Ulcus cruris immer differenzialdiagnostisch abgeklärt werden. Durch eine grundlegende Gefäßdiagnostik inklusive klinischer Untersuchung, Abtasten der Fußpulse, Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI) und Duplexsonographie können die häufigsten Ursachen wie chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) und periphere arterielle Verschlusskrankheit erkannt werden (pAVK), die zusammen etwa 80 % aller Ursachen für chronische Beingeschwüre ausmachen.¹ Allerdings werden in der Primärversorgung selbst diese grundlegenden Untersuchungen nicht ausreichend durchgeführt.² Insbesondere in spezialisierten Wundzentren ist der Anteil seltener Ursachen für Chronische Geschwüre können deutlich ausgeprägt sein

erhöht, was eine zusätzliche Diagnostik erfordert, die die Basisuntersuchungen ergänzt.³ Zu diesen „atypischen“ Wunden zählen Geschwüre, die durch entzündliche Erkrankungen, ulzerierte Neoplasien, Infektionen, hämatologische Erkrankungen oder okklusive Vaskulopathien verursacht werden.⁴ Die diagnostischen Verfahren können entsprechend strukturiert werden. Die ABCDE-Regel zur Diagnostik chronischer Wunden⁵, sodass die Behandlung entsprechend der zugrunde liegenden Ursache eingeleitet werden kann. Tabelle 1 zeigt die einzelnen Schritte der ABCDE-Regel.

Okklusive Vaskulopathien stellen eine wichtige Differenzialdiagnosegruppe bei der Abklärung von Ulcus cruris dar (Tabelle 2). In diesem Artikel werden daher die häufigsten okklusiven Vaskulopathien als mögliche Ursachen für chronische Beingeschwüre diskutiert. Es ist wichtig, die primär entzündliche Vaskulitis von der okklusiven zu unterscheiden.^{6,7} Bei den Erkrankungen handelt es sich um eine pathophysiologische Vaskulopathie.

Dies ist ein Open-Access-Artikel gemäß den Bedingungen der [Creative Commons Attribution-NonCommercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Lizenz, die die Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium erlaubt, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird und nicht für kommerzielle Zwecke verwendet wird. © 2024

Die Autoren. Zeitschrift der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, herausgegeben von John Wiley & Sons Ltd im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

TABELLE 1 Parameter der ABCDE-Regel zur standardisierten Diagnose chronischer Wunden (nach Dissemond J. ABCDE-Regel zur Diagnose chronischer Wunden).

Anamnese (A)	Vorerkrankungen, Medikamente, Dynamik der Ulzerationen, Schmerzen, Reisen Vorgeschichte, Familiengeschichte, Allergien
Bakterien (B)	Besiedlung, Infektion, Wunden mit typischen infektiösen Ursachen wie z Leishmaniose, atypische mykobakterielle Erkrankung
Klinischer Befund (C)	Lokalisation, Hauterkrankungen im umliegenden Gewebe (z. B. Livedo, tastbar). Purpura)
Gefäßstatus (D)	Fußpuls, Knöchel-Arm-Index (ABI), Duplex-Sonographie
Extras (D)	Histologie, Gerinnungsparameter, Autoantikörper, genetische Diagnostik

TABELLE 2 Verdachtsmomente für das Vorliegen einer okkludierenden Vaskulopathie.

Klinischer Befund	Livedo racemosa, weiße Atrophie, Nekrose, Geschwüre mit bizarren Aufbau
Begleiterkrankungen	Nierenversagen, Dialysepatienten, arterieller Hypertonie, rheumatologische Erkrankungen (wie z SLE), bekannte Koagulopathien, thromboembolische Ereignisse im persönliche oder familiäre Geschichte, hämatologische Erkrankung, Neoplasie

verwandt und zeigen sowohl klinische als auch histopathologische Ergebnisse Überschneidungen. Der klinische Befund zeigt in beiden Fällen ein retiformes Bild Purpura: livide Flecken oder Plaques, die nicht erbleichen Mitte, mit unregelmäßigen Zweigen. Manchmal können Ulzerationen mit umgebenden lividen Mustern auftreten. Einige Autoren unterscheiden zwischen entzündlich und nicht entzündlich retiforme Purpura. Die entzündliche retiforme Purpura ist durch ein leichtes Erythem mit Betonung der Ränder gekennzeichnet und kann als Zeichen einer Gefäßwandentzündung gewertet werden. Dies ist bei der nicht entzündlichen retiformen Purpura nicht der Fall, die stärker auf eine Koagulopathie hinweist. Es ist, Es ist jedoch wichtig, die entsprechende Diagnostik nicht zu versäumen in die eine oder andere Richtung, da es Überschneidungen gibt. Livedo reticularis, gekennzeichnet durch retikuläres Livedo Muster auf der Haut, ist das klinische Korrelat von begrenzt Durchblutung und kann als Vorstufe der retiformen Purpura angesehen werden. Wenn der Blutfluss noch langsamer wird und (teilweise) Wenn ein Verschluss der Hautgefäße auftritt, wird das Muster auftreten gebrochen sein und unregelmäßig werden. Dies nennt man Livedo Racemosa.

Das primäre Ereignis bei einer Vaskulitis ist eine Entzündung des Gefäßes Gefäßwand, was zu einer Thrombose führen kann Aktivierung des Endothels. Bei okklusiver Vaskulopathie Thrombose oder Embolie des Gefäßes ist das primäre Ereignis. Embolien können durch Cholesterin, Oxalat oder Mikroorganismen verursacht werden (septische Embolie). Mögliche Ursachen einer Thrombose Dazu gehören die Thrombozytenaggregation wie bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie oder dem myeloproliferativen Syndrom, Erythrozyten Aggregation wie bei der Retikulozytenkrise bei Sichelzellenanämie, oder kältebedingte Viskositäts erhöhungen. Entzündung kann sein treten als sekundäres Ereignis nach der Okklusion auf. Es ist deshalb Es ist plausibel, dass der Zeitpunkt der diagnostischen Probenahme darüber entscheidet diagnostischer Wert – weist darauf hin, dass Biopsien immer durchgeführt werden sollten

aus frischen Läsionen entnommen werden.⁸ Sekundäre Thrombosen können auftreten in histologischen Proben von Vaskulitis gefunden werden, und sekundär Bei Vaskulopathien kann es zu einer perivaskulären entzündlichen Infiltration kommen, daher ist der Zeitpunkt der Biopsie entscheidend diagnostischer Wert. Dieser Artikel konzentriert sich auf Okklusivität Vaskulopathien. Ratzinger et al. haben eine systematische Klassifizierung von Vaskulopathien vorgeschlagen, die zwischen unterscheidet kleine und mittelgroße kutane Gefäße, entsprechend mit der Chapel-Hill-Klassifikation der Vaskulitis.⁹ Gegebenenfalls auch größere Gefäße an weiter entfernten Stellen in die Klassifizierung einbezogen werden – insbesondere in den Fällen von periphere arterielle Verschlusskrankheit/periphere Arterienerkrankung (pAVK/ pAVK), die arterielle Beingschwüre verursacht. Pathophysiologisch werden diese ebenfalls in die Gruppe eingeordnet Vaskulopathien.

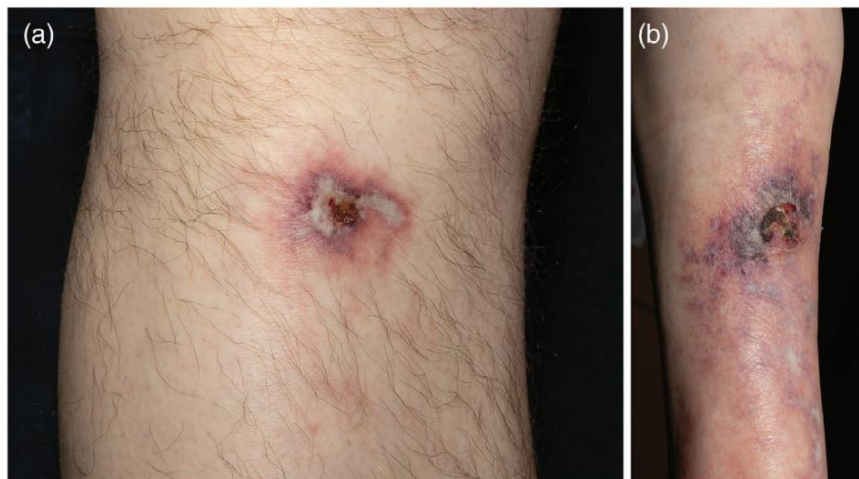
LIVEDOIDE VASKULOPATHIE

Die Livedo-Vaskulopathie (LV, Orphanet-Nr. 542643) ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 3:1 bis 3:2).¹⁰ Die Altersspanne liegt zwischen 45 und 80 Jahren, die Altersverteilung ist jedoch unterschiedlich nach ethnischen Faktoren.^{11,12}

Klinischer Befund

Die Patienten leiden unter sehr schmerzhaften, chronisch wiederkehrenden Erkrankungen Geschwüre. Die Lebensqualität wird insbesondere durch erheblich beeinträchtigt die starken Schmerzen.¹³ Zunächst treten Petechien oder Purpura auf im Bereich der Knöchel, mit anschließender Ulzeration. Die Geschwüre sind klar abgegrenzt und treten häufig auf bizarre Konfigurationen (Abbildung 1). In mehr als 80 % der Fälle Die umgebende Haut zeigt die livid-erythematösen, gebelbten Blitzmuster von Livedo racemosa. Während die Geschwüre sind kommt immer an den Unterschenkeln vor, Livedo racemosa möglicherweise nicht treten nur in der Umgebung, aber auch an den Armen auf und Rumpf.¹⁰ Die Geschwüre heilen normalerweise innerhalb eines Zeitraums von 3–3 Jahren ab. 4 Monate, mit daraus resultierender Atrophie blanche. Die Läsionen haben manchmal als „Sommergeschwüre“ beschrieben, aber Sie können tatsächlich das ganze Jahr über auftreten.^{14,15} Sowohl Livedo Race-Mosa als auch Atrophie Blanche sind typische Befunde, aber sie sind nicht pathognomonisch für eine Livedovaskulopathie, da sie kann auch bei anderen Erkrankungen auftreten.

ABBILDUNG 1 (a) Frische Läsion eines Livedoids
Vaskulopathie (LV) – die verminderte Durchblutung
Der zentrale Ursprung ist deutlich erkennbar. (b) Livedoid
Vaskulopathie am dorsalen Unterschenkel mit Livedo
Racemosa der umgebenden Haut. Cranial zum
Ulzeration eine weißliche atrophische Makula im Sinne
Es ist eine Atrophie blanche sichtbar.



Die Livedovaskulopathie äußert sich in der klinischen Trias Livedo Race-Mosa, Ulcus cruris und Atrophie blanche. Die Lebensqualität ist erheblich insbesondere durch die vermutlich dadurch verursachten starken Schmerzen beeinträchtigt „Hautinfarkt“.

Pathophysiologie

Die genaue Pathogenese der Livedvaskulopathie ist noch unklar Unbekannt. Ein Hautinfarkt wird durch eine Thrombose verursacht die Gefäße der oberen und mittleren Schichten des Dermis, was die starken Schmerzen (kutan) erklären kann Angina). Verschiedene Koagulopathien wie Antithrombin-III Mangel, Protein-S-Mangel oder Protein-C-Mangel kann mit LV verbunden sein. Andere prokoagulatorische Faktoren Zu den in LV gefundenen Symptomen zählen Hyperhomocysteinämie, erhöhte Konzentrationen von Lipoprotein(a) und der Nachweis von Anti-Cardiolipin-Antikörpern und Lupus-Koagulans, Kryofibrinogenämie und Kälteagglutinin-Krankheit. Es sollte, Es ist jedoch zu beachten, dass nur Koagulopathien gefunden werden können in etwa 50 % der Fälle.¹⁰ Livedo racemosa entwickelt sich Bereich (teilweise) thrombotischer Gefäße. Bei vollständigem Verschluss führt die Blutung zu einer retiformen Purpura mit nachfolgende Erosion/Ulzeration.¹⁴

Diagnose

Die Diagnose wird auf der Grundlage klinischer Befunde und der Histologie gestellt. Es muss eine tiefe Biopsie vom Wundrand durchgeführt werden im akuten Krankheitsstadium zur Beurteilung eines geeigneten Gefäßabschnitts. Dadurch können die typischen Veränderungen erkannt werden für Livedvaskulopathie, und gleichzeitig ausschließen Differentialdiagnosen. Zu den charakteristischen Befunden gehören intraluminale Fibrinthromben, subintimale hyaline Ablagerungen usw Endothelproliferation ohne primäre Entzündung Infiltrationen. In einigen Fällen direkte Immunfluoreszenz zeigt auch (unspezifische) körnige Ablagerungen am Gefäß Wände, insbesondere von C3, Fibrinogen und IgM.¹⁶ Der Deutsche Die S1-Leitlinie listet Beingeschwüre, kutane Angina pectoris und Atrophie auf

blanche und Livedo racemosa als wichtigste klinische Diagnosekriterien neben den histologischen Befunden. Dort ist allerdings kein validierter Score. Zu den sekundären Kriterien gehören: Nachweis eines oder mehrerer prothrombotischer Parameter wie z oben aufgeführt, Patientin, Fettleibigkeit, arterielle Hypertonie, therapeutische Reaktion auf Antikoagulation und bilaterales Bein Ulzera.¹⁴ Die Leitlinie empfiehlt eine initiale Untersuchung der Gerinnungsparameter inklusive Antiphospholipid Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper, Beta2-Glykoprotein-I-Antikörper), Protein C, Protein S, Lipoprotein(a) und Homocystein (Nüchtern). Untersuchung von Die Antiphospholipid-Antikörper haben sowohl diagnostische als auch therapeutische Konsequenzen, während die Untersuchung des Homocysteinspiegels therapeutische Konsequenzen hat (siehe „Behandlung“) unten). Ein möglicher Mangel an Protein-C oder Protein-S unterstützt die Entscheidung für eine Antikoagulation, ist aber nicht in selbst eine Indikation für die Einleitung dieser Behandlung, sodass in der Anfangsphase auf eine Untersuchung verzichtet werden kann Diagnostik. Das kardiovaskuläre Risiko ist in Fällen von erhöht erhöhte Lipoprotein(a)-Konzentration, also etwaige Risikofaktoren sollten strenger kontrolliert werden. Eine isolierte Erhöhung der Lipoprotein(a)-Konzentration ist jedoch kein Hinweis darauf Antikoagulation. Antithrombin-III-Mangel hingegen Andererseits wurde in LV beschrieben und ist seitdem ein relevanter Faktor Eine Heparinbehandlung wäre in diesen Fällen weniger wirksam.¹⁷

Bei Verdacht auf eine Livedvaskulopathie sollte die erste Gerinnungsdiagnostik Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper, Beta2-Antikörper) umfassen. Glykoprotein-1-Antikörper) und Homocystein.

Bei Verdacht auf eine Livedvaskulopathie erfolgt zunächst eine Gerinnungsdiagnostik sollten Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper, Beta2-Glykoprotein-1-Antikörper) und Homocys-Antikörper umfassen.
ein anderer.

Um LV von ANCA-assoziierte Vasculitis zu unterscheiden, Untersuchung von ANCA (Anti-Neutrophilic Cytoplasmic) Antikörper) können hilfreich sein. Ihre Zielstrukturen sind Myeloperoxidase (MPO-ANCA/perinukleär, p-ANCA) und Proteinase-3 (PR3-ANCA/zytoplasmatisch, c-ANCA). ANCA kommen nicht nur bei Vasculitiden vor, sondern auch

nach Infektionen oder bei anderen Autoimmunerkrankungen (wie rheumatoider Arthritis oder Autoimmunhepatitis), aber in diesen Fällen zielen sie normalerweise auf andere perinukleäre oder zytoplasmatische Antigene ab.^{18,19} Zusätzlich empfohlene Untersuchungen umfassen ein Differenzialblutbild sowie antinukleäre Antikörper und Kryoproteine (Kryoglobuline, Kryofibrinogen). Bei der Interpretation etwaiger positiver Ergebnisse sollte jedoch die individuelle Krankengeschichte des Patienten berücksichtigt werden und möglicherweise ein interdisziplinärer Ansatz erforderlich sein. Beispielsweise wurde auch eine Hyperhomocysteinämie bei Patienten mit Ulcus cruris venosum beschrieben.²⁰ Darüber hinaus sollten je nach klinischem Befund die im Folgenden beschriebenen diagnostischen Maßnahmen zur Calciphylaxie (bzw. zum Ausschluss einer Calciphylaxie) durchgeführt werden.

Behandlung

Die empfohlene Erstbehandlung bei Livedvaskulopathie ist niedermolekulares Heparin (NMH) in der therapeutischen Dosis, die auch bei tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie angewendet wird (z. B. Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht [KG] zweimal täglich). Im weiteren Verlauf kann nach Stabilisierung der klinischen Befunde eine Umstellung auf die Hälfte dieser Dosis sinnvoll sein.^{14,21} Das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) kann durch eine zweimal wöchentliche Kontrolle der Thrombozytenzahl in den ersten vier Wochen minimiert werden. Das Risiko einer Antikörper-vermittelten HIT ist in diesem Zeitraum am höchsten. Allerdings ist zu beachten, dass das HIT-Risiko bei NMH deutlich geringer ist als bei unfractioniertem Heparin. Wenn beim Patienten ein hohes Rückfallrisiko besteht, sollte die Behandlung mit NMH fortgesetzt werden.

Alternativ besteht die Möglichkeit, auf direkte Faktor-Xa-Antagonisten wie Rivaroxaban 20 mg einmal täglich umzusteigen oder die Behandlung mit diesem Medikament sofort einzuleiten. Wenn sich die klinischen Befunde verbessern und stabilisieren, kann die Rivaroxaban-Dosis auf 10 mg/Tag gesenkt oder ein Abbruch der Behandlung versucht werden (Abbildung 2).^{14,22} Diese sind Off-Label Behandlungen.

Die Livedovaskulopathie wird als Erstbehandlung mit niedermolekularem Heparin oder Rivaroxaban behandelt.

Nach Beginn der Antikoagulation wird in der Regel innerhalb von 2–4 Tagen eine Schmerzlinderung beobachtet. Ein Schmerztagebuch kann daher auch diagnostische Hinweise geben. Bei nachgewiesenen Antiphospholipid-Antikörpern dürfen die Patienten nicht mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) wie Rivaroxaban behandelt werden, da erhöhte Thromboseraten beschrieben wurden.²³ In diesen Fällen können alternativ Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt werden. Da die Synthese der gerinnungshemmenden Faktoren Protein S und Protein C Vitamin-K-abhängig ist und diese Proteine eine kürzere biologische Halbwertszeit als die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren haben, kommt es zu einer verstärkten Tendenz zugunsten der Gerinnung während der ersten paar Tage nach Beginn der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Die gerinnungshemmende Wirkung setzt erst nach 36–72 ein

Std. Daher muss die Einleitung einer Warfarin/Marcumar-Therapie unter wirksamer parenteraler Antikoagulation erfolgen. Bei Patienten mit Hyperhomocysteinämie kann dieser Risikofaktor ebenfalls behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die Ergänzung von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 zu einer verringerten Homocysteinkonzentration und einer verbesserten Wundheilung führt.^{24–26} In behandlungsrefraktären Fällen stellen intravenöse Immunglobuline (IVIG) eine wirksame Lösung dar und sichere, wenn auch teure Behandlungsoption.

Berichte haben gezeigt, dass zuvor therapierefraktäre Patienten mit oder ohne bekannte Gerinnungsstörungen von IVIG in einer Dosis von 2 g/kg KG, verteilt über einen Zeitraum von fünf Tagen, profitiert haben. Dieser Behandlungszyklus wird alle 25 bis 28 Tage wiederholt. Das Ansprechen wird innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet.^{27–30} Es ist noch nicht geklärt, ob (und wann) die Behandlung nach der Abheilung der Geschwüre abgebrochen werden kann.

Intravenöse Immunglobuline lösen bei der Behandlung der Livedvaskulopathie gute Ergebnisse aus.

Intravenöse Immunglobuline lösen bei der Behandlung der Livedvaskulopathie gute Ergebnisse aus.

Wenn ein Patient nicht auf IVIG anspricht, sind Prostaglandin-Infusionen eine Option (zum Beispiel 1–2 ng Iloprost/kg KG/min iv über einen Zeitraum von 6 Stunden pro Tag in Abständen von 1–4 Wochen). Fallberichte umfassen Patienten mit und ohne Gerinnungsstörungen (Lupus-Antikoagulans, heterozygote Faktor-V-Mutation).^{31–33} Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine kontrollierten Studien zu IVIG oder Prostaglandinen vor.

Im Gegensatz zu zuvor enttäuschenden Ergebnissen mit entzündungshemmenden Medikamenten (Glukokortikoide oder nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente)²¹ gab es in letzter Zeit ermutigende Berichte über die erfolgreiche Anwendung von Anti-TNF- γ -Behandlungen wie Etanercept^{34,35} und Adalimumab³⁶. Interessanterweise Januskinase (JAK)-Inhibitoren wie Tofacitinib und Baricitinib wurden auch bei einzelnen, zuvor therapierefraktären Patienten erfolgreich eingesetzt.^{37,38} Dies verändert unser bisheriges Verständnis dieser Krankheit als eine Form der Koagulopathie und betont die potenzielle (sekundäre) entzündliche Komponente. Es ist jedoch zu beachten, dass nicht alle Patienten zuvor Antikoagulanzen erhalten hatten und eine erfolgreiche Abgrenzung zur kutanen Polyarteriitis nodosa oder der kürzlich beschriebenen lymphozytären thrombophilen Arteriitis sorgfältig geprüft werden muss. In einigen Fällen wurde keine histologische Bestätigung der Diagnose gemeldet. Daten zum Vorliegen von Koagulopathien fehlen größtenteils. Der Einsatz von JAK-Inhibitoren bei der Livedvaskulopathie ist besonders interessant, da die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA vor einem erhöhten Thromboserisiko durch JAK-Inhibitoren warnt. Derzeit gibt es keine hochgradige Evidenz für eine primäre immunmodulatorische oder immunsuppressive Behandlung.

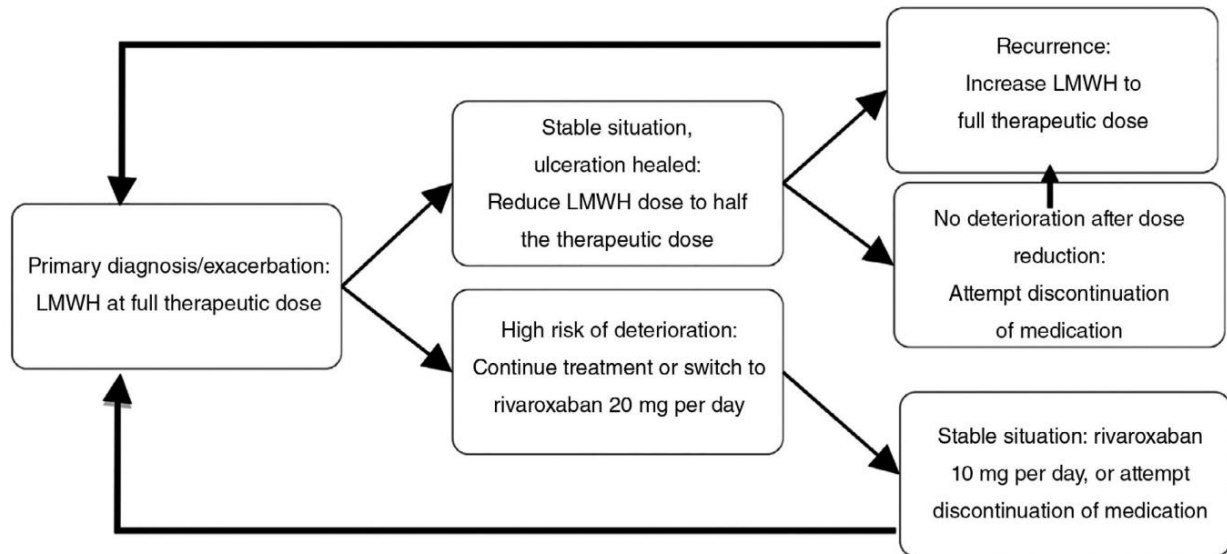


ABBILDUNG 2 Behandlungsalgorithmus der Livedovaskulopathie gemäß der deutschen S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie.14 Alle genannten Therapien sind für die Livedovaskulopathie Off-Label.

Wichtige Differenzialdiagnosen zur Livedovaskulopathie

Die wichtigste Differenzialdiagnose der Livedovaskulopathie ist ein venöses Beingeschwür, das weitaus häufiger vorkommt als das LV. Dies sowie arterielle Beingeschwüre sollten durch eine Gefäßdiagnostik (Palpation der Fußpulse, Doppler-Ultraschall, Messung des ABI und ggf. Angiographie) ausgeschlossen werden, Tabelle 1. Weder venöse noch arterielle Beingeschwüre sind jedoch mit Livedo racemosa verbunden. Auch entzündliche Erkrankungen wie die kutane Polyarteriitis nodosa (cPAN), die lymphatische thrombophile Arteriitis, die kutane Vaskulitis kleiner Gefäße oder die sekundäre Vaskulitis im Rahmen des Sjögren-Syndroms sollten als mögliche Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Die lymphozytäre thrombophile Arteriitis wurde erst kürzlich beschrieben und steht im Zusammenhang mit cPAN. Histopathologische und klinische Kriterien zur Unterscheidung der neuen Entität von cPAN wurden kürzlich veröffentlicht, nachdem einige Diskussionen darüber geführt hatten, ob es sich überhaupt um eine separate Entität handelt.³⁹ Zu den weiteren Erkrankungen, die berücksichtigt werden müssen, gehören Marcumar/Warfarin-induzierte Geschwüre, Antiphospholipid-Syndrom, Sneddon-Syndrom, und Kryoglobulinämie Typ I.^{14,40} Diagnosen mit Livedo racemosa als Leitsymptom werden weiter unten ausführlicher besprochen.

Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist durch Thrombophilie gekennzeichnet, die durch Antikörper gegen Phospholipid-Protein-Komplexe verursacht wird.⁴¹ Dazu gehören Lupus-Antikoagulans, Anti- β_2 -Glykoprotein-I und Anti-Cardiolipin-Antikörper. APS kann als primäre Erkrankung oder als sekundäres Ereignis auftreten

bei rheumatologischen Grunderkrankungen wie Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis, aber auch bei Krebspatienten.

Klinischer Befund

Die Symptome bei APS können sehr unterschiedlich sein. Neben thromboembolischen Ereignissen sind Komplikationen während der Schwangerschaft das wichtigste Merkmal. Thrombosen können in Venen, Arterien oder kleinen Gefäßen sowie in allen Organen, einschließlich der Haut, auftreten. Ulzerationen (Abbildung 3a) können sich an jeder Stelle außerhalb der Unterschenkel manifestieren,⁴² treten jedoch in weniger als 10 % der APS-Fälle auf.⁴¹

Pathophysiologie

Die Krankheitsmechanismen bei APS sind komplex und noch nicht vollständig verstanden. Antiphospholipid-Antikörper binden an Beta-2-Glykoproteine im Plasma und auf den Zelloberflächen und führen so zur Aktivierung von Endothelzellen und Monozyten, die wiederum mehr Adhäsionsmoleküle und Gewebefaktoren auf ihrer Oberfläche exprimieren. Auch Thrombozyten werden aktiviert und es werden vermehrt prothrombotische Moleküle gebildet. Zusammen mit der Aktivierung der Komplementkaskade führt dies zu einem anhaltenden prokoagulatorischen Status sowie zu Entzündungen. Gleichzeitig wird die Fibrinolyse durch die Interaktion der Antiphospholipid-Antikörper mit Faktoren, die für die Regulierung der Blutgerinnung verantwortlich sind, wie Prothrombin, Protein C oder Plasmin, gehemmt. Trotz bestehender Thrombophilie kommt es häufig zu einer verminderten Thrombozytenzahl. Dies kann mit der Aktivierung und Zerstörung von Thrombozyten zusammenhängen und ist damit verbunden

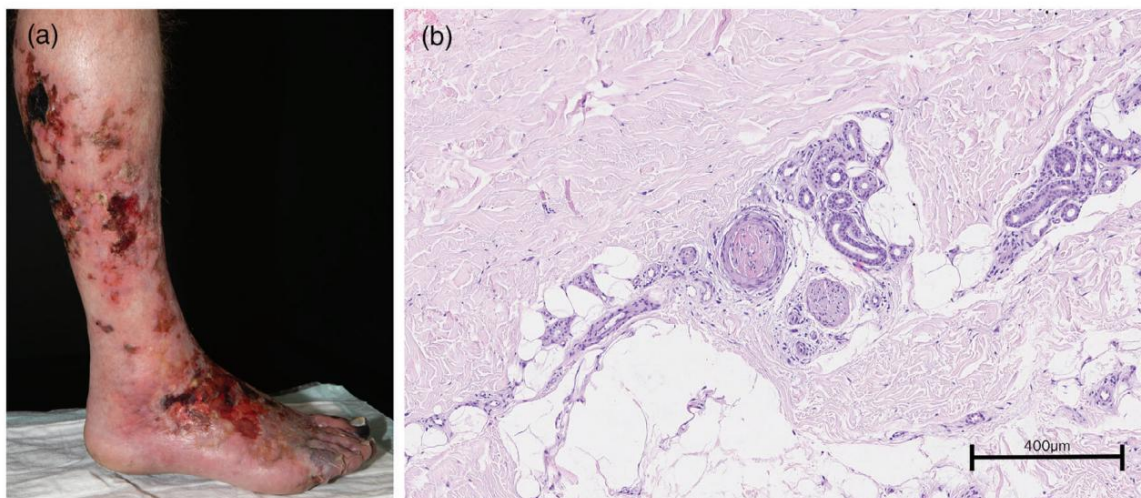


ABBILDUNG 3 (a) Ausgeprägte Ulzeration und Nekrose beim Antiphospholipid-Syndrom (APS). (b) Hautbiopsie vom Knie eines Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom. Thrombus in einem kleinen Gefäß in der mittleren Dermis ohne begleitendes entzündliches Infiltrat (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Stefan Schliep).

ein erhöhtes Thromboserisiko.⁴³ Lebensstilfaktoren wie Rauchen oder hormonelle Kontrazeptiva oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren können einen negativen Einfluss auf Krankheitsprozesse haben.⁴¹

Diagnose

Die Diagnose wird gemäß den überarbeiteten Sapporo-Kriterien gestellt, wobei mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium positiv sind. Zu den klinischen Kriterien gehören Thrombosen (in Venen oder Arterien oder kleinen Gefäßen, in jedem Organ) (Abbildung 3b) oder Schwangerschaftsstörungen (Fehlgeburt in der 10. Schwangerschaftswoche oder danach, Frühgeburt vor der 34. Woche aufgrund von Eklampsie oder Plazentainsuffizienz, drei, oder mehrere Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche ohne mütterliche anatomische oder hormonelle Störungen oder elterliche Chromosomenaberrationen). Zu den Laborkriterien gehört der Nachweis von Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörpern (IgM/IgG) und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörpern (IgM/IgG) zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen.⁴⁴

Behandlung

Die Prävention thromboembolischer Ereignisse ist die wichtigste Säule der Behandlung. Über den Umfang einer gerinnungshemmenden Medikation entscheidet die Risikoabschätzung unter Berücksichtigung zusätzlicher Risikofaktoren und früherer Thrombosen.

Es können niedermolekulare Heparine oder Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt werden. Direkte orale Antikoagulantien sollten jedoch, wie oben ausgeführt, insbesondere bei dreifach positiven Patienten (Nachweis aller drei serologischen Parameter) vermieden werden.^{23,45} Aspirin wird zur Sekundärprävention nach arterieller Thrombose eingesetzt.

Direkte orale Antikoagulantien sollten nicht zur Behandlung von Hochrisikopatienten mit Antiphospholipid-Syndrom eingesetzt werden.

Das Patientenmanagement vor und während der Schwangerschaft erfordert spezifische Therapieansätze. Auch bei sekundärem APS ist eine adäquate Behandlung der Grunderkrankung unerlässlich.⁴¹

Sneddon-Syndrom

Wenn neben den Unterschenkeln (zusätzliche) Läsionen auftreten oder neurologische Symptome vorliegen, muss die Differenzialdiagnose das Sneddon-Syndrom umfassen. Das Sneddon-Syndrom ist eine systemische thrombotische Vaskulopathie mit einer Trias aus Livedo racemosa, zerebralen Insulten und arterieller Hypertonie. Nekrotische Geschwüre können manchmal innerhalb der Livedo-Racemosa-Läsionen aufgrund eines Verschlusses der Hautgefäße auftreten, dies ist jedoch relativ selten.⁴⁶ Die Behandlung konzentriert sich hauptsächlich auf Antikoagulation wie Thrombozytenaggregationshemmer, Prostaglandine und DOAC. Das Sneddon-Syndrom sollte nur diagnostiziert werden, wenn kein Antiphospholipid-Syndrom vorliegt.

KALZIPHYLAXIE

Calciophylaxie (CP, Orphanet Nr. 280062) ist ebenfalls eine seltene Erkrankung, die hauptsächlich bei Patienten mit terminalem Nierenversagen auftritt. In diesem Zusammenhang wird sie auch als kalzifik-urämische Arteriopathie (CUA) bezeichnet. Genaue Inzidenz- oder Prävalenzraten liegen nicht vor. Brandenburg et al. haben eine Inzidenzrate von 0,04 % CUA bei Dialysepatienten vorgeschlagen.⁴⁷ Die Rate ist jedoch wahrscheinlich etwas höher.⁴⁸ In dieser gefährdeten, häufig multimorbiden Patientengruppe ist CUA eine gefürchtete Komplikation mit hoher Mortalität aufgrund des septischen Krankheitsverlaufs



ABBILDUNG 4 Bizarr geformte Ulzeration am laterodorsalen Unterschenkel mit umgebender Livedo racemosa bei einem Patienten mit Calciphylaxie.

und mögliche kardiovaskuläre Verkalkung. Es gab jedoch auch Berichte über nicht-urämische Calciphylaxie, manchmal verbunden mit primärem Hyperparathyreoidismus.^{49,50} In Abwesenheit jeglicher Veränderungen im Calciumphosphat Produkt, wie es bei Nierenversagen (oder beim primären Hyperparathyreoidismus) auftritt, ist jedoch schwer zu differenzieren. In diesen Fällen handelt es sich um hypertensive Beingeschwüre (siehe unten). Hafner et al. haben kürzlich vorgeschlagen, Calciphylaxie und hypertensive Beingeschwüre unter dem Begriff zusammenzufassen der „ischämischen subkutanen Arteriopathie“. Auf pragmatische Weise Ansatz teilten sie Ulzerationen bei Patienten ohne terminales Nierenversagen in zwei Gruppen mit proximalem oder distalem Nierenversagen ein distale Muster. Die proximale Manifestation einer nicht-urämischen Calciphylaxie wird als proximale nicht-urämische Calciphylaxie (oder Eutrophierung bei krankhafter Fettleibigkeit) wird die distale Manifestation als hypertensives Ulcus cruris bezeichnet.⁵¹ Erst wenn das Calcium-Phosphat-Gleichgewicht stimmt, kann eine Ulzeration am Unterschenkel als Calciphylaxie diagnostiziert werden beeinträchtigte.

Klinischer Befund

Auf die anfängliche Livedo reticularis folgt die retiforme Purpura und Später manifestieren sich Ulzerationen. Die typischen klinischen Befunde mit Nekrotische Ulzerationen, hauptsächlich in einem gegabelten Blitzmuster auf der Rückseite der Unterschenkel und umgeben von Livedo racemosa (Abbildung 4) weist auf einen möglichen Fall von hin Calciphylaxie. Die Histologie kann die Diagnose basierend bestätigen zur Trias der Verkalkung der Tunica media im kutane Arteriolen, Hyperplasie der Tunica intima und Mikrothromben.

Typische histologische Befunde bei der Calciphylaxie zeigen eine Trias von Verkalkungen der Tunica media in den Hautarteriolen, Hyperplasie der Tunica Intima und Mikrothromben.

Ungewöhnliche Stellen wie Bauch oder Rumpf können auftreten erschweren die Diagnose, ebenso wie eine frühe subkutane Verhärtung (aufgrund von Verkalkungen im Fett) und Bindegewebe) und hämorrhagische Blutungen ohne Nekrose.⁵² Seltene extrakutane Manifestationen (z (z. B. Beeinträchtigung der Muskeln oder Augen) sind ebenfalls aufgetreten berichtet.^{53,54} Tabelle 3 bietet eine Zusammenfassung der Risikofaktoren für Calciphylaxie.

Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der Calciphylaxie ist noch unbekannt. Abgesehen von Ablagerungen von Calciumphosphat in der Tunica media der Hautgefäße, verbunden mit einer Fibrose der Tunica Intima und nachfolgende Stenose, Gerinnungsstörungen Es wird angenommen, dass auch thrombotische Stenosen eine Rolle spielen in der Pathophysiologie.^{55,56} Ein prothrombotischer Gerinnungsstatus scheint mit einer Calciphylaxie verbunden zu sein.⁵⁷ Auch chronische Entzündungen gelten als möglicher Auslöser der extraossären Verkalkung.⁵⁵ Inhibitoren der Verkalkung Auch Gefäße und Weichgewebe wie carboxyliertes Matrix-Gla-Protein (MGP) und Fetuin A⁵⁸ spielen eine Rolle. Zum Beispiel: In Patienten mit Calciphylaxie, das Verhältnis von carboxyliertem MPG zu Der Gesamt-MPG wird verringert. Jede Verringerung der relativen Konzentration an carboxyliertem MPG um 0,1 Einheiten verdoppelt sich das Risiko einer Calciphylaxie.⁵⁹ Die Carboxylierung ist abhängig von Vitamin K.⁶⁰

Diagnose

Bei Verdacht auf Calciphylaxie ist eine Analyse unbedingt erforderlich Parathormon und 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) sowie Kreatinin, Albumin, Kalzium und Phosphat (einschließlich Berechnung des Calciumphosphats) Produkt) im Serum. Um mögliche Differenzialdiagnosen auszuschließen, sind zusätzliche Analysen von Gerinnungsfaktoren u. a. erforderlich Abhängig davon sollten Autoantikörper durchgeführt werden Verdacht auf Differentialdiagnose. Es gibt allerdings Es gibt Berichte über einen Zusammenhang zwischen Calciphylaxie und Gerinnungsstörungen; Daher sollte dies untersucht werden.⁶¹ Spezifischere Laborparameter umfassen Fetuin A, Scle-Rostin, Osteoprotegerin, TRAP5b und knochenspezifisches Alkali Phosphatase, Serum-Cystatin C, globuläres Arrestprotein I oder Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23. Diese jedoch hauptsächlich besitzen einen experimentellen Wert und sind nicht wichtig für Routinediagnostik.⁶¹ Die histologische Untersuchung ist abgeschlossen die diagnostische Abklärung. Hierzu ist eine tiefe, spindelförmige Hautbiopsie erforderlich. Idealerweise sollte die Biopsie umfassen die Übergangzone von der Ulzeration zum Intakten Haut, oder es sollte aus der weiteren Umgebung des Geschwürs im Bereich des Livedo-Musters entnommen werden, also ein betroffener Gefäßabschnitt gewonnen werden kann. Über von-Kossa lässt sich eine Verkalkung der Tunica media nachweisen Färbung.⁶²

TABELLE 3 Risikofaktoren für das Auftreten einer Calciphylaxie (nach Gallo Marin et al. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review).56

Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels (zum Beispiel im Rahmen von Nierenerkrankungen, Knochenkrankungen, Tumoren oder durch Medikamente) (Sekundärer) Hyperparathyreoidismus
Anstieg der alkalischen Phosphatase, Calciumphosphatprodukt > 70 mg ² /dl ² , Hypalbuminämie
Patientin
Fettleibigkeit
Lebererkrankung
Medikamente mit Vitamin-K-Antagonisten
Koagulopathien

Behandlung

Da diese Krankheit so selten ist, gibt es keine Richtlinien für die Behandlung, insbesondere für nicht-urämische Fälle. Ärzte versuchen in der Regel, die Erkenntnisse aus der CUA-Behandlung auf ihre nicht-urämischen Patienten zu übertragen, soweit dies angesichts der häufig fehlenden Veränderungen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel möglich ist. Die Grunderkrankung sollte nach Möglichkeit behandelt werden; Dabei handelt es sich in der Regel um die Zusammenarbeit mit einer Nephrologie-Abteilung.

Die lokale Behandlung sollte den Standards der modernen Wundversorgung entsprechen, mit besonderem Augenmerk auf Debridement sowie der Prävention und Behandlung von Infektionen, da das Risiko einer Sepsis hoch ist. Das Ausmaß des Debridements bei der Calciphylaxie wird derzeit diskutiert. Das chirurgische Debridement gilt als die wirksamste Maßnahme.^{63,64} Aufgrund der starken Schmerzen und des erhöhten Anästhesierisikos bei multimorbiden Patienten sollte dies jedoch sehr sorgfältig abgewogen werden. Einige Autoren befürchten, dass eine übermäßige Manipulation der ulzerierten Läsionen eine Art Pathergiephänomen hervorrufen könnte, und stellen daher sogar die Leistung von Biopsien in Frage.⁶⁵ Es gibt eine monozentrische, retrospektive Studie an 64 Patienten, die ein klares Argument für ein Debridement liefert: Patienten mit radikales chirurgisches Debridement zeigte nach einem Jahr eine signifikant höhere Überlebensrate als Patienten ohne diesen Eingriff.⁶⁶ Bei jeder individuellen Behandlungsentscheidung müssen die Komorbiditäten des Patienten berücksichtigt werden. Über erfolgreiche alternative Debridement-Methoden wie die Biochirurgie mit Maden wurde berichtet.⁶⁷ Das lokale Wundmanagement bei der Calciphylaxie konzentriert sich auf das Debridement und die Prävention von Infektionen.

Das lokale Wundmanagement bei der Calciphylaxie konzentriert sich auf das Debridement und die Prävention von Infektionen.

Neben einem optimierten Wundmanagement erfordert die Diagnose einer Calciphylaxie in der Regel eine interdisziplinäre Behandlungsentscheidung hinsichtlich der systemischen Medikation. Insbesondere bei Patienten mit nicht-urämischer Calciphylaxie fehlen jedoch Daten zu validen Therapieansätzen.⁴⁹ Da Assoziationen mit bestimmten Medikamenten, insbesondere Vitamin-K-Antagonisten,⁶⁸ berichtet wurden, sollte die Medikation von Vitamin-K-Antagonisten auf Heparin oder DOAC umgestellt werden.⁶⁹ Eine Substitution von Vitamin K wird derzeit diskutiert.

Bei Patienten mit Calciphylaxie sollte die Medikation von Vitaminantagonisten auf Heparin oder DOAC umgestellt werden.

In einer Fallserie von 15 Patienten wurde über einen Plasminogenaktivator als adjuvante Behandlung der Calciphylaxie berichtet.⁷⁰ Insbesondere wenn eine zugrunde liegende Gerinnungsstörung festgestellt wurde, sollte die Einleitung einer Antikoagulation in Betracht gezogen werden. In Einzelfällen sollte die Zufuhr von Kalzium und Vitamin D reduziert werden. Alle diese Behandlungsentscheidungen müssen in enger Zusammenarbeit mit den Nephrologen getroffen werden. Eine Beeinflussung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels ist entweder durch eine Erhöhung der Dialysehäufigkeit oder durch Medikamente wie kalziumfreie Phosphatbindemittel oder Cinacalcet, ein Calcimimetikum⁷¹ zur Behandlung des Hyperparathyreoidismus, möglich. Gegebenenfalls kann letzterer Zustand auch chirurgisch durch Entfernung der Nebenschilddrüsen behandelt werden.⁷² Bisphosphonate können möglicherweise auch die Verkalkung der glatten Muskelzellen in den Gefäßen hemmen, indem sie die Konzentration von Osteoprotegerin erhöhen.

Auch entzündungshemmende Wirkungen werden diskutiert.⁷³ Über den wirksamen Einsatz von Bisphosphonaten wurde in Fallserien von Patienten mit urämischer sowie nicht-urämischer Calciphylaxie berichtet.^{74–76} Allerdings wurde über eine Langzeitanwendung von Bisphosphonaten bei Dialysepatienten berichtet werden aufgrund ihres starken Einflusses auf den Knochenstoffwechsel in der Regel vermieden, daher sollte eine Behandlung mit Bisphosphonaten interdisziplinär besprochen werden. Ein weiterer interessanter Wirkstoff zur Behandlung der Calciphylaxie ist Natriumthiosulfat. Ursprünglich wurde es für die Behandlung einer akuten Zyanidvergiftung entwickelt, es gibt jedoch mehrere veröffentlichte Fallserien über seinen erfolgreichen Einsatz bei Calciphylaxie-Patienten.^{76,77}

Jede Behandlungsentscheidung über einen medizinischen Eingriff in den Kalziumstoffwechsel bei Patienten mit Calciphylaxie sollte in einem interdisziplinären Rahmen getroffen werden.

Hypertensives Beingschwür (Martorell-Syndrom). GESCHWÜR)

Arterielle Hypertonie führt zu Gefäßschäden in allen Organen (Makroangiopathie und Mikroangiopathie).⁷⁸ Hypertone Beingschwüre können als Endorganschäden der Haut interpretiert werden, die durch eine langfristige Hypertonie verursacht werden. Betroffen

Patienten leiden in der Regel seit vielen Jahren an Bluthochdruck. Weitere Begleiterkrankungen sind Diabetes mellitus, Fettleibigkeit und Makroangiopathien wie die koronare Herzkrankheit. Calciphylaxie sowie Pyoderma gangraenosum stellen die wichtigsten Differenzialdiagnosen dar. Eine Veröffentlichung von Kolios et al. gibt an, dass 50 % der Patienten mit Verdacht auf Pyoderma gangraenosum tatsächlich hypertensive Beingeschwüre hatten.⁷⁹ Eine falsche Diagnose von Pyoderma gangraenosum kann zu einer immunsuppressiven Behandlung führen, die tödlich verlaufen kann. Diese Zahlen unterliegen jedoch einer gewissen diagnostischen Unsicherheit, da die Diagnose hauptsächlich auf dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen und dem Ansprechen auf die Behandlung beruht. Heutzutage gibt es insbesondere für Pyoderma gangraenosum nützliche diagnostische Scores, sodass diese Krankheit leichter zu unterscheiden ist.^{80,81}

Klinischer Befund

Ulzerationen entwickeln sich vor allem an der laterodorsalen oder anterolateralen Seite der Waden oder im Bereich der Achillessehne, typischerweise mit lividem bis schwarzem (nekrotischem) Wundrand mit bizarrer Konfiguration, in einigen Fällen auch mit Livedo reticularis/Racemosa. Beidseitige Ulzerationen treten auf

etwa 50 % der Fälle.^{82,83} Die Ulzerationen sind sehr schmerzhaft.⁵¹ Ihr klinisches Erscheinungsbild ähnelt stark den Hautläsionen bei Calciphylaxie. In einigen Fällen geht dem Ulkus eine hämorrhagische Bulla voraus.⁸⁴

Pathophysiologie

Arterielle Hypertonie führt über Jahre und Jahrzehnte hinweg zu Verkalkungen und Intimahyperplasien in den subkutanen Arteriolen.⁵¹ Dadurch erhöht sich der Gefäßwiderstand und eine verringerte Flussgeschwindigkeit führt zu einer Beeinträchtigung der Nährstoffversorgung des Gewebes. Gleichzeitig werden auch die vaskulären Kompensationsmechanismen beeinträchtigt⁸⁴ und die Kapillardichte verringert. Ein Vergleich mit anderen Patientenpopulationen zeigt eine hohe vaskuläre Komorbidität, einschließlich eines erhöhten Risikos für eine pulmonale Hypertonie.^{79,85} Dies ist eine logische Konsequenz der Pathophysiologie, da die arterielle Hypertonie alle Organe betrifft.

Diagnose

Die Diagnose eines arteriellen Beingeschwüres erfolgt als Synthese der Krankengeschichte (langfristige arterielle Hypertonie), der klinischen Befunde (Lokalisation, Nekrose, starke Schmerzen) und der Histopathologie. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) sowie eine chronisch-venöse Insuffizienz sollten ausgeschlossen werden; PAD kann jedoch gleichzeitig vorhanden sein. Ein pathologischer Knöchel-Arm-Index (ABI) kann die Diagnose eines hypertensiven Ulcus cruris weder unterstützen noch ausschließen. Aufgrund der allgemeinen Gefäßschädigung ist der ABI dieser Patienten häufiger pathologisch als bei gesunden Personen.⁸⁶ Eine Tiefenbiopsie

Beim Erreichen der Faszie kommt es zu Verkalkungen in den subkutanen Arteriolen, wobei insbesondere die Tunica media betroffen ist und sich das Verhältnis von Wand zu Lumen verändert. Der spezifischste Befund ist jedoch die subendotheliale Hyalinose. Auch das Fehlen von Hinweisen auf andere Ulzerationsursachen kann als histologisches Diagnosekriterium berücksichtigt werden. Beispielsweise lässt sich Pyoderma gangraenosum histologisch aufgrund fehlender subkutaner Verkalkung, fehlender Verkalkung in der Tunica media der Gefäße und Vorliegen einer neutrophilen Infiltration unterscheiden.⁸⁷ Die Schwierigkeit besteht in histologischen Kriterien, die mit denen der Calciphylaxie identisch sind der Differenzierung zwischen nicht-urämischer Calciphylaxie und hypertensiven Ulcus cruris.⁶³ Das einzige Unterscheidungskriterium scheint eine langfristige arterielle Hypertonie zu sein – diese muss jedoch bei der Calciphylaxie nicht automatisch fehlen. Wie oben ausgeführt, sollte die Diagnose eines hypertensiven Ulcus cruris daher nur dann gestellt werden, wenn Ulzerationen an den Unterschenkeln nicht mit Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels einhergehen.

Behandlung

Die Behandlung von Wunden >4 cm² besteht neben der bestmöglichen Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus sowie unterstützenden Maßnahmen hauptsächlich aus einem radikalen Debridement mit Exzision des betroffenen Gewebes und anschließender Nachbehandlung Spalthauttransplantation, gegebenenfalls mit zusätzlicher topischer Unterdruckbehandlung.⁸⁸ Hafner et al. Vorschlag einer anschließenden konservativen Behandlung, wenn sich mehr als zwei Drittel der Spalthauttransplantate als lebensfähig erweisen und gleichzeitig die Schmerzen gelindert werden; und wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, wiederholte Spalthauttransplantation.⁵¹ Eine Alternative ist die Vollhauttransplantation mit mehreren „Punch grafts“. In diesem Fall werden durch Stanzen kleine Hauttransplantate in voller Dicke gewonnen und dann über den Wundbereich verteilt.⁸⁹ Eine kleine Fallserie bei neun Patienten mit vorherigem Versagen der Hauttransplantation zeigte, dass die Behandlung mit Iloprost (0,5–2 ng/kg KG /min während sechs Stunden pro Tag über einen Zeitraum von 5 bis 28 Tagen) in Kombination mit einer Hauttransplantation war bei sieben von neun Patienten erfolgreich.⁹⁰ Bei kleineren Wunden kann ein konservativer Behandlungsansatz sinnvoll sein. Andere Behandlungen mit spärlicher Evidenz werden in der Literatur diskutiert. Dazu gehören die Antikoagulation mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten, die Verwendung von Beta-Sympathomimetika oder Chlorpromazin (ein Neuroleptikum mit hemmender Wirkung auf α -Adrenorezeptoren) oder die lumbale Sympathektomie zur Vorbeugung von Gefäßkrämpfen.^{83,84}

ANDERE DIFFERENZDIAGNOSEN

Eine Vielzahl von Erkrankungen kann zu einer kutanen Vaskulopathie führen. Während die oben beschriebenen Erkrankungen die häufigsten Differenzialdiagnosen bei chronischen Wunden darstellen, gibt es auch andere Erkrankungen mit akuterem Verlauf, die zu kutanen Ischämien, Nekrosen und in der Folge auch zu Ulzerationen führen.⁹¹ Dazu gehören Gerinnungsstörungen bei

rheumatologische Erkrankungen wie Lupus erythematoses oder rheumatoide Arthritis, Kryoglobulinämie sowie paraneoplastische Gerinnungsstörungen. Akute Embolien wie Fettembolien oder Oxalatembolien sowie Embolien im Rahmen einer bakteriellen Infektion oder Fremdkörperembolien äußern sich meist als Gefäßverschluss im Akralbereich und führen nicht immer zu Ulzerationen. In verschiedenen Fallberichten wurde ein akuter thrombotischer Gefäßverschluss – Embolia cutis medicamentosa genannt – als Komplikation nach Anwendung einer Reihe von Medikamenten, insbesondere nach intramuskulärer Injektion, beschrieben. Vaskulopathien aufgrund der Thrombozytenaggregation wurden sowohl unter Heparinbehandlung (verursacht durch Heparin-induzierte Thrombozytopenie) als auch als Komplikation nach Beginn der Marcumar/Warfarin-Behandlung berichtet.⁹¹

GRUNDLEGENDES WUNDMANAGEMENT UND UNTERSTÜTZENDE MASSNAHMEN

Spätestens beim Auftreten ulzerierter Läsionen ist das interdisziplinäre Team aufgefordert, einen Spezialisten für Wundmanagement hinzuzuziehen. Allgemeine Behandlungsentscheidungen sollten nach Möglichkeit in spezialisierten Zentren getroffen werden. Die topische Behandlung muss durch eine adäquate Schmerzlinderung ergänzt werden, da diese Patienten häufig unter starken Schmerzen leiden. Bei der Auswahl geeigneter Schmerzmedikamente und deren Dosierung müssen eventuelle Komorbiditäten berücksichtigt werden. Es gibt eine Reihe von Maßnahmen, die unabhängig von der Grunderkrankung angewendet werden können; Diese werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Im Allgemeinen gibt es keine besonderen Empfehlungen für die topische Wundbehandlung bei Vaskulopathien, obwohl für einige Behandlungsmethoden wie Spalthauttransplantation, Unterdruckbehandlung oder hyperbare Sauerstofftherapie Einzelfallberichte veröffentlicht wurden.^{92,93} Das MOIST-Schema bietet einen Leitfaden zur topischen Behandlung

chronischer Wunden.⁹⁴ Das Akronym deckt mehrere Grundprinzipien ab, die bei der topischen Wundbehandlung angewendet werden können.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über diese Prinzipien.

Die Vorbeugung von Infektionen und die frühzeitige Behandlung von (lokalen) Wundinfektionen sind insbesondere bei Erkrankungen wie Calciphylaxie mit hoher Mortalität von entscheidender Bedeutung. Das Infektionsrisiko muss in regelmäßigen Abständen bewertet werden, beispielsweise mit geeigneten Tools wie dem TILI-Score 2.095 oder dem WAR-Score⁹⁵. Je nach Beurteilung können antiseptische Spüllösungen oder antimikrobielle Wundauflagen eingesetzt werden.

Wird eine relevante Wundinfektion festgestellt, können gezielt und entsprechend dem Antibiotogramm systemische Antibiotika eingesetzt werden. Bis das Resistogramm vorliegt, ist es wichtig, dass die zunächst berechnete Antibiotikabehandlung insbesondere gegen *Staphylococcus aureus* wirksam sein sollte. Bei entsprechendem Verdacht sollte die Behandlung auch gramnegative Infektionserreger umfassen. Die Leitlinie für Haut- und Weichteilinfektionen bietet weitere Informationen.^{97,98} Die topische Anwendung von Antibiotika auf die Wunde ist wegen möglicher allergologischer Sensibilisierung obsolet, daher sind andere antimikrobielle Wundbehandlungen zu bevorzugen (z. B.

TABELLE 4 MOIST-Schema zur systematischen lokalen Wundversorgung (nach Dissemont et al. MOIST – ein Konzept zur topischen Behandlung chronischer Wunden).⁹⁴

M – Feuchtigkeitsbalance Management der Exsudation nach Wahl	geeignete Verbandsmaterialien und die Suche nach der Ursache für die erhöhte Exsudation, wie z. B. Infektionen, Ödeme, und so weiter
O – Sauerstoffanreicherung	Verbesserung der lokalen Sauerstoffversorgung, zum Beispiel durch Antikoagulation, Einsatz spezifischer Verfahren wie hyperbare Sauerstofftherapie (sofern verfügbar)
I – Infektionskontrolle	Prävention oder stadiengerechte Behandlung einer lokalisierten/systemischen Wundinfektion
S – Unterstützung (des Heilungsprozesses)	Wundbettoptimierung durch Anwendung interaktiver Verbände, die eine aktive Unterstützung der Wundheilung bieten, oder instrumenteller Verfahren wie Unterdruck Behandlung
T – Gewebe Management	Verschiedene Debridement-Methoden

als äußerliche Therapeutika mit Silberverbänden oder Antiseptika). In regelmäßigen, festgelegten Abständen (z. B. alle zwei Wochen) ist eine Neubewertung erforderlich.

Bei einer topischen Infektion erfordert die Wundbehandlung antiseptische Maßnahmen. Systemische Antibiotika sollten je nach systemischen Infektionszeichen und dem individuellen Risikoprofil des Patienten gezielt verabreicht werden.

Debridement-Maßnahmen können die bakterielle Belastung noch weiter reduzieren. Abhängig von der individuellen Krankheitsaktivität, der Grunderkrankung und dem Allgemeinzustand des Patienten müssen geeignete Methoden zur Wundreinigung ausgewählt werden.⁹⁹ Nicht zuletzt aufgrund der Schmerzreduktion wird eine atraumatische Wundversorgung mit nicht klebenden Wundauflagen empfohlen. Die mechanische Wundreinigung kann durch entsprechende Spüllösungen unterstützt werden. Für eine optimale Wundversorgung müssen zudem unterstützende Maßnahmen wie eine ausreichende Schmerzlinderung, eine angemessene professionelle Pflege zu Hause und die Verfügbarkeit notwendiger medizinischer Hilfsmittel gewährleistet sein.

DANKSAGUNGEN Open-Access-

Förderung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

ORCID

Moritz Ronicke <https://orcid.org/0000-0001-8828-0980> Carola Berking <https://orcid.org/0000-0003-0229-8931> Cornelia Erfurt- Berge <https://orcid.org/0000-0002-3722-6983>

VERWEISE

1. Körber A, Klode J, Al-Benna S, et al. Ätiologie chronischer Beingschwüre bei 31.619 Patienten in Deutschland anhand einer Expertenbefragung analysiert. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(2):116-121.

2. Erfurt-Berge C, Michler M, Renner R. Versorgungszustand von Patienten vor Zuweisung an ein universitäres Wundzentrum. *Hautarzt*. 2021;72(6):517-524.
3. Erfurt-Berge C, Renner R. Interdisziplinäres Vorgehen in Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris. *Aktuelle Derm*. 2021;47(01/02):55-67.
4. Nickles M, Tsoukas M, Sweiss N, et al. Atypische Geschwüre: ein schrittweiser Ansatz für Ärzte. *Wunden*. 2022;34(10):236-244.
5. Dissemond J. ABCDE-Regel bei der Diagnose chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(7):732-733.
6. Sunderkötter C, de Groot K. Therapie von Vaskulitiden und Vasculopathien. *Hautarzt*. 2008;59(5):382-393.
7. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, et al. Nomenklatur der kutanen Vaskulitis: dermatologischer Nachtrag zur 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenklatur der Vaskulitiden. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):171-184.
8. Erfurt-Berge C, Bültemann A, Gerber V, Motzkus M, Rembe JD, Dissemond J. *Dermatologie (Heidelb)*. Bedeutung der Biopsie in der Diagnostik chronischer Wunden – Positionspapier der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. 2023. doi: [10.1007/s00105-023-05259-7](https://doi.org/10.1007/s00105-023-05259-7)
9. Ratzinger G, Zelger BG, Zelger BW. Barcodeleser – ein algorithmischer Ansatz für okkludierende kutane Vasculopathien? Teil I: Vasculopathien kleiner Gefäße. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(9):895-905.
10. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, et al. Merkmale, Risikofaktoren und Behandlungsrealität bei Livedovaskulopathie – eine multizentrische Analyse. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1784-1791.
11. Renner R, Dissemond J, Goerge T, et al. Analyse der deutschen DRG-Daten zur Livedovaskulopathie und Calciphylaxie. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1884-1889.
12. Micieli R, Alavi A. Behandlung der Livedovaskulopathie: eine systematische Übersicht. *JAMA Dermatol*. 2018;154(2):193-202.
13. Gascón MRP, de Carvalho JF, de Souza Espinel DP, et al. Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Livedovaskulopathie. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):1024-1026.
14. Schiffmann ML, Dissemond J, Erfurt-Berge C, et al. Deutsche S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(11):1668-1678.
15. Feldaker M, Hines Jr EA, Kierland RR. Livedo reticularis mit Sommer Geschwüre. *AMA Arch Derm*. 1955;71(1):31-42.
16. Hairston BR, P. Davis MD, Pittelkow MR, et al. Livedoide Vasculopathie – ein weiterer Beweis für die prokoagulierende Pathogenese. *Arch Dermatol*. 2006;142:1413-1418.
17. Hegemann B, Helmbold P. Livedoidvaskulitis mit Ulzerationen: Die Rolle des Antithrombin-III-Mangels und seine therapeutischen Konsequenzen. *Arch Dermatol*. 2002;138(6):841-842.
18. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Pathogenese und therapeutische Interventionen bei ANCA-assoziiierter Vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):91-101.
19. Moiseev S., Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Internationaler Konsens 2020 zu ANCA-Tests über systemische Vasculitis hinaus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9):102618.
20. de Francis S., De Sarro G., Longo P. et al. Hyperhomocysteinämie und chronische venöse Geschwüre. *Int Wound J*. 2015;12(1):22-26.
21. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, et al. Merkmale, Risikofaktoren und Behandlungsrealität bei Livedovaskulopathie – eine multizentrische Analyse. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1784-1791.
22. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, et al. Antikoagulation mit Rivaroxaban bei Livedovaskulopathie (RILIVA): Eine multizentrische, einarmige, offene Phase-2a-Proof-of-Concept-Studie. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e72-e79.
23. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin bei Hochrisikopatienten mit Antiphospholipid-Syndrom. *Blut*. 2018;132(13):1365-1371.
24. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoidvaskulopathie. Die Rolle der Hyperhomocysteinämie und ihre einfachen therapeutischen Konsequenzen. *Eur J Dermatol*. 2006;16(2):159-162.
25. Rampf J, Sunderkötter C, Hirschfeld G, et al. Methylentetrahydrofolatreduktase-Polymorphismus im Zusammenhang mit mäßiger Hyperhomocysteinämie bei einem Patienten mit Livedovaskulopathie: Behandlung mit Vitaminergänzung und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):850-852.
26. Maron BA, Loscalzo J. Die Behandlung von Hyperhomocysteinämie. *Annu Rev Med*. 2009;60:39-54.
27. Kofler K, Strölin A, Geiger V, et al. Intravenöse Immunglobulintherapie bei Livedovaskulopathie. Retrospektive Beobachtung des klinischen Ergebnisses und des Aktivitätsniveaus des Patienten. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(5):504-510.
28. Ozden MG, Ozdemir H, Senturk N. Intravenöses Immunglobulin bei resistenter Livedovaskulopathie: Analyse einer Fallserie. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13229.
29. Monshi B, Posch C, Vujic I, et al. Wirksamkeit intravenöser Immunglobuline bei Livedovaskulopathie: Langzeitbeobachtung von 11 Patienten. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):738-744.
30. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al. Gepulste intravenöse Immunglobulintherapie bei Livedovaskulitis: Eine offene Studie mit 9 aufeinanderfolgenden Patienten. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):574-579.
31. Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH, et al. Erfolgreiche Behandlung der ulzerierenden Livedo reticularis mit Prostacyclin-Infusionen. *Br J Dermatol*. 1992;127(1):64-66.
32. Magy N, Algos MP, Racadot E, et al. Kurzmitteilung Livedoide Gefäßerkrankung und kombinierte Thrombophilie: Wirksamkeit von Iloprost. *Rev Internal Med*. 2002;23:554-557.
33. Tsutsui K, Shirasaki F, Tcikata M, et al. Pharmakologie und Behandlung der erfolgreichen Behandlung von Livedo-Vasculitis mit Beraprost-Natrium: ein möglicher Mechanismus der Thrombomodulin-Hochregulierung. *Dermatologie*. 1996;192:120-124.
34. Gao Y, Jin H. Praxisbezogene Daten zur Schmerzbehandlung und Wirksamkeit von Antitumor-Nekrosefaktor-Wirkstoffen bei refraktärer Livedovaskulopathie. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 1. Jan.;36(1):e46-e48.
35. Gao Y, Jin H. Wirksamkeit eines Anti-TNF-alpha-Mittels bei refraktärer Livedovaskulopathie: eine retrospektive Analyse. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):178-183.
36. Huang XW, Zheng HX, Wang ML, et al. Adalimumab bei der Behandlung refraktärer Livedovaskulopathie. *Impfstoffe (Basel)*. 2022;10(549):1-8.
37. Jia E, Yan G, Xiao M, et al. Refraktäre Ulzerationen im Zusammenhang mit einer Livedovaskulopathie wurden erfolgreich mit Tofacitinib behandelt. *Dermatol Ther*. 1. Nov. 2020;33(6):e14470.
38. Han Y, Tu P. Baricitinib ist möglicherweise wirksam bei der Behandlung der refraktären Livedovaskulopathie. *Frontimmunol*. 2022;13:1008392.
39. Kelly RI, Wee E, Balta S, et al. Lymphozytäre thrombophile Arteriitis und kutane Polyarteriitis nodosa: Klinisch-pathologischer Vergleich mit verblindeter histologischer Beurteilung. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):501-508.
40. Burg MR, Mitschang C, Goerge T, et al. Livedoide Vasculopathie – Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9(1012178):1-15.
41. Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid Syndrom. *Lancette*. 2010;376:1498-1509.
42. Kirchberger MC, Erfurt-Berge C. Rasche Entwicklung bilateraler Nekrosen der oberen Extremität. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(11):1163-1165.
43. Artim-Esen B, Diz-Küçükkaya R, İlhanç M. Die Bedeutung und Behandlung von Thrombozytopenie beim Antiphospholipid-Syndrom. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(3):14.
44. Miyakis S., Lockshin MD, Atsumi T. et al. Internationale Konsenserklärung zur Aktualisierung der Klassifizierungskriterien für das definitive Antiphospholipid-Syndrom (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
45. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, et al. Behandlung des Antiphospholipid-Syndroms mit direkten oralen Antikoagulantien: Stellungnahme deutscher Fachgesellschaften. *Vasa*. 2019;48(6):483-486.
46. Collantes-Rodríguez C, Jiménez-Gallo D, Arjona-Aguilera C, et al. Behandlung von Hautgeschwüren infolge des Sneddon-Syndroms mit

- Alprostadil (Prostaglandin E1). *JAMA Dermatol.* 2016;152(6):726-727.
47. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Kalkurämische Arteriopathie (Kalziphylaxie): Daten aus einem großen landesweiten Register. *Zifferblatttransplantation.* 2017;32(1):126-132.
48. Brandenburg V, Martin H, Müller C, et al. Kalziphylaxie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:347-351.
49. Gomes FM, La Feria P, Costa C, et al. Nicht-urämische Calciphylaxie: eine seltene Diagnose mit begrenzten Therapiestrategien. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(12):1.
50. Biller P, Marot L, Lambert M, et al. Calciphylaxie: Eine seltene Manifestation eines primären Hyperparathyreoidismus. Ein Fallbericht. *Acta Clin Belg.* 2012;67(6):442-444.
51. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, et al. Das hypertensive ischämische Beingeschwür von Martorell ist ein Modell der ischämischen subkutanen Arteriosklerose. *AMA Arch Derm.* 2010;146(9):961-968.
52. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabriales SA, et al. Ein Update zur Calciphylaxie. *Bin J Clin Dermatol.* 28. August 2018;19(4):599-608.
53. Komurcu HF, Basar E, Kucuksahin O, et al. Bilaterale Optikusneuropathie, akrale Gangrän und viszerale Ischämie als seltene Erscheinungsform der Calciphylaxie: Ein Fallbericht. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(10):1324-1326.
54. Aouizerate J, Valleyrie-Allanore L, Limal N, et al. Ischämische Myopathie, die eine systemische Calciphylaxie aufzeigt. *Muskelnerv.* 2017;56(3):529-533.
55. Weenig RH. Pathogenese der Calciphylaxie: Hans Selye zum Kernfaktor β -B. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):458-471.
56. Gallo Marin B, Aghagholi G, Hu SL, et al. Calciphylaxie und Nierenerkrankungen: eine Übersicht. *Bin J Nierendis.* 2023;81(2):232-239.
57. Dobry AS, Ko LN, St John J, et al. Zusammenhang zwischen hyperkoagulationsfähigen Zuständen und Calciphylaxie bei Patienten mit Nierenerkrankungen. *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):182.
58. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, et al. Das Serumprotein β 2-Mikroglobulin ist ein systemisch wirkender Inhibitor der ektopischen Verkalkung. *J Clin Invest.* 2003;112(3):357-566.
59. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Die Vitamin-K-abhängige Carboxylierung des Matrix-Gla-Proteins beeinflusst das Risiko einer Calciphylaxie. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1717-1722.
60. Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontane Verkalkung von Arterien und Knorpel bei Mäusen, denen das Matrix-Gla-Protein fehlt. *Natur.* 1997;386(6620):78-81.
61. Erfurt-Berge C, Renner R. Management von Patienten mit Calciphylaxie: aktuelle Perspektiven. *Management und Forschung zur chronischen Wundversorgung.* 2019;6:109-115.
62. Mochele MC, Arakaki RY, Wang G, et al. Kutane Calciphylaxie. *Bin J Dermatopathol.* 2013;35(5):582-586.
63. Hafner J. Calciphylaxie und Martorell hypertensives ischämisches Beingeschwür: gleiches Muster – eine Pathophysiologie. *Dermatologie.* 2017;232(5):523-533.
64. Sattler D, Preiß S, Altmann S, et al. Die plastisch-chirurgische Versorgung progressiver Ulzerationen bei Calciphylaxie. *Zentralbl Chir.* 16. Dezember 2011;136(06):621-624.
65. Latus J, Kimmel M, Ott G, et al. Frühstadien der Calciphylaxie: Sind Hautbiopsien die Antwort? *Fallvertreter Dermatol.* 2011;3(3):201-205.
66. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP, et al. Calciphylaxie: Naturgeschichte, Risikofaktoranalyse und Ergebnis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):569-579.
67. Tittelbach TGUWJ. Schmerzhaftes Geschwür bei Calciphylaxie – Kombinationsbehandlung mit Madentherapie und oralem Pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat.* 2001;12(4):211-214.
68. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, et al. Vitamin-K-Antagonisten prädisponieren bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium für eine Calciphylaxie. *Nephron.* 2015;129(3):197-201.
69. King BJ, el-Azhary RA, McEvoy MT, et al. Direkte orale Antikoagulantien bei Calciphylaxie. *Int J Dermatol.* 2017;56(10):1065-1070.
70. el-Azhary RA, Arthur AK, Davis MDP, et al. Retrospektive Analyse des Gewebe-Plasminogenaktivators als adjuvante Behandlung bei Calciphylaxie. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):63.
71. Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. Die Wirkung von Cinacalcet auf Ereignisse der kalkurämischen Arteriopathie bei Hämodialysepatienten: Die EVOLVE-Studie. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(5):800-807.
72. Duffy A, Schurr M, Warner T, et al. Langzeitergebnisse bei Patienten mit Calciphylaxie aufgrund von Hyperparathyreoidismus. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(1):96-102.
73. Ross EA. Entwicklung von Behandlungsstrategien für Calciphylaxie. *Bin J Nephrol.* 2011;34(5):460-467.
- [PMC kostenloser Artikel] [PubMed] 74. Truong DH, Riedhammer MM, Zinszer K. Nicht-urämische Calciphylaxie erfolgreich mit Pamidronat-Infusion behandelt. *Int Wound J.* 2019;16(1):250-255.
75. Fuchs F, Franke I, Tütting T, et al. Erfolgreiche Behandlung der nicht-urämischen Calciphylaxie mit Bisphosphonat. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(12):1498-1500.
76. Peng T, Zhuo L, Wang Y, et al. Systematische Überprüfung von Natriumthiosulfat bei der Behandlung von Calciphylaxie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. *Nephrologie.* 2018 Jul;23(7):669-675.
77. Devey S., Valois A., Cazajous G. et al. [Kalziphylaxie bei Hämodialysepatienten: 8 Fälle mit Natriumthiosulfat behandelt]. *Ann Dermatol Venerol.* 2018;145(4):288-292.
78. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. Die Makrozirkulation und Mikrozirkulation von Bluthochdruck. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11:182-189.
79. Kolios AGA, Hafner J, Luder C, et al. Vergleich von Pyoderma gangrenosum und Martorell hypertensivem ischämischen Beingeschwür in einer Schweizer Kohorte. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):e125-e126.
80. Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KAA, et al. Der PARACELsus-Score: ein neuartiges Diagnoseinstrument für Pyoderma gangraenosum. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):615-620.
- [PubMed] 81. Mavarakis E, Ma C, Shinkai K, et al. Diagnosekriterien des ulzerativen Pyoderma Gangraenosum gemäß Delphi-Konsens internationaler Experten. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):461-466.
82. Henderson CA, Highet AS, Lane SA, et al. Arterielle Hypertonie verursacht Beingeschwüre. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20(2):107-114.
83. Schnier BR, Sheps SG, Jürgens JL. Hypertensives ischämisches Ulkus Ein Überblick über 40 Fälle. *Bin J Cardiol.* 1966;17:560-565.
84. Vuerstaek JDD, Reeder SWI, Henquet CJM, et al. Arteriosklerotisches Geschwür von Martorell. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2010;24(8):867-874.
85. Glutz von Blotzheim L, Tanner FC, Noll G, et al. Pulmonale Hypertonie bei Patienten mit hypertensivem Beingeschwür Martorell: eine Fall-Kontroll-Studie. *Respir Res.* 2012;13(1):45.
86. Duncan HJ, Faris IB. Die hypertensiven ischämischen Beingeschwüre von Martorell entstehen sekundär zu einem Anstieg des lokalen Gefäßwiderstands. *J Vasc Surg.* 1985;2(4):581-584.
87. Deinsberger J, Brugger J, Tschandl P, et al. Unterscheidung der arteriosklerotischen Geschwüre von Martorell von anderen Arten von Unterschenkelgeschwüren anhand der Gefäßhistomorphologie. *Acta Derm Venerol.* 2021;101(5):1-8.
88. Dagregorio G, Guillet G. Eine retrospektive Übersicht über 20 hypertensive Beingeschwüre, die mit Netzhauttransplantaten behandelt wurden. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2006;20(2):166-169.
89. Quintana-Castanedo L, Conde-Montero E, Recarte-Marin L, et al. Schmerzkontrolle durch Stanztransplantation bei Geschwüren mit zugrunde liegender Arteriosklerose. *J Wundversorgung.* 2022;31(4):356-359.
90. Bonigen J, Gaudin O, Tella E, et al. Iloprost: eine potenzielle Alternative für hauttransplantationsresistente hypertensive Beingeschwüre. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(11):e653-e754.
91. Sunderkötter C. Vaskulitis und Vasculopathien. In: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (eds), 7th edition, Springer, 2018:1-44.
92. Roberson JL, Butt Z, Florez-Pollack S, et al. Ein intensiver multidisziplinärer Ansatz zur Behandlung ausgedehnter nichturämischer Calciphylaxie der bilateralen unteren Extremitäten mit angioinvasiven Pilzen und Schimmelpilzen. *J Burn Care Res.* 2023;44(1):218-221.
- [Zusammenfassung] 93. Herrera-Sanchez A, Madriagal-Alvarado MJ, Moncayo G, et al. Hyperbare Sauerstofftherapie mit mittlerem Druck bei Livedovaskulopathie. *Medicina (B Aires).* 2022;82(4):613-616.
94. Dissemont J, Assenheimer B, Engels P, et al. MOIST – ein Konzept zur topischen Behandlung chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(4):443-445.

95. Dissemmond J, Strohal R, Mastronicola D, et al. Therapeutischer Index für lokale Infektionsscore-Validität: eine retrospektive europäische Analyse. *J Wundversorgung*. 2020;29(12):726-734.
96. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, et al. WAR-Scores bei Patienten mit chronischen Beingeschwüren: Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *J Wundversorgung*. 2014;23(1):5-12.
97. Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, et al. S2k-Leitlinien für Haut- und Weichteilinfektionen Auszüge aus den S2k-Leitlinien zur berechneten initialen parenteralen Behandlung bakterieller Infektionen bei Erwachsenen – Update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(3):345-369.
98. Sunderkötter C, Becker K. Häufige bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen: diagnostische Anzeichen und Behandlung. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(6):501-526.
99. Dissemmond J, Bültemann A, Gerber V, et al. Positionspapier der Initiative Chronische Wunde (ICW) e. V. zur Nomenklatur des Débride-ments chronischer Wunden. *Hautarzt*. 2022;73(5):369-375.

How to cite this article: Ronicke M, Berking C, Erfurt-Berge C. Occlusive cutaneous vasculopathies as cause of chronic ulcers. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024;:1-13. <https://doi.org/10.1111/ddg.15276>

<https://doi.org/10.1111/ddg.15276>

[[CME FRAGEN / LERNERFOLGSKONTROLLE]]

1. Hinter dem Akronym der ABCDE-Regel zur Diagnostik chronischer Wunden verbergen sich verschiedene Maßnahmen. Welche Zuordnung ist richtig?
 a. A steht für Durchführung einer Angiografie
 b. B steht für bildgebende Maßnahmen
 c. C steht für Farbe des Wundrandes (color)
 d. D steht für Prüfen der Durchblutungssituation
 e. E steht für Erheben eines neurologischen Status
-
2. Was gehört zu den typischen klinischen Verdachtsmomenten für eine Vaskulopathie?
 a. Vorliegen einer Leberinsuffizienz
 b. Eine Livedo racemosa in der Wundumgebung
 c. Auftreten von Beinödemen
 d. Entzündlich geröteter Wundrand
 e. Erhöhter HbA1c-Wert
-
3. Was gehört zu den typischen klinischen Symptomen einer Livedovaskulopathie?
 a. Atrophie blanche
 b. Ulzera an den Händen und Armen
 c. Wenig bis keine Schmerzen
 d. Livedo reticularis
 e. Abheilung innerhalb weniger Tage
-
4. Welche Aussage zur Livedovaskulopathie ist richtig?
 a. Histologisch findet man eine Kalzifizierung der Intima kutaner Arteriolen.
 b. Zu den diagnostischen Nebenkriterien gehören männliches Geschlecht und Untergewicht.
- c. Zur initialen Labor-Diagnostik gehört die Bestimmung von Antiphospholipid-Antikörpern.
 d. Der Nachweis einer Hyperhomocysteinämie ist pathognomonisch.
 e. Die Ulzera treten immer streng einseitig auf.
-
5. Welche Aussage zur Therapie der Livedovaskulopathie ist richtig?
 a. Direkte orale Antikoaganzien sind wirkungslos.
 b. Niedermolekulares Heparin wird als Erstlinientherapie eingesetzt.
 c. Topische Steroide zeigen ein gutes Ansprechen.
 d. Intravenöse Immunglobuline sind wirkungslos.
 e. Rituximab ist zur Behandlung der Livedovaskulopathie empfohlen.
-
6. Welche Aussage ist richtig?
 a. Bei der Livedovaskulopathie treten typischerweise auch Schwangerschaftskomplikationen auf.
 b. Beim Sneddon-Syndrom treten zusätzlich neurologische Symptome auf.
 c. Die Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms wird anhand der Chapel-Hill-Kriterien gestellt.
 d. Direkte orale Antikoaganzien sollten insbesondere beim Tripel-positiven APS therapeutisch eingesetzt werden.
 e. In Assoziation zu COVID-19 Erkrankungen sind hauptsächlich Vaskulopathien und keine Vaskulitiden beschrieben.
-
7. Welche Aussage ist richtig?
 a. Patienten mit Calciphylaxie zeigen eine niedrige Mortalität.
 b. Calciphylaxie tritt nur bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz auf.
 c. Ulzerationen bei Calciphylaxie lassen sich klinisch eindeutig vom Ulcus cruris hypertonicum abgrenzen.
 d. Histologisch finden sich bei der Calciphylaxie eine Kalzifikation der Media, eine Intimahyperplasie und Mikrothromben.
 e. Die Calciphylaxie tritt nur an den Unterschenkeln auf.
-
8. Was zählt zu den Risikofaktoren für eine Calciphylaxie?
 a. Hyperalbuminämie
 b. Männliches Geschlecht
 c. Untergewicht
 d. Gabe von niedermolekularem Heparin
 e. Lebererkrankungen
-
9. Welche Untersuchung gehört zur diagnostischen Abklärung einer Calciphylaxie?
 a. Bestimmung des Parathormons
 b. Bestimmung des Vitamin-C-Spiegels im Serum
 c. Eine 3 mm Stanzbiopsie vom Wundgrund
 d. Eine Angiografie der großen Beinarterien
 e. PAS-Färbung des Biopsiematerials
-
10. Welche Aussage ist richtig?
 a. Zur Therapie der urämischen Calciphylaxie kann das Calcimimetikum Cinacalcet eingesetzt werden.
 b. Bei Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus ist

eine Parathyreidektomie immer erforderlich.

c. Bisphosphonate sind bei urämischer Calciphylaxie streng kontraindiziert. d.

Bei urämischer Calciphylaxie sollten Vitamin-

K-Antagonisten therapeutisch eingesetzt werden.

e. Die Dialysefrequenz hat keinen Einfluss auf die Calciphylaxie.

Liebe Leserinnen und Leser, der Einsendeschluss an die DDA für diese Ausgabe ist der 30. Juni 2024.

Die richtige Lösung zum Thema "Pockenvirusinfektionen in der

Dermatologie" in Heft 1/2024: 1d, 2d, 3c, 4a, 5d, 6b, 7b, 8c, 9d, 10e

Bitte verwenden Sie für Ihre Einsendung das aktuelle Formblatt auf der folgenden Seite oder aber geben Sie Ihre Lösung online unter <http://jddg.akademie-dda.de> ein.
