



Systemische Therapien des Ulcus cruris

Systemic therapies for leg ulcers

Joachim Dissemond¹, Cornelia Erfurt-Berge², Tobias Goerge³, Knut Kröger⁴, Carolin Funke-Lorenz¹, Stefanie Reich-Schupke⁵

(1) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen

(2) Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen

(3) Klinik für Hautkrankheiten, Abteilung für Wundheilung/Phlebologie, Universitätsklinikum Münster

(4) Klinik für Gefäßmedizin, Angiologie, HELIOS Klinikum Krefeld

(5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bochum

Redaktion
 Prof. Dr. D. Nashan, Dortmund

Zusammenfassung

Für eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit Ulcus cruris ist es essentiell, die zugrundeliegende Ätiologie zu klären und, wenn möglich, eine kausale Therapie einzuleiten. Begleitend ist die an den Phasen der Wundheilung orientierte Wundbehandlung, meist in Verbindung mit einer Kompressionstherapie, die Therapie der Wahl. Der Stellenwert der systemischen Therapien wird in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Genese sehr unterschiedlich und oft kontrovers beurteilt. In diesem Übersichtsartikel werden die aktuellen Aspekte der systemischen medikamentösen Therapien für Patienten mit Ulcus cruris bei den häufigen Genesen chronische venöse Insuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Livedovaskulopathie, Vasculitis, Necrobiosis lipoidica, Calciphylaxie und Pyoderma gangraenosum differenziert vorgestellt und kritisch diskutiert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es sich bei vielen der hier vorgestellten Therapien um einen Off-Label-Use handelt. Bei den häufiger vorkommenden Wundarten wie beispielsweise Ulcus cruris venosum, mixtum und arteriosum sind Medikamente für die Therapie zwar hoffnungsvolle Optionen, bisher aber in der Regel kein Behandlungsstandard. Im Gegensatz hierzu haben systemische Therapien bei den anderen hier vorgestellten Krankheitsbildern eine meist zentral wichtige Bedeutung. Es sind in erster Linie immunmodulierende und rheologisch wirksame Medikamente, die eingesetzt werden, um die Wundheilung zu beschleunigen.

Summary

Successful management of patients with leg ulcers requires identification of the underlying etiology, with subsequent initiation of causal treatment, if feasible. Supplementary measures of first choice include stage-adjusted wound treatment, usually combined with compression therapy. The significance of systemic drugs has been the subject of controversial debate, depending on the underlying cause of the condition. The present review article is therefore meant to highlight current aspects of systemic drug therapies for the treatment of leg ulcers associated with chronic venous insufficiency, peripheral arterial disease, livedoid vasculopathy, vasculitis, necrobiosis lipoidica, calciphylaxis and pyoderma gangrenosum.

In summary, the majority of therapeutic options presented herein are used off-label. While systemic drugs are promising options for the more common types of wounds such as venous, mixed or arterial leg ulcers, they do not represent the

current standard of treatment. By contrast, systemic agents play a key role in the management of many of the other disorders presented herein. These agents primarily include immunomodulatory and rheological drugs used to expedite wound healing.

Einleitung

Es existieren sehr viele verschiedene Ursachen, die für ein Ulcus cruris verantwortlich sein können.

Bei mindestens 80 % dieser Patienten liegen Erkrankungen des Gefäßsystems zugrunde.

Die Basis der erfolgreichen Therapie eines Ulcus cruris muss die Diagnostik der zugrundeliegenden Genese sowie der relevanten Kofaktoren und Komorbiditäten sein.

Wunden werden als chronisch bezeichnet, wenn diese seit mindestens acht Wochen bestehen. Allerdings gibt es auch Wunden, die unabhängig von dieser zeitlich orientierten Definition von Beginn an als chronisch anzusehen sind, da ihre Behandlung eine Therapie der weiterhin bestehenden Ursache erfordert. Hierzu gehören beispielsweise Wunden bei Dekubitus, diabetischem Fußsyndrom, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) oder chronischer venöser Insuffizienz (CVI) [1]. Es existieren sehr viele verschiedene Ursachen, die für ein Ulcus cruris verantwortlich sein können (Tabelle 1). Bei mindestens 80 % dieser Patienten liegen Erkrankungen des Gefäßsystems zugrunde [2]. Zudem können aber auch zahlreiche systemisch eingenommene Medikamente direkt oder indirekt zur Entstehung eines Ulcus cruris beitragen (Tabelle 2) [3].

Die Basis der erfolgreichen Therapie eines Ulcus cruris muss die Diagnostik der zugrundeliegenden Genese sowie der relevanten Kofaktoren und Komorbiditäten sein. Begleitend sollte dann symptomatisch eine an den Phasen der Wundheilung orientierte Wundbehandlung, beispielsweise orientiert an dem M.O.I.S.T-Konzept, durchgeführt werden [4]. Bei den die Wundheilung behindernden Kofaktoren, kommt der Behandlung von Ödemen die größte praktische Bedeutung zu. So sollte nicht nur bei Patienten mit CVI und Lymphödemen, sondern bei allen Arten von Ödemen konsequent eine Kompressionstherapie durchgeführt werden [5]. Der Stellenwert der systemischen Therapien bei Patienten mit Ulcus cruris, wird in Abhängigkeit der Genese sehr unterschiedlich und oft kontrovers beurteilt.

In diesem Übersichtsartikel sollen daher von Vertretern der Arbeitsgemeinschaft Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) die Optionen der systemischen Therapie bei Patienten mit Ulcus cruris für verschiedene Ursachen aufgezeigt und unter Einbeziehung des Zulassungsstatus diskutiert werden.

Medikamente für Ulcus cruris

Für die Indikation Ulcus cruris ohne weitere Spezifizierung sind in Deutschland zahlreiche systemisch zu verabreichende Medikamente zugelassen. Viele dieser

Tabelle 1 Krankheitsbilder und Faktoren, die für ein chronisches Ulcus cruris verantwortlich sein können.

- ▶ Gefäßerkrankungen, z. B. CVI, pAVK
- ▶ (Auto)Immunologische Erkrankungen, z. B. Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum
- ▶ Neoplasien, z. B. Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom
- ▶ Metabolische Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus, Calciphylaxie
- ▶ Infektionskrankheiten, z. B. Mykobakteriose, Leishmaniose
- ▶ Neurologische Erkrankungen, z. B. Polyneuropathie, Spina bifida
- ▶ Exogene Faktoren, z. B. thermische Effekte, Artefakte
- ▶ Medikamente, z. B. Hydroxyurea, Cumarin-Derivate
- ▶ Hämatologische Erkrankungen, z. B. Sichelzellanämie, essentielle Thrombozythämie
- ▶ Genetische Erkrankungen, z. B. Klinefelter-Syndrom, Progerie

Tabelle 2 Auswahl von Medikamenten deren Einnahme für das Auftreten eines Ulcus cruris diskutiert wurde (modifiziert nach [3]).

- ▶ Ameziniummetilsulfat
- ▶ Anagrelid
- ▶ Barbiturate
- ▶ Diltiazem
- ▶ Erythropoietin
- ▶ Heparin
- ▶ Hydralazin
- ▶ Hydroxyurea/Hydroxycarbamid
- ▶ Leflunomid
- ▶ Levamisol
- ▶ Methotrexat
- ▶ Nicorandil
- ▶ Nifedipin
- ▶ Östrogenpräparate
- ▶ Pentamidin
- ▶ Pentazocin
- ▶ Phenprocoumon
- ▶ Propylthiouracil
- ▶ Tyrosinkinaseinhibitoren
- ▶ Warfarin

Substanzen wie beispielsweise Bencyclanfumarat, Natriumpangamat, Propyphenazon, Cytochrom C, Cyclandelat oder Troxerutin stammen aus dem Bereich der Naturheilstoffe oder der Homöopathie. Diese Medikamente werden in diesem Übersichtsartikel ebenso wie Antibiotika nicht weiter detailliert besprochen. Das gilt auch für Substanzen, die ausschließlich für spezifische Situationen zugelassen sind. Ein Beispiel ist der Blutgerinnungsfaktor XIII, der bei Patienten mit Ulcus cruris nach ausgedehnten Operationen zugelassen ist.

Ulcus cruris venosum

Unter dem Begriff Ulcus cruris venosum werden alle Substanzdefekte der Haut auf dem Boden einer venösen Hypertonie subsummiert.

Auch bei optimaler Therapie kommt es jedoch in circa 30 % der Patienten zu einer Therapieresistenz und ausbleibenden Abheilung der Ulzeration. In diesen Fällen kann über eine ergänzende Systemtherapie nachgedacht werden.

Unter dem Begriff Ulcus cruris venosum werden alle Substanzdefekte der Haut auf dem Boden einer venösen Hypertonie subsummiert (Abbildung 1). Die Ursachen für die venöse Hypertonie können dabei sowohl strukturell wie beispielsweise bei Varikose als auch funktionell wie bei dem arthrogenen Stauungssyndrom sein. Entsprechend der aktuellen Leitlinien gehören zu der Basisdiagnostik, neben Anamnese und klinischer Befunderhebung, der arterielle und venöse Status mittels Doppler- oder besser Duplexsonographie. Weitere Diagnostik ist nur zum Ausschluss von Differentialdiagnosen erforderlich. Die Therapie sollte, wann immer möglich, kausal orientiert erfolgen und mindestens eine suffiziente Kompressionstherapie beinhalten [5]. Vorhandene strukturelle Veränderungen sollten, wenn möglich, ablativ oder operativ eradiziert werden [6].

Auch bei optimaler Therapie kommt es jedoch in circa 30 % der Patienten zu einer Therapieresistenz und ausbleibenden Abheilung der Ulzeration. In diesen Fällen kann über eine ergänzende Systemtherapie nachgedacht werden. In den letzten Jahren hat es zahlreiche Studien mit Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln gegeben, die meist antiinflammatorisch und/oder durchblutungsfördernd wirksam werden sollen. Zu nennen sind hier folgende Wirkstoffe mit den relevanten Studien beziehungsweise Metaanalysen:



Abbildung 1 Typisches Ulcus cruris venosum an der medialen Seite des distalen Unterschenkels mit klinischen Zeichen der chronischen venösen Insuffizienz in der Umgebung wie Purpura jaune d`ocre, Corona phlebectatica paraplantaris, Stauungsdermatitis und Ödem.

- Acetylsalicylsäure [7],
- Doxycyclin [8],
- niedermolekulare Heparine, z. B. Nadroparin [9],
- Pentoxifyllin [10],
- Statine, z. B. Simvastatin [11],
- Sulodexide [12],
- Phytotherapeutika wie Flavonoide, Pycnogenol und Mesoglykan [13–15],
- Nahrungsergänzungsmittel wie Zink und Folsäure [16, 17].

In den meisten Studien konnten für die verschiedenen Ansätze durchaus positive Ergebnisse bezüglich der Wundflächenreduktion, der Wundheilungszeit sowie der Wundheilungs- und Rezidivrate festgestellt werden. Beispielhaft konnte in einer randomisierten klinischen Studie (RCT) bei 66 Patienten mit chronischem Ulcus cruris venosum gezeigt werden, dass durch die systemische Gabe von 40 mg Simvastatin/Tag die Wundheilung signifikant verbessert wurde. In der Patientengruppe mit Ulzerationen ≤ 5 cm heilten 100 % in der Simvastatin-Gruppe und 50 % in der Kontrollgruppe ab. In der Gruppe der Patienten, bei denen die Ulzerationen > 5 cm waren, fanden sich Abheilungsraten von 67 % nach durchschnittlich neun Wochen in der Simvastatin-Gruppe und 0 % in der Kontrollgruppe [11].

Alle Anwendungen der Systemtherapeutika sind beim *Ulcus cruris venosum* im Off-Label-Use.

Bei therapierefraktären Verläufen kann die systemische Gabe von Acetylsalicylsäure oder Pentoxifyllin überlegt werden.

Die PAVK ist eine häufige und wichtige Ursache und/oder Komorbidität bei Patienten mit *Ulcus cruris*.

Bei allen Patienten mit PAVK ist unabhängig von einem *Ulcus cruris* eine Sekundärprävention der Atherosklerose indiziert.

Bei einem *Ulcus cruris arteriosum* ist in der Regel eine Revaskularisation indiziert.

Für die medikamentöse Therapie der kritischen Extremitätenischämie stehen Prostaglandine und Prostazykline zu Verfügung.

Die Metaanalysen und Cochrane-Reviews kritisieren jedoch die meist sehr kleinen Studienkollektive, die methodischen Ansätze sowie einen teils hohen, nicht eindeutig einschätzbaren Bias in der Berichterstattung. Somit lassen sich heute aus den bisherigen Studien keine eindeutigen Empfehlungen für die Praxis ableiten. Alle Anwendungen der Systemtherapeutika sind beim *Ulcus cruris venosum* im Off-Label-Use.

Für die symptomatische Therapie der CVI sowie für die Ödemreduktion stehen in Deutschland folgende Substanzen mit evidenzbasierter Wirksamkeit zur Verfügung: Calciumdobesilat [18], Oxerutin [6], standardisierter Rosskastanienextrakt [14], standardisierter roter Weinlaubextrakt AS 195 [14].

Ein expliziter Einsatz beim *Ulcus cruris venosum* wurde jedoch nicht untersucht. Die niederländischen Leitlinien zur Therapie des *Ulcus cruris* aus 2013 empfehlen bei therapieresistenten Ulzerationen die Anwendung von Acetylsalicylsäure oder Pentoxifyllin. Ein Cochrane-Review kommt zu dem Schluss, dass Pentoxifyllin die Abheilung venöser Ulzerationen unterstützen kann; die orale Zinkgabe wird hingegen als nicht effektiv bewertet [17].

Ulcus cruris arteriosum

Die PAVK ist eine häufige und wichtige Ursache und/oder Komorbidität bei Patienten mit *Ulcus cruris*. Hierbei sollten einige Aspekte bei der Diagnostik berücksichtigt werden:

- Eine gut kompensierte PAVK mit absoluten Knöchelarteriendrücken > 70–80 mmHg kann bei einem *Ulcus cruris (venosum)* vorliegen, ohne dass dies für die Wundheilung von relevanter Bedeutung ist.
- Bei einem *Ulcus cruris mixtum* ist die Ursache des *Ulcus* meist primär die CVI. Die PAVK mit einem absoluten Knöchelarteriendruck < 70–80 mmHg trägt aber zu einer verzögerten Heilung bei.
- Bei einem *Ulcus cruris arteriosum* ist die PAVK mit einem absoluten Knöchelarteriendruck < 50–60 mmHg die primäre Ursache der Wunde.

Bei allen Patienten mit PAVK ist unabhängig von einem *Ulcus cruris* eine Sekundärprävention der Atherosklerose indiziert, um die Lebenserwartung und die Wahrscheinlichkeit des Beinerhalts zu verbessern. Hierzu gehören die körperliche Aktivität, die Nikotinabstinenz, die Gewichtsreduktion, die optimale Behandlung des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie, die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers und die Senkung des LDL-Cholesterins durch ein Statinpräparat. Diese therapeutischen Maßnahmen zur Sekundärprävention haben potenziell auch Einfluss auf die Ulkusheilung. Körperliche Aktivität durch Gehtraining unterstützt zudem die Wundheilung. Bei einem *Ulcus cruris arteriosum* ist in der Regel eine Revaskularisation indiziert, um die arterielle Perfusion zu steigern. Eine Nikotinabstinenz reduziert das Risiko von Wundinfektionen. Belegt ist dies in einer RCT zumindest für Schnittwunden [19].

Für die medikamentöse Therapie der kritischen Extremitätenischämie bei den meist sehr schmerzhaften Verläufen eines *Ulcus cruris mixtum* (Abbildung 2) oder *arteriosum* stehen Prostaglandine und Prostazykline zu Verfügung. Die aktuelle Cochrane-Metaanalyse zu der Wirksamkeit von Prostanoiden bei Patienten mit chronisch kritischer Ischämie zeigte positive Effekte hinsichtlich der Ulkusheilung, der Schmerzreduktion und der Reduktion der Amputationsrate im Vergleich zu Placebo oder anderen aktiven Kontrolltherapien [20]. Die RCT ESPECIAL mit über 800 Patienten mit chronisch kritischer Ischämie konnte hingegen keinen Effekt von Alprostadil gegenüber Placebo belegen [21]. Allerdings hat die Studie



Abbildung 2 Patient mit Ulcus cruris mixtum. Aufgrund der pAVK besteht bereits der Zustand nach Zehenamputation.

große methodische Schwächen, so dass sie im Gegensatz zu den guten klinischen Erfahrungen steht, die bei einem Teil der Patienten zu beobachten sind.

Livedovaskulopathie

Die Livedovaskulopathie ist eine chronisch rezidivierende Verschlusskrankung der kutanen Mikrozirkulation.

Symptomtrias aus Livedo-racemosa-Zeichnung, schmerzhaften Ulzerationen und narbiger Abheilung unter dem Bild einer Atrophie blanche.

Eine Spindelbiopsie mit thrombotischem Verschluss von Hautkapillaren sichert die Diagnose.

Die Livedovaskulopathie (LV) ist eine chronisch rezidivierende Verschlusskrankung der kutanen Mikrozirkulation, die zu schmerzhaft ulzerierenden Hautveränderungen der unteren Extremität, insbesondere der Knöchelregion führt [22] (Abbildung 3). Die Ursache der Erkrankung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Fakt ist, dass eine prothrombotische Neigung besteht und durch Fibrinausfällung in der kutanen Mikrozirkulation Gefäßverschlüsse entstehen [23]. Klinisches Korrelat der resultierenden Minderperfusion ist eine Symptomtrias aus Livedo-racemosa-Zeichnung, schmerzhaften Ulzerationen und narbiger Abheilung unter dem Bild einer Atrophie blanche. Die unvollständig geschlossenen „Kringel“ der Livedo-racemosa-Zeichnung zeigen, dass die verschlussbedingte Minderperfusion der hautversorgenden Gefäße durch Nachbargefäße teilweise übernommen wird. Diese physiologische Versorgung ist Grundlage der teilweise blitzfigurartigen Ulzerationen. Die Minderperfusion führt zu einer kutanen Ischämie, welche die sehr schmerzhaft Angina cutis bedingt [24]. Die Diagnose einer LV wird klinisch gestellt, wobei von der Symptomtrias mindestens das Auftreten von schmerzhaften Ulzerationen gefordert wird. Eine Spindelbiopsie mit thrombotischem Verschluss von Hautkapillaren sichert die Diagnose. Die Biopsie muss in einer akuten livid-roten Läsion vorgenommen werden. In Abgrenzung beispielsweise zu der kutanen Panarteriitis nodosa findet sich bei der LV in der Akutphase kein primäres



Abbildung 3 Ulzerationen der unteren Extremität mit besonderer Betonung der Knöchelregion. Hautveränderung im Stadium der krustösen Abheilung sowie Atrophie blanche als Zeichen vorheriger Episoden der Livedovaskulopathie.

Therapeutisch ist bisher kein Präparat explizit für die Behandlung der LV zugelassen.

Niedermolekulare Heparine und/oder Rivaroxaban sind die Medikamente der ersten Wahl.

Die Calciphylaxie ist eine seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung.

perivaskuläres entzündliches Infiltrat und nur oberflächliche Kapillaren sind betroffen. Die LV ist nach heutigem Kenntnisstand eine rein kutane Erkrankung; Hinweise für eine Systemerkrankung sind nicht bekannt.

Therapeutisch ist bisher kein Präparat explizit für die Behandlung der LV zugelassen. Der thrombotische Charakter der Erkrankung legt den Einsatz von Antikoagulantien nahe. In einer Vielzahl von Fallberichten konnte der effektive Einsatz insbesondere von niedermolekularem Heparin gezeigt werden [25]. Mit der Einführung der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) steht zudem eine neue Stoffklasse für die Therapie zur Verfügung. Die Effektivität von Rivaroxaban bei LV konnte in der bis dato größten RCT bestätigt werden [26]. Eine Zulassungsstudie ist bisher noch nicht publiziert und auch die optimale Therapiedosis und -dauer sind noch Gegenstand aktueller Forschung [27]. In Einzelfällen, die auch auf konsequente Antikoagulation nicht ansprechen, ist die Gabe von Immunglobulinen eine Alternative [28]. Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Verdrängung von prothrombotischen Autoantikörpern ist eine mögliche Erklärung.

Calciphylaxie

Die Calciphylaxie (Abbildung 4) ist eine seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die sich mit bizarr konfigurierten, nekrotischen Ulzerationen



Abbildung 4 Nekrotische Ulzeration bei Calciphylaxie mit blitzfigurenartigen Ausläufern.

Es zeigt sich eine hohe Assoziation zu terminaler Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit und Nierentransplantation.

insbesondere an den unteren Extremitäten, Bauch oder Gesäß präsentiert. Diese sind durch eine extreme Schmerzhaftigkeit gekennzeichnet. Durch gehäuftes Auftreten von Wundinfektionen und auch septischen Verläufen besteht eine hohe Mortalität von bis zu 80 %. Histologisch zeigt sich eine Trias aus Kalzifizierung der Media in Venolen, Arteriolen und kleinen kutanen Arterien, thrombotischem Verschluss dieser Gefäße sowie tiefer nekrotischer Ulzerationen. Die Pathogenese, die diese Prozesse begünstigt, bleibt weiterhin ungeklärt [29]. Es zeigt sich eine hohe Assoziation zu terminaler Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit und Nierentransplantation. Häufig finden sich hier serologisch erhöhte Kalzium- oder Phosphatwerte. Neben den renalen Erkrankungen gelten ein Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus, Albuminmangel, Adipositas und Einnahme von Vitamin-D3-Analoga als Risikofaktoren [29, 30]. Differenzialdiagnostisch muss insbesondere das *Ulcus cruris hypertonicum* Martorell abgegrenzt werden. Therapeutisch kann man durch eine erhöhte Dialysefrequenz versuchen, den Kalzium- und Phosphatspiegel zu senken. Kalziumhaltige Phosphatbinder sollten gemieden werden. Die Anwendung von Vitamin-D3-Analoga bei der Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus sollte gestoppt werden. Eine mögliche Rolle von Vitamin-K-Antagonisten bei der Akkumulation von Kalziumsalzen in Gefäßen wird diskutiert [31] und ein klinisches Ansprechen bei Umsetzen der Antikoagulation auf niedermolekulare Heparine konnte gezeigt werden [29]. Die Wirkung einer Supplementierung mit Vitamin K wird derzeit in einer klinischen Studie untersucht (ClinicalTrials.gov



Abbildung 5 Ulzerationen prätibial beidseits in gelblichen Plaques bei Necrobiosis lipoidica.

Die systemische Gabe von Natriumthiosulfat gegebenenfalls in Kombination mit Cinacalcet ist eine vielversprechende Therapieoption.

Die Necrobiosis lipoidica ist eine seltene granulomatöse Erkrankung unklarer Ätiologie.

Neben der bekannten Assoziation zu Diabetes mellitus bei mindestens der Hälfte der Patienten, konnte auch die Assoziation mit anderen Faktoren des metabolischen Syndroms und Schilddrüsenstörungen festgestellt werden.

Identifer: NCT02278692). Auch wenn der genaue Wirkmechanismus bislang noch ungeklärt bleibt, belegen mehrere Studien und Fallberichte, dass die systemische Gabe von Natriumthiosulfat gegebenenfalls in Kombination mit Cinacalcet vielversprechend zu sein scheint [32]. Genaue Dosierungsvorgaben und Angaben zur Behandlungsdauer können dabei noch nicht gegeben werden, sind aber Inhalt einer laufenden RCT (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03150420). Der Einsatz von Bisphosphonaten stellt eine weitere, wenn auch teilweise nebenwirkungsreichere Therapiealternative dar [33].

Necrobiosis lipoidica

Die Necrobiosis lipoidica (Abbildung 5) ist eine seltene granulomatöse Erkrankung unklarer Ätiologie, welche mit Hautveränderungen vorwiegend an den Streckseiten der Unterschenkel einhergeht [34]. Ungewöhnliche Lokalisationen wie am Capillitium oder genital wurden ebenfalls beschrieben [35]. Therapeutisch schwierig ist das bei etwa 30 % der Fälle beobachtete Auftreten flächiger Ulzerationen innerhalb der entzündlichen Plaques [36]. Meist gehen die Hautveränderungen den Ulzerationen um mehrere Monate bis Jahre voraus. Neben der bekannten Assoziation zu Diabetes mellitus bei mindestens der Hälfte der Patienten, konnte in größeren Patientenkollektiven auch die Assoziation mit anderen Faktoren des metabolischen Syndroms [37] und Schilddrüsenstörungen festgestellt werden [36]. Hinsichtlich der Therapieoptionen fehlen aufgrund der geringen Patientenzahlen derzeit klare Empfehlungen. Zugelassene Medikamente gibt es nicht. Bei Assoziation mit Diabetes mellitus steht eine Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage im Vordergrund [38]. Bezüglich der Systemtherapien scheinen sich vor allem Fumarsäureester als Therapie der Wahl in der Praxis zu etablieren. Auch hier ist

Bezüglich der Systemtherapien scheinen sich vor allem Fumarsäureester als Therapie der Wahl in der Praxis zu etablieren.

Insgesamt muss aktuell festgestellt werden, dass die vorhandene Studienlage nicht ausreicht, um eine klare Therapieempfehlung für die systemische Therapie bei *Necrobiosis lipoidica* abzugeben.

Als Vaskulitis bezeichnet man eine interdisziplinär relevante Gruppe von Krankheitsbildern, die zu Entzündungsprozessen in Gefäßwänden führen.

Verschiedenen Glukokortikoide sind für die Therapie von Vaskulitis zugelassen.

Cyclophosphamid hat eine Zulassung für systemische Vaskulitiden. Azathioprin ist zugelassen für die Polyarteriitis nodosa. Rituximab ist zugelassen für Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) und mikroskopische Polyangiitis.

die Datenlage derzeit noch schwach, jedoch zeigt sich in den veröffentlichten Fallserien ein vergleichsweise gutes Ansprechen [39]. Therapieansätze mit Rheologika wie Pentoxifyllin oder Acetylsalicylsäure scheinen aktuell weniger relevant zu sein und sind auch nur durch ältere Einzelfallberichte untermauert. Ähnliches gilt für die Anwendung von Ciclosporin, Antimalariamitteln oder Dapson. Der Einsatz von Biologika hingegen kann als vielversprechend angesehen werden. Die Off-Label-Anwendung erfordert jedoch eine enge Indikationsstellung und Patientenaufklärung. Die bisher publizierten Fallberichte (vorwiegend TNF α -Inhibitoren [40]) deuten aber auf ein gutes Ansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit hin, auch wenn RCT hierzu fehlen. Geringe Patientenzahlen, schwer vergleichbare Studiendesigns und fehlende Abgrenzung zwischen ulzerierten und nichtulzerierten Fällen erschweren die Studienanalyse [41]. Insgesamt muss aktuell festgestellt werden, dass die vorhandene Studienlage nicht ausreicht, um eine klare Therapieempfehlung für die systemische Therapie bei *Necrobiosis lipoidica* abzugeben.

Ulcus cruris bei Vaskulitis

Als Vaskulitis bezeichnet man eine interdisziplinär relevante Gruppe von Krankheitsbildern, denen gemeinsam ist, dass sie zu Entzündungsprozessen in Gefäßwänden führen. Man unterscheidet zwischen primären und sekundären Vaskulitiden. Die Einteilung der primären Vaskulitiden erfolgt nach der 2012 modifizierten Chapel-Hill-Klassifikation [42]. Sekundäre Vaskulitiden können durch zahlreiche Medikamente wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Allopurinol, nichtsteroidale Antiphlogistika oder verschiedene Antibiotika verursacht werden. Ein Ulcus cruris kann bei kutaner Manifestation verschiedener Vaskulitiden auftreten (Abbildung 6). Klinisch kommt es zu sehr schmerzhaften Wunden, die meist von einem charakteristischen lividen Randsaum umgeben sind.

Da es sich bei den Vaskulitiden um eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, muss bei der Betrachtung des Zulassungsstatus von Medikamenten zwischen den verschiedenen Entitäten differenziert werden.

Zugelassen für die Therapie von Vaskulitis sind die Glukokortikoide Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason und Triamcinolon. Cyclophosphamid hat eine Zulassung für systemische Vaskulitiden. Azathioprin ist zugelassen für die Polyarteriitis nodosa. Rituximab ist zugelassen für Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener) und mikroskopische Polyangiitis. Bei Dapson findet sich der Hinweis, dass es erst eingesetzt werden soll, wenn Glukokortikoide alleine nicht ausreichend wirksam waren. Hier wird insbesondere der Einsatz bei Arteriitis temporalis empfohlen.

Glukokortikoide sind sicher die Medikamente der ersten Wahl bei einem Großteil der Patienten mit Ulcus cruris bei florider Vaskulitis. Insbesondere bei therapieresistenten Verläufen wurde in den letzten Jahren der Anti-CD20-Antikörper Rituximab mit guten Erfolgen eingesetzt. Es finden sich klinische Studien mit bis zu 80 Patienten zu verschiedenen Formen der Vaskulitis. Hier konnte eine Remission bei mehr als 90 % der behandelten Patienten dokumentiert werden. Allerdings traten bei 28 % schwere Nebenwirkungen, meist Infektionen, auf, die bei 5 % der Patienten letal endeten [43]. Für die Therapie von Patienten mit Ulcus cruris durch Vaskulitiden finden sich ausschließlich Einzelfallberichte [44].

Pyoderma gangraenosum

Das Pyoderma gangraenosum (Abbildung 7) ist eine seltene, neutrophile Erkrankung unklarer Genese mit genetischer Prädisposition. Es handelt sich um eine



Abbildung 6 Ulcus cruris bei einem Patienten mit kutaner leukozytoklastischer Angiitis.

Das Pyoderma gangraenosum ist eine seltene, neutrophile Erkrankung unklarer Genese mit genetischer Prädisposition.

Für die systemische Therapie des Pyoderma gangraenosum sind ausschließlich Prednison und Prednisolon zugelassen.

Ausschlussdiagnose, die erst in der Zusammenschau der typischen klinischen Befunde, der Anamnese und nach Ausschluss der relevanten Differenzialdiagnosen gestellt werden kann. Eine Hilfestellung bietet hierbei der *PARACELTUS score* [45]. Es existieren zahlreiche Hinweise auf relevante Komorbiditäten aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms, der rheumatoiden Arthritis und den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Von besonderer Bedeutung ist die potenzielle Assoziation mit (hämatologischen) Neoplasien [46]. Ein Pyoderma gangraenosum kann aber auch durch die Einnahme von Medikamenten verursacht werden. In einer aktuellen Analyse von 52 publizierten Patienten waren es vor allem Kokain, Propylthiouracil und Sunitinib [47].

Für die systemische Therapie des Pyoderma gangraenosum sind ausschließlich Prednison und Prednisolon zugelassen. Bislang sind zwei RCT zu Systemtherapien publiziert worden. In einer Studie mit 30 Patienten mit Pyoderma gangraenosum erhielten 13 Patienten Infliximab und 17 Patienten Placebo. Nach zwei Wochen zeigte sich eine Befundbesserung bei 46 % der mit Infliximab und bei 6 % der mit Placebo behandelten Patienten. In der Folge konnten die Patienten in den Infliximab-Arm wechseln. Hier wurde dann bei 29 Patienten eine Ansprechrate von 69 % dokumentiert [48].



Abbildung 7 Sehr schmerzhaftes Pyoderma gangraenosum, das nach Minimaltrauma aufgetreten ist.

In RCT untersuchte gute Therapieoptionen sind Ciclosporin und Infliximab.

In einer weiteren RCT wurden 121 Patienten mit Pyoderma gangraenosum entweder mit Prednisolon (0,75 mg/kg Körpergewicht [KG]/Tag) oder Ciclosporin (4 mg/kg KG/Tag) behandelt. Nach sechs Wochen Therapie fanden sich ebenso wie in dem Follow-up in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Therapieerfolge, so dass die Wirksamkeit beider Medikamente als vergleichbar gut eingeschätzt wurde. Die Autoren empfehlen, dass die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils individuell getroffen werden sollte [49]. In der Praxis werden Prednisolon und Ciclosporin oft gleichzeitig mit guten Erfolgen eingesetzt.

Weitere Therapiealternativen, die überwiegend in Fallberichten oder Fallberichtserien publiziert wurden, sind Dapson, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und intravenöse Immunglobuline. Sehr hoffnungsvolle neuere Therapieoptionen sind Antikörpertherapien gegen die proinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-1 (Anakinra, Canakinumab), IL-12 und 23 (Ustekinumab) sowie IL-17A (Secukinumab) [50].

Diskussion

Zulassungsstatus und Off-Label-Einsatz

Da viele der Medikamente für den Einsatz bei Ulcus cruris nicht zugelassen sind, resultiert ein Off-Label-Einsatz.

Viele der systemisch gegebenen Medikamente, die Patienten mit Ulcus cruris erhalten, sind für diese Indikationen nicht zugelassen. Es resultiert somit ein Off-Label-Einsatz. Hierbei handelt es sich um die Therapie mit einem

Probleme ergeben sich in den Fällen des zulassungsüberschreitenden Arzneimittelensatzes in Hinblick auf eine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen.

Fertigarzneimittel außerhalb der vorgesehenen Zulassung. Grundsätzlich obliegt es dem behandelnden Arzt, über den Einsatz eines Medikaments bei einer bestimmten Erkrankung zu entscheiden, unabhängig von seinem Zulassungsstatus. Probleme ergeben sich in den Fällen des zulassungsüberschreitenden Arzneimittelensatzes jedoch in Hinblick auf eine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV). Diese richtet sich nach § 2 Abs. 1 Satz 3, § 70 Abs. 1 Satz 1 und § 72 Abs. 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V sowie insbesondere nach dem § 12, Abs. 1 SGB V (Wirtschaftlichkeit). Entsprechend des wegweisenden Urteils des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 (B 1 KR 37/00 R) sind demnach Off-Label-Verordnungen nur in ausgewiesenen Einzelfällen zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Ob ein solcher Einzelfall vorliegt muss anhand streng definierter Kriterien geprüft werden.

Die Verordnung eines Fertigarzneimittels im Off-Label-Einsatz zu Lasten der GKV ist demnach nur dann zulässig, wenn

- es um die Behandlung einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung geht,
- keine andere Therapie verfügbar ist und
- aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

Damit Letzteres angenommen werden kann, müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann. Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder

- die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder
- außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und auf Grund derer in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht.

Wichtig hierbei ist es zu beachten, dass immer alle drei Kriterien erfüllt sein müssen.

Bei mehreren der hier vorgestellten Krankheitsbilder handelt es sich um seltene Erkrankungen, die auch als *orphan diseases* bezeichnet werden. In Europa werden Krankheitsbilder als *orphan disease* bezeichnet, die bei weniger als 5 pro 10 000 Einwohnern vorkommen. Für die Therapie dieser Erkrankungen sind oftmals keine Medikamente zugelassen, so dass in der Regel ein Off-Label-Einsatz resultiert.

Einfluss von Systemtherapeutika auf die Wundheilung

In den letzten Jahren gibt es zunehmend wissenschaftlich belegte Hinweise darauf, dass es Medikamente gibt, die bei verschiedenen Indikationen potenziell die Wundheilung fördern. So wurden beispielsweise die Kalziumantagonisten Nifedipin und Amlodipin tierexperimentell getestet. Es zeigte sich, dass die Kontraktion der Wunde am 4. und 16. Tag ausgeprägter war und die Festigkeit der Narben bei den Tieren, die Kalziumantagonisten erhalten hatten, deutlich höher als in der Kontrollgruppe war. Pathophysiologisch wurde eine bessere Reifung und Quervernetzung von Kollagenfasern diskutiert [51].

In den letzten Jahren gibt es zunehmend wissenschaftlich belegte Hinweise darauf, dass es Medikamente gibt, die bei verschiedenen Indikationen potenziell die Wundheilung fördern.

Betablocker werden bereits heute in der Wundbehandlung insbesondere bei Patienten mit Verbrennungen eingesetzt. Hier konnte gezeigt werden, dass die proinflammatorische Stressreaktion mit Abbau von Muskelmasse und Verlangsamung der Wundheilung gesenkt wird [52]. Zudem fördern Betablocker die Migration der Keratinozyten und beschleunigen so die Reepithelialisierung [53].

Niedermolekulares Heparin beeinflusst die Wundheilung unter anderem durch die Förderung der Fibroblastenproliferation und die Kollagenbildung über die vermehrte Expression des *basic fibroblast growth factor* (bFGF) und des *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) [54]. Eine Metaanalyse zu dem Einfluss von Heparin auf die Wundheilung bei Patienten mit Verbrennungen kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl die Mortalität aber auch die Wundheilung beziehungsweise die Einheilung von Hauttransplantaten durch die Gabe von Heparin günstig beeinflusst werden [55]. Eine aktuelle Metaanalyse, in der drei Studien mit 439 Patienten zusammengefasst wurden, zeigt, dass die Gabe von niedermolekularem Heparin die Heilungs- ebenso wie die Rezidivraten chronischer Wunden unterschiedlicher Genese signifikant verbessert [56].

Die potenziell die Wundheilung fördernde Wirkung von Acetylsalicylsäure, unter anderem durch die irreversible Hemmung von Cyclooxygenasen, die für die Prostaglandinsynthese zuständig sind, ist schon lange bekannt [57]. Es resultieren gerinnungshemmende, analgetische und antiphlogistische Effekte. Neu entdeckte Wirkungsweisen zeigen beispielsweise antiinflammatorische Effekte durch verstärkte Expression von Lipoxinen, die als Signalmoleküle verschiedene Leukozytenfunktionen regulieren. Die Gabe von Acetylsalicylsäure scheint sich somit insbesondere in den inflammatorischen Stadien verschiedener Arten von chronischen Wunden positiv auf die Wundheilung auszuwirken [58].

Fazit für die Praxis

Insbesondere bei Patienten mit Ulcus cruris aufgrund inflammatorischer Krankheitsbilder, sind es immunmodulierende und/oder rheologisch wirksame Medikamente, die erfolgreich eingesetzt werden können.

Bei vielen der hier vorgestellten Therapien handelt es sich um Off-Label-Anwendungen, die zwar aufgrund von Erfahrungswerten oder den Ergebnissen kleinerer Studien oftmals sinnvoll erscheinen, im Hinblick auf die Erstattungsfähigkeit zu Lasten der GKV jedoch meist kritisch zu sehen sind, da ein zulässiger Einsatz der Medikamente entsprechend einem Urteil des Bundessozialgerichts (BSG B1 KR 37/00 R) nur in den seltensten Fällen vorliegt. Bei den häufiger vorkommenden Wunden im Rahmen eines Ulcus cruris venosum und arteriosum sind Medikamente für die Therapie zwar hoffnungsvolle Optionen, heute aber meist nicht Behandlungsstandard. Im Gegensatz hierzu haben systemische Therapien bei vielen der anderen hier vorgestellten, überwiegend inflammatorischen Krankheitsbildern eine zentrale Bedeutung. Es sind in erster Linie immunmodulierende und rheologisch wirksame Medikamente, die erfolgreich eingesetzt werden (Tabelle 3). Ob diese und andere Medikamente auch bei anderen Indikationen eine Förderung der Wundheilung bewirken können, ist aktuell noch Gegenstand der Forschung. Hier ist die wissenschaftliche Datenlage aber bislang für viele Indikationen weiterhin zu unzureichend, um verbindliche Empfehlungen für den klinischen Alltag auszusprechen.

Interessenkonflikt

J. Dissemond: Honorare für Vorträge, Beratungen und/oder Studien von 4M, Abbie, Coloplast, Convatec, KCI, Lohmann&Rauscher, Medi, Mölnlycke, Juzo, SastoMed, Servier, Hartmann, Mölnlycke, Urgo. *C. Erfurt-Berge*: Honorare für Vorträge, Beratungen und/oder Studien von Abbie, BSN, Coloplast, Lohmann&Rauscher, Mölnlycke, Urgo. *T. Goerge*: Honorare für Vorträge und Studien

Tabelle 3 Übersicht der systemischen Therapien des Ulcus cruris. Die Wertung als „1. Wahl“ oder „Alternative“ beruht auf einem Konsens der Autorengruppe unter Berücksichtigung der Literatur und eigener Erfahrungen.

	Zugelassene Systemtherapien	Systemtherapien der 1. Wahl	Mögliche systemische Ansätze/Alternativen
Ulcus cruris venosum	Keine	Keine	Simvastatin, Pentoxifyllin, Acetylsalicylsäure, Doxycyclin, Nadroparin, Calciumdobesilat, Phytotherapeutika, Sulodexin
Ulcus cruris arteriosum	Ilomedin, Prostavasin	Ilomedin, Prostavasin	Cilostazol, Naftidrofuryl, Arginin, Pentoxifyllin, Acetylsalicylsäure
Livedovaskulopathie	Keine	Niedermolekulares Heparin, Rivaroxaban	Andere DOAKs, Coumarin-Derivate, Immunglobuline
Vaskulitis	Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Triamcinolon, Cyclophosphamid*, Rituximab*, Dapson*, Azathioprin*	Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Triamcinolon	Rituximab, Cyclophosphamid, Azathioprin, Dapson
Pyoderma gangraenosum	Prednison, Prednisolon	Prednison, Prednisolon, Ciclosporin, Infliximab	Dapson, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, intravenöse Immunglobuline, Anakinra, Canakinumab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab
Calciphylaxie	Keine	Natriumthiosulfat	Bisphosphonate
Necrobiosis lipoidica	Keine	Glukokortikoide	Fumarsäureester, TNF α -Inhibitoren, Ciclosporin, (Hydroxy) Chloroquin, Dapson

*Zulassung besteht nicht für alle Formen von Vaskulitis.

von Bayer. *K. Kröger*: Honorare für Vorträge von Coloplast, Lohmann&Rauscher, Medi, Mölnlycke, Urgo. *C. Funke-Lorenz*: keine. *S. Reich-Schupke*: Honorare für Vorträge, Beratungen und/oder Studien von Bayer, Sigvaris, Bauerfeind, Medi, Juzo, Ofa, Kreussler, MDI, eurocom, Servier, Hartmann, Ticeba, Mölnlycke, Phadimed.

Literatur

- Dissemond J, Bültemann A, Gerber V et al. Diagnosis and treatment of chronic wounds: current standards of Germany's Initiative for Chronic Wounds e. V. *J Wound Care* 2017; 26: 727–32.
- Körper A, Klode J, Al-Benna S et al. Genese des chronischen Ulcus cruris bei 31 619 Patienten im Rahmen einer Expertenbefragung in Deutschland. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 116–22.
- Dissemond J. Medikamente – eine seltene Ursache für ein Ulcus cruris. *Hautarzt* 2011; 67: 516–23.
- Dissemond J, Assenheimer B, Engels P et al. M.O.I.S.T. – ein Konzept für die Lokaltherapie chronischer Wunden. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 443–5.
- Dissemond J, Assenheimer B, Bültemann A et al. Compression therapy in patients with venous leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 1072–87.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Joachim Dissemond
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstraße 55
 45122 Essen
 E-Mail: joachim.dissemond@uk-essen.de

- 6 Stücker M, Debus ES, Hoffmann J et al. Konsensuspapier zur symptomorientierten Therapie der chronischen Venenerkrankungen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 575–84.
- 7 De Oliveira Carvalho PE, Magolbo NG, De Aquino RF, Weller CD. Oral aspirin for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009432.
- 8 Serra R, Gallelli L, Buffone G et al. Doxycycline speeds up healing of chronic venous ulcers. *Int Wound J* 2015; 12: 179–84.
- 9 Serra R, Buffone G, Molinari V et al. Low molecular weight heparin improves healing of chronic venous ulcers especially in the elderly. *Int Wound J* 2015; 12: 150–3.
- 10 Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD001733.
- 11 Evangelista MT, Casintahan MF, Villafuerte LL. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1151–7.
- 12 Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD010694.
- 13 Scallon C, Bell-Syer SE, Aziz Z. Flavonoids for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD006477.
- 14 Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003229.
- 15 Toledo RR, Santos MERC, Schaider TB. Effect of pycnogenol on the healing of venous ulcers. *Ann Vasc Surg* 2017; 38: 212–9.
- 16 Barber GA, Weller CD, Gibson SJ. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review. *J Adv Nurs* 2018; 74(4): 774–87.
- 17 Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001273.
- 18 Rabe E, Ballarini S, Lehr L, Doxium EDX09/01 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2016; 31: 264–74.
- 19 Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 1–5.
- 20 Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006544.
- 21 Lawall H, Pokrovsky A, Checinski P et al. Efficacy and safety of alprostadil in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: Results of a placebo controlled randomised multicentre trial (ESPECIAL). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 559–66.
- 22 Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy – current aspects of diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 407–10.
- 23 Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1413–8.
- 24 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: 1024–6.
- 25 Micieli R, Alavi A. Treatment for livedoid vasculopathy: A systematic review. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 193–202.
- 26 Weishaupt C, Strölin 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: 72–9.
- 27 Drerup C, Goerge T. Prevention of livedoid vasculopathy recurrence by prolonged administration of rivaroxaban. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 532.
- 28 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: 738–44.
- 29 Meissner M, Gille J, Kaufmann R. Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 1037–44.
- 30 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: 1884–9.
- 31 Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 126–32.

- 32 Scola N, Gäckler D, Stücker M, Kreuter A. Complete clearance of calciphylaxis following combined treatment with cinacalcet and sodium thiosulfate. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 1030–1.
- 33 Schliep S, Schuler G, Kiesewetter F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 554–6.
- 34 Weidenthaler-Barth B. Clinical and histological spectrum of palisaded granulomatous dermatitides: Granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, rheumatoid nodules, and necrobiotic xanthogranuloma. *Hautarzt* 2017; 68: 536–41.
- 35 Erfurt-Berge C, Dissemond J, Schwede K et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multi-centre study. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 595–601.
- 36 Burillo-Martinez S, Maroñas-Jimenez L, Morales-Raya C et al. Necrobiosis lipoidica of the glans penis: a case report and literature review. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 1040–1.
- 37 Jockenhöfer F, Kröger K, Klode J et al. Cofactors and comorbidities of necrobiosis lipoidica: analysis of the German DRG data from 2012. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 277–84.
- 38 Mistry BD, Alavi A, Ali S, Mistry N. A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipoidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 2017; 56(12): 1319–27.
- 39 Kreuter A, Knierim C, Stücker M et al. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 802–7.
- 40 Basoulis D, Fragiadaki K, Tentolouris N et al. Anti-TNF α treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism* 2016; 65: 569–73.
- 41 Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 151–7.
- 42 Sunderkötter CH, 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: 171–84.
- 43 Charles P, Neel A, Tieulie N. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology* 2014; 53: 532–9.
- 44 Kindle S, Fanciullo J. Healing of leg ulcers associated with granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis) after rituximab therapy. *Cutis* 2017; 99: 12–5.
- 45 Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA et al. The PARACELSUS score: A novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2018 Feb 1. [Epub ahead of print].
- 46 Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J et al. Multicentric analysis of associated factors and comorbidities in 259 patients with pyoderma gangrenosum in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 136.
- 47 Wang JY, French LE, Shear NH et al. Drug-induced pyoderma gangrenosum: A review. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 67–77.
- 48 Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505–9.
- 49 Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: 2958.
- 50 Quist SR, Kraas L. Therapieoptionen beim Pyoderma gangraenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 34–41.
- 51 Bhaskar HN, Udupa SL, Udupa AL. Effect of nifedipine and amlodipine on dead space wound healing in rats. *Indian J Exp Biol* 2005; 43: 294–6.
- 52 Pereira CT, Jeschke MG, Herndon DN. Beta-blockade in burns. *Novartis Found Symp* 2007; 280: 238–48.
- 53 Pullar CE, Rizzo A, Isseroff RR. beta-Adrenergic receptor antagonists accelerate skin wound healing: evidence for a catecholamine synthesis network in the epidermis. *J Biol Chem* 2006; 281: 21225–35.

- 54 Fan SQ, Qin LY, Cai JL et al. Effect of heparin on production of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor-beta1 by human normal skin and hyperplastic scar fibroblasts. *J Burn Care Res* 2007; 28: 734–41.
- 55 Oremus M, Hanson MD, Whitlock R et al. A systematic review of heparin to treat burn injury. *J Burn Care Res* 2007; 28: 794–804.
- 56 Huang CY, Choong MY. Is low-molecular-weight heparin beneficial to chronic ulcers? A meta-analysis of randomised control trials. *Int Wound J* 2017; 14: 589–90.
- 57 Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet* 1994; 344: 164–5.
- 58 Darby IA, Weller CD. Aspirin treatment for chronic wounds: Potential beneficial and inhibitory effects. *Wound Repair Regen* 2017; 25: 7–12.

Fragen zur Zertifizierung durch die DDA

1. Welche Maßnahme gehört zu der Basisdiagnostik bei Verdacht auf *Ulcus cruris venosum* und sollte bei allen Patienten erfolgen?

- a) Gefäßstatus mit Doppler- und/ oder Duplex-Sonographie
- b) Angio-MRT
- c) Phlebographie
- d) blutige Venendruckmessung
- e) Ovarikographie

2. Es gibt verschiedene therapeutische Maßnahmen, die bei Patienten mit einem *Ulcus cruris venosum* sinnvoll sein können? Was gehört typischerweise **nicht** dazu?

- a) Kompressionstherapie
- b) operative Sanierung einer Varikose
- c) systemische Gabe von Heparinen (Off-Label)
- d) systemische Gabe von Glukokortikoiden
- e) systemische Gabe von pflanzlichen Venentherapeutika

3. Welche Aussage zum *Ulcus cruris* und bei PAVK ist richtig?

- a) Die PAVK ist die häufigste Ursache für ein chronisches *Ulcus cruris* in Europa.
- b) Wenn bei einem Patienten mit *Ulcus cruris venosum* eine gut kompensierte PAVK mit absoluten Knöchelarteriendrücken > 70–80 mmHg vorliegt, muss diese nicht obligat von relevanter Bedeutung für die Wundheilung sein.
- c) Bei einem *Ulcus cruris mixtum* ist die Ursache des *Ulcus* meist primär die PVK.
- d) Bei einem *Ulcus cruris arteriosum* liegt meist auch eine Polyneuropathie als relevanter Kofaktor vor.
- e) Bei einem *Ulcus cruris arteriosum* ist die Kompressionstherapie die wichtigste Säule der konservativen Therapie.

4. Welche Aussage zur PVK ist **nicht** richtig?

- a) Bei nahezu allen Patienten mit PAVK ist unabhängig von einem *Ulcus cruris* eine Sekundärprävention der Atherosklerose indiziert.
- b) Die meisten Patienten mit PAVK sollten einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten.
- c) Zugelassen für die Therapie der PAVK mit *Ulcus cruris* sind Prostaglandine und Prostazykline.
- d) Die meisten Patienten mit chronischen Wunden bei PAVK haben keinerlei Schmerzen.
- e) Bei Patienten mit therapierefraktären Verläufen eines *Ulcus cruris arteriosum* kann überlegt werden, ob eine begleitende Therapie, beispielsweise mit Cilostazol, Naftidrofuryl oder Pentoxifyllin, durchgeführt werden soll.

5. Welche Aussage zu der Livedovaskulopathie trifft **nicht** zu?

- a) Die Livedovaskulopathie ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung.
- b) Die Livedovaskulopathie führt zu Gefäßverschlüssen der obersten kutanen Mikrozirkulation.
- c) Die Livedovaskulopathie ist durch die Symptomtrias Livedo racemosa, akute Ulzerationen und Atrophie blanche gekennzeichnet.
- d) Für die Systemtherapie der Livedovaskulopathie sind Prednison und Prednisolon die einzigen zugelassenen Medikamente.
- e) Die Livedovaskulopathie sollte systemisch vorrangig mit Antikoagulanzen behandelt werden.

6. Welche Aussage zur Calciphylaxie ist richtig?

- a) Die Mortalität der Calciphylaxie wird auf etwa 30 % geschätzt.

- b) Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sind oft assoziierte Komorbiditäten.
- c) Die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten sollte vermieden werden.
- d) Bei Patienten mit Calciphylaxie findet sich gehäuft ein Zinkmangel.
- e) Das Vorliegen eines Hypoparathyreoidismus gilt als Risikofaktor.

7. Welche Aussage zur *Necrobiosis lipoidica* ist richtig?

- a) Eine auffällige Assoziation mit Erkrankungen des metabolischen Syndroms wurde beschrieben.
- b) Die Hautveränderungen sprechen gut auf eine niedrigdosierte Penicillin-Gabe an.
- c) Es kommt bei mindestens 80 % der Betroffenen zu dem Auftreten von Ulzerationen in den gelblich-atrophen Plaques.
- d) Eine Kompressionstherapie ist kontraindiziert bei Auftreten von Ulzerationen.
- e) Die Hautveränderungen bei *Necrobiosis lipoidica* treten nur an den Unterschenkeln auf.

8. Welche Aussage trifft über Vaskulitiden trifft **nicht** zu?

- a) Die Einteilung der primären Vaskulitiden erfolgt nach der 2012 modifizierten Chapel-Hill-Klassifikation.
- b) Auslöser einer sekundären Vaskulitis können Medikamente wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Allopurinol, oder verschiedene Antibiotika sein.
- c) Azathioprin ist zugelassen für die Polyarteriitis nodosa.
- d) Rituximab ist unter anderem zugelassen für Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener).
- e) Dapson ist unter anderem als Erstlinientherapie für Patienten mit kutaner leukozytoklastischer Angiitis zugelassen.

9. Welche Aussage zum Pyoderma gangraenosum ist **nicht richtig?**

- a) Für die systemische Therapie des Pyoderma gangraenosum ist kein Medikament zugelassen.
- b) Bei dem Pyoderma gangraenosum handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose.
- c) Das Pyoderma gangraenosum ist eine potenziell paraneoplastische Erkrankung.
- d) Ciclosporin ist für die systemische Therapie des Pyoderma gangraenosum ein Mittel der ersten Wahl.
- e) Die gute Wirksamkeit der systemischen Infliximab-Therapie konnte in einer RCT wissenschaftlich gezeigt werden.

10. Welche Aussage zum Off-Label-Einsatz ist richtig?

- a) Bei einem Off-Label-Einsatz werden Medikamente verordnet, die ansonsten noch nicht zugelassen bzw. erhältlich sind.
- b) Der medizinische Dienst der Krankenkasse (MDK) entscheidet,

welches Medikament im Off-Label-Einsatz gegeben werden darf.

- c) Für die Verordnung eines Fertigarzneimittels im Off-Label-Einsatz zu Lasten der GKV muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: (1.) schwerwiegende/lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung; (2.) keine andere Therapie verfügbar ist; (3.) aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann.
- d) Als *orphan disease* werden Krankheitsbilder bezeichnet, die in Europa < 1 x bei 10 000 Einwohner vorkommen.
- e) Bei seltenen Erkrankungen wie beispielsweise Necrobiosis lipoidica oder Calciphylaxie entsprechen alle Systemtherapien einem Off-Label-Einsatz.

Liebe Leserinnen und Leser, der Einsendeschluss an die DDA für diese Ausgabe ist der 31. August 2018. Die richtige Lösung zum Thema „Vernarbende Alopezien“ in Heft 4 (April 2018) ist: (1c, 2e, 3e, 4d, 5c, 6e, 7c, 8a, 9b, 10d).

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.
