

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Stellenwert der Behandlung der Livedovaskulopathie
mit intravenösen Immunglobulinen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Geiger, Vanessa Dina**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Strölin

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Schneidawind

Tag der Disputation: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie und Synonyme.....	1
1.2	Differenzierung Vaskulitis und Vaskulopathie	2
1.3	Pathophysiologie	3
1.4	Diagnostik.....	4
1.4.1	Klinisches Erscheinungsbild.....	4
1.4.2	Histologie.....	6
1.5	Differenzialdiagnosen	8
1.6	Komplikationen	8
1.7	Therapie.....	9
1.7.1	Antikoagulation.....	9
1.7.2	Immunsuppressiva und weitere Therapieformen	10
1.7.3	Herstellung von IVIG-Präparaten	11
1.7.4	Anwendung von IVIG-Präparaten	12
1.7.5	Wirkweise	12
1.7.6	Unerwünschte Nebenwirkungen	13
1.8	Fragestellung und Hypothese	14
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Ethikvotum.....	15
2.2	Rekrutierung der Studienteilnehmer	15
2.3	Fragebogen	17
2.4	Datenrecherche im Patientendokumentationsprogramm	18
2.5	Auswertung	19

3	Ergebnisse.....	20
3.1	Studienkohorte.....	20
3.1.1	Epidemiologie.....	20
3.1.2	Zeitdauer von Erstmanifestation bis Diagnosestellung.....	20
3.1.3	Zeitdauer von Erstmanifestation bis Beginn der IVIG-Therapie.....	21
3.1.4	Lokalisation.....	22
3.1.5	Vortherapien.....	24
3.1.6	Komorbiditäten.....	26
3.1.7	Resultate Thrombophiliescreening, autoimmunologische Diagnostik und Histopathologie.....	27
3.1.8	Aggravation der Symptome unter bestimmten Gegebenheiten.....	27
3.1.9	Raucherstatus.....	28
3.2	Therapieergebnisse.....	29
3.2.1	Besserung der Symptome unter IVIG-Therapie.....	29
3.2.2	Ausheilung der Symptome unter IVIG-Therapie.....	30
3.2.3	Veränderung der Hautbefunde.....	33
3.2.4	Veränderung der Schmerzsymptomatik.....	35
3.2.5	Veränderung der Alltagseinschränkungen.....	36
3.2.6	Probleme in der Berufsausübung.....	37
3.2.7	Subjektive Verträglichkeit und Ansprechen.....	39
4	Diskussion.....	41
4.1	Behandlungserfolge dieser Studie.....	41
4.2	Hochdosis-IVIG als erfolgreiche Therapieoption bei refraktärer LV.....	43
4.3	Rezidive und deren Therapie.....	45
4.4	Ambulante vs. Stationäre IVIG-Therapie.....	45

4.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	46
4.6	Weitere Daten der Studienkohorte	47
4.6.1	Alter und Geschlechterverhältnis	47
4.6.2	Komorbiditäten	48
4.6.3	Thrombogenese	48
4.6.4	Gerinnungsstörungen.....	49
4.6.5	Histopathologie.....	49
4.6.6	Aggravation unter bestimmten äußeren und inneren Gegebenheiten.....	50
4.6.7	Nikotinkonsum von LV-Patienten	50
4.7	Stellenwert der IVIG im Therapieregime der LV	51
4.8	Limitierungen	53
4.9	Fazit und Ausblick	54
5	Zusammenfassung.....	56
6	Anlage	58
7	Abbildungsverzeichnis	66
8	Literaturverzeichnis	68
9	Erklärung zum Eigenanteil	71
10	Veröffentlichung	72
11	Danksagung.....	73

Abkürzungsverzeichnis

aHT	arterielle Hypertonie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-CCP-Ak	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
APS	Antiphospholipidsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
AZT	Azathioprin
B-CLL	chronisch lymphatische Leukämie der B-Zellen
DM	Diabetes mellitus
dsDNS-Ak	Antikörper gegen Doppelstrang-DNS
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KHK	koronare Herzkrankheit
LV	Livedovaskulopathie
MTX	Methotrexat
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulantien
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RA	rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Synonyme

Die Livedovaskulopathie (LV) zählt zu den seltenen Erkrankungen, deren Inzidenz auf aktuell 1:100 000 pro Jahr geschätzt wird. Jedoch ist die Anzahl der gestellten LV-Diagnosen ansteigend. Woran dies liegt, ist nicht abschließend geklärt, mögliche Erklärungen sind entweder ein tatsächlich häufigeres Auftreten der Erkrankung oder aber eine gesteigerte Aufmerksamkeit, die die seltene Krankheit in den letzten Jahren erfahren hat (Renner et al. 2017). Von der Erkrankung sind Frauen häufiger betroffen (Freitas et al. 2018; Di et al. 2010; Hairston et al. 2006). Neuere Studien gehen von einem Verhältnis von 2,1:1 im Vergleich zu Männern aus (Renner et al. 2017).

Für die Livedovaskulopathie gibt es historisch bedingt eine Vielzahl an unterschiedlichen Bezeichnungen. In der Erstbeschreibung durch Milian im Jahre 1929 lehnte sich die Nennung der Erkrankung an einem der Hauptcharakteristika, der Atrophie blanche, an und trug somit den Namen Atrophie blanche en plaque (Di et al. 2010; Milian G. 1929). Die von Feldaker 1955 erfolgte Beschreibung der Erkrankung als Livedo reticularis mit Sommerulzerationen legte eine Exazerbation der Symptome in den Sommermonaten nahe (Feldaker et al. 1955). Weitere Synonyme wie Livedo reticularis mit Ulzerationen und Livedovaskulitis bauen auf den Hauptsymptomen der lividen Hautverfärbung und den Ulzerationen auf. (Hairston et al. 2006; Winkelmann et al. 1974) Der Ausdruck Segmental hyalinisierende Vaskulitis basiert dagegen auf histologischen Befunden, legt aber fälschlicherweise eine inflammatorische Genese der Erkrankung nahe (Bard und Winkelmann 1967; Kerk und Goerge 2013). Deshalb sollte heute großen Wert auf die Verwendung der richtigen Bezeichnung Livedovaskulopathie gelegt werden. Denn durch diese kommt der vaskulopathische Hintergrund der Erkrankung deutlich zum Ausdruck (Freitas et al. 2018). Die inkorrekte Verwendung des Begriffs Livedovaskulitis als Synonym der Livedovaskulopathie ist besonders problematisch, da hier eine primär entzündliche Ursache der vaskulären Okklusionen suggeriert wird. Zur

genaueren Erklärung soll im nun folgenden Abschnitt auf die Differenzierung von Vaskulitis und Vaskulopathie eingegangen werden.

1.2 Differenzierung Vaskulitis und Vaskulopathie

Vaskulitiden sind Erkrankungen, bei denen es zu Entzündungsreaktionen in der Gefäßwand kommt. Vorwiegend sind diese in den kleineren Gefäßen wie den Arteriolen und Venolen, seltener auch in größeren Gefäßen wie den Arterien lokalisiert. Die primären Entzündungsreaktionen führen sekundär zu Schädigungen der Gefäßwände. In einem weiteren Schritt kommt es aufgrund der Verletzung des Endothels zu Gerinnungsreaktionen, die eine Thrombusbildung nach sich ziehen. Bei einer Verlegung des Gefäßlumens ist eine Ischämie der distal des Thrombus befindlichen Areale die Folge. Wird zudem die Ischämietoleranz überschritten, nekrotisiert das betroffene Gewebe. (Volc et al. 2016) Primäre Vaskulitiden sind durch eine Immunreaktion ausgelöste Gefäßentzündungen, die nach der Chapel-Hill-Definition in Klein- sowie Mittelgroß- und Großgefäßvaskulitiden unterteilt werden können. Die Vaskulitiden der kleinen Gefäße werden wiederum in ANCA- (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) assoziierte und nicht ANCA-assozierte Vaskulitiden eingeteilt. Diese Antikörper sind entweder gegenüber der Proteinase-3 (c-ANCA mit cytoplasmatischer Anfärbung) oder der Myeloperoxydase (p-ANCA mit perinukleärer Anfärbung) reaktiv und Bestandteil der neutrophilen Granula. Sekundäre Vaskulitiden treten vorwiegend im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) und von Infektionserkrankungen wie den Hepatitiden B und C auf. (Herold. G und Mitarbeiter 2017)

Vaskulopathien hingegen beginnen mit einem Verschluss des Gefäßlumens. Ursachen dafür sind beispielsweise Thrombozytenstörungen, Paraproteinämien, systemische Koagulopathien oder Embolien. Die Verschlüsse führen nachfolgend zu einer Ischämie und im weiteren Verlauf auch zu Nekrosen. Im Gegensatz zu den Vaskulitiden tritt die Entzündungsreaktion nun erst sekundär

auf. Dabei wandern überwiegend neutrophile Granulozyten in das nekrotische Gewebe ein und sorgen für dessen Abtransport. (Volc et al. 2016)

1.3 Pathophysiologie

Die LV ist eine Erkrankung, die durch thrombotische Verschlüsse der dermalen Gefäße charakterisiert ist (Weishaupt et al. 2019). Der Virchow'schen Trias nach tragen Endothelschädigung, Stase und Hyperkoagulabilität zur Entstehung von Thromben bei. Der verlangsamte Blutfluss in den distalen unteren Extremitäten dient als Erklärung dafür, dass die LV beinahe ausschließlich in eben diesen auftritt. (Renner et al. 2017) Vor allem Unterschenkel und Knöchelregionen sind häufige Lokalisationen der Erkrankung. (Kerk und Goerge 2013) Zudem legen Studien nahe, dass Störungen der Gerinnungsfunktion eine Rolle spielen. Dabei sind zum einen Faktoren beschrieben, die eine Hyperkoagulabilität bedingen wie die Faktor-V-Leiden-Mutation, ein Protein-C/S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Hyperhomocysteinämie sowie erhöhte Werte des Lipoproteins a. Auch ist gehäuft eine verstärkte Aktivität des Typ 1 Inhibitors des Plasminogenaktivators zu verzeichnen, was zu einer Störung im Fibrinolyseprozess führt. (Weishaupt et al. 2019; Di et al. 2010) Des Weiteren gibt es Hypothesen, die eine Verbindung zwischen erhöhter Gerinnungsneigung und entzündlicher Aktivität vermuten. Daher ist es wichtig bei Studien zur LV auf rheumatologische Grunderkrankungen mittels Bestimmung von Antinukleären Antikörpern (ANA), Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP-Ak), ANCA, SS-A-/SS-B-Antikörpern, Lupus-Antikoagulans, Anti-DNS-Antikörpern und Antikörpern gegen Cardiolipin und Beta-2-Glykoprotein zu screenen. Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist Stand heute noch nicht vollständig bekannt. Trotz gründlicher Untersuchungen kann nur bei einem Teil der Patienten eine Krankheitsursache ermittelt werden. Daher wird häufig die idiopathische Form der LV diagnostiziert. (Di et al. 2010; Freitas et al. 2018)

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Livedovaskulopathie ist eine Erkrankung mit chronischem Verlauf, die vorwiegend durch Schübe unterschiedlicher Intensität gekennzeichnet ist (Hairston et al. 2006; Di et al. 2010). Sie macht sich zu Beginn vor allem durch schmerzhafte, livide gefärbte Maculae an den unteren Extremitäten bemerkbar. (Di et al. 2010) Ein Beispiel ist in Abbildung 1 zu sehen. Hier zeigt sich an beiden dorsalen Unterschenkeln eine Livedo racemosa, sowie livide Maculae mit einem Ulcus am rechten dorsalen Unterschenkel.



Abbildung 1: Livedo racemosa mit lividen Maculae und Ulcus (Quelle: Universitätsklinikum Tübingen)

In ihrer vollen Ausprägung ist die LV durch die typische Trias aus Livedo racemosa, Ulzerationen und Atrophie blanche charakterisiert. Diese Merkmale treten jedoch nicht zwingend zeitgleich auf, sondern können sich auch nacheinander präsentieren (Kerk und Goerge 2013).

Bei der Livedo racemosa zeigen sich nicht wegdrückbare blitzfigurenartige Purpura, die durch Okklusionen mittelgroßer Arterien entstehen und häufig von sekundären Nekrosen begleitet werden. Die Livedo racemosa muss hierbei von der Livedo reticularis unterschieden werden. Bei Letzterer handelt es sich um eine netzförmige livide Hautzeichnung, die im Gegensatz zur Livedo racemosa wegdrückbar ist. Die Livedo reticularis ist nur funktionell bedingt und resultiert aus einer Strömungsverlangsamung und Hypoxygenierung des Blutes bei Kälteexposition. (Volc et al. 2016)

Die Livedo racemosa geht in der Regel den Ulzerationen voraus, die sich durch Substanzdefekte bis in den Bereich der Dermis und gegebenenfalls auch darüber hinaus auszeichnen. In der weiteren Folge kann sich nach circa drei bis vier Monaten als porzellanweiße Narbe die irreversible Atrophie blanche ausbilden (Abbildung 2). Sie zeigt sich als atrophe sternförmige Plaque mit Teleangiektasien und umgebender Hyperpigmentierung. (Hairston et al. 2006; Di et al. 2010) Diese ist keinesfalls pathognomonisch für die LV, sondern kann auch im Rahmen von chronisch venöser Insuffizienz (Kerk und Goerge 2013), Stauungsdermatitis, Kollagenosen, Antiphospholipidsyndrom und Kleingefäßvaskulitiden auftreten (Di et al. 2010). Die Atrophie blanche gilt dennoch als LV-definierendes Symptom und ist somit ein starker Hinweis auf die Erkrankung (Weishaupt et al. 2019). Zur Diagnostik der LV ist sowohl eine ausführliche Anamnese als auch eine gründliche dermatologische Untersuchung ausschlaggebend.

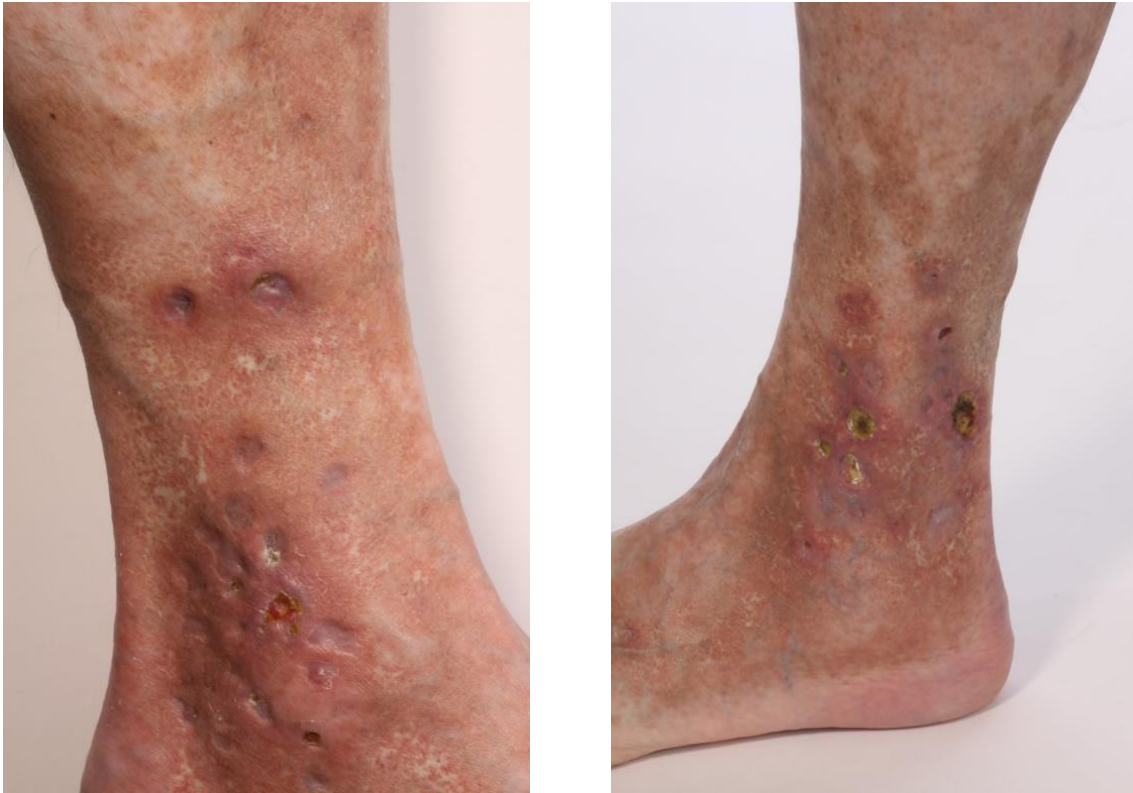


Abbildung 2: Multiple Ulzerationen mit Atrophie blanche und Hyperpigmentierung (Quelle: Universitätsklinikum Tübingen)

1.4.2 Histologie

Neben der Anamnese und klinischen Untersuchung ist die histopathologische Untersuchung eines oder mehrerer Hautbiopsate ein wichtiges diagnostisches Werkzeug zur Bestätigung der LV. Hierfür sollte eine tiefe Spindelbiopsie in einer aktiven Läsion vorgenommen werden, jedoch nicht in nekrotischen Hautarealen. Wie in Abbildung 3 zu sehen, zeigen sich für eine vaskulopathische Erkrankung typische Thromben in den oberflächlichen Gefäßen der Dermis. Dies führt zu einer Minderversorgung des distal des Thrombus befindlichen Areals und begünstigt die Entstehung von Ulzerationen und Nekrosen. Die Thromben bestehen vorwiegend aus Fibrin. Zeichen einer Entzündung sind zu Manifestationsbeginn hingegen nicht vorhanden. Im weiteren Verlauf lagert sich das Fibrin in den Gefäßwänden ein, sorgt für die Entstehung charakteristischer hyalinisierender Fibrinringe und führt zu einer Zunahme des Gefäßwanddurchmessers. Zudem sind Proliferationen des Endothels die Folge.

Diese Faktoren tragen zusätzlich zu einer Lumeneinengung bei, wodurch sich die zum Teil sehr lange Abheilungsdauer der Ulzerationen zum Stadium der Atrophie blanche erklären lässt. In der Histologie sind im Bereich der Ulcera im weiteren Verlauf extravasale Ansammlungen von Erythrozyten sowie Infiltrate neutrophiler Granulozyten und Lymphozyten sichtbar. (Freitas et al. 2018; Di et al. 2010)

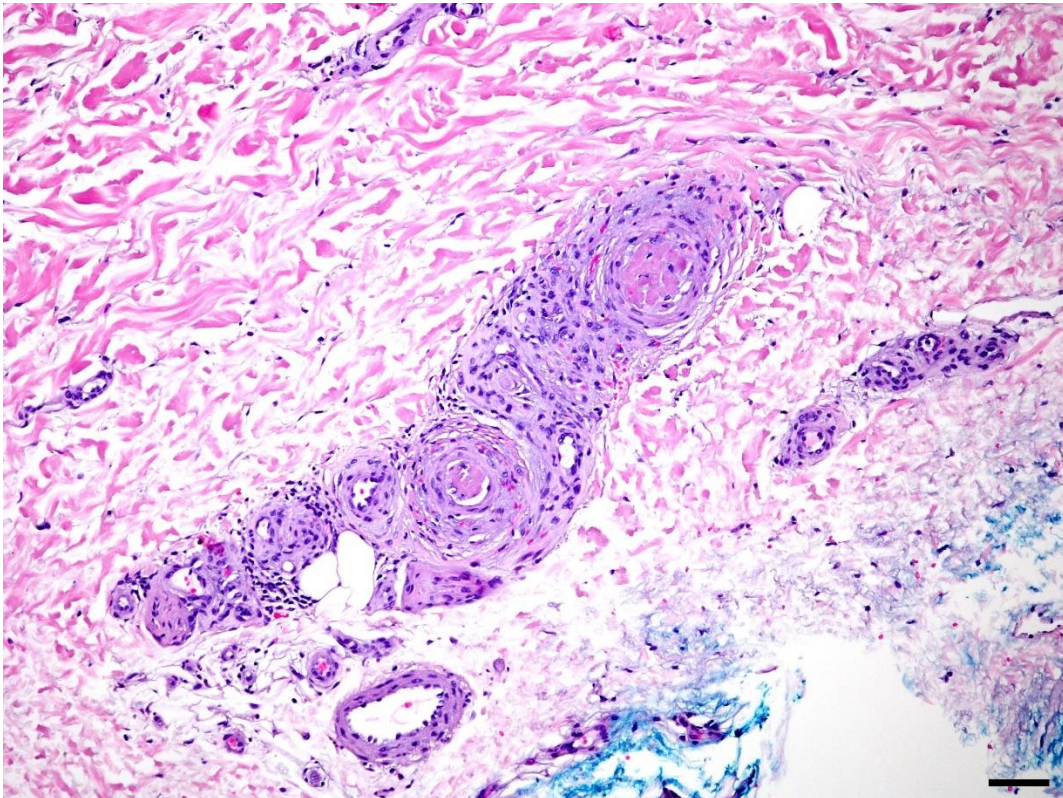


Abbildung 3: Tiefe Spindelexzision mit Okklusion dermaler Gefäßlumina mit Fibrin-Thromben. Nur sehr schütter lymphozytäre Infiltrate. (Quelle: Universitätsklinikum Tübingen Dr. med. Stephan Forchhammer)

Die Diagnosestellung der LV stellt bis heute aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der stark variierenden Verläufe und der zum Teil klinisch schwierigen Unterscheidung zu anderen Krankheitsbildern eine Herausforderung dar. Dies führt zu einer häufig verzögerten Diagnosestellung und damit zu einem verzögerten Therapiebeginn. (Freitas et al. 2018) Die nun verstärkt auf die LV gerichtete Aufmerksamkeit ermöglicht eine frühere Diagnosestellung und damit besonders für jüngere Patienten die Chance von einem frühzeitigen Therapiebeginn zu profitieren (Kerk und Goerge 2013).

1.5 Differenzialdiagnosen

Aufgrund von Ähnlichkeiten im makroskopischen Erscheinungsbild ist es wichtig auch Differenzialdiagnosen der LV zu bedenken. Zu den häufigeren Differenzialdiagnosen zählen die Panarteriitis nodosa, die leukozytoklastische Vaskulitis und das Pyoderma gangraenosum. Vor allem die klinische Unterscheidung zur Panarteriitis nodosa kann sich als schwierig erweisen. Während die systemische Form dieser Erkrankung sich überwiegend an Niere, Leber, Muskeln, Magen-Darm-Trakt und zentralem Nervensystem präsentiert, äußert sich die kutane Form mit schmerzhaften und tastbaren subkutanen Knoten und Livedo racemosa. Diese Knoten neigen dazu, schnell zu nekrotisieren und zu ulzerieren. Die Diagnosestellung der Panarteriitis nodosa erfolgt primär klinisch und kann gegebenenfalls durch eine tiefe Spindelbiopsie eines subkutanen Knotens bestätigt werden. Dabei zeigen sich in der Histologie Okklusionen der tieferen Gefäße der Dermis und Vaskulitis-typische Zeichen wie neutrophile Granulozyteninfiltrate in der Media. Auch ein schnelles Ansprechen auf die Behandlung mit Kortikosteroiden weist von der Diagnose der LV weg und hin zur Panarteriitis nodosa. (Volc et al. 2016; Kerk und Goerge 2013)

Weitere in Betracht zu ziehende Differenzialdiagnosen sind die chronisch venöse Insuffizienz und die leukozytoklastische Vaskulitis. Bei Infektion der Ulcera muss an das Pyoderma gangraenosum gedacht werden (Freitas et al. 2018).

1.6 Komplikationen

Als akute Hauptkomplikation ist die sekundäre Infektion zu nennen. Durch die gestörte bzw. nicht mehr vorhandene Hautbarriere können verschiedene Pathogene eindringen und zu lokalen Entzündungen bis hin zur Sepsis führen. Zudem gibt es weitere schwerwiegende chronische Komplikationen der LV. Darunter ist insbesondere die neurologische Komplikation der Mononeuropathia multiplex zu nennen. Diese ist Folge der Ischämie der Nerven durch Thromben in den Vasa nervorum. (Freitas et al. 2018) Bei der Mononeuropathia multiplex

sind in Abgrenzung zur klassischen Polyneuropathie die Versorgungsgebiete mehrerer einzelner Nerven betroffen. Dabei treten in den betroffenen Nerven entsprechenden Arealen Schmerzen, Muskelschwäche und Parästhesien auf. Das Verteilungsmuster dieser Symptome ist dabei meist asymmetrisch. Mononeuropathien vom Multiplextyp treten zudem nicht nur im Rahmen der LV auf, sondern können sich auch im Rahmen von vaskulitischen Erkrankungen präsentieren. Die Therapie erfolgt durch die Behandlung der Grundkrankheit. (Sitzer und Steinmetz 2011)

1.7 Therapie

Da bisher keine randomisierten und placebokontrollierten Studien zur Therapie der LV erfolgt sind, ist keine standardisierte Therapieform zur Behandlung der LV vorhanden. Dies stellt die behandelnden Ärztinnen und Ärzte vor enorme Herausforderungen, da aufgrund der Schmerzen, Ulzerationen und Narbenbildung sowie der Einschränkungen im Alltag ein hoher Behandlungsdruck besteht. In der Vergangenheit aber auch bis heute werden verschiedene Therapieansätze angewendet. Diese zielen vorwiegend auf die Verhinderung der Mikrothrombenbildung ab. Dabei geraten besonders die Haupthypothesen der LV-Pathogenese (Störungen im Gerinnungsprozess und inflammatorische Genese) in den Blickpunkt. (Bounfour et al. 2013; Kerk und Goerge 2013)

1.7.1 Antikoagulation

Die am häufigsten eingesetzten Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit sind Neue orale Antikoagulantien (NOAK), hervorzuheben ist hier der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban, sowie sowohl unfraktioniertes als auch niedermolekulares Heparin (NMH). (Weishaupt et al. 2019; Weishaupt et al. 2016; Freitas et al. 2018; Di et al. 2010) Im deutschsprachigen Europa und in Frankreich ist die größte Erfahrung für die Therapie mit niedermolekularen Heparinen (z.B. mit Enoxaparin) vorhanden. Die Therapieergebnisse erwiesen sich als so

zufriedenstellend, dass die Behandlung mit niedermolekularen Heparinen als erfolgreiche Erstlinientherapie der LV gilt. (Gardette et al. 2018; Kerk und Goerge 2013) Neue Daten zeigen auch für die Therapie mit Rivaroxaban sehr gute Behandlungserfolge auf. Sowohl eine effektive Schmerzreduktion als auch die Verhinderung der Entstehung von Ulzerationen konnten erreicht werden. Ein Vorteil des oralen Antikoagulans Rivaroxaban gegenüber den niedermolekularen Heparinen ist die im Vergleich zu den subkutan zu setzenden Injektionen leichter durchführbare orale Einnahme. Denn die korrekte Therapie mit niedermolekularen Heparinen setzt eine hohe Compliance voraus. Die Möglichkeit der oralen Anwendung von Rivaroxaban führt dagegen zu einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten. (Kerk et al. 2013; Weishaupt et al. 2016; Gardette et al. 2018) Als Hauptnebenwirkungen der LV-Behandlung mit den oben genannten Antikoagulantien gelten Blutungen. (Freitas et al. 2018) Letzteres gilt auch für die Therapie der LV mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon, bei der regelmäßige Kontrollen der International Normalized Ratio (INR) notwendig sind. Hierbei ist ein Zielbereich der INR-Werte zwischen zwei und drei anzustreben. Die Daten bezüglich der Therapie mit Phenprocoumon zeigen allerdings eine geringere Effektivität. Daher besteht keine Empfehlung für den Einsatz von Phenprocoumon zur Erstlinientherapie. (Gardette et al. 2018; Kerk und Goerge 2013)

1.7.2 Immunsuppressiva und weitere Therapieformen

Zusätzlich zu der Therapie mit Antikoagulantien werden häufig Glukokortikosteroide in der LV-Behandlung eingesetzt. Allerdings weisen diese eine geringere Erfolgsrate auf und sollten somit hauptsächlich bei LV-Patienten mit gleichzeitig bestehender rheumatologischer Grunderkrankung angedacht werden. (Micieli und Alavi 2018; Weishaupt et al. 2019; Kim et al. 2015) Auch der Einsatz von immunsupprimierenden Medikamenten wie Azathioprin (AZT), Methotrexat (MTX), Cyclosporinen und Cyclophosphamiden sowie von hyperbarem Sauerstoff und der kombinierten Therapie aus Psoralenen und UV-A-Licht weist keinen signifikanten Therapieerfolg auf. (Bounfour et al. 2013; Micieli und Alavi 2018)

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie der LV sind komprimierende Maßnahmen, sowie Nikotinkarenz und eine analgetische Therapie gemäß dem WHO-Stufenschema indiziert (Schiffmann et al. 2021). Generell ist den Patienten die Führung eines Schmerztagebuchs zur Einschätzung der Wirksamkeit von Therapien zu empfehlen. (Kerk und Goerge 2013)

Trotz der Erfolge in der Behandlung der LV mittels Antikoagulantien, sprechen einige der Patienten nicht bzw. nicht ausreichend auf diese Therapieform an. Bei diesen therapieresistenten und häufig schweren Verlaufsformen der LV konnten mit der Anwendung von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) jedoch gute Ergebnisse erzielt werden. (Kim et al. 2015; Gardette et al. 2018; Kreuter et al. 2004)

1.7.3 Herstellung von IVIG-Präparaten

Intravenöse Immunglobulin-Präparate sind Konzentrate homologer humaner IgG-Antikörper, welche aus gepooltem menschlichen Plasma gewonnen werden. (Kim et al. 2015) Um ein möglichst breites IgG-Repertoire zu erhalten, das alle Antikörper und natürlich vorkommenden Autoantikörper umfasst, wird Plasma von 3000 bis 10000 einzelnen Spendern zusammengeführt. In Anbetracht der hohen Anzahl an verschiedenen Spendern besteht dabei ein Risiko für die Übertragung von Erregern. Daher haben sich alle Hersteller von Präparaten aus menschlichem Plasma an die Richtlinien des Arzneimittelspezialitätenausschusses der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu halten. Die Zulassung der Präparate erfolgt hingegen durch die nationalen Behörden. Die Grundlage für deren Herstellung bildet das Plasma von gesunden Spendern, die keine Infektionszeichen und chronischen Erkrankungen aufweisen dürfen. Zudem wird das Plasma auf HBs-Antigen, Anti-HCV-Antikörper sowie HIV1- und HIV2-Antikörper kontrolliert. Daraufhin wird das Plasma der jeweiligen Spender über mindestens 60 Tage aufbewahrt und nicht verarbeitet, um im Falle einer Serokonversion beim Spender das Plasma wieder vernichten zu können. Einzelne Viren, die im Plasma enthalten sind, werden je nach Hersteller durch unterschiedliche Methoden inaktiviert oder eliminiert.

Des Weiteren wird die klinische Wirksamkeit der IVIG-Präparate überprüft. Diese bestehen allesamt aus intakten IgG-Molekülen mit einer dem normalen Antikörperspektrum gleichenden Subklassenverteilung. (Hadaschik et al. 2020)

1.7.4 Anwendung von IVIG-Präparaten

IVIG-Präparate finden in der klinischen Praxis bereits bei der Behandlung von verschiedenen Erkrankungen, die zum Großteil autoimmuner Genese sind, Anwendung. Als prominentestes Beispiel ist hierbei die Kawasaki-Vaskulitis zu nennen (Inagaki und Yamada 1991). Auch in der Dermatologie können IVIG bei der Therapie von blasenbildenden Autoimmundermatosen wie Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, dem bullösen Pemphigoid und der Epidermolysis bullosa acquisita eingesetzt werden. Dazu werden Vaskulitiden mit IVIG erfolgreich therapiert. (Kreuter et al. 2004; Gelfand 2012; Hadaschik et al. 2020) In der Behandlung von Dermatomyositiden, Systemischem Lupus erythematoses sowie der lebensbedrohlichen toxischen epidermalen Nekrolyse spielen IVIG-Präparate ebenfalls eine Rolle. (Hadaschik et al. 2020)

1.7.5 Wirkweise

In der Behandlung dieser Erkrankungen sowie der LV wird eine Immunglobulin-Gesamtdosis von 2g pro kg Körpergewicht intravenös über den Zeitraum von zwei bis fünf Tagen verabreicht. Dadurch wird ein IgG-Spiegel im Serum von 2500 bis 3500 mg/dL erreicht. Die genaue Wirkweise der IVIG ist dabei nicht vollständig bekannt (Hadaschik et al. 2020). Vor allem das Ansprechen vieler Erkrankungen, die sich in ihrer Pathogenese unterscheiden, erschweren die Erforschung der Wirkmechanismen. (Gelfand 2012) Zum einen wirken sie antiinflammatorisch, indem sie die Zytokinproduktion modulieren, die Freisetzung von Komplementfaktoren reduzieren, eine Blockade der Fas-Liganden erzielen und die Expression des Fc-Rezeptors an der Zelloberfläche von Immunzellen regulieren. Des Weiteren gilt die Elimination zirkulierender Immunkomplexe und Autoantikörper als ein möglicher Wirkmechanismus. (Hadaschik et al. 2020; Mouthon et al. 1996)

Zum anderen weisen IVIG auch Eigenschaften auf, die antithrombotische bzw. antikoagulative Effekte erzielen. Darunter fällt die Inhibierung der Thromboxan-Synthetase, was zu einer verminderten Produktion der vasokonstriktorisch und prothrombotisch wirkenden Gewebshormone Thromboxan A₂ und Endothelin führt. (Ravat et al. 2002; Mouthon et al. 1996) Zudem kann durch IVIG die thrombogene Wirkung von Antiphospholipid-Antikörpern reduziert und eine Modulation der Endothelfunktion erreicht werden. (Gelfand 2012; Inagaki und Yamada 1991)

1.7.6 Unerwünschte Nebenwirkungen

Daten von Kreuter et al. (2004), Monshi et al. (2014) und Bounfour et al. (2013) zeigen bereits nach dem ersten IVIG-Zyklus Besserungen der kutanen Symptome und Linderung der Schmerzen. Die Therapie wurde in diesen Studien von den Patienten gut akzeptiert und vertragen, sodass keine Beendigungen der Therapie aufgrund von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verzeichnen waren. Unerwünschte Nebenwirkungen unter IVIG treten selten auf. Darunter fallen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Fieber und Schüttelfrost sowie Hypertension und Tachykardie. Durch die Reduktion der Flussgeschwindigkeit der IVIG-Infusion können diese Nebenwirkungen verhindert und kontrolliert werden. Schwere Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktionen, Nierenversagen und hämolytische Anämie sind äußerst selten, wurden jedoch bereits beschrieben (Nydegger und Sturzenegger 1999; Jolles et al. 1998). (Kreuter et al. 2004; Bounfour et al. 2013)

Die Behandlung der LV mit hochdosierten IVIG ist sehr kostenintensiv und somit nur eingeschränkt als Erstlinientherapie zu empfehlen (Alsina et al. 2022; Burt et al. 2021; Vo et al. 2013). Auch die Notwendigkeit regelmäßiger stationärer Klinikaufenthalte von einer Dauer von circa zwei bis fünf Tagen ist von Nachteil. Bei der Behandlung in schweren und therapierefraktären Fällen sind IVIG jedoch eine effektive Therapieoption. (Kim et al. 2015; Kreuter et al. 2004; Bounfour et al. 2013)

1.8 Fragestellung und Hypothese

In den dieser Arbeit vorangegangenen retrospektiven Fallstudien von Kreuter et al. (2004), Bounfour et al. (2013), Monshi et al. (2014) und Kim et al. (2015) zur Behandlung der LV mit hochdosierten IVIG zeigten sich bereits sehr gute Ergebnisse dieser Therapieform. Das Hauptziel auch dieser Studie ist es, den Behandlungserfolg der Therapie der LV mit IVIG in einer Dosierung von 2g/kg Körpergewicht über zwei bis fünf Tage in vierwöchentlichem Abstand zu untersuchen. Dadurch soll zudem eine bessere Einschätzung des Stellenwerts der LV-Therapie mit IVIG in Hinblick auf die weiteren bestehenden Therapieoptionen ermöglicht werden. Bei der Beurteilung der Wirkung der IVIG-Therapie richtete sich der Fokus auf die Abheilung von Hautläsionen wie Erosionen und Ulzerationen, auf den Schmerz und auf die durch die Erkrankung verursachten Einschränkungen des alltäglichen Lebens. Die grundlegende Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet hierbei, ob signifikante Verbesserungen der LV-Symptome Hautläsionen, Schmerz und Einschränkung des alltäglichen Lebens durch die hochdosierte Therapie mit IVIG erzielt werden können.

Die Hypothese ist daher folgende: die Behandlung der LV mit IVIG in vierwöchentlichen Zyklen über jeweils zwei bis fünf Tage bei einer Dosis von 2g/kg Körpergewicht führt zu signifikant positiven Veränderungen der Schwere der Symptomlast der Patienten im Vergleich vor und nach der IVIG-Therapie.

Des Weiteren sollten durch diese Studie weitere Informationen über das an LV erkrankte Patientenkollektiv erhalten werden, um zu einem besseren Gesamtverständnis dieser Erkrankung beizutragen.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Nr. 004/2019BO2).

2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Bei der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, die Erkenntnisse zum Stellenwert der Behandlung der LV mit IVIG liefern soll. Dafür wurden im ersten Schritt an der Hautklinik Tübingen alle Patienten identifiziert, die von Januar 2014 bis Ende 2018 eine Codierung für LV (ICD L95.0) erhalten haben. Die Diagnosestellung ist hierbei durch Dermatologen erfolgt und baute auf den klinischen Symptomen Livedo racemosa, Ulzerationen und Atrophie blanche auf. In einigen Fällen ist zudem eine histopathologische Sicherung der Diagnose erfolgt. Auch wurden Untersuchungen zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen sowie Thrombophilie-Screenings und autoimmunologische Antikörperdiagnostik durchgeführt.

Nach Erhalt der Daten, der im Studienzeitraum in der Hautklinik vorstellig gewordenen Patienten mit LV, erfolgte über die im Patientenprogramm (ISH-SAP, Walldorf, Deutschland) dokumentierte Therapie die Identifikation derjenigen LV-Patienten, die eine Behandlung mit IVIG erhalten haben. Im Zeitraum Januar 2019 bis Abschluss der Datenerhebung im Juni 2019 wurden weitere LV-Patienten mit IVIG behandelt, die ebenfalls in die Studie mitaufgenommen wurden.

Die Studienkohorte umfasste somit 32 LV-Patienten, die mit einer IVIG-Dosis von 2g/kg Körpergewicht alle vier Wochen (25-28 Tage) in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Die intravenöse Gabe der

Immunglobulinpräparate streckte sich hierbei in der Regel über fünf Tage und erforderte einen stationären Aufenthalt der Patienten in der Hautklinik. Dadurch konnte eine Reduzierung der täglichen IVIG-Dosis und damit einhergehend eine Risikominimierung für das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen erreicht werden. Zudem ermöglichte die Behandlung im stationären Setting die Kontrolle sowohl der Schmerztherapie und des Wundmanagements als auch der Nierenretentionsparameter und des Flüssigkeitshaushalts der Patienten.

Wie in Abbildung 4 dargestellt, konnten von den 32 Patienten mit LV, die im Zeitraum von 01.01.2014 bis 18.06.2019, eine IVIG-Therapie erhalten haben, 25 erfolgreich kontaktiert werden. Alle diese Patienten erklärten sich bereit die Fragen des erstellten Fragebogens telefonisch zu beantworten. Bei vier Patienten war eine Kontaktaufnahme über die im Patientenprogramm hinterlegten Telefonnummern nicht möglich gewesen. Auch auf postalischem Weg blieb diese erfolglos. Zwei Patienten sind nach Aussage der telefonisch erreichten Angehörigen bereits an internistischen Grunderkrankungen verstorben. Bei einem Patienten war eine Kommunikation am Telefon aufgrund einer hohen Sprachbarriere nicht möglich. Zum Termin der nächsten IVIG-Gabe in der Hautklinik Tübingen ist dieser Patient ebenfalls nicht erschienen.

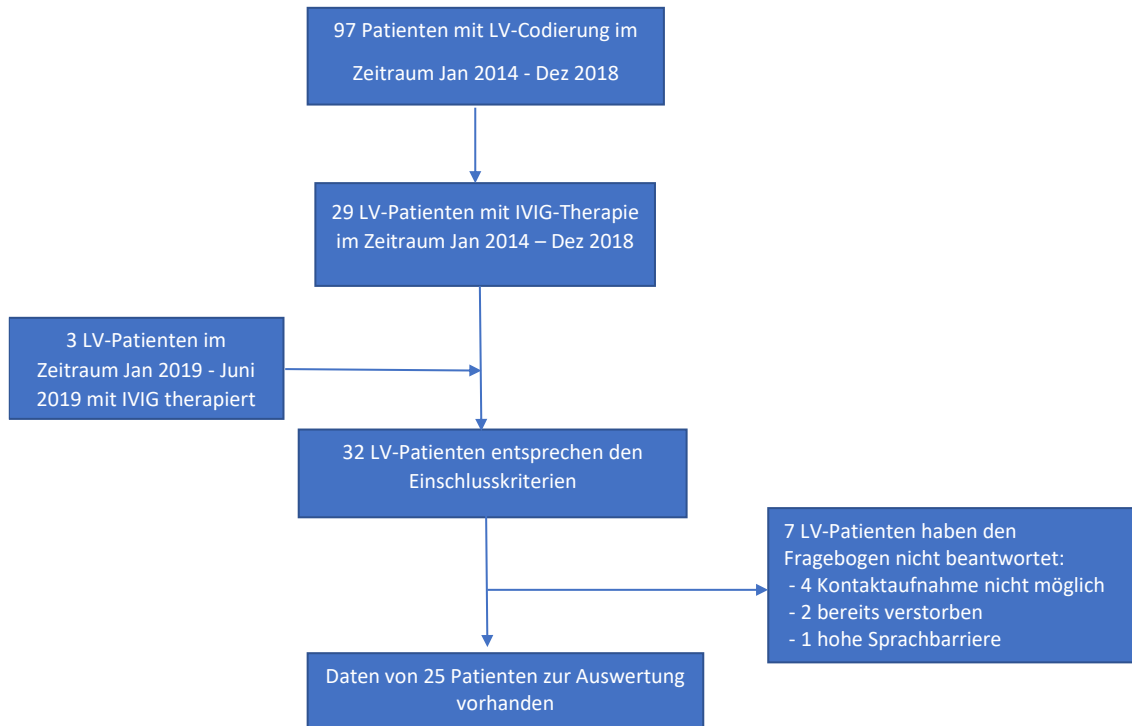


Abbildung 4: Darstellung des Rekrutierungsprozesses der Studienteilnehmer mittels Flussdiagramm

2.3 Fragebogen

Zuvor ist die Erstellung des Fragebogens für die Patienten erfolgt (siehe Anlage). Dieser enthält im ersten Teil Fragen über die Dauer der Erkrankung, den Zeitraum von der Erstmanifestation der Symptome bis zur Diagnosestellung, den Zeitraum von der Erstmanifestation bis zum Beginn der IVIG-Therapie, die Lokalisation der Erkrankung, das Bekanntsein von Gerinnungsstörungen, eine mögliche Verschlechterung unter bestimmten Gegebenheiten, sowie Fragen über die bisherige Behandlung der LV, deren Effekt und das Bestehen weiterer Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen.

Der zweite Teil erforderte eine Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Schwere der Hautveränderungen, des Schmerzes und der Alltagseinschränkungen vor der Behandlung mit IVIG und zum Zeitpunkt der Befragung. Standardisierte Fragebögen wurden hierbei nicht verwendet, es

genügte die subjektive Einschätzung der Patienten. Zudem enthielt dieser Teil Fragen zu einer möglichen Besserung oder auch Ausheilung der Symptome unter IVIG sowie dem Auftreten eines Rezidivs.

Der dritte Teil befasste sich mit möglichen Einschränkungen in der Berufsausübung aufgrund der LV, dem Nikotinkonsum der Patienten sowie der Verträglichkeit der IVIG-Therapie und der Gesamtzufriedenheit mit der Behandlungsform und deren Ergebnis.

Da bei postalisch verschickten Fragebögen nur eine geringe Antwortrate zu erwarten ist, erfolgte die Kontaktaufnahme der Patienten telefonisch, um trotz der niedrigen Inzidenz der Erkrankung ein möglichst großes Patientenkollektiv in die Studie einschließen zu können. Dabei erhielten die Patienten Informationen über Inhalt, Ziel und Ablauf der Studie. Zudem wurde deutlich auf die Freiwilligkeit der Teilnahme, die vertrauliche Behandlung der erhobenen Daten und auf die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen zu können, hingewiesen. Weiter wurden die Patienten darüber aufgeklärt, dass eine Nichtteilnahme bei der Studie zu keinen Nachteilen hinsichtlich zukünftiger Behandlungen in der Hautklinik Tübingen führt.

2.4 Datenrecherche im Patientendokumentationsprogramm

Parallel zu den Befragungen der Patienten erfolgte eine Recherche von weiteren Informationen mithilfe der im Patientenprogramm ISH-SAP hinterlegten Arztbriefe und Untersuchungsbefunde. Dabei wurden zum einen die im Fragebogen angegebenen Aussagen der Patienten mit den im Patientenprogramm zu findenden Angaben verglichen (Zeitraum Erstmanifestation bis Diagnosestellung, Zeitraum Erstmanifestation bis Beginn IVIG-Therapie, Lokalisation, Erstlokalisierung, der IVIG-Therapie vorangegangene Medikationen, Zeitraum bis zur Besserung bzw. Abheilung unter IVIG). Bei Diskrepanz wurde den schriftlich dokumentierten Angaben der Vorzug gewährt. Zum anderen konnten weitere Informationen wie mögliche laufende Therapien der Patienten, mögliche dermatologische sowie weitere Begleitdiagnosen, der

genaue Zeitraum der IVIG-Therapie, die Anzahl der erhaltenen Zyklen sowie die Ergebnisse möglicher durchgeführter histologischer und autoimmunologischer Diagnostik und des Thrombophilie-Screenings erlangt werden.

2.5 Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (SPSS Statistics 24, IBM Corp, Armonk/NY, USA) analysiert. Die Analyse der Veränderungen der Hautbefunde, des Schmerzes und der Alltagseinschränkungen im Vergleich vor und nach/unter IVIG ist hier mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und des exakten Tests nach Fisher erfolgt, wobei die Veränderungen bei einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant erachtet wurden.

3 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits in folgendem Aufsatz vorab publiziert: (Kofler et al. 2021) Intravenous Immunoglobulin Therapy in Livedoid Vasculopathy: Retrospective Observation of Clinical Outcome and Patient's Activity Level

3.1 Studienkohorte

3.1.1 Epidemiologie

Bei den 32 LV-Patienten, die in den Jahren 2014 bis 2019 in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen mit IVIG behandelt wurden, betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung 65,125 Jahre. Von den 32 Patienten waren 12 männlich (37,5%) und 20 weiblich (62,5%).

Bei den 25 Patienten, die den Fragebogen vollständig ausgefüllt haben, betrug das mittlere Alter bei Diagnosestellung 66,44 Jahre. In der Geschlechterverteilung zeigt sich ein Verhältnis von 40% Männern (10/25) zu 60% Frauen (15/25).

3.1.2 Zeitdauer von Erstmanifestation bis Diagnosestellung

Wie in Abbildung 5, zu sehen erfolgte die Diagnosestellung in 80% der Fälle (20/25) in den ersten beiden Jahren nach dem Auftreten erster Symptome der LV-Erkrankung. 12 Patienten (48%) erhielten in den ersten 6 Monaten, 6 Patienten (24%) in den Monaten 6-12 und 2 Patienten (8%) im zweiten Jahr der Erkrankung die Diagnose der LV. In 4 Fällen (16%) jedoch wurden bis zur Stellung der Diagnose über 10 Jahre benötigt.

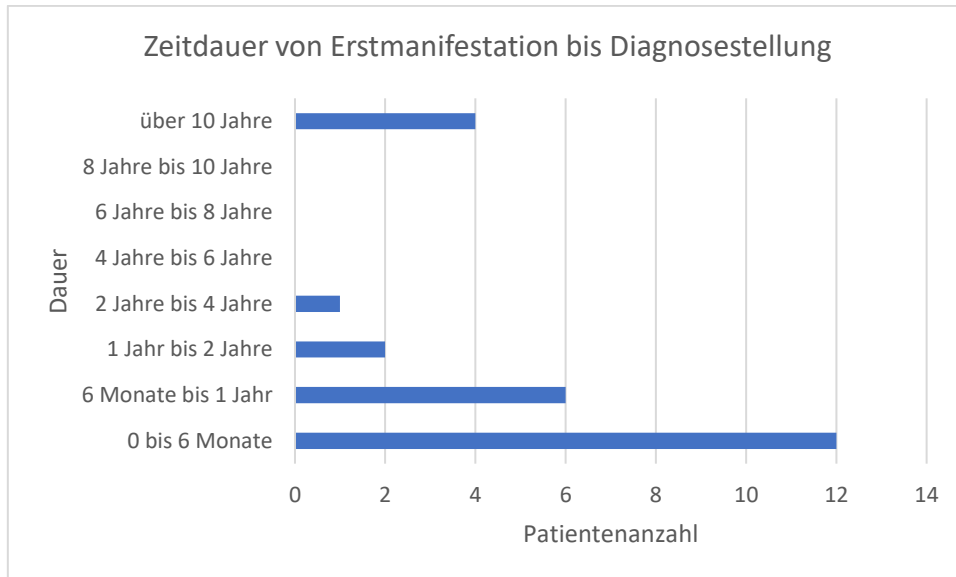


Abbildung 5: Darstellung der Zeitdauer von der Erstmanifestation der LV bis zur Diagnosestellung der LV mittels Balkendiagramm

3.1.3 Zeitdauer von Erstmanifestation bis Beginn der IVIG-Therapie

Der Beginn der Behandlung mit IVIG-Infusionen erfolgte bei den meisten Patienten (68%; 17/25) innerhalb des ersten Jahres nach Erstmanifestation der Erkrankung (Abbildung 6). Davon erhielten 10 Patienten (40%) innerhalb der ersten 6 Monate nach Erkrankungsbeginn den ersten IVIG-Zyklus, 7 Patienten (28%) nach 6 Monaten bis 1 Jahr. Weitere 3 Patienten (12%) wurden innerhalb von 2-4 Jahren nach Erstmanifestation erstmals mit IVIG therapiert. Über 10 Jahre vergingen bei 5 (20%) der befragten Patienten bis zum Erhalt der ersten IVIG-Dosis.

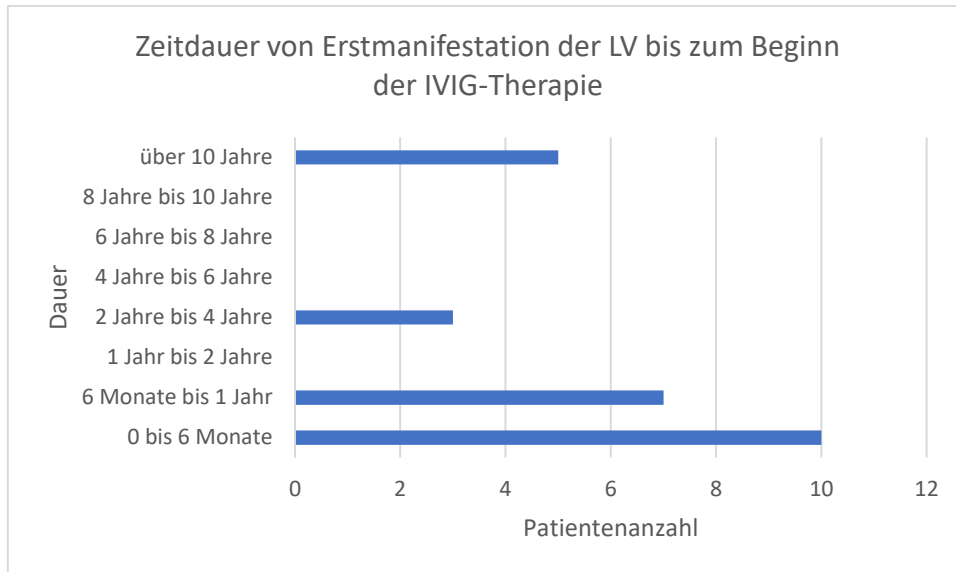


Abbildung 6: Darstellung der Zeitdauer von der Erstmanifestation der LV bis zum Beginn der IVIG-Therapie mittels Balkendiagramm

3.1.4 Lokalisation

Bei der Frage nach den Körperstellen, an denen sich die LV bei den Patienten präsentiert, waren Mehrfachnennungen möglich (Abbildung 7). Mit Abstand am häufigsten bei 80% der Erkrankten (20/25) sind die Unterschenkel betroffen, gefolgt von den Knöchelregionen, die von 56% der Befragten (14/25) genannt wurden. Des Weiteren haben sich Symptome der LV in 7 Fällen (28%) am Fußrücken und in 3 Fällen (12%) am Oberschenkel präsentiert. 3 verschiedene Patienten gaben jeweils noch an Manifestationen an Großzehe, Ferse und im Bereich der Achillessehne gezeigt zu haben.

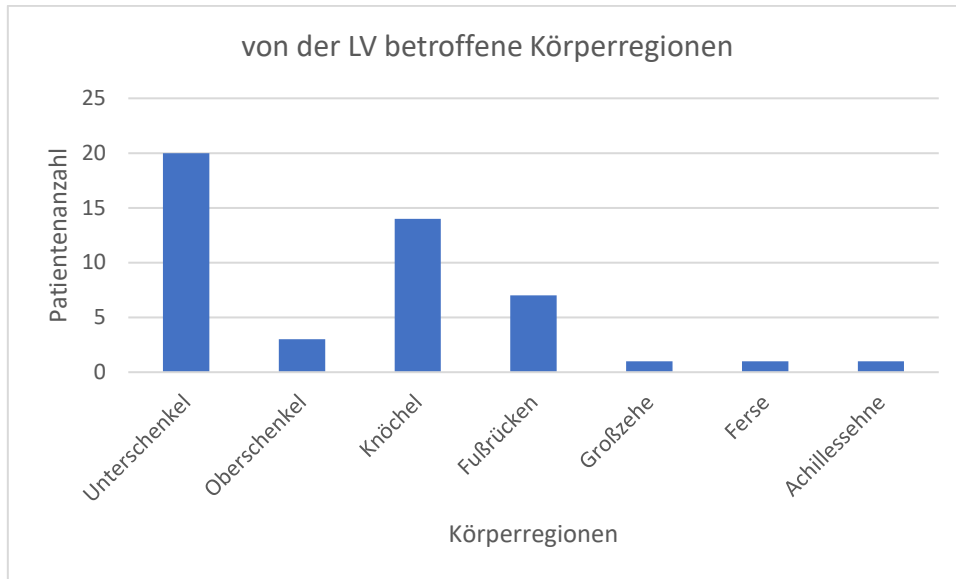


Abbildung 7: Darstellung der von LV betroffenen Körperareale mittels Säulendiagramm (Möglichkeit der Mehrfachnennung war gegeben)

Abbildung 8 zeigt, dass bei knapp der Hälfte der Patienten (48%; 12/25) von der Erkrankung nur eine Körperregion betroffen war, 7 Patienten (28%) zeigten an einer weiteren Körperstelle Symptome. In beinahe einem Viertel der Fälle (24%; 6/25) manifestierte sich die LV sogar an 3 oder mehr Körperregionen.

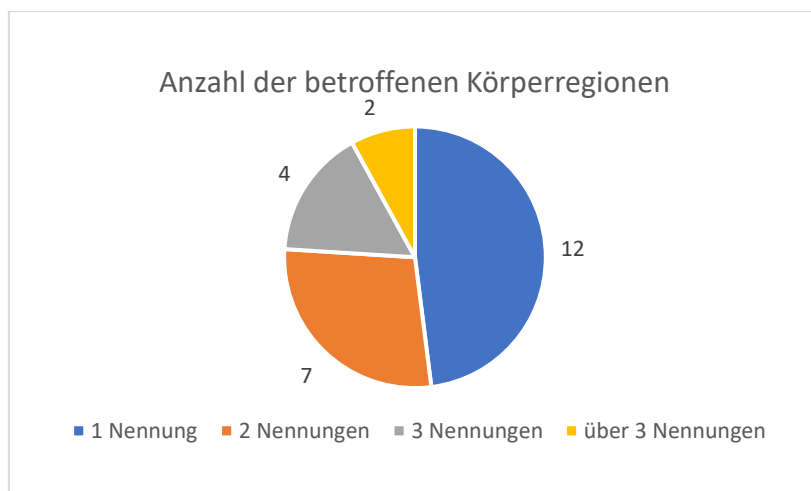


Abbildung 8: Darstellung der Anzahl der durch die LV betroffenen Körperareale pro Patient mittels Kreisdiagramm

Analog zu den insgesamt von der LV am häufigsten betroffenen Körperregionen erschienen die Symptome der Erkrankung bei 21 (84%) der 25 untersuchten Patienten zuerst an Unterschenkel (52%; 13/25) oder Knöchel (32%; 8/25). In wenigen Fällen (16%; 4/25) präsentierte sich die LV als erstes am Fuß. Oberschenkel oder andere Körperstellen wurden als Ort der Erstlokalisierung nicht genannt oder dokumentiert (Abbildung 9).

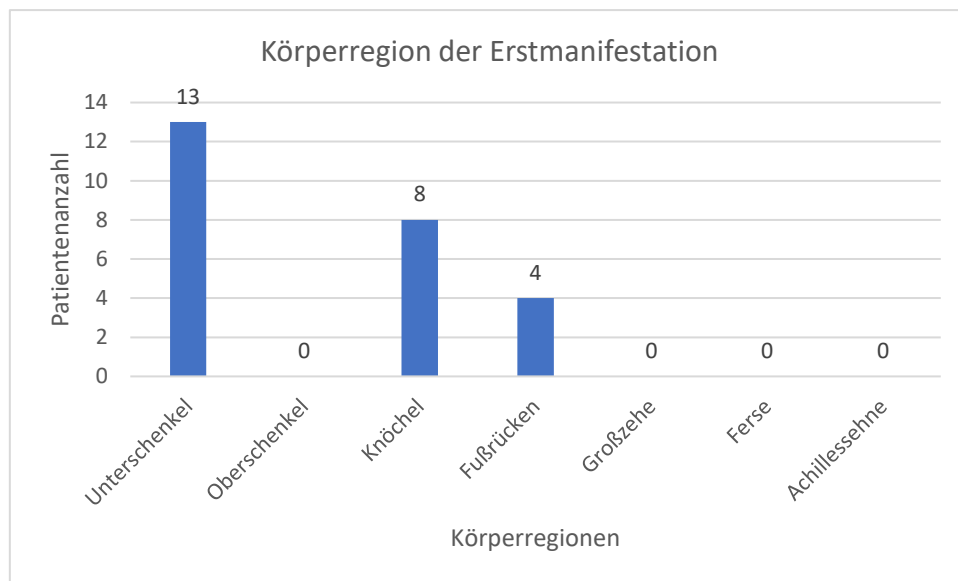


Abbildung 9: Darstellung der Körperareale der Erstmanifestation der LV mittels Säulendiagramm

3.1.5 Vortherapien

Vor dem Beginn der Behandlung der LV mit IVIG-Infusionen in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen ist bei 23 der 25 Patienten (92%) eine anderweitige medikamentöse Therapie der Erkrankung erfolgt (Mehrfachnennung möglich). Bei der großen Mehrzahl dieser Patienten (91,3%; 21/23) führte diese jedoch nicht zu einer Besserung oder gar Ausheilung der LV. Neben systemischen Kortisonderivaten (65,22%; 15/23) und Acetylsalicylsäure (ASS) (52,17%; 12/23) kamen neue orale Antikoagulantien (NOAK) oder Vitamin-K-Antagonisten (43,48%; 10/23) und niedermolekulare Heparine (21,74%; 5/23) zum Einsatz. Zwei Patienten waren des Weiteren mit Immunsuppressiva wie Azathioprin und

Methotrexat, ein Patient mit dem Gefäßdilator Prostavasin behandelt worden (Abbildung 10).

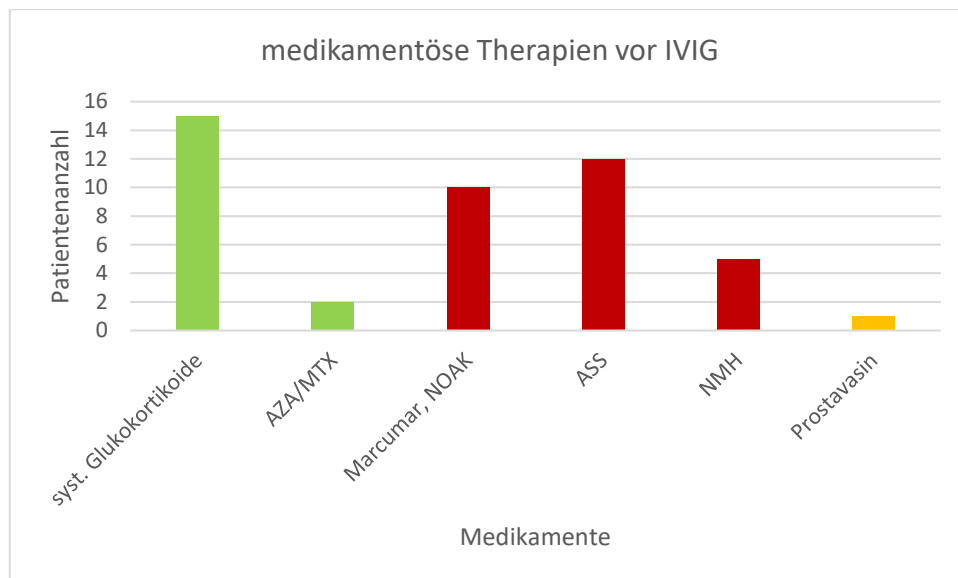


Abbildung 10: Darstellung der medikamentösen Therapien vor Beginn der Therapie mit IVIG mittels Säulendiagramm (Möglichkeit der Mehrfachnennung war gegeben)

Insgesamt ist bei diesem Aspekt der medikamentösen Vortherapie keine Unterscheidung erfolgt, ob die jeweiligen Medikamente aufgrund der LV oder aufgrund von anderen Erkrankungen den Patienten verordnet worden waren. So haben 5 der 10 Patienten, die vor der IVIG-Behandlung mit NOAK oder Marcumar therapiert wurden, ein Vorhofflimmern (VHF) oder Antiphospholipidsyndrom (APS) in der Vorgeschichte. 5 der 12 Patienten, die ASS erhielten, haben als Begleiterkrankung eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Bei 7 der 15 mit systemischen Kortisonderivaten behandelten Patienten sind ebenfalls weitere Diagnosen wie Asthma bronchiale, rheumatoide Arthritis (RA) oder ein SLE bekannt.

3.1.6 Komorbiditäten

Bei beinahe allen (96%; 24/25) genauer untersuchten Patienten der Studie sind weitere Erkrankungen neben der LV dokumentiert bzw. bekannt. Der Fokus in dieser Studie richtete sich primär auf vaskuläre Erkrankungen und auf Erkrankungen, die eine Thrombophilie mit sich bringen. Hier war selbstverständlich die Angabe mehrerer Krankheiten pro Patient möglich. In 18 Fällen ist eine arterielle Hypertonie (aHT) diagnostiziert, in 6 Fällen ein Diabetes mellitus (DM). Auch traten bei 4 Patienten eine pAVK und bei 6 Patienten Thrombosen in der Vergangenheit auf. Zudem erlitten 6 Patienten eine tumoröse Erkrankung (Mammakarzinom (2), chronisch lymphatische Leukämie der B-Zellen (B-CLL), essenzielle Thrombozytämie, Prostatakarzinom, Barret-Adenokarzinom) (Abbildung 11). Hierbei ist keine Unterscheidung erfolgt, ob es sich um ein abgeheiltes oder aktives malignes Geschehen handelt. Eine rheumatische Grunderkrankung liegt in 6 Fällen vor. Bei 3 Patienten sind ein APS und bei jeweils 2 Patienten ein SLE und eine RA bekannt. Davon ist ein Patient an SLE mit APS erkrankt. Nur in einem Fall (1/25) sind keine weiteren Vordiagnosen dokumentiert.

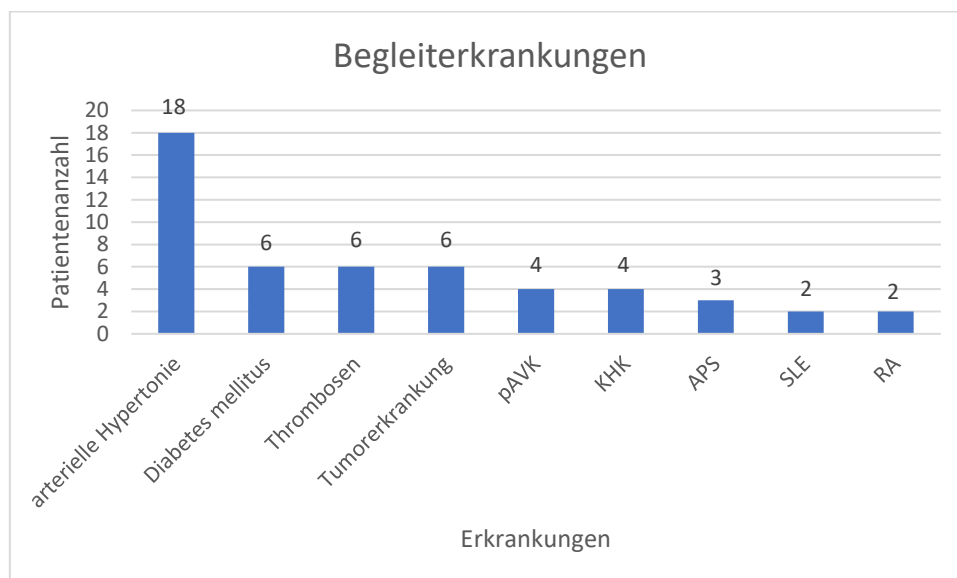


Abbildung 11: Darstellung der Begleiterkrankungen der Patienten mittels Säulendiagramm (Möglichkeit der Mehrfachnennung war gegeben)

3.1.7 Resultate Thrombophiliescreening, autoimmunologische Diagnostik und Histopathologie

Eine Untersuchung der Gerinnungsfunktion ist bei allen befragten Patienten erfolgt. Bei 18 Patienten (72%) konnte keine Störung der Gerinnung diagnostiziert werden. In 7 Fällen zeigten sich Auffälligkeiten in der Gerinnung, darunter bei 3 Patienten das APS, bei einem Patienten eine heterozygote Prothrombinmutation und bei einem weiteren Patienten eine heterozygote Faktor-V-Mutation. In einem vierten Fall wurden erhöhtes Fibrinogen und Protein S und erniedrigtes Antithrombin III gemessen.

Im Rahmen der autoimmunologischen Diagnostik sind 16 der 25 Patienten (64%) auf ANA getestet worden. Diese konnten in 7 Patienten detektiert werden. Zudem wurde zum Ausschluss einer vaskulitischen Erkrankung bei 16 Patienten nach ANCA gesucht, die erwartungsgemäß bei keinem der Patienten gemessen werden konnten. Bei den zwei Patienten mit SLE als Begleitdiagnose wies die autoimmunologische Diagnostik ANA, Antikörper gegen Doppelstrang-DNS (dsDNS-Ak) sowie Anti-Cardiolipin Antikörper und positives Lupuskoagulans nach.

Eine histopathologische Untersuchung ist bei 13 Patienten (52%) erfolgt. Darunter zeigte sich in 4 Fällen ein gut zur LV passendes Bild. Bei 9 Patienten hingegen konnte differenzialdiagnostisch eine Vaskulitis ausgeschlossen werden.

3.1.8 Aggravation der Symptome unter bestimmten Gegebenheiten

Die Frage, ob sich die Symptome unter bestimmten Gegebenheiten wie im Sommer oder im Winter, bei langem Stehen, bei Stress oder Anderem verschlechterten, wurde von einer Mehrheit von 21 (84%) der 25 Patienten verneint. Auch bei dieser Frage war eine Mehrfachnennung möglich. So gaben jeweils 2 Patienten an eine Verschlechterung im Winter sowie bei Stress zu bemerken. Bei einem Patienten führte auch langes Stehen zu einer Aggravation der Symptome.

3.1.9 Raucherstatus

Vor Ausbruch der Symptome der LV haben 9 der 25 Patienten (36%) regelmäßig Zigaretten geraucht (Abbildung 12). Davon haben 3 Patienten während oder nach der Behandlung mit IVIG die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag reduziert, 4 Patienten sogar komplett ihren Nikotinkonsum beendet. In 2 Fällen haben die Patienten ihr Rauchverhalten nicht geändert (Abbildung 13). 16 Patienten (64%) waren Nichtraucher.

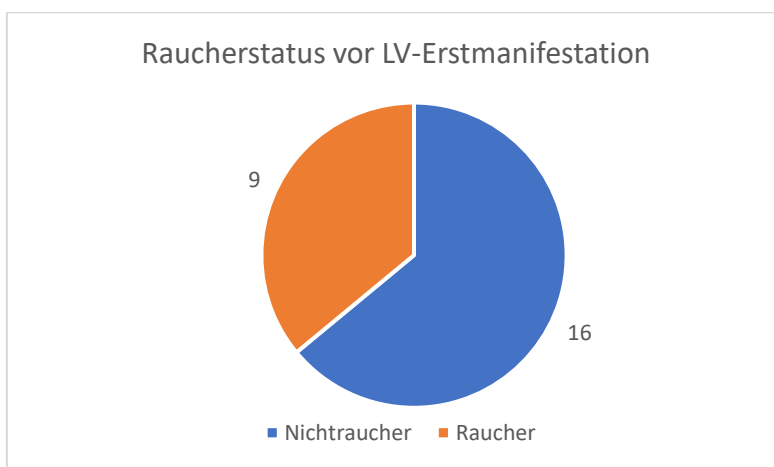


Abbildung 12: Darstellung des Verhältnisses von Rauchern und Nichtrauchern mittels Kreisdiagramm

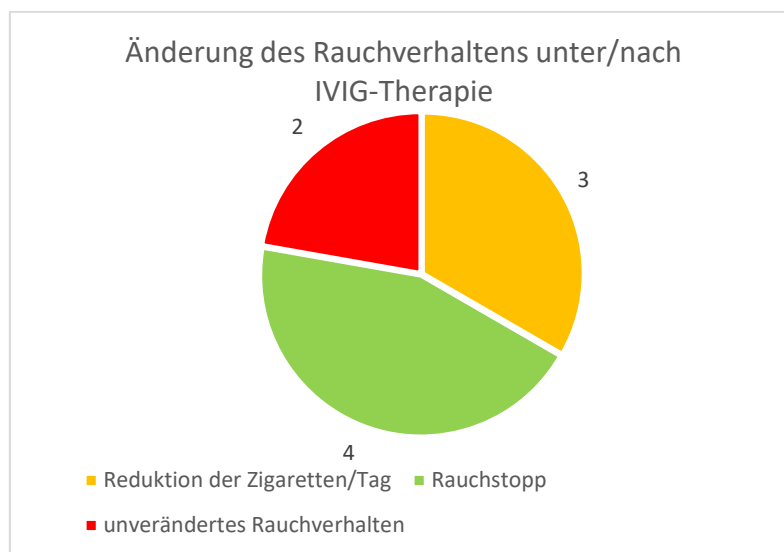


Abbildung 13: Darstellung der Änderung des Rauchverhaltens mittels Kreisdiagramm

3.2 Therapieergebnisse

3.2.1 Besserung der Symptome unter IVIG-Therapie

Der persönlichen Einschätzung der befragten Patienten und der Dokumentationen im Patientenprogramm nach wurde bei 24 Patienten (96%; 24/25) eine Besserung der Symptome durch die IVIG-Therapie erreicht (Abbildung 14). Die Besserung der Symptome ist durch eine Reduktion des Schmerzes, durch eine Abnahme der durch die LV bedingten Einschränkungen im Alltag oder durch eine Besserung der Hautläsionen definiert. Als eine Besserung der Hautläsionen wiederum gilt der Verschluss mindestens eines Ulcus. Diese Besserungen der Symptome traten bei allen 24 Patienten innerhalb eines Jahres nach Beginn der IVIG-Therapie ein, davon bei 22 Patienten (88%) bereits in den ersten 6 Monaten der Behandlung. Bei dem Patienten, bei dem keine Besserung von LV-Symptomen unter IVIG erzielt wurde, musste die Therapie nach 2 Zyklen aufgrund der fehlenden weiteren Kostenübernahme durch die Krankenkasse beendet werden.

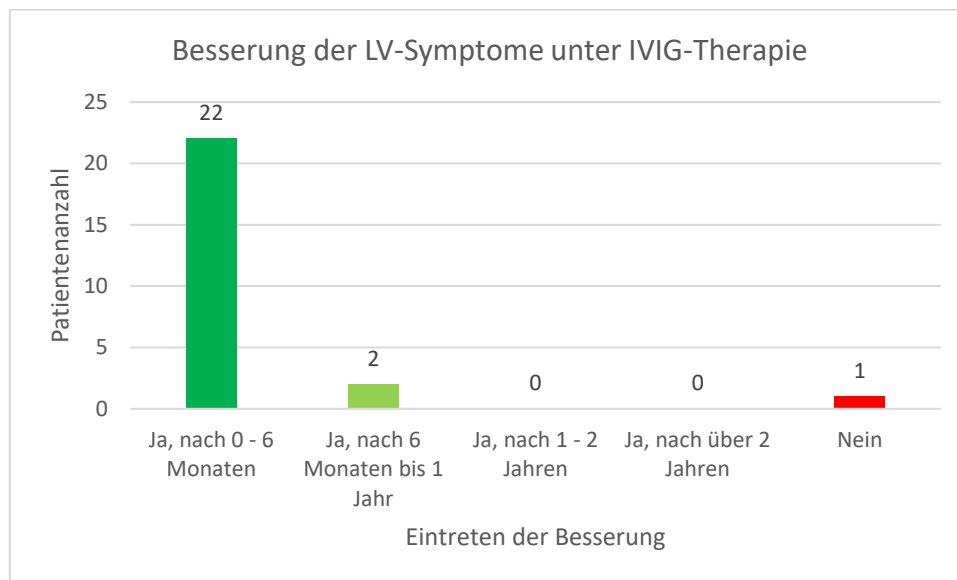


Abbildung 14: Darstellung der Zeiträume des Eintretens einer Verbesserung der LV-Symptome unter IVIG-Therapie mittels Säulendiagramm

3.2.2 Ausheilung der Symptome unter IVIG-Therapie

Eine Heilung der LV mit einem vollständigen Rückgang aller Symptome unter IVIG war bei 17 der 25 Patienten (68%) der Fall. Diese ist durch einen Verschluss aller Ulcera oder Erosionen bis zu einer intakten Haut hin, Schmerzfreiheit und dem Bestehen keinerlei Einschränkungen im Alltag durch die Erkrankung gekennzeichnet. Wie in Abbildung 15 zu sehen, gelangten 15 der 17 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach IVIG-Therapiestart zu diesem Ergebnis, davon 10 nach spätestens 6 Monaten und 5 nach weiteren 6 Monaten. Bei einem Patienten wurde die Abheilung nach 1-2 Jahren erzielt, bei einem weiteren Patienten nach über 2 Jahren. 8 Patienten blieb bis zum Ende der Datenerhebung im Juni 2019 eine vollständige Ausheilung unter IVIG verwehrt. Die durchschnittliche Anzahl der pro Patient erhaltenen Zyklen bis zur dokumentierten Abheilung betrug 4,41 Zyklen (Range 1-14).

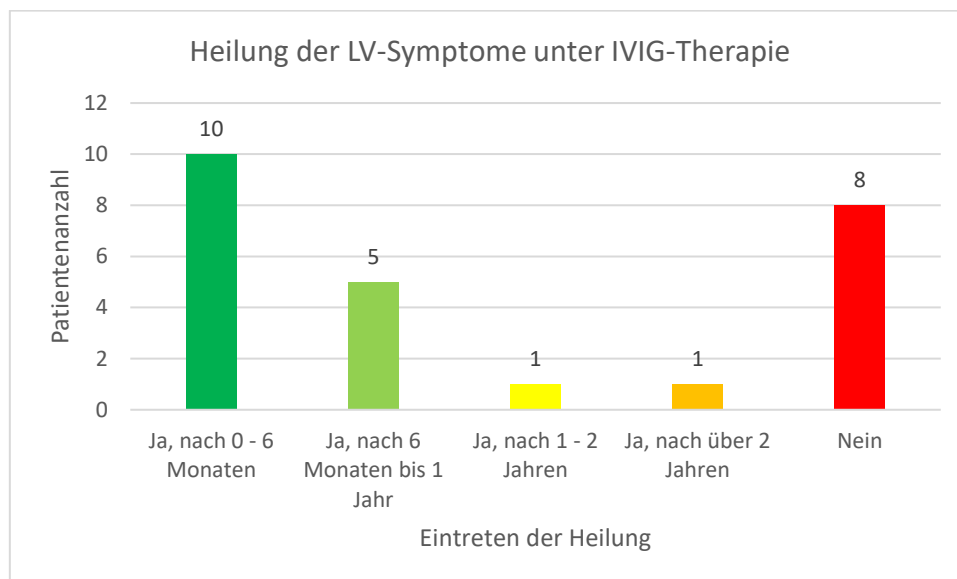


Abbildung 15: Darstellung der Zeiträume des Eintretens der vollständigen Heilung der LV-Symptome unter IVIG-Therapie mittels Säulendiagramm

Den Verlauf der Entwicklung der LV durch die IVIG-Therapie verdeutlicht Abbildung 16. Von den 22 Patienten, die in den Monaten 0–6 eine Besserung der Symptome unter IVIG erreicht haben, wurde bei 10 Patienten zudem die

vollständige Heilung im selben Zeitraum erzielt. Bei 5 Patienten war die Zeitspanne zwischen Besserung und Heilung der LV länger. Letztere stellte sich bei 3 Patienten in den Monaten 6-12, bei 1 Patienten 1-2 Jahre und bei 1 Patienten über 2 Jahre nach Beginn der IVIG-Therapie ein. Bei 7 Patienten heilte die Erkrankung trotz Symptombesserung in den ersten 6 Monaten unter IVIG bis zum Ende der Datenerhebung nicht vollständig ab. Die beiden Patienten, bei denen sich die Symptome nach 6-12 Monaten gebessert hatten, erreichten beide auch eine Ausheilung der LV in diesem Zeitraum.

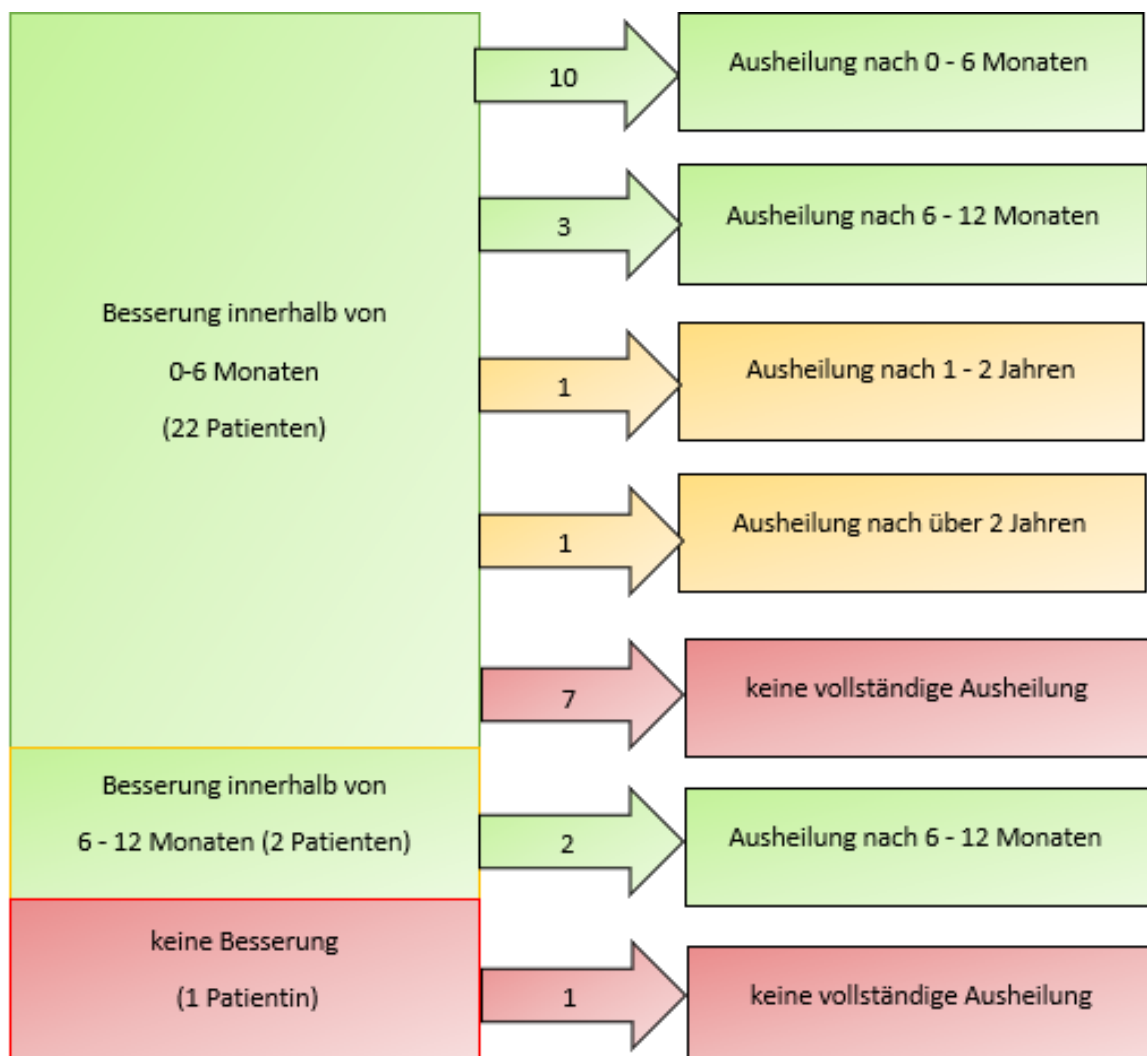


Abbildung 16: Darstellung der Entwicklung des Therapiefortschritts unter IVIG

Von den 17 Patienten, bei denen eine vollständige Abheilung unter IVIG erfolgt war, blieben 15 (88,24%; 15/17) rezidivfrei. Lediglich 2 Patienten erlitten ein Wiederauftreten der LV-Erkrankung in den ersten 3 Monaten nach Beendigung der IVIG-Behandlung. Bei beiden Patienten bestand die Therapie nach dem Rezidiv aus der Fortführung der IVIG-Zyklen im vierwöchentlichen Rhythmus bis zum Endpunkt der Datenerhebung.

Somit ist die zusammenfassende Aussage zu treffen, dass bei 60% (15/25) der Patienten das Therapieziel der Ausheilung der LV-Symptome erfolgreich erreicht wurde. Für die weiteren 10 Patienten konnte entweder keine vollständige Heilung erzielt oder der Zustand der ausgeheilten LV-Symptome nur unter Fortführung der IVIG-Gaben erhalten werden (Abbildung 17).

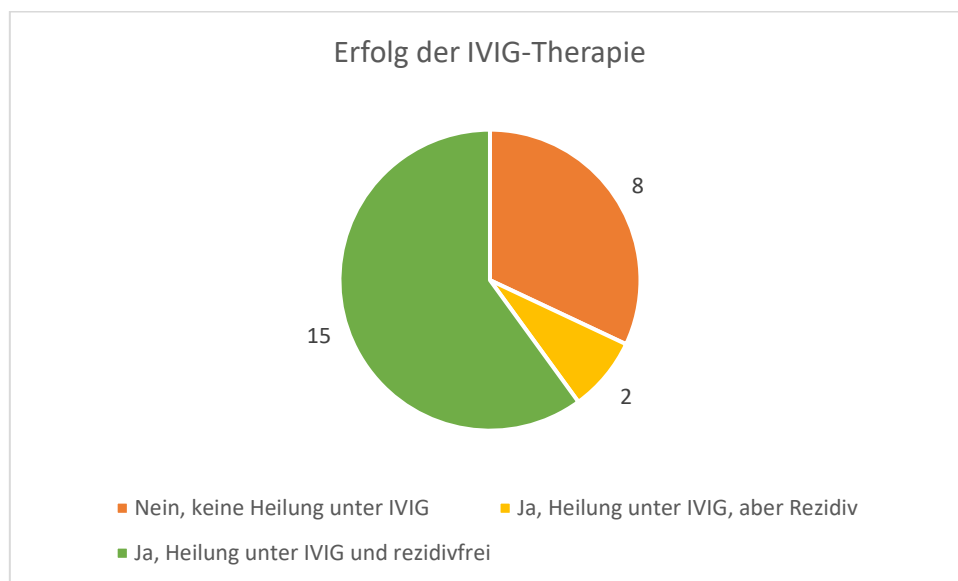


Abbildung 17: Darstellung des Erfolgs der IVIG-Therapie in Bezug auf die Ausheilung der LV-Symptome mittels Kreisdiagramm

3.2.3 Veränderung der Hautbefunde

Um den Erfolg der IVIG-Therapie präziser evaluieren zu können, erfolgte eine Einstufung der Schwere der LV-Symptome sowohl vor der Behandlung mit IVIG als auch zum Zeitpunkt der Befragung im Frühjahr 2019. Hierbei wurde in Bezug auf die Hautläsionen zwischen intakter Haut, Erosionen und Ulzerationen unterschieden. Bei der Zuordnung wurde den im Patientenprogramm ISH-SAP dokumentierten Untersuchungsbefunden Folge geleistet. Die Einstufung der weiteren LV-Symptome Schmerz in Schmerzfreiheit, gemäßigten Schmerz und starken Schmerz und Schwere der Alltagseinschränkungen in nicht vorhandene Einschränkungen, geringe, starke und sehr starke Einschränkungen lag bei der Beantwortung der Fragen des Fragebogens im Ermessen der Patienten.

Die IVIG-Therapie der LV ging mit einer signifikanten Besserung der Hautbefunde einher ($p < 0.001$). Wie in Abbildung 18 auch deutlich zu sehen, sind vor Behandlungsbeginn bei einer Mehrheit von 22 der 25 Patienten (88%) Ulcera beschrieben. Erosionen lagen bei keinem der Patienten vor. Bei 3 Patienten befand sich die Haut in einem intakten Zustand. Im Falle eines dieser Patienten erfolgte die Diagnosestellung der LV zum einen nach dem Hautbefund. Hier sind an beiden Unterschenkeln v.a. an den Innenknöcheln teils blitzförmige erythematös-livide, teils nicht wegdrückbare schmerzhaft Makulae beschrieben. Zum anderen wurde die Diagnose aufgrund des histologischen Befundes, der einen Verschluss kutaner arterieller Gefäße ohne Zeichen einer Vaskulitis zeigt, gestellt. Auf Grundlage der Diagnose LV und dem Vorliegen starker Schmerzen, wurde somit bei diesem Patienten die IVIG-Therapie eingeleitet.

Auch einer weiteren Patientin wurde die Diagnose LV anhand von dermatologischen und histologischen Befunden zugeordnet. Makroskopisch zeigten sich bizarr konfigurierte bräunlich-livide Makulae an beiden Unterschenkeln sowie teilweise am Oberschenkel. In der Histologie war ein Gefäßthrombus in einem kleinen Gefäß unmittelbar subepidermal einhergehend mit einer reaktiven Vermehrung kapillärer Gefäße sichtbar. Diese Veränderungen konnten einer Vaskulopathie zugeordnet werden. Eine Vaskulitis wurde histologisch ausgeschlossen. Die Indikation zur Einleitung einer Therapie mit IVIG wurde bei ausgeprägten Schmerzen und ausbleibender signifikanter

Besserung der Beschwerden unter systemischem hochdosierten Prednisolon und Antikoagulation mit Heparin gestellt.

Die dritte Patientin erhielt die Diagnose durch lokalisierte und disseminierte palpable Purpura und livider Gefäßzeichnung im Hautbefund. Eine histologische Untersuchung hat bis Ende der Datenerhebung nicht stattgefunden. Die Indikation der Behandlung mit IVIG ergab sich bei starken Schmerzen, sehr starken Einschränkungen im Alltag und dem ausbleibenden Erfolg der Therapie der LV mit systemischem Cortison.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war lediglich noch bei einem Patienten (4%) ein Ulcus vorhanden. Bei 21 Patienten (84%; 21/25) hingegen befand sich die Haut in einem intakten Zustand, 3 Patienten (12%; 3/25) wiesen noch Erosionen auf. Bei den 22 Patienten mit Ulzerationen vor IVIG-Therapie sind diese in 18 Fällen zu einer intakten Haut abgeheilt. In 3 Fällen haben sich die Ulcera zu Erosionen abgeschwächt. Bei einem Patienten ist auch unter IVIG zum Endpunkt der Datenerhebung weiterhin ein Ulcus sichtbar, allerdings sind bei demselben Patienten bereits multiple Ulcera ebenfalls vollständig abgeheilt. Bei den 3 Patienten, die bereits vor IVIG-Beginn eine intakte Haut aufweisen konnten, war dies auch bis zum Befragungszeitpunkt unverändert geblieben.

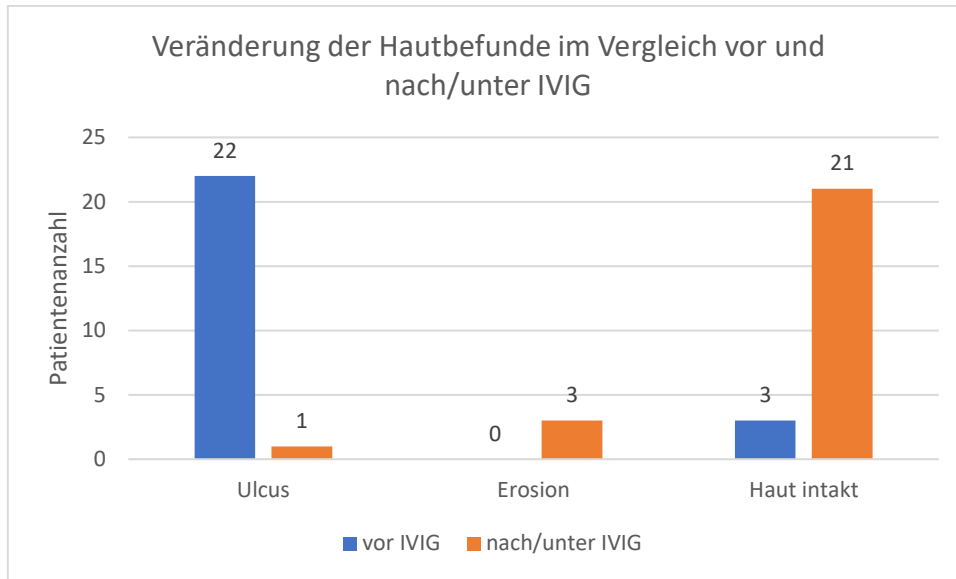


Abbildung 18: Darstellung der bei den Patienten vorhandenen Hautbefunde im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach Abschluss der IVIG-Therapie bzw. unter IVIG-Therapie) mittels Säulendiagramm

3.2.4 Veränderung der Schmerzsymptomatik

Ebenfalls konnte ein signifikanter Behandlungserfolg in Bezug auf das Symptom Schmerz durch die IVIG-Therapie beobachtet werden ($p < 0.001$). Vor Einleitung der Therapie mit IVIG waren alle der untersuchten Patienten von Schmerz betroffen. 22 Patienten (88%) stufen diesen Schmerz zudem als stark ein, 3 Patienten (12%) hingegen als gemäßigt. Nach IVIG war eine Mehrheit von 19 Patienten (76%; 19/25) schmerzfrei. Von diesen hatten vor Start der IVIG-Therapie 16 Patienten unter starken Schmerzen zu leiden, 3 Patienten unter gemäßigten Schmerzen. Bei der Befragung gaben noch 6 Patienten an zum jetzigen Zeitpunkt gemäßigten Schmerz zu verspüren, diese hatten vor IVIG noch starke Schmerzen zu vermelden gehabt. Nach bzw. unter IVIG jedoch hatte keiner der Befragten mehr starke Schmerzen als Symptom der LV (Abbildung 19).

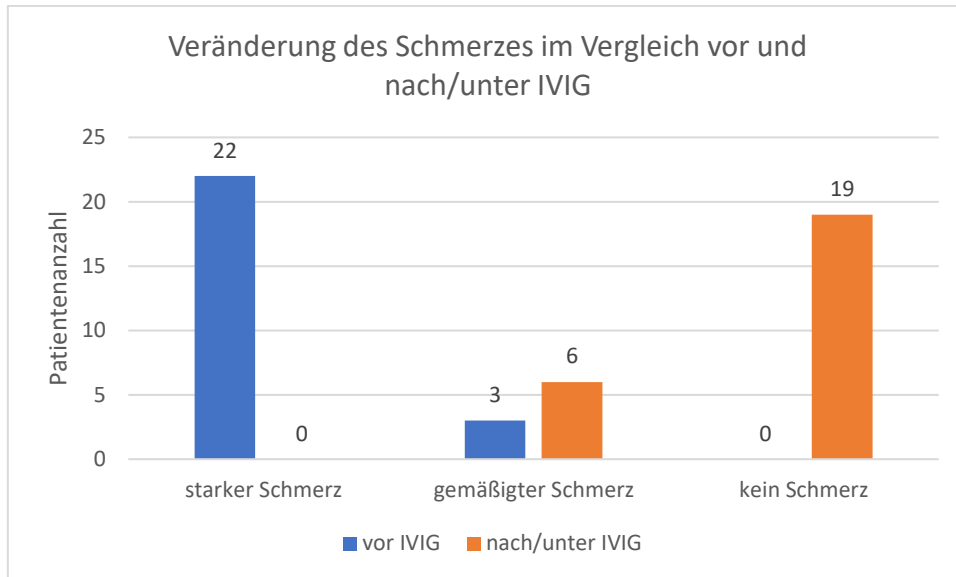


Abbildung 19: Darstellung des bei den Patienten vorhandenen Schmerzes im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach Abschluss der IVIG-Therapie bzw. unter IVIG-Therapie) mittels Säulendiagramm

3.2.5 Veränderung der Alltagseinschränkungen

Abbildung 20 zeigt, dass vor IVIG beinahe alle Patienten (96%; 24/25) durch die LV auch im Alltag eingeschränkt waren. Darunter bewerteten 8 Patienten (32%) die Einschränkungen als sehr stark, 13 Patienten (52%) als stark und 3 Patienten (12%) als gering. Nur 1 Patient war im Alltag durch die Erkrankung nicht beeinflusst. Die Einstufung des Ausprägungsgrades der Einschränkungen erfolgte nach Einschätzung der Patienten. Hierbei spielten subjektiv verschiedene Faktoren eine Rolle. Als Beispiele nannten die Befragten: Reduktion der Tätigkeiten sowohl im Haushalt als auch in der Freizeit aufgrund des Schmerzes, Aufgabe von zuvor ausgeübten Freizeitaktivitäten wie Schwimmen und Wandern aufgrund der Ulzerationen, Verzicht auf Treffen mit Freunden/Verwandtschaft, Strukturierung des Tagesablaufs um häufig bestehende Arztbesuche herum, z.B. für Verbandwechsel usw.

Die Einschränkungen im Alltag durch die LV-Erkrankung haben sich durch die IVIG-Therapie signifikant bei allen Patienten verringert ($p < 0.001$). 16 der 25 Patienten (64%) sehen sich durch die Erkrankung nicht mehr eingeschränkt. Davon hatten 3 Patienten ihre Einschränkungen vor IVIG noch als sehr stark, 9

Patienten als stark, 3 Patienten als gering und 1 Patient als nicht vorhanden eingestuft. 7 Patienten (28%) schätzen ihre Einschränkungen im Alltag zum Befragungszeitpunkt als gering ein. Vor IVIG hatten diese 4 Patienten als stark und 3 Patienten als sehr stark erachtet. 2 Patienten (8%), die vor IVIG ihre Alltagseinschränkungen als sehr stark empfunden hatten, stuften ihre Einschränkungen nun als stark ein. Für sehr stark hielt keiner der Patienten seine Einschränkungen mehr.

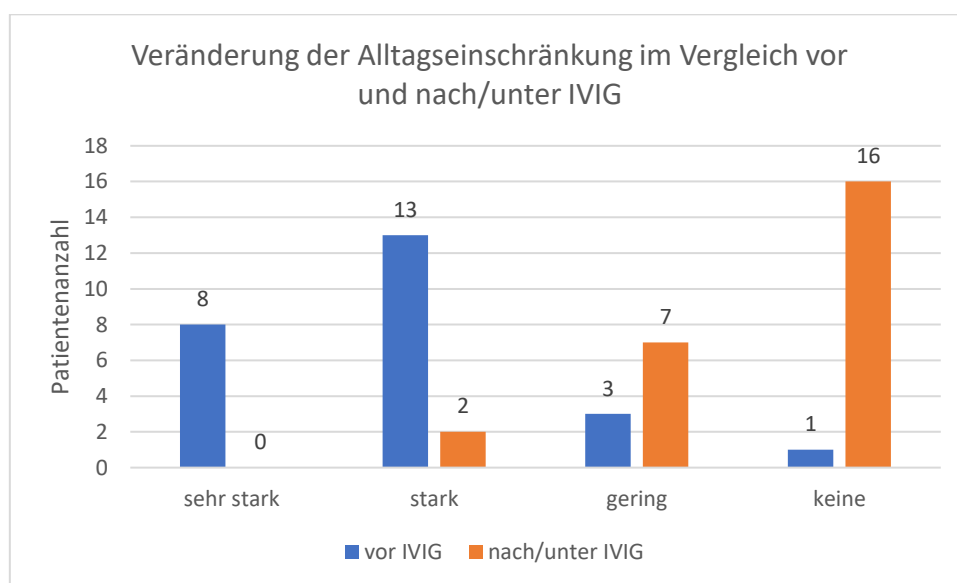


Abbildung 20: Darstellung der bei den Patienten vorhandenen Alltagseinschränkungen im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach Abschluss der IVIG-Th. bzw. unter IVIG-Th.) mittels Säulendiagramm

3.2.6 Probleme in der Berufsausübung

Über die Hälfte der Patienten (52%; 13/25) konnte zu der Frage, ob sie zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Behandlung mit IVIG Probleme in ihrer Berufsausübung aufgrund der LV hatten keine Aussage treffen, da sie bereits zu Beginn der Erkrankung nicht mehr berufstätig waren. 3 Patienten verneinten Beeinträchtigungen im Berufsleben. 9 Patienten (36%) gaben hingegen an, Probleme gehabt zu haben. Davon stuften 7 die Schwierigkeiten in der Berufsausübung als stark (1 Patient) oder sehr stark (6 Patienten) ein. Zwei dieser Patienten sind erwerbsunfähig durch die LV, ein Patient sagte aus,

aufgrund zu häufiger Krankheitstage die Kündigung erhalten zu haben. Nur geringe Probleme hatten 2 der betroffenen Patienten.

Verglichen mit dem Schweregrad von Problemen in der Berufsausübung vor Beginn der IVIG-Therapie hat sich zum Zeitpunkt der Befragung unter bzw. nach IVIG die Anzahl der nicht berufstätigen Patienten deutlich von 13 auf 20 von 25 erhöht (Abbildung 21). Darunter haben 3 Patienten, die zuvor sehr starke Probleme, 1 Patient, der starke Probleme, 1 Patient, der geringe Probleme und 2 Patienten, die keine Probleme angegeben hatten, ihr Berufsleben beendet. Hierbei ist keine Eruiierung der Gegebenheiten erfolgt. Somit kann keine Aussage getroffen werden, inwiefern die Erkrankung, der regelrechte Renteneintritt oder andere Gründe eine Rolle gespielt haben. Eine Besserung in Bezug auf Schwierigkeiten bei der Berufsausübung stellte sich in 2 Fällen dar, in denen Patienten mit zuvor sehr starken Problemen nun keine Probleme mehr aufweisen. Weder Verbesserung noch Verschlechterung erfuhren 3 Patienten unter IVIG jedoch auf unterschiedlichem Beeinträchtigungsniveau. Ein Patient war trotz IVIG-Therapie weiter erwerbsunfähig (sehr starke Probleme), ein Patient war weiterhin in geringem Maße beeinträchtigt und in einem Fall gab es sowohl vor als auch nach bzw. unter IVIG keine Schwierigkeiten durch die LV, die das Berufsleben beeinflussten.

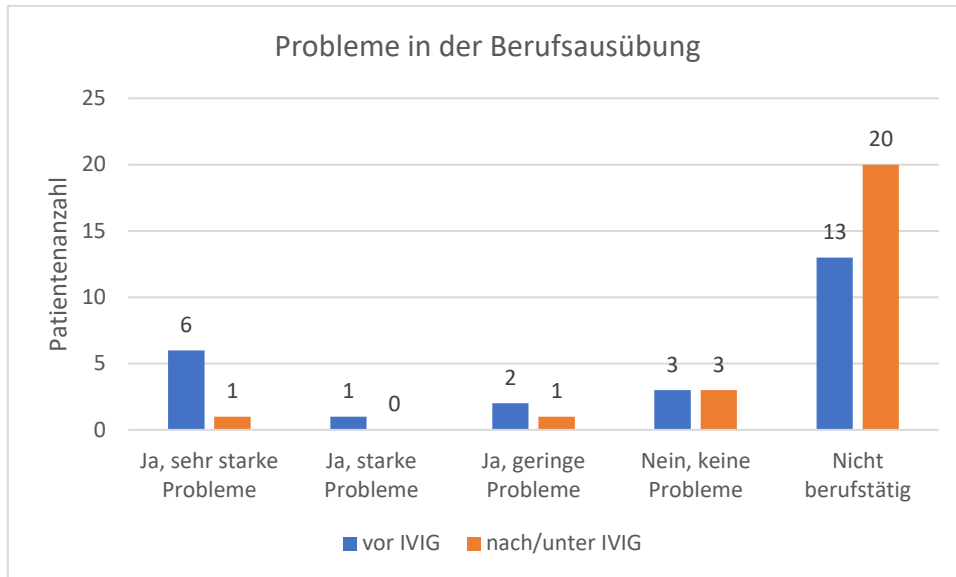


Abbildung 21: Darstellung der bei den Patienten vorhandenen Probleme in der Berufsausübung im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach bzw. unter IVIG-Th.) mittels Säulendiagramm

3.2.7 Subjektive Verträglichkeit und Ansprechen

Die Behandlung der LV mit IVIG vertragen die große Mehrzahl der Patienten (92%; 23/25) nach eigener Aussage gut, wie Abbildung 22 verdeutlicht. Nur 2 Patienten gaben an, die Therapie nicht gut vertragen zu haben. Bei einem dieser Patienten sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel aufgetreten, der zweite Patient hatte unter IVIG über Schwindel, Übelkeit und Kreislaufprobleme geklagt.

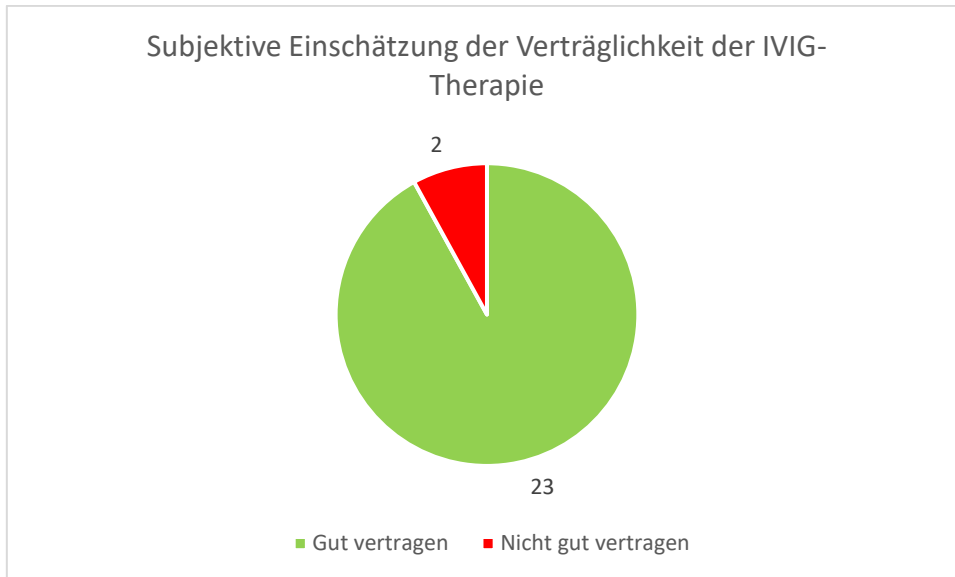


Abbildung 22: Darstellung der subjektiven Einschätzung der Patienten zur Verträglichkeit der IVIG-Therapie mittels Kreisdiagramm

88% der Patienten schätzten ihr subjektives Ansprechen auf die IVIG-Therapie als sehr gut (21/25) oder gut (1/25) ein (Abbildung 23). 3 Patienten hingegen werteten ihr Ansprechen auf diese Medikation als mäßig (8%; 2/25) oder schlecht (4%; 1/25).

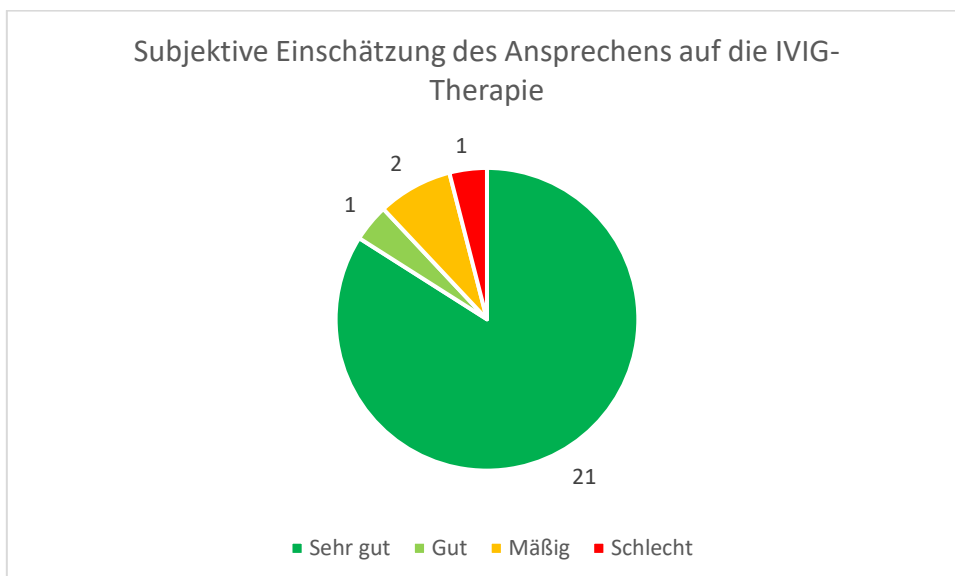


Abbildung 23: Darstellung der subjektiven Einschätzung des Ansprechens der Patienten auf die IVIG-Therapie mittels Kreisdiagramm

4 Diskussion

Trotz bzw. aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die LV eine große Herausforderung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte im klinischen Alltag. Hierbei stellen sowohl die Diagnosefindung als auch die Behandlung Hürden dar, die letztlich eine häufig unzureichende Therapie der Krankheit nach sich ziehen. Dies führt wiederum in vielen Fällen zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität der LV-Patienten. Zudem gibt es bis heute keine zugelassene medikamentöse Therapie der LV. (Kofler et al. 2021) Jedoch können Patienten von einer antikoagulatorischen Behandlung mit niedermolekularen Heparinen oder mit dem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban profitieren. (Weishaupt et al. 2019; Weishaupt et al. 2016; Kerk und Goerge 2013) Auch wurde in Studien mit kleiner Probandenzahl bereits ein Ansprechen der LV auf die Therapie mit IVIG gezeigt. (Monshi et al. 2014; Bounfour et al. 2013; Ozden et al. 2020)

4.1 Behandlungserfolge dieser Studie

Wie auch diese Studie hier zeigt, ist die LV eine Erkrankung, die nicht nur mit Hautläsionen wie Ulzerationen, sondern auch mit starken Schmerzen und Einschränkungen im alltäglichen Leben der Patienten einhergeht.

22 der 25 Patienten (88%) wiesen vor Beginn der Behandlung mit IVIG Ulcera auf, ebenso viele gaben an unter starken Schmerzen zu leiden. Zudem waren bei 21 Patienten (84%) sehr starke oder starke Einschränkungen im Alltag zu verzeichnen. Unter der Therapie mit 2g/kg Körpergewicht IVIG in vierwöchentlichem Zyklus konnten bei all diesen drei Hauptgesichtspunkten signifikante Verbesserungen erzielt werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war nur noch bei einem Patienten ein Ulcus sichtbar, bei der großen Mehrheit von 21 Patienten waren die Hautläsionen unter IVIG zu intakter Haut abgeheilt. Auch mit Blick auf die Schmerzsymptomatik sind die Erfolge der IVIG-Therapie sichtbar. So waren nach Therapiebeendigung bzw. zum Zeitpunkt der Datenerhebung 19 Patienten schmerzfrei, 6 Patienten schätzten ihren Schmerz lediglich als gemäßigt ein. In Bezug auf die Einschränkungen im Alltag durch die

Erkrankung traten ebenfalls positive Effekt unter/nach IVIG auf. Wo vor IVIG 21 Patienten ihre Einschränkungen als sehr stark oder stark erachteten, waren nach bzw. unter der Therapie 23 Patienten gar nicht mehr oder nur in geringem Maße von Einschränkungen betroffen.

Unter der Behandlung mit IVIG zeigte sich bei 24 der 25 Patienten (96%) eine Besserung der Symptome. Diese trat in allen Fällen innerhalb eines Jahres ein, bei 22 Patienten (88%) sogar bereits in den ersten sechs Monaten nach Behandlungsbeginn. Bei dem einzigen Patienten, bei dem dies nicht der Fall war, konnte die Therapie aufgrund von fehlender Kostenübernahme durch die Krankenkasse nicht zu Ende geführt werden.

Zudem führte die IVIG-Therapie bei 17 Patienten (68%) zu einer vollständigen Abheilung der Ulzerationen und Schmerzfreiheit. Diese Ergebnisse wurden vorwiegend im ersten Jahr, spätestens im zweiten Jahr nach Behandlungsbeginn erzielt. Davon erlitten zwei Patienten wiederum ein Rezidiv, welches jedoch unter Fortführung der IVIG-Therapie erfolgreich behandelt und der Zustand der Abheilung wiederhergestellt wurde. Damit ist im Gesamten eine bis Ende der Datenerhebung dauerhafte Abheilung in 68% der Fälle eingetreten. In Anbetracht der Tatsache, dass bei den in dieser Studie untersuchten Patienten durch vorangegangene medikamentöse Behandlungen weder Besserung noch Abheilung eintraten und diese Fälle somit als therapierefraktär zu sehen sind, ist dies als Erfolg zu werten. Dabei war im Durchschnitt die Durchführung von 4,41 Zyklen bis zur Abheilung notwendig. Bei 11 der 17 Patienten konnte nach Erreichen der Abheilung die IVIG-Therapie unmittelbar oder nach einer weiteren, zur Sicherung des Zustands der Abheilung gegebenen Dosis beendet werden. Bei sechs Patienten sind weitere IVIG-Gaben darüber hinaus erfolgt. Die Entscheidung über eine Fortführung der Therapie wurde jeweils nach gründlicher Anamnese und dermatologischer Untersuchung individuell gefällt. Hauptgrund für die Gabe einer weiteren IVIG-Infusion war das Auftreten von Schmerzepisoden gegen Ende des vierwöchigen Zyklus bei bestehendem intakten Hautbild. Als weiterer Grund zur Therapiefortführung ist das Auftreten eines Rezidivs zu nennen.

4.2 Hochdosis-IVIG als erfolgreiche Therapieoption bei refraktärer LV

Auch Bounfour et al. konnten gute Ergebnisse in der Behandlung der LV mit IVIG vorweisen. Deren retrospektive Studie betrachtete fünf Patienten, die alle zuvor erfolglos mit mindestens einer medikamentösen Therapie behandelt wurden und anschließend 2g/kg Körpergewicht IVIG über zwei Tage alle vier Wochen erhielten. Bereits nach dem ersten Zyklus zeigte sich eine Besserung des Schmerzes und der Ulzerationen. Bei vier der fünf Patienten konnte nach 3-6 Zyklen eine komplette Remission mit Schmerzfreiheit und Abheilung aller Ulzerationen erreicht werden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Durchführung von 4,75 Zyklen und ist vergleichbar mit den im Durchschnitt 4,41 bis zur Abheilung benötigten IVIG-Gaben dieser Arbeit. Ein Patient sprach auf die IVIG-Therapie nicht an. Drei Patienten erlitten dazu ein Rezidiv, welches bei zwei Patienten effektiv mit weiteren IVIG-Gaben therapiert wurde. (Bounfour et al. 2013) Somit zeigten Bounfour et al. eine Erfolgsrate in der Behandlung therapierefraktärer LV-Patienten von 60% auf, was mit den Ergebnissen dieser Studie (68%) vergleichbar ist.

Monshi et al. bestätigten ebenfalls in einer retrospektiven Analyse die effektive Wirkung der Behandlung mit IVIG-Präparaten. Vergleiche der Ergebnisse lassen sich nur eingeschränkt vornehmen, da sich der Analysefokus hier nicht auf die therapierte Patientenanzahl, sondern auf die Anzahl der therapierten Krankheitsepisoden richtete. Dabei betrachteten Monshi et al. 29 Episoden, die mit 2g/kg Körpergewicht IVIG über zwei bis drei Tage im vierwöchentlichen Rhythmus behandelt wurden. Nach drei Zyklen zeigte sich eine durch Schmerzfreiheit und intakte Haut gekennzeichnete komplette Remission bei 17 der 29 Krankheitsepisoden (59%). Nach sechs Zyklen heilten 25 (86%) und nach 8 Zyklen 27 (93%) der 29 untersuchten LV-Schübe ab. (Monshi et al. 2014)

Kreuter et al. veröffentlichten bereits 2004 Daten einer prospektiv angelegten Studie, in der sie die Wirksamkeit der LV-Therapie mit IVIG in den Blick nahmen. Eine deutliche Besserung der Symptome konnte bei allen 9 Patienten, eine

komplette Abheilung bei nur einem Patienten erreicht werden. Für diese Ergebnisse wurden bei 5 Patienten 2-4 Zyklen IVIG benötigt, bei den weiteren 4 Patienten 9, 11, 12 bzw 22 Zyklen. (Kreuter et al. 2004) Die gegebene Dosis lag jedoch mit 0,5g/kg Körpergewicht pro Tag über zwei bis drei Tage und somit einer Gesamtdosis von 1 – 1,5g/kg Körpergewicht unter der in dieser Arbeit und den Arbeiten von Monshi et al., Bounfour et al. und Ozden et al. gegebenen Gesamtdosis von 2g/kg Körpergewicht. Die besseren Resultate, die in dieser Studie und den Studien der soeben genannten Autoren erzielt wurden, sprechen für eine effektivere Therapie der LV mit Hochdosis-IVIG.

Auch neuere Daten von Ozden et al. belegen die Wirksamkeit der Therapie mit IVIG. Die analysierten Patienten hatten kein Ansprechen auf vorangegangene medikamentöse Behandlungsformen gezeigt und wurden nun mit 2g/kg Körpergewicht IVIG über drei Tage monatlich therapiert. Alle Patienten zeigten bereits nach dem ersten Zyklus Besserungen der Symptome Schmerz und Ulzerationen. Bei 6 der 9 Patienten (66,67%) konnte eine vollständige Abheilung erzielt werden. Dafür wurden im Durchschnitt 4,33 IVIG-Zyklen durchgeführt, was auch die Beobachtungen dieser Studie, bei der 4,41 Zyklen bis zur Abheilung benötigt wurden, unterstützt. Bei einem Patienten konnte keine vollständige Abheilung erlangt werden, zwei Patienten entwickelten unmittelbar nach Beendigung der Therapie Rezidive über deren Behandlung Ozden et al. keine Aussage treffen. (Ozden et al. 2020)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Behandlung der LV die erfolgreichen Ergebnisse der Hochdosis-IVIG-Therapie dieser Studie mit den Daten vorangegangener Studien übereinstimmen. Durch die Arbeit von Kreuter et al. (2004) wird die Notwendigkeit der höheren IVIG-Dosierung von 2g/kg Körpergewicht für eine suffiziente Reduktion der LV-Symptome deutlich.

4.3 Rezidive und deren Therapie

In dieser Studie traten Rezidive bei 2 der 17 Patienten auf, die im Beobachtungszeitraum unter IVIG eine komplette Remission der Krankheitssymptome gezeigt hatten. Die Rezidive entwickelten sich bei beiden Patienten unmittelbar in den ersten drei Monaten nach Therapieende. Dies entspricht den Resultaten von Ozden et al., bei denen sich die Rezidive ebenfalls unmittelbar an die Beendigung der IVIG-Behandlung anschlossen (Ozden et al. 2020). Auch in den Ausführungen von Bounfour et al. traten Rezidive bei 2 der 3 Patienten nach der kurzen Zeit von 4 bzw. 5 Monaten nach Therapieende auf, bei einem Patienten hingegen erst nach 22 Monaten (Bounfour et al. 2013).

Durch das Auftreten der Rezidive war die Indikation zur Fortführung der IVIG-Therapie gegeben. Der wiederhergestellte Zustand der Abheilung und die Symptomfreiheit der Patienten rechtfertigten den erneuten Einsatz der kostenintensiven Behandlung. Eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit IVIG ist im Allgemeinen anzustreben, wenn sich der Zustand der kompletten Abheilung über die Dauer von sechs Monaten stabil gezeigt hat oder die Krankheitssymptomatik über einen ebenso langen Zeitraum unverändert ist (Kofler et al. 2021).

4.4 Ambulante vs. Stationäre IVIG-Therapie

Die erheblichen Kosten der IVIG-Therapie für das Gesundheitssystem erfordern eine ständige Überprüfung der Notwendigkeit der Therapiefortführung durch die behandelnden Dermatologen. Sowohl die IVIG-Präparate selbst als auch die Hospitalisation der Patienten über einen Zeitraum von circa fünf Tagen verursachen hohe Kosten. Auch kann ein alle vier Wochen nötiger fünftägiger Krankenhausaufenthalt eine erhebliche Belastung sowohl für den Patienten als auch für sein privates Umfeld darstellen. Obwohl eine ambulante IVIG-Therapie in spezialisierten Zentren möglich und sicher durchführbar ist, bringt die stationäre Aufnahme zur Behandlung jedoch den Vorteil der besseren

Überwachung der Patienten mit sich. Somit ist eine schnelle Reaktion im Falle des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen möglich. Auch kann bei starken Schmerzen eine Adaptation der analgetischen Therapie gemäß des WHO-Stufenschemas ohne Verzögerung erfolgen und bei Aggravation der Hautläsionen eine professionelle Wundbehandlung durchgeführt werden. Zudem führt die Verteilung der IVIG-Gesamtdosis von 2g/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von fünf Tagen zu einer geringeren täglichen Dosis, was eine bessere Verträglichkeit der Therapie zur Folge hat. (Kofler et al. 2021)

4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Therapie mit IVIG wurde von den Patienten dieser Studie überwiegend gut vertragen. Unerwünschte Nebenwirkungen sind bei 23 der 25 Patienten (92%) ausgeblieben. Bei 2 Patienten sind sie in leichter Form durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Kreislaufprobleme in Erscheinung getreten und konnten durch Reduzierung der Flussrate verringert werden. Auch bei den Patienten bei Bounfour et al., die die Gesamtdosis von 2g/kg Körpergewicht über zwei Tage verteilt erhielten, zeigten sich überwiegend milde Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Bluthochdruck und tachykarde Episoden. Diese konnten durch eine Reduzierung der Fließgeschwindigkeit und somit einer Verteilung der Gesamtdosis über mehr als zwei Tage verringert oder gänzlich vermieden werden. Dies war ebenfalls bei Monshi et al. der Fall, wo 3 der 11 Patienten (27,3%) von Kopfschmerzen und Übelkeit berichteten. Äquivalent zu Bounfour et al. erfolgte die Gabe von 2g/kg Körpergewicht im Regelfall über einen Zeitraum von zwei Tagen, welcher bei Auftreten von Nebenwirkungen verlängert wurde. Die in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen bereits seit mehreren Jahren erprobte Verteilung der IVIG-Gesamtdosis über einen Zeitraum von fünf Tagen kann somit wesentlich zu dieser niedrigen Rate (8%) an Nebenwirkungen beigetragen haben. Schwere durch Nydegger und Sturzenegger (1999) sowie Jolles und Hughes (1998) beschriebene Komplikationen wie anaphylaktische Reaktionen, Nierenversagen,

hämolytische Anämien, aseptische Meningitis und Übertragung von Infektionserregern sind sehr selten und im Rahmen dieser Studie nicht aufgetreten (Nydegger und Sturzenegger 1999; Jolles et al. 1998).

4.6 Weitere Daten der Studienkohorte

4.6.1 Alter und Geschlechterverhältnis

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei allen im untersuchten Zeitraum mit IVIG behandelten LV-Patienten bei 65,125 Jahren und weicht somit nur marginal vom Durchschnittsalter der für den Fragebogen zur Verfügung gestandenen Patienten ab, welches 66,44 Jahre betrug. Der jüngste Patient war hierbei 42 Jahre alt, der älteste 84 Jahre alt. Das Alter dieser Studienkohorte liegt somit deutlich über dem Durchschnittsalter in vergleichbaren Studien. Bei Monshi et al. die elf Patienten untersuchten, belief sich dieses auf 33,1 Jahre, wobei der jüngste Patient 22, der älteste 60 Jahre alt war (Monshi et al. 2014). Auch bei Weishaupt et al. und Bounfour et al. erwies sich das durchschnittliche Alter der Patienten mit 53 bzw. 43 Jahren als jünger (Weishaupt et al. 2016; Bounfour et al. 2013). Eine mögliche Erklärung ist hierbei, dass der Zeitraum von Erstmanifestation der LV bis zur Diagnosestellung bei vier unserer Patienten über 10 Jahre betrug. Zudem erfolgte die Vorstellung der Patienten in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen in meist fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. Auch kann gegebenenfalls in den anderen Studien ein Bias vorliegen, dass bei älteren Patienten mit Ulzerationen die LV als Differenzialdiagnose bei der Ulcus-Diagnostik nicht berücksichtigt wurde.

Bei der Geschlechterverteilung konnten keine nennenswerten Unterschiede zu den Daten weiterer Autoren festgestellt werden. Das Verhältnis von erkrankten Frauen und Männern belief sich unter Einbezug aller im untersuchten Zeitraum mit IVIG behandelten LV-Patienten auf 1,7:1. Dies stimmt mit dem Verhältnis von den von Monshi et al. untersuchten Fällen überein, welches bei 1,75:1 lag (Monshi et al. 2014). In den Studien von Renner et al. und Weishaupt et al. waren

mit einem Verhältnis von 2,1:1 etwas mehr Frauen als Männer unter den an LV Erkrankten (Renner et al. 2017; Weishaupt et al. 2019).

4.6.2 Komorbiditäten

Die LV ist bei nur einem Patienten dieser Studie die einzig bekannte Erkrankung. Bei allen anderen Patienten sind weitere Vordiagnosen und Begleiterkrankungen dokumentiert. Die arterielle Hypertonie ist hierbei die am häufigsten vorkommende Komorbidität und ist bei 18 der 25 Patienten (72%) diagnostiziert. Bei Weishaupt et al. zeigten sich bei 70% der Patienten erhöhte Blutdruckwerte (Weishaupt et al. 2016). Allerdings ist die Vergleichbarkeit aufgrund des großen Altersunterschieds (Altersdurchschnitt Weishaupt et al. (2016): 53 Jahre; Altersdurchschnitt in dieser Arbeit: 65 Jahre) eingeschränkt. Nach den Autorinnen des Gesundheitsberichts des Bundes zum Thema Hypertonie, der 2008 herausgegeben wurde, liegt die Prävalenz in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen bei Männern und Frauen gleichermaßen bei rund 80% (Janhsen et al. 2008). Somit ist keine Erhöhung der Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei den Patienten dieser Studie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen. Es ist noch anzumerken, dass die Daten des Gesundheitsberichts des Bundes aus dem Bundesgesundheitsurvey von 1998 stammen und daher eventuell nicht mehr der aktuellen Prävalenz entsprechen.

4.6.3 Thrombogenese

Als Risikofaktoren für die Entstehung von Thromben gelten unter anderem Thromben in der Anamnese. Dies zeigte sich bei 6 der 25 Patienten. Auch ein aktives malignes Geschehen kann zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führen (Caine et al. 2002; Cate und Falanga 2008). In dieser Studie weisen 6 Patienten eine aktive oder inaktive Tumorerkrankung auf. Eine Unterscheidung hinsichtlich der Aktivität der Malignome hat jedoch nicht stattgefunden. Des Weiteren führen Adipositas mit einem Body-Mass-Index (BMI) >30 und das APS zu einem gesteigerten Risiko der Thrombenbildung.

4.6.4 Gerinnungsstörungen

Bei allen Patienten wurden hämostaseologische Blutuntersuchungen durchgeführt. Dabei wiesen 28% der Patienten (7/25) Abnormalitäten auf, die mit einer erhöhten Gerinnungsneigung einhergehen. Bei 4 Patienten handelt es sich hierbei um das APS, ein Patient wies eine heterozygote Faktor-V-Mutation, ein weiterer Patient eine heterozygote Prothrombinmutation und ein weiterer erhöhte Fibrinogen- und Protein S- sowie erniedrigte Antithrombin III- Werte auf. Bei Hairston et al. präsentierten 41,4% der darauf untersuchten 29 von 45 Patienten Abnormalitäten im Gerinnungslabor (Hairston et al. 2006). Auch bei Di Giacomo et al. fielen prokoagulatorische Störungen bei 52% der Studienteilnehmer auf. Am häufigsten wurden wie in dieser Arbeit auch das APS gefolgt von der heterozygoten Faktor-V-Mutation beobachtet.

4.6.5 Histopathologie

Histopathologische Untersuchungen wurden bei 13 Patienten dieser retrospektiven Studie durchgeführt. Die Gewinnung des zu untersuchenden Gewebes erfolgte mittels tiefer Spindelbiopsie in betroffenem Areal. Die Histopathologie ergab bei 4 Patienten ein zur LV passendes Bild mit Fibrinthromben, hyalinen Fibrinringen und Extravasaten von Lymphozyten und Erythrozyten. Bei den weiteren Patienten konnte durch diese Untersuchung die Diagnose der LV zwar nicht direkt gesichert, sondern indirekt durch Ausschluss der wichtigen Differenzialdiagnose einer Vaskulitis bekräftigt werden. Für prospektive Studienansätze sollte eine konsequente histologische Untersuchung mit Definition von Diagnostikkriterien gefordert werden; die Histologie kann zwar nicht in jedem Fall die LV sichern, stellt jedoch trotzdem einen wichtigen Baustein in der Diagnosestellung der LV dar und trägt bei entsprechendem klinischen Erscheinungsbild zur Sicherung der Diagnose bei (Alavi et al. 2013). Es muss angemerkt werden, dass das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung sowohl von den Fähigkeiten der für die Probenentnahme zuständigen Person als auch vom Anteil der im gewonnenen Gewebeabschnitt verlaufenden Gefäße abhängig ist. Dadurch kann, wie in den Untersuchungen von Hairston et al. eine erneute tiefe Spindelbiopsie notwendig sein. In deren Studie war diese

Wiederholung der Probenentnahme bei 7 Patienten erforderlich. Letztendlich detektierten Hairston et al. in Biopsaten von 44 der 45 Patienten Thromben in den dermalen Blutgefäßen. (Hairston et al. 2006)

4.6.6 Aggravation unter bestimmten äußeren und inneren Gegebenheiten

Mögliche Verschlechterungen der LV-Symptomatik unter bestimmten Gegebenheiten wie sommerlichen oder winterlichen Temperaturen, langem Stehen oder Stress wurden von Monshi et al. analysiert. Hier aggravierten sich die Symptome bei 5 Patienten im Sommer und bei einem Patienten im Winter, sodass ein jahreszeitenabhängiger Verlauf der Erkrankung in über der Hälfte der Patienten detektiert wurde (6/11 Patienten; 54,54%) (Monshi et al. 2014). Bei Kim et al. zeigten sich sogar bei 6 der 7 Patienten Symptomverschlechterungen in den Sommermonaten. In unseren Daten hingegen verneinte eine Mehrheit von 84% (21/25 Patienten) einen Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und äußeren Einflüssen. In weiteren Publikationen über die LV wurde diesem nicht nachgegangen.

4.6.7 Nikotinkonsum von LV-Patienten

Da der regelmäßige Zigarettenkonsum zu einer Schädigung der Blutgefäße beitragen und das Risiko der Entstehung von Thromben erhöhen kann, wurden die Patienten bezüglich ihres Rauchverhaltens befragt (Ambrose und Barua 2004). 9 der 25 Patienten (36%) gaben an vor Ausbruch der Symptome regelmäßig Zigaretten geraucht zu haben, wohingegen 16 Patienten sich als Nichtraucher bezeichneten. Hierbei ist festzuhalten, dass von einer wahrheitsgemäßen Aussage der Befragten ausgegangen wurde. Eine genauere Untersuchung hinsichtlich der Dauer des Nikotinkonsums und der Anzahl der Zigaretten pro Tag sowie der Schwere des Erkrankungsverlaufs ist nicht erfolgt. Auch Monshi et al. nahmen in ihrer Studie das Rauchverhalten der Patienten in den Blick. 6 der 11 LV-Patienten (54,54%) waren regelmäßige Raucher (Monshi et al. 2014). Bei Kreuter et al. erwiesen sich 8 der 9 Patienten als langjährige Raucher (Kreuter et al. 2004). Zusätzliche Aspekte des Rauchverhaltens wurden

auch von Monshi et al. und Kreuter et al. nicht thematisiert. Zudem sind unseres Wissens nach keine weiteren Daten bezüglich des Zigarettenkonsums von Patienten mit LV zum gegenwärtigen Zeitpunkt veröffentlicht, sodass keine eindeutige Aussage zu einem Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und dem Verlauf der LV getroffen werden kann. Dazu sollten in einer möglichen weiteren Studie spezifische Daten hinsichtlich des Nikotinkonsums und des Krankheitsverlaufs von LV-Patienten mit jeglicher Therapieform erhoben werden. Während der Behandlung und Betreuung der Patienten in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen wurden diese mehrfach und ausdrücklich auf die Schädlichkeit des Rauchens für den gesamten Organismus und der Blutgefäße im Speziellen hingewiesen und zur Beendigung des Nikotinkonsums angehalten und ermutigt. 4 der 9 Patienten gelang es während oder nach der Behandlung mit IVIG das Zigarettenrauchen vollständig zu beenden, bei 3 Patienten ist zumindest eine Reduktion der Zigaretten pro Tag erfolgt. Auf 2 Patienten hatte die Erkrankung und deren Therapie keinen Einfluss auf das Rauchverhalten. Auch Kreuter et al. ermutigten ihre Patienten den Nikotinkonsum vor Beginn der IVIG-Therapie zu beenden. Dieser Aufforderung sind sogar alle 8 Studienteilnehmer, die zuvor rauchten, gefolgt (Kreuter et al. 2004).

4.7 Stellenwert der IVIG im Therapieregime der LV

Die Notwendigkeit weiterer Forschung auf dem Gebiet der Therapie der LV wird durch die Ergebnisse eines systematischen Reviews von Micieli et al. (2017) sichtbar. In diesem systematischen Review trugen Micieli et al. Daten aus 29 Fallstudien mit 339 Patienten zu den verschiedenen Ansätzen der Behandlung der LV zusammen. Dabei gaben 44% der Patienten an, dass ihre bisherige LV-Behandlung nicht erfolgreich war oder diese nicht gut vertragen zu haben. In 47% der Fälle konnte nicht genug Informationsmaterial darüber ermittelt werden. (Micieli und Alavi 2018) Auch in der Studie der vorliegenden Arbeit erreichten 91,3% der medikamentös vortherapierten Patienten durch ebendiese den IVIG-Präparaten vorangegangene Therapien keine Besserung oder Ausheilung der

LV-Symptome. Es gilt jedoch zu beachten, dass nur Patienten mit therapierefraktärem Verlauf eine IVIG-Behandlung erhielten und in dieser Studie repräsentiert sind.

Zur Behandlung der LV finden am häufigsten Antikoagulantien monotherapeutische Anwendung. An erster Stelle steht hierbei der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban. (Micieli und Alavi 2018) Weishaupt et al. zeigten in der 2016 in The Lancet publizierten Studie, dass mit einer mittleren Dosis von 15mg pro Tag eine signifikante Reduktion von Schmerzen, Erythemen und Ulzerationen bei gleichzeitiger Erhöhung der Lebensqualität erzielt werden kann. Auch das als Backup eingesetzte NMH Enoxaparin führte zu einer Besserung der Symptome. (Weishaupt et al. 2016) Neben der guten Wirksamkeit spricht für die LV-Therapie mit den oben genannten Antikoagulantien, dass diese ambulant erfolgen kann und keine Kontrollen der INR-Werte notwendig sind. Dazu sind sowohl Rivaroxaban als auch Enoxaparin häufig verordnete Medikamente mit deren Umgang die meisten behandelnden Ärzte viel Erfahrung aufweisen. (Weishaupt et al. 2016) Als Nebenwirkungen bei der Behandlung der LV mit Antikoagulantien sind die Menorrhagie und weitere Blutungsereignisse zu nennen. Die erfolgreiche Therapie mit diesen Antikoagulantien erlaubt zudem Rückschlüsse auf die pathologischen Mechanismen der LV und stützt hierbei die These der vaskulopathischen Genese. Diese besagt, dass okklusive Mikrothromben in der kutanen Mikrozirkulation ursächlich für die Erkrankung sind. (Micieli und Alavi 2018)

Anabole Steroide wie Danazol und Prednisolon sind die am zweithäufigsten zur LV-Therapie verwendete Medikamentengruppe, deren Einsatz aufgrund der antiinflammatorischen Wirkweise und der erhöhten Nebenwirkungsrate vorwiegend bei LV-Patienten mit Kollagenosen oder rheumatoider Arthritis als Komorbiditäten zu empfehlen ist. IVIG stehen in der Therapie der LV bereits an dritter Stelle und zeichnen sich durch sehr gutes Ansprechen mit Besserung der klinischen Symptome aus. Da diese Option teuer ist und eine hohe Compliance der Patienten voraussetzt, haben IVIG-Präparate vorwiegend eine große Bedeutung in der Behandlung der therapierefraktären LV. (Micieli und Alavi 2018)

4.8 Limitierungen

Diese Studie wurde als retrospektive Studie konzipiert, die den Erfolg der LV-Behandlung mit IVIG darlegt, Rolle sowie Stellenwert dieser Therapieoption aufzeigt und weitere Daten zur LV und den an LV erkrankten Patienten liefert. Der retrospektive Studienaufbau geht hierbei mit möglichen Limitierungen einher. Zum einen könnte in Bezug auf die Erfassung der allgemeinen Informationen der untersuchten Patienten über die LV ein Selektionsbias vorliegen, da in die Studie der vorliegenden Arbeit nur diejenigen LV-Patienten aufgenommen wurden, die eine Therapie mit IVIG erhalten haben. Somit wurden Daten von Patienten mit schwererem bzw. therapierefraktärem Verlauf der Erkrankung erfasst und LV-Patienten mit mildereren Verlaufsformen, die ggf. bereits auf primäre Behandlungsoptionen angesprochen haben, bleiben außer Acht. Der Hauptfokus dieser Arbeit liegt jedoch auf der Beurteilung der Ergebnisse der IVIG-Therapie und erfordert deshalb die erfolgte Selektion.

Als weitere mögliche Limitierung des retrospektiven Studiendesigns ist das Recallbias zu nennen. Der Fragebogen basierte Aufbau birgt hierbei Fehleranfälligkeiten, da eine Abhängigkeit von dem Erinnerungsvermögen der Patienten besteht und Ereignisse, zeitliche Abläufe, Symptome und deren Schweregrade in der Rückschau verändert eingeordnet werden können. Diese Studienform wurde dennoch gewählt, da Wert auf die persönliche Einschätzung der Schweregrade der Symptome, der Lebensqualität und der Verträglichkeit sowie der generellen Zufriedenheit mit der IVIG-Behandlung gelegt wurde (Kofler et al. 2021). Zudem erfolgte eine Kontrolle der von den Patienten getätigten Aussagen durch die im Patientenprogramm dokumentierten Angaben. Auch hier ist eine gewisse Abhängigkeit von der sorgfältigen Dokumentation in der Vergangenheit gegeben. Zudem kann die Beurteilung der Symptome durch eine Vielzahl verschiedener Untersucher unterschiedlich ausfallen.

Des Weiteren ist in dieser Studie, aufgrund der geringen untersuchten Patientenzahl, keine Unterteilung der Patienten in Subgruppen je nach erhaltener Komedikation erfolgt und daher wurde auch kein Vergleich von Differenzen in

den Therapieergebnissen vorgenommen. Dazu war es nicht möglich bei allen Patienten die Vormedikation vor IVIG genau zu rekapitulieren. Auch konnte sowohl bei der Vormedikation als auch bei der Komedikation nicht immer exakt zugeordnet werden, ob die jeweilige Medikation aufgrund der LV oder aufgrund einer Komorbidität verordnet war.

Der Verzicht auf die Verwendung von standardisierten Fragebögen wie beispielsweise den Dermatologischen Lebens-Qualität Index und die Numerische Rating-Skala oder die Visuelle Analogskala zur Schmerzskalierung führen zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit dieser Studienergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien auf diesem Gebiet. Wie oben bereits genannt, ist in dieser Studie die subjektive Einschätzung der Schwere der Symptome von größerer Bedeutung.

Im Gesamten ist als größte Limitation dieser Arbeit sicherlich die relativ geringe Probandenzahl zu nennen. Dies liegt zum einen in der Seltenheit der LV und in den Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung der LV begründet. Zum anderen wird die IVIG-Therapie in der Regel als Second-line-Therapie eingesetzt, was die Anzahl der potenziell in die Studie einzuschließenden Patienten weiter reduziert.

4.9 Fazit und Ausblick

Es ist hervorzuheben, dass unseres Wissens nach diese Studie nach aktuellem Stand diejenige mit der größten Anzahl an LV-Patienten, die eine Therapie mit IVIG erhalten haben, ist (Kofler et al. 2021). Diese Studie zeigt deutlich den Behandlungserfolg der Therapie der LV mit IVIG in vierwöchentlichem Abstand mit einer Dosierung von 2g/kg Körpergewicht über den Zeitraum von zwei bis fünf Tagen auf. Bei 96% der untersuchten Patienten trat innerhalb des ersten Jahres eine Verbesserung der Symptome ein. Die Verbesserung der LV-Symptome Hautläsionen, Schmerz und Einschränkung des alltäglichen Lebens war hierbei statistisch signifikant. Damit kann die Hypothese, dass die Behandlung der LV mit IVIG in vierwöchentlichen Zyklen über jeweils zwei bis fünf Tage bei einer Dosis von 2g/kg Körpergewicht zu signifikant positiven Veränderungen der

Schwere der Symptomlast der Patienten im Vergleich vor und nach der IVIG-Therapie führt, angenommen werden. Bei 60% führte die Behandlung sogar zu einer vollständigen Abheilung der Erkrankung. Des Weiteren weist diese Studie eine gute Verträglichkeit der IVIG-Therapie und ein gutes bis sehr gutes subjektives Ansprechen der LV auf die Therapie nach, was für die Beurteilung des Stellenwerts der IVIG-Präparate in der Behandlung der LV eine wichtige Rolle spielt.

Für eine genauere Erforschung der Behandlungserfolge von IVIG bei LV-Patienten ist die Durchführung von größeren und prospektiven Studien geboten. Die höchste Hürde ist hierbei, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur wenige Patienten für mögliche Studien zur Verfügung stehen. Hier könnten Multi-Center-Studien der Schlüssel zu Studienkohorten mit größerer Patientenzahl sein. Zudem erschweren unterschiedliche Verläufe, Begleitmedikationen und Begleiterkrankungen die Vergleichbarkeit der Daten. Des Weiteren werden IVIG-Präparate nur sehr selektiv eingesetzt, da die Kosten dieser Therapieform hoch sind, was zu weiteren Schwierigkeiten bei der Untersuchung größerer Fallzahlen führt. (Hadaschik et al. 2020) Hinzu kommt, dass der Einsatz von IVIG-Präparaten zur Therapie der LV in Deutschland nur als Off-Label-Use möglich ist und eine vorige Genehmigung der Krankenkasse des Patienten erfordert (Kofler et al. 2021).

Zusammenfassend kann aufgrund der vorhandenen Daten die Aussage getroffen werden, dass die IVIG-Therapie der LV wirksam und verträglich ist. Aufgrund der hohen Kosten dieser Behandlungsform und deren Eingriff in die Lebensgestaltung durch die Notwendigkeit der regelmäßigen Hospitalisation ist eine anderweitige medikamentöse Therapie der LV daher vorrangig anzuwenden. Sehr gute Studienergebnisse sind für die LV-Behandlung mit Rivaroxaban und NMH vorhanden und diese stellen somit die primäre Therapie der LV dar, bei Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen weisen Steroide eine hohe Wirksamkeit auf (Micieli und Alavi 2018). Bei nicht eintretender oder unzureichender Wirksamkeit der genannten primären Therapieoptionen bzw. bei besonderer Schwere der Symptomlast sollte die LV-Behandlung mit IVIG jedoch erwogen werden (Kofler et al. 2021).

5 Zusammenfassung

Die Livedovaskulopathie ist eine seltene chronische Hauterkrankung, die sich vorwiegend an den unteren Extremitäten, insbesondere Knöchel- und Unterschenkelregion manifestiert. Hauptsymptome sind hierbei eine Livedo racemosa, Ulzerationen und eine Atrophie blanche mit zudem zum Teil starken Schmerzen und konsekutiven Einschränkungen der Lebensqualität. Charakteristisch präsentieren sich in der histopathologischen Untersuchung eines tiefen Spindelbiopsats thrombotische Verschlüsse in den oberflächlichen dermalen Gefäßen. Die genaue Pathophysiologie der LV ist noch nicht vollständig bekannt, jedoch zeigen Studien, dass Störungen der Gerinnungsfunktion sowie eine erhöhte Gerinnungsneigung im Rahmen von entzündlichen rheumatischen Grunderkrankungen eine Rolle spielen. In der Therapie sind daher hauptsächlich Antikoagulantien wie Rivaroxaban und niedermolekulares Heparin eingesetzt, die Reduktionen des Schmerzes als auch des Auftretens von Ulzerationen erreichen. Auch Glukokortikoide und weitere Immunsuppressiva finden in der LV-Behandlung Anwendung, weisen jedoch eine geringere Erfolgsrate auf. Bei therapierefraktären Patienten mit in der Regel schweren Krankheitsverläufen zeigen Studien, dass die Therapie mit IVIG gute Ergebnisse aufweist.

Hauptziel dieser Arbeit war es den Behandlungserfolg der LV-Therapie mit IVIG zu untersuchen und deren Stellenwert in der LV-Therapie zu ermitteln. Die Therapie erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen mit einer Dosis von 2g/kg Körpergewicht über zwei bis fünf Tage. Mittels Fragebogen und Datenrecherche im Patientenprogramm erhoben wir insbesondere den Zustand der Hautläsionen, die Schmerzsymptomatik sowie den Grad, der durch die LV verursachten Einschränkungen des alltäglichen Lebens sowohl vor Beginn der IVIG-Therapie als auch danach. Zudem wurden weitere Grundinformationen über das Patientenkollektiv erfasst, die für ein besseres Verständnis der Erkrankung dienen.

Die Hypothese, dass die Behandlung der LV mit IVIG zu signifikant positiven Veränderungen der Schwere der Symptomlast führt, ließ sich bestätigen. Auch konnte bei 15 der 25 Patienten eine Ausheilung erreicht werden. Des Weiteren zeigte sich eine gute Verträglichkeit und gutes bis sehr gutes subjektives Ansprechen auf diese Behandlungsform. Die jedoch hohen Kosten gepaart mit der Notwendigkeit regelmäßiger Krankenhausaufenthalte und sehr guten Studienergebnissen bei der LV-Therapie mit den Antikoagulantien Rivaroxaban und NMH führen dazu, dass IVIG nicht als primäre Therapieoption, sondern bei therapierefraktären und schweren Krankheitsverläufen eingesetzt werden sollten.

6 Anlage

FRAGEBOGEN

Teil I

Wieviel Zeit vor der Behandlung mit IVIG-Infusionen in unserer Klinik traten erstmals *Symptome* der Livedovaskulopathie (Erkrankung) wie z.B. Schmerzen, Ulcera (offene Stellen), o.ä. auf?

- 0 bis 6 Monate
- 6 Monate bis 1 Jahr
- 1 Jahr bis 2 Jahre
- 2 Jahre bis 4 Jahre
- 4 Jahre bis 6 Jahre
- 6 Jahre bis 8 Jahre
- 8 Jahre bis 10 Jahre
- über 10 Jahre

Wieviel Zeit lag zwischen dem Auftreten erster Symptome der Livedovaskulopathie-Erkrankung und der Diagnosestellung?

- 0 bis 6 Monate
- 6 Monate bis 1 Jahr
- 1 Jahr bis 2 Jahre
- 2 Jahre bis 4 Jahre
- 4 Jahre bis 6 Jahre
- 6 Jahre bis 8 Jahre
- 8 Jahre bis 10 Jahre
- über 10 Jahre

An welchen Körperstellen zeigten sich bei Ihnen Symptome der Livedovaskulopathie-Erkrankung? (Mehrfachnennungen möglich)

- Unterschenkel
 - Oberschenkel
 - Knöchel
 - Fußrücken
 - Andere Körperstellen:
-

An welcher Körperstelle traten Symptome der Erkrankung zum ersten Mal auf?
(nur Einfachnennung möglich)

- Unterschenkel
 - Oberschenkel
 - Knöchel
 - Fußrücken
 - Andere Körperstelle:
-

Wurde bei Ihnen eine Gerinnungsstörung untersucht bzw. wurde diese diagnostiziert?

- Nein, eine Gerinnungsstörung wurde nicht untersucht
 - Ja, eine Gerinnungsstörung wurde untersucht und es wurde
 - KEINE Gerinnungsstörung diagnostiziert
 - folgende Gerinnungsstörung diagnostiziert:
-

Hat sich eine Verschlechterung der Symptome unter bestimmten Gegebenheiten gezeigt?

Ja

im Sommer

im Winter

bei langem Stehen

bei Stress

Andere: _____

Nein

Wurden bei Ihnen vor der Behandlung mit IVIG-Infusionen in unserer Klinik bereits eine andere medikamentöse Therapie Ihrer Erkrankung durchgeführt?

Ja

Aspirin

Cortison

Tabletten zur Blutverdünnung (Xarelto, Eliquis, Marcumar u.a.)

Spritzen zur Blutverdünnung (Heparine)

Andere: _____

Nein

Hat diese medikamentöse Therapie Ihnen geholfen?

Ja

Nein

Sind oder waren bei Ihnen weitere Erkrankungen bekannt?

Ja

Diabetes

Bluthochdruck

Rheumatische Erkrankung

Tumorerkrankung

periphere arterielle Verschlusskrankheit (Schaufensterkrankheit)

Thrombosen

Andere: _____

Nein

Teil II

Kam es Ihrer persönlichen Einschätzung nach unter der Behandlung mit IVIG-Infusionen zu einer Besserung der Symptome? Wenn ja, nach welcher Zeitspanne haben Sie erste Verbesserungen bemerkt?

Ja

nach 0 bis 6 Monaten

nach 6 Monaten bis 1 Jahr

nach 1 Jahr bis 2 Jahre

nach über 2 Jahren

Nein

Kam es unter der Behandlung mit IVIG-Infusionen zu einer vollständigen Heilung der Symptome?

Ja

nach 0 bis 6 Monaten

nach 6 Monaten bis 1 Jahr

nach 1 Jahr bis 2 Jahre

nach über 2 Jahren

Nein

Kam es seit der Behandlung mit IVIG-Infusionen zu einem Wiederauftreten oder einer Verschlechterung der Symptome der Erkrankung? Wenn ja, nach welcher Zeitspanne haben Sie die Verschlechterung bemerkt?

Ja

nach 0 bis 3 Monaten

nach 4 bis 6 Monaten

nach 7 bis 9 Monaten

nach 9 bis 12 Monaten

nach 13 bis 18 Monaten

nach mehr als 18 Monaten

Nein

Bitte schätzen Sie die Schwere Ihrer Symptome der Erkrankung **vor** der Behandlung mit IVIG-Infusionen ein:

Hautveränderungen

- intakte Haut
- Erosionen (oberste Hautschicht offen)
- Ulcera (tiefere Wunde)

Schmerz

- kein Schmerz
- gemäßigter Schmerz
- starker Schmerz

Einschränkung im Alltag

- keine
- gering
- stark
- sehr stark

Bitte schätzen Sie die Schwere Ihrer Symptome der Erkrankung **zum jetzigen Zeitpunkt** ein:

- Hautveränderungen intakte Haut
 Erosionen (oberste Hautschicht offen)
 Ulcera (tiefere Wunde)
- Schmerz kein Schmerz
 gemäßigter Schmerz
 starker Schmerz
- Einschränkung im Alltag keine
 gering
 stark
 sehr stark

Teil III

Hatten Sie zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Behandlung mit IVIG-Infusionen in unserer Klinik Probleme in Ihrer Berufsausübung *aufgrund Ihrer Erkrankung*?

- Ja
 Sehr starke Probleme
 Starke Probleme
 Geringe Probleme
- Nein
- Keine Antwort möglich, da nicht berufstätig.

Hatten Sie aktuell mit IVIG-Infusionen in unserer Klinik Probleme in Ihrer Berufsausübung *aufgrund Ihrer Erkrankung*?

- Ja
 - Sehr starke Probleme
 - Starke Probleme
 - Geringe Probleme
- Nein
- Keine Antwort möglich, da nicht berufstätig.

Haben Sie vor Ausbruch der Symptome der Livedovaskulopathie-Erkrankung geraucht?

- Ja
- Nein

Haben Sie das Rauchen während oder nach der Behandlung mit IVIG-Infusionen in unserer Klinik reduziert?

- Ja, ich habe die Anzahl der Zigaretten pro Tag reduziert.
- Ja, ich habe komplett aufgehört zu rauchen.
- Nein, ich habe die Anzahl der Zigaretten pro Tag nicht reduziert.
- Ich habe niemals geraucht.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Livedo racemosa mit lividen Maculae und Ulcus (Quelle: Universitätsklinikum Tübingen).....	4
Abbildung 2: Multiple Ulzerationen mit Atrophie blanche und Hyperpigmentierung (Quelle: Universitätsklinikum Tübingen)	6
Abbildung 3: Tiefe Spindelexzision mit Okklusion dermalen Gefäßlumina mit Fibrin-Thromben. Nur sehr schütter lymphozytäre Infiltrate. (Quelle: Universitätsklinikum Tübingen Dr. med. Stephan Forchhammer)	7
Abbildung 4: Darstellung des Rekrutierungsprozesses der Studienteilnehmer mittels Flussdiagramm	17
Abbildung 5: Darstellung der Zeitdauer von der Erstmanifestation der LV bis zur Diagnosestellung der LV mittels Balkendiagramm	21
Abbildung 6: Darstellung der Zeitdauer von der Erstmanifestation der LV bis zum Beginn der IVIG-Therapie mittels Balkendiagramm.....	22
Abbildung 7: Darstellung der von LV betroffenen Körperareale mittels Säulendiagramm (Möglichkeit der Mehrfachnennung war gegeben)	23
Abbildung 8: Darstellung der Anzahl der durch die LV betroffenen Körperareale pro Patient mittels Kreisdiagramm.....	23
Abbildung 9: Darstellung der Körperareale der Erstmanifestation der LV mittels Säulendiagramm	24
Abbildung 10: Darstellung der medikamentösen Therapien vor Beginn der Therapie mit IVIG mittels Säulendiagramm (Möglichkeit der Mehrfachnennung war gegeben)	25
Abbildung 11: Darstellung der Begleiterkrankungen der Patienten mittels Säulendiagramm (Möglichkeit der Mehrfachnennung war gegeben)	26
Abbildung 12: Darstellung des Verhältnisses von Rauchern und Nichtrauchern mittels Kreisdiagramm.....	28
Abbildung 13: Darstellung der Änderung des Rauchverhaltens mittels Kreisdiagramm	28
Abbildung 14: Darstellung der Zeiträume des Eintretens einer Verbesserung der LV-Symptome unter IVIG-Therapie mittels Säulendiagramm.....	29

Abbildung 15: Darstellung der Zeiträume des Eintretens der vollständigen Heilung der LV-Symptome unter IVIG-Therapie mittels Säulendiagramm	30
Abbildung 16: Darstellung der Entwicklung des Therapiefortschritts unter IVIG	31
Abbildung 17: Darstellung des Erfolgs der IVIG-Therapie in Bezug auf die Ausheilung der LV-Symptome mittels Kreisdiagramm	32
Abbildung 18: Darstellung der bei den Patienten vorhandenen Hautbefunde im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach Abschluss der IVIG-Therapie bzw. unter IVIG-Therapie) mittels Säulendiagramm	35
Abbildung 19: Darstellung des bei den Patienten vorhandenen Schmerzes im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach Abschluss der IVIG-Therapie bzw. unter IVIG-Therapie) mittels Säulendiagramm	36
Abbildung 20: Darstellung der bei den Patienten vorhandenen Alltagseinschränkungen im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach Abschluss der IVIG-Th. bzw. unter IVIG-Th.) mittels Säulendiagramm	37
Abbildung 21: Darstellung der bei den Patienten vorhandenen Probleme in der Berufsausübung im Vergleich zwischen dem Zustand vor Beginn der IVIG-Therapie und dem Zustand zum Zeitpunkt der Befragung (nach bzw. unter IVIG-Th.) mittels Säulendiagramm	39
Abbildung 22: Darstellung der subjektiven Einschätzung der Patienten zur Verträglichkeit der IVIG-Therapie mittels Kreisdiagramm.....	40
Abbildung 23: Darstellung der subjektiven Einschätzung des Ansprechens der Patienten auf die IVIG-Therapie mittels Kreisdiagramm.....	40

8 Literaturverzeichnis

Alavi, Afsaneh; Hafner, Jürg; Dutz, Jan P.; Mayer, Dieter; Sibbald, R. Gary; Criado, Paulo Ricardo et al. (2013): Livedoid vasculopathy: An in-depth analysis using a modified Delphi approach. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 69 (6), 1033-1042.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.019.

Alsina, Laia; Montoro, J. Bruno; Moral, Pedro Moral; Neth, Olaf; Pica, Marta Ortiz; Sánchez-Ramón, Silvia et al. (2022): Cost-minimization analysis of immunoglobulin treatment of primary immunodeficiency diseases in Spain. In: *Eur J Health Econ* 23 (3), S. 551–558. DOI: 10.1007/s10198-021-01378-x.

Ambrose, John A.; Barua, Rajat S. (2004): The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. In: *Journal of the American College of Cardiology* 43 (10), S. 1731–1737. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.047.

Bard, J. W.; Winkelmann, R. K. (1967): Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. In: *Archives of dermatology* 96 (5), S. 489–499. DOI: 10.1001/archderm.96.5.489.

Bounfour, Touda; Bouaziz, Jean-David; Bézier, Maud; Petit, Antoine; Viguier, Manuelle; Rybojad, Michel; Bagot, Martine (2013): Intravenous immunoglobulins in difficult-to-treat ulcerated livedoid vasculopathy: five cases and a literature review. In: *International journal of dermatology* 52 (9), S. 1135–1139. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05826.x.

Burt, Richard K.; Tappenden, Paul; Balabanov, Roumen; Han, Xiaoqiang; Quigley, Kathleen; Snowden, John A.; Sharrack, Basil (2021): The Cost Effectiveness of Immunoglobulin vs. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for CIDP. In: *Frontiers in Neurology* 12, S. 645263. DOI: 10.3389/fneur.2021.645263.

Caine, Graham J.; Stonelake, Paul S.; Lip, Gregory Y. H.; Kehoe, Sean T. (2002): The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. In: *Neoplasia (New York, N.Y.)* 4 (6), S. 465–473. DOI: 10.1038/sj.neo.7900263.

Cate, Hugo ten; Falanga, Anna (2008): Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. In: *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 36 (3-4), S. 122–130. DOI: 10.1159/000175150.

Di, Giacomo T. B.; Hussein, T. P.; Souza, D. G.; Criado, P. R. (2010): Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs--a prospective study. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 24 (11). DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03646.x.

FELDAKER, M.; HINES, E. A.; KIERLAND, R. R. (1955): Livedo reticularis with summer ulcerations. In: *A.M.A. archives of dermatology* 72 (1), S. 31–42. DOI: 10.1001/archderm.1955.03730310033007.

Freitas, Thiago Quadrante; Halpern, Ilana; Criado, Paulo Ricardo (2018): Livedoid vasculopathy: a compelling diagnosis. In: *Autopsy & case reports* 8 (3), e2018034. DOI: 10.4322/acr.2018.034.

Gardette, Emma; Moguelet, Philippe; Bouaziz, Jean-David; Lipsker, Dan; Dereure, Olivier; Le Pelletier, Francois et al. (2018): Livedoid Vasculopathy: A French Observational Study Including Therapeutic Options. In: *Acta dermato-venereologica* 98 (9), S. 842–847. DOI: 10.2340/00015555-2965.

- Gelfand, Erwin W. (2012): Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. In: *The New England journal of medicine* 367 (21), S. 2015–2025. DOI: 10.1056/NEJMra1009433.
- Hadaschik, E.; Eming, R.; Le French; Girolomoni, G.; Hertl, M.; Jolles, S. et al. (2020): [European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology]. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 71 (7). DOI: 10.1007/s00105-020-04610-6.
- Hairston, Bethany R.; Davis, Mark D. P.; Pittelkow, Mark R.; Ahmed, Iftikhar (2006): Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. In: *Archives of dermatology* 142 (11), S. 1413–1418. DOI: 10.1001/archderm.142.11.1413.
- Herold, G und Mitarbeiter (2017): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.
- Inagaki, M.; Yamada, K. (1991): Inhibitory effects of high doses of intravenous gamma-globulin on platelet interaction with the vessel wall in Kawasaki disease. In: *Acta paediatrica Japonica : Overseas edition* 33 (6), S. 791–798. DOI: 10.1111/j.1442-200x.1991.tb02610.x.
- Janhsen, Katrin; Strube, Helga; Starker, Anne (2008): Hypertonie. Berlin: Robert-Koch-Inst (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 43). Online verfügbar unter http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/23zMV5WzsY6g_26.pdf.
- Jolles, S.; Hughes, J.; Whittaker, S. (1998): Dermatological uses of high-dose intravenous immunoglobulin. In: *Archives of dermatology* 134 (1), S. 80–86. DOI: 10.1001/archderm.134.1.80.
- Kerk, N.; Drabik, A.; Luger, T. A.; Schneider, S. W.; Goerge, T. (2013): Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy. In: *The British journal of dermatology*, S. 898–899. DOI: 10.1111/bjd.12100.
- Kerk, Nina; Goerge, Tobias (2013): Livedoid vasculopathy - current aspects of diagnosis and treatment of cutaneous infarction. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 11 (5), S. 407–410. DOI: 10.1111/ddg.12064.
- Kim, Eun Jee; Yoon, So Young; Park, Hyun Sun; Yoon, Hyun-Sun; Cho, Soyun (2015): Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in refractory ulcerated livedoid vasculopathy: seven cases and a literature review. In: *Dermatologic therapy* 28 (5), S. 287–290. DOI: 10.1111/dth.12233.
- Kofler, Katrin; Strölin, Anke; Geiger, Vanessa; Kofler, Lukas (2021): Intravenous Immunoglobulin Therapy in Livedoid Vasculopathy: Retrospective Observation of Clinical Outcome and Patient's Activity Level. In: *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 12034754211003525. DOI: 10.1177/12034754211003525.
- Kreuter, Alexander; Gambichler, Thilo; Breuckmann, Frank; Bechara, Falk G.; Rotterdam, Sebastian; Stücker, Markus; Altmeyer, Peter (2004): Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 51 (4), S. 574–579. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.05.003.
- Mieli, Robert; Alavi, Afsaneh (2018): Treatment for Livedoid Vasculopathy. In: *JAMA Dermatology* 154 (2), S. 193. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.4374.
- Milian G. (1929): Les atrophies cutanées syphilitiques. In: *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, -.

- Monshi, Babak; Posch, Christian; Vujic, Igor; Sesti, Alma; Sobotka, Silke; Rappersberger, Klemens (2014): Efficacy of intravenous immunoglobulins in livedoid vasculopathy: long-term follow-up of 11 patients. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 71 (4), S. 738–744. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.05.039.
- Mouthon, L.; Kaveri, S. V.; Spalter, S. H.; Lacroix-Desmazes, S.; Lefranc, C.; Desai, R.; Kazatchkine, M. D. (1996): Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. In: *Clinical and experimental immunology* 104 Suppl 1, S. 3–9.
- Nydegger, U. E.; Sturzenegger, M. (1999): Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. In: *Drug safety* 21 (3), S. 171–185. DOI: 10.2165/00002018-199921030-00003.
- Ozden, Muge G.; Ozdemir, Hilal; Şenturk, Nilgun (2020): Intravenous immunoglobulin in resistant livedoid vasculopathy: Analysis of a case series. In: *Dermatologic therapy*, e13229. DOI: 10.1111/dth.13229.
- Ravat, F. E.; Evans, A. V.; Russell-Jones, R. (2002): Response of livedoid vasculitis to intravenous immunoglobulin. In: *The British journal of dermatology* 147 (1), S. 166–169.
- Renner, R.; Dissemond, J.; Goerge, T.; Hoff, N.; Kröger, K.; Erfurt-Berge, C. (2017): Analysis of the German DRG data for livedoid vasculopathy and calciphylaxis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 31 (11), S. 1884–1889. DOI: 10.1111/jdv.14190.
- Schiffmann, Marie-Luise; Dissemond, Joachim; Erfurt-Berge, Cornelia; Hafner, Jürg; Itzlinger-Monshi, Babak Alexander; Jungkunz, Hans Wilfried et al. (2021): S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 19 (11), S. 1667–1678. DOI: 10.1111/ddg.14520_g.
- Sitzer, Matthias; Steinmetz, Helmuth (2011): Lehrbuch Neurologie. 1. Aufl.: Elsevier.
- Vo, Ashley A.; Petrozzino, Jeffrey; Yeung, Kai; Sinha, Aditi; Kahwaji, Joseph; Peng, Alice et al. (2013): Efficacy, outcomes, and cost-effectiveness of desensitization using IVIG and rituximab. In: *Transplantation* 95 (6), S. 852–858. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182802f88.
- Volc, S.; Maier, J. C.; Röcken, M. (2016): Hauterkrankungen durch systemische Vaskulitiden und Vasculopathien. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 67 (12), S. 948–959. DOI: 10.1007/s00105-016-3896-x.
- Weishaupt, C.; Strölin, A.; Kahle, B.; Kreuter, A.; Schneider, S. W.; Gerss, J. et al. (2019): Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy - a multicentre analysis. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 33 (9), S. 1784–1791. DOI: 10.1111/jdv.15639.
- Weishaupt, Carsten; Strölin, Anke; Kahle, Birgit; Kreuter, Alexander; Schneider, Stefan W.; Gerss, Joachim et al. (2016): Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. In: *The Lancet Haematology* 3 (2), e72–e79. DOI: 10.1016/s2352-3026(15)00251-3.
- Winkelmann, R. K.; Schroeter, A. L.; KIERLAND, R. R.; Ryan, T. M. (1974): Clinical studies of livedoid vasculitis: (segmental hyalinizing vasculitis). In: *Mayo Clinic proceedings* 49 (10), S. 746–750.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Hautklinik der Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Angiologie, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Anke Strölin durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med. univ. Dr. med. Lukas Kofler. Die Datenerhebung und Datenrecherche wurden von mir eigenständig mit Unterstützung durch PD Dr. med. univ. Dr. med. Lukas Kofler durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Anleitung durch PD Dr. med. univ. Dr. med. Lukas Kofler und Dr. med. Katrin Kofler.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Konstanz, den 16.08.2023

Vanessa Geiger

10 Veröffentlichung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist folgende Veröffentlichung hervorgegangen:

Kofler, Katrin; Strölin, Anke; **Geiger, Vanessa**; Kofler, Lukas (2021):
Intravenous Immunoglobulin Therapy in Livedoid Vasculopathy: Retrospective
Observation of Clinical Outcome and Patient's Activity Level. In: *Journal of
cutaneous medicine and surgery*, DOI: 10.1177/12034754211003525

11 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Anke Strölin für die Betreuung dieser Arbeit und die Möglichkeit, an der Universitätshautklinik Tübingen zu promovieren, bedanken.

Ein weiterer sehr großer Dank geht an PD Dr. med. univ. Dr. med. Lukas Kofler und Dr. med. Katrin Kofler. Danke, dass ihr mir die für euch so wichtige Studie anvertraut und überlassen habt. Ihr habt mich stets begleitet und für meine Fragen und Anliegen immer unmittelbar ein offenes Ohr gehabt. Auch möchte ich mich sehr für die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens, die ihr mir vermittelt habt, und die vielen guten Ratschläge bedanken.

Herzlichen Dank auch an Dr. med. Stephan Forchhammer für die zügige Zusendung des histologischen Bildmaterials und die Unterstützung hierbei.

Abschließend geht mein Dank noch an die Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Ohne ihr Einverständnis und ihr Mitwirken wäre diese Arbeit in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen. Vielen Dank.