

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Prof. Dr. Stefan W. Schneider

Retrospektive Evaluation stationärer Patienten mit chronischem Ulcus cruris mit besonderer Berücksichtigung des Vorliegens einer Vaskulitis der kleinen dermalen Gefäße als häufigere Ursache als bisher angenommen

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julia van Driel  
aus Nürnberg

Hamburg 2022

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: **02.02.2023**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **PD Dr. Christian Alexander  
Behrendt**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. Stefan Schneider**

## Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung .....	5
2	Einleitung .....	6
2.1	Allgemeine Aspekte der Haut.....	7
2.2	Hintergrund und Definition eines Ulcus cruris .....	8
2.3	Diagnostik eines Ulcus cruris .....	9
2.4	Epidemiologie und Ätiologie eines Ulcus cruris.....	9
2.5	Leukozytoklastische Vaskulitis .....	10
2.6	Lokalisation der leukozytoklastischen Vaskulitis .....	14
2.7	Diagnostik einer leukozytoklastischen Vaskulitis.....	15
2.7.1	Klinisches Bild.....	15
2.7.2	Histologie .....	17
2.7.3	Direkte Immunfluoreszenz .....	18
2.7.4	„Vaskulitis-Labor“ .....	19
2.8	Therapie .....	22
3	Material und Methoden.....	25
3.1	Auswahlkriterien .....	25
3.2	Patientenkollektiv .....	25
3.3	Erhobene Daten .....	26
3.4	Auswertung der Daten.....	27
4	Ergebnisse .....	28
4.1	Beschreibung des Patientenkollektivs .....	28
4.2	Geschlechterverteilung.....	28
4.3	Altersverteilung der Geschlechter .....	29
4.4	Histologie .....	30
4.4.1	Probeexzision .....	30

4.4.2	Direkte Immunfluoreszenz .....	39
4.5	Laborchemische Vaskulitis-Parameter .....	41
4.5.1	C-reaktives Protein .....	44
4.5.2	Glykosiliertes Hämoglobin (HbA1c) .....	44
4.5.3	ANA und ANCA, Cardiolipin, Anti-Strepto-DNase B .....	44
4.5.4	Yersinien-Serologie .....	45
4.5.5	Virologische Diagnostik .....	45
4.5.6	Immunelektrophorese .....	46
4.6	Begleiterkrankungen .....	46
4.7	Systemtherapie .....	47
4.7.1	Glukokortikoide .....	48
4.7.2	Azathioprin.....	49
4.7.3	Dapson .....	50
4.7.4	Intravenöse Immunglobuline (IVIG) .....	50
4.8	Nebenwirkungen der Therapie .....	51
5	Diskussion.....	52
5.1	Alters- und Geschlechterverteilung .....	52
5.2	Ätiologie .....	52
5.3	Histologie .....	54
5.4	Direkte Immunfluoreszenz (DIF) .....	56
5.5	Labordiagnostik.....	58
5.6	Relevanz der Vaskulitis unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen .....	62
5.7	Therapie .....	62
5.8	Nebenwirkungen der Therapie .....	67
5.9	Fazit .....	68
6	Limitationen der Arbeit .....	69

7	Zusammenfassung.....	70
8	Summary.....	71
9	Abkürzungsverzeichnis .....	72
10	Abbildungsverzeichnis.....	73
11	Tabellenverzeichnis.....	75
12	Literaturverzeichnis .....	77
13	Danksagung .....	85
14	Lebenslauf.....	86
15	Eidesstattliche Erklärung .....	87

## **1 Arbeitshypothese und Fragestellung**

Die Fragestellung der Doktorarbeit beruht auf der Hypothese, dass bei schwerstbetroffenen Patienten mit einem chronischen Ulcus cruris eine Vaskulitis kleiner dermaler Gefäße deutlich häufiger vorliegt als bisher angenommen. Eine orientierende Vorauswertung unseres Patientenguts zeigte, dass immerhin bei ca. 25% der Patienten auch konkrete systemische antiinflammatorische Therapien wie orale Glukokortikoide, Dapson, Mycophenolat mofetil, intravenöse Immunglobuline oder Rituximab eingesetzt wurden, die nicht als Standardtherapie beim chronischen Ulcus cruris angesehen werden.

## 2 Einleitung

Das Ulcus cruris ist ein polyätiologisches Krankheitsbild. Da sich hinter diesem Begriff ein Symptomenkomplex und keine Diagnose verbirgt, ist die Klärung der Ätiopathogenese ein essentieller Schritt auf dem Weg zu einer erfolgreichen Therapie.

Als häufigste Ursache gilt bisher die chronische Veneninsuffizienz. Zunehmend wird jedoch ein Vorliegen einer zusätzlichen Vaskulitis der kleinen kutanen Gefäße in der Pathogenese des Ulcus cruris vermutet (Stücker et al. 2003). Das Zentrum für Dermatologie am Klinikum Stuttgart unter der Leitung von Prof. Dr. P. von den Driesch, dient mit derzeit über 7000 vollstationären Patienten pro Jahr auch als tertiäres Zentrum für Patienten mit therapieresistentem chronischen Ulcus. In diesem Zentrum werden mindestens 100 Patienten mit der Diagnose „Ulcus cruris“ pro Jahr vollstationär betreut und einem standardisiertem Untersuchungsprogramm unterzogen, das auch Vaskulitis-Parameter erfasst. Dieses diagnostische Vorgehen ist derzeit nicht als Standard bei der Diagnose anzusehen und wird in dieser Untersuchung reevaluiert. Ziel dieser geplanten retrospektiven Studie ist es, dieses Patientengut mit besonderem Blick auf bioptische (Routinehistologie sowie direkte läsionale Immunfluoreszenz mit Nachweis von IgG, IgA, IgM und Komplementfaktor C3 an Gefäßen) und laborchemische Vaskulitis-Parameter (ANCA, ANA, Yersinienserologie, etc.) zu analysieren. Zusätzlich soll auch eine ggf. eingeleitete systemische antiinflammatorische Therapie (orale Glukokortikoide, Dapson, Mycophenolat mofetil, intravenöse Immunglobuline oder Rituximab) und ihre Nebenwirkungen während des stationären Aufenthalts erfasst werden.

## 2.1 Allgemeine Aspekte der Haut

Die Haut gilt beim Menschen mit einer Fläche von 1,5-2 m<sup>2</sup> und einem Gewicht von ca. 3-10 kg als das (flächenmäßig) größte Organ. Sie dient zum passiven Schutz vor Kälte, Hitze, UV-Strahlung sowie Austrocknung, als auch vor Druck, Reibung, chemischen (toxischen) Substanzen, Keimen und Allergenen. Aktiv schützt sie den Menschen vor eindringenden Keimen (Viren und Bakterien) und Allergenen, sie dient der Resorption von Wirkstoffen, Abgabe von Schweiß (Kühlung) und Talg (Hydrolipidfilm), Thermoregulation und Sinneswahrnehmung (Sterry 2011: 3-4, Moll 2016).

Sie gliedert sich in folgende Untereinheiten: **Epidermis**, dermoepidermale Junktionszone (Basalmembran), **Dermis** und **Subkutis** (Plewig et al. 2012: 4-6).

Die gefäßfreie Epidermis ist ektodermaler Herkunft. Sie besteht aus einem mehrschichtigen verhornenden Plattenepithel, welches zu etwa 90% aus Keratinozyten besteht. Sie ist von symbiontischen Zellen durchsetzt, z.B. pigmentbildenden Zellen (Melanozyten), Immunzellen (Langerhanszellen), sowie Merkelzellen. Die einzelnen Epidermisschichten werden bezeichnet als Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum lucidum und Stratum corneum (Altmeyer 2017).

Als dermoepidermale Junktionszone wird der Übergang von Epidermis in die Dermis genannt. Die Fortsätze der Epidermis in die Dermis werden als Reteleisten, die zwischenliegenden dermalen Ausstülpungen als dermale Papillen bezeichnet. Sie sorgen dafür, dass es beim Einwirken von Scherkräften nicht zur Ablösung der Epidermis von der Dermis kommt (Altmeyer 2017).

Bündel kollagener Fasern und ein Netzwerk aus elastischen Fasern bilden das dermale Bindegewebe, die Dermis, auch Korium oder Lederhaut genannt. Direkt unterhalb der Epidermis befindet sich zunächst das Stratum papillare, zur

Tiefe gefolgt das Stratum reticulare. Die Versorgung der Dermis findet durch ein komplexes arterielles, venöses und lymphatisches Gefäßsystem statt, das dem Austausch von Wasser, Stoffwechselprodukten, Botenstoffen und Zellen dient. So findet auch die Abwehr von Fremdorganismen und Antigenen statt, wobei die Dermis entzündlich reagieren kann (Plewig et al. 2012: 4-6).

Die unter der Dermis liegende Subkutis dient als „Polster“ und Energiereserve, bestehend aus Bindegewebe und Fettzellen (Plewig et al. 2012: 5-6, Sterry 2011: 6).

## 2.2 Hintergrund und Definition eines Ulcus cruris

Ein Ulcus cruris (Ulcus „Geschwür“ und cruris „Unterschenkel“) ist ein „polyätiologischer Hautdefekt (Symptom) am Unterschenkel, der bis in die Dermis oder Subkutis hineinreicht. Zumindest sind das kollagene Netzwerk der retikulären Dermis, meist jedoch auch tiefere Schichten der Haut und Subkutis betroffen. Bei komplikativen Ulzera kann die Defektbildung auch Muskulatur, Faszien und knöcherne Bereiche erreichen“ (Altmeyer 2021).

Als chronisch gilt ein Ulcus cruris, sofern nach drei Monaten keine Wundheilungstendenz zu sehen ist, oder die Wunde zwölf Monate besteht. Das Ulcus cruris stellt ein polyätiologisches Krankheitsbild dar, mit einer Prävalenz von etwa 1 % in westlichen Ländern. Somit zieht die Erkrankung erhebliche Kosten nach sich. Die Lebensqualität der Patienten ist häufig deutlich eingeschränkt durch Schmerzen, Isolation, eingeschränkte Mobilität und mögliche daraus resultierende Depressionen. Schmerz ist meist ein Leitsymptom. Beinulzera sind ein nicht zu unterschätzender Kostenfaktor, sowohl für die Patienten und deren Familien als auch für die Krankenkassen. Schätzungsweise lagen die Kosten in Deutschland im Jahr 2005 bei 5-8

Milliarden Euro (Stücker et al. 2003, Wollina et al. 2013, Körber et al. 2009, Knupfer et al. 2018).

Eine erfolgreiche Therapie hängt entscheidend von der korrekten Diagnose der Ursache des Ulcus cruris ab (Stücker und Altmeyer 2004).

### 2.3 Diagnostik eines Ulcus cruris

Eine umfangreiche und gründliche Diagnostik ist auf Grund der möglichen ätiologischen Vielfalt von besonderer Bedeutung, um eine optimale Therapie zu ermöglichen.

Die Diagnostik umfasst eine umfangreiche Anamnese einschließlich der Familien- und Medikamentenanamnese sowie eine genaue klinische und apparative Untersuchung.

Jedes therapieresistente Ulcus sollte auch bioptisch abgeklärt werden, zudem ist eine Labordiagnostik zu erfassen (Wollina et al. 2013).

### 2.4 Epidemiologie und Ätiologie eines Ulcus cruris

Etwa 1% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland unter 60 Jahren leidet unter einem Ulcus cruris, bei den über 60 jährigen sind es 4% (Wollina et al. 2013).

Die chronische Veneninsuffizienz gilt bisher mit 70-80% der Fälle als häufigste Ursache eines Ulcus cruris (Stücker et al. 2004).

Bereits 2003 untersuchte Stücker et al. in einer Studie mit 101 Patienten im Zeitraum von 1998-2001, welche Ursachen bei chronischen,

therapieresistenten, stationär versorgten Ulcera crurum vorlagen. Die Mehrheit wies eine Kombination von zwei oder mehr Ursachen auf. Interessant erschien hierbei das häufige Vorliegen von Hinweisen auf eine Vaskulitis (bei 20 % der Patienten in der Studie). Es handelte sich jedoch überwiegend um klinische Hinweise, wie petechiale Einblutungen in der Ulkumgebung, livider Randsaum des Ulcus, sowie hohe Schmerzhaftigkeit. Probebiopsien waren nicht standardmäßig durchgeführt worden. Bereits Beobachtungen anderer Autoren zeigten, dass das Vorkommen einer Vaskulitis in chronischen, therapieresistenten und oft rezidivierenden Ulcera crurum festgestellt werden konnte. Stücker et al. wies darauf hin, dass es wichtig sei, eine Vaskulitis als Grundleiden nicht zu übersehen (Stücker et al. 2003).

2010 erfolgte unter der Leitung von Prof. Dissemond vom Universitätsklinikum Essen eine Studie mit 354 Patienten zur Genese bei seit mindestens drei Monaten bestehendem Ulcus cruris. Untersuchungen ergaben, dass die chronisch venöse Insuffizienz als häufigste Ursache mit insgesamt 57% auftrat (Ulcus cruris venosum). An zweiter und dritter Stelle folgten das gemischt arteriovenöse Ulcus cruris (Ulcus cruris mixtum) mit 15%, sowie durch Vaskulitiden hervorgerufene Ulcera mit 13%. Darüber hinaus zeigten sich Unterschiede bei den Geschlechtern: Bei Frauen und Männern trat zunächst das Ulcus cruris venosum am häufigsten auf. Während bei den Männern jedoch das Ulcus cruris mixtum und eine Vaskulitis folgten, war bei Frauen die vaskulitische Genese etwas häufiger (Dissemond 2010).

## 2.5 Leukozytoklastische Vaskulitis

Unter dem Begriff „Vaskulitiden“ werden Erkrankungen zusammengefasst, die sich durch Entzündungen von Gefäßen auszeichnen. Dabei können Gefäße unterschiedlichen Kalibers (Venen, Kapillaren, Arterien) isoliert oder kombiniert

betroffen sein. Eine Einteilung erfolgte im Rahmen der Chapel Hill Consensus Conference im Jahr 1994, die Überarbeitung dann 2012 und 2018 (Tabelle 1). In ihr wird unterschieden zwischen Groß-, Mittel- und Kleingefäßvaskulitiden. Zu den letzteren gehört unter anderem die immunkomplex-vermittelte Vaskulitis. Hierbei handelt es sich um die Vaskulitis, die am häufigsten zu kruralen Ulzerationen führen kann, mit der leukozytoklastischen Vaskulitis als häufigster Form. Die hier auftretende Entzündung kleiner Gefäße (small vessel vasculitis), die durch Ablagerung von zirkulierenden Immunkomplexen oder Bakterienendotoxinen an den Gefäßwänden mit nachfolgender Komplementaktivierung ausgelöst wird, zeigt sich histologisch als leukozytoklastische Vaskulitis postkapillärer Venolen mit fibrinoider Verquellung der Gefäßwand und/oder Thromben in den Lumina. Kommt es im Rahmen einer Vaskulitis zu einer entzündungsbedingten Gefäßokklusion, die zu einer Minderdurchblutung führt, kann eine Ulzeration entstehen. Weitere immunkomplex-assoziierte Vaskulitiden, die zu kruralen Ulzerationen führen können, sind die IgA-Vaskulitis, ANCA-assoziierte Vaskulitis und die kryoglobulinämische Vaskulitis, jedoch konzentriert sich diese Arbeit auf die leukozytoklastische Vaskulitis (Altmeyer und Heisterkamp 2019, Mechlin 2013, Knupfer et al. 2018).

Name (CHCC2012)	CHCC 2012 Definition (gekürzt)	Kutane Vaskulitis als Teil der systemischen Vaskulitis (gekürzt)	Kutan begrenzte (= nur an der Haut sich abspielende) Variante (gekürzt)
<i>Systemische und kutane Vaskulitiden der großen Gefäße (large-vessel vasculitis)</i>			
Takayasu-Arteriitis	Arteriitis, oft granulomatös, v. a. der Aorta und ihrer Äste	Keine Vaskulitis an der Haut.	Keine auf die Haut beschränkte Variante bekannt.
Riesenzell-Arteriitis	Arteriitis, oft granulomatös, der Aorta und/oder ihrer Hauptäste sowie der Karotis- und Vertebralarterien	Vaskulitis der extrakutanen Arterien kann an der Haut und Schleimhaut ischämische Nekrosen verursachen.	Keine auf die Haut beschränkte Variante bekannt.
<i>Systemische und kutane Vaskulitiden der mittelgroßen Gefäße (medium-vessel vasculitis)</i>			
Polyarteriitis nodosa	Nekrotisierende Arteriitis der mittelgroßen und kleinen Arterien ohne Glomerulonephritis ohne Beteiligung von Arteriolen, Kapillaren oder Venolen, ANCA-negativ.	Akute Arteriitis der kleinen Arterien oder Arteriolen, die sich klinisch als digitale Arteriitis, Purpura, und/oder kutane Knoten mit Ulzera manifestieren.	<i>Kutane PAN (Kutane Arteriitis)</i> Arteriitis der kleinen Arterien im Pannikulus, die sich in die Arteriolen der dermal-subkutanen Zone ausdehnt, aber nicht in die postkapillären Venolen.
Kawasaki-Syndrom	Arteriitis mit mukokutanem Lymphknoten-Syndrom, der mittelgroßen und kleinen Arterien	Eine kutane Vaskulitis ist selten	Keine auf die Haut beschränkte Variante bekannt.
<i>Systemische und kutane Varianten von Vaskulitiden hauptsächlich der kleinen Gefäße (small-vessel vasculitis)</i>			
ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder keinen Immunglobulinablagerungen, ANCA-positiv.		
Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	Nekrotisierende Vaskulitis mit wenigen oder keinen Immunglobulinablagerungen an den Gefäßwänden, ANCA-positiv.	Vaskulitis in der Haut, oft mit Leukozytoklasie und ohne granulomatöse Entzündung.	<i>Kutan begrenzte MPA (einschließlich Medikamenten-induzierte MPA)</i> Vaskulitis in der Haut, oft mit Leukozytoklasie und ohne granulomatöse Entzündung; assoziiert mit ANCA, keine systemische Vaskulitis.
Granulomatosis mit Polyangiitis (GPA) (früher Wegener Granulomatose)	Nekrotisierende granulomatöse Entzündung der oberen und unteren Atemwege mit nekrotisierender Vaskulitis	Vaskulitis in der Haut, oft mit Leukozytoklasie und mit nicht-vaskulitischen, extravaskulären granulomatösen Entzündungen.	<i>Kutan begrenzte GPA (einschließlich Medikamenten-induzierte GPA)</i> Vaskulitis in der Haut, oft mit Leukozytoklasie und mit nicht-vaskulitischer extravaskulärer, granulomatöser Entzündung, assoziiert mit ANCA, keine systemische Vaskulitis.
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) (früher Churg-Strauss-Syndrom)	Eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung der oberen und unteren Atemwege mit nekrotisierender Vaskulitis	Eosinophilenreiche Vaskulitis in der Haut, mitunter mit Leukozytoklasie und mit nicht-vaskulitischen extravaskulären granulomatösen Entzündungen.	<i>Kutan begrenzte EGPA (einschließlich Medikamenten-induzierte EGPA)</i> Eosinophilenreiche Vaskulitis in der Haut und mit nicht-vaskulitischer extravaskulärer, granulomatöser Entzündung; assoziiert mit ANCA und mit Asthma in der Vorgeschichte, aber ohne systemische Vaskulitis.
Immunkomplex- Vaskulitis	Vaskulitis mit Ablagerungen von Immunglobulinen und/oder Komplement.	Kutane leukozytoklastische Immunkomplex-Vaskulitis	Auf die Haut beschränkte Immunkomplex Vaskulitis.
Kryoglobulinämische Vaskulitis	Vaskulitis mit Ablagerungen von Kryoglobulinen in der Gefäßwand	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis in Verbindung mit Kryoglobulinen	<i>Kutan begrenzte Kryoglobulinämische Vaskulitis</i> Kryoglobulinämische Vaskulitis der Haut ohne systemische Vaskulitis.
IgA-Vaskulitis (Henoch-Schönlein)	Vaskulitis mit IgA1-Immunkomplexen	Leukozytoklastische Vaskulitis mit Immunglobulinablagerungen vorwiegend aus IgA1 mit vaskulären IgA-Ablagerungen.	<i>Kutan begrenzte IgA-Vaskulitis</i> Kutane Vaskulitis mit vornehmlich vaskulären IgA-Ablagerungen ohne systemische Vaskulitis.

Hypokomplementämische Vaskulitis (HUV) (anti-C1q-Vaskulitis) (Syndrom der hypokomplementämischen urtikariellen Vaskulitis)	Vaskulitis mit Urtikaria und Hypokomplementämie und anti-C1q-Antikörpern	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis mit vaskulären Immunglobulin Ablagerungen und mit anhaltenden Urtikae	<i>Kutane begrenzte hypokomplementämische Vaskulitis</i> Ohne systemische Vaskulitis, aber mit Hypokomplementämie und oft mit anderen Systemerkrankungen assoziiert (z. B. LE).
<i>Vaskulitis mit variabler Größe der befallenen Gefäße (variable-vessel vasculitis)</i>			
Morbus Behçet	Vaskulitis arterieller und venöser Gefäße bei Patienten mit Morbus Behçet.	Eine gefäßzentrierte neutrophile Reaktion mit Leukozytoklasie und Vaskulitis der kleinen meist venösen (muko)kutane Gefäße und/oder Thrombophlebitis, einhergehend mit Vaskulitiden in anderen Organen.	<i>Kutane begrenzte Vaskulitis bei Morbus Behçet</i> (Muko)kutane Vaskulitis bei Patienten mit Morbus Behçet ohne systemische Vaskulitis.
Cogan-Syndrom	Vaskulitis bei Patienten mit Cogan-Syndrom	Sehr seltene Vaskulitis der kleinen Arterien im Pannikulus und in der dermo-subkutanen Zone und kleiner Gefäße in der Dermis.	Keine auf die Haut beschränkte Variante bekannt.
<i>Vaskulitis verbunden mit einer Systemerkrankung</i>	Vaskulitis beispielsweise bei rheumatoider Arthritis, SLE, Sarkoidose u. a.	Kutane Vaskulitiden als Teil der systemischen Vaskulitis.	Kutane Vaskulitis ohne systemische Vaskulitis.
<i>Vaskulitis mit wahrscheinlicher Ätiologie</i>	Vaskulitis mit bekannter Ätiologie (Medikamente, Infektion, Sepsis, Neoplasie u. a.).	Kutane Vaskulitiden als Teil der systemischen Vaskulitis.	Kutane Vaskulitis ohne systemische Vaskulitis.
<i>Vaskulitis, die auf ein einzelnes Organ (die Haut) beschränkt ist (single-organ vasculitis [SOV])</i>	Vaskulitis, die auf ein Organ beschränkt ist und keine Kriterien einer auf ein Organ begrenzten systemischen Vaskulitis aufweist		
Kutane IgM-/IgG-Immunkomplex-Vaskulitis	D-CHCC-Definition:* Vaskulitis der kleinen Gefäße mit vaskulären Ablagerungen von vorwiegend IgM und/oder IgG.	Nicht beschrieben.	Kutane IgM- oder IgG-dominante leukozytoklastische Vaskulitis der kleinen Gefäße ohne systemische Beteiligung oder Kryoglobuline.
Noduläre kutane Vaskulitis (Sonderformen: Erythema induratum Bazin)	D-CHCC-Definition:* Lobuläre Pannikulitis mit verschiedenen Kombinationen einer Vaskulitis der Venolen in den Lobuli und/oder Venen oder Arterien in den Septen	Nicht beschrieben.	Lobuläre Pannikulitis mit Vaskulitis der kleinen Gefäße in der Subkutis, in unterschiedlichen Kombinationen mit Vaskulitiden der arteriellen Gefäße in den Septen oder der übrigen venösen Gefäße in Lobuli oder Septen oder der kleinen Gefäße in der Subkutis.
Erythema elevatum et diutinum (EED)	D-CHCC-Definition:* Neutrophile Dermatoze und chronische, fibrosierende leukozytoklastische Vaskulitis meist der postkapillären Venolen, oft mit vaskulären Immunglobulin-Ablagerungen	Nicht beschrieben.	Eine neutrophile Dermatoze und chronische lokal fibrosierende leukozytoklastische Vaskulitis
Rezidivierende makulöse Vaskulitis bei Hypergammaglobulinämie (Synonym: benigne hypergammaglobulinämische Purpura Waldenström)	D-CHCC-Definition:* Rezidivierende kutane Vaskulitis der kleinen Gefäße mit transienten Maculae und Purpura, einhergehend mit vaskulären Ablagerungen von Immunglobulinen und mit polyklonaler Hypergammaglobulinämie.	Nicht beschrieben.	Chronische, episodisch auftretende Vaskulitis der kleinen Blutgefäße mit transienten Maculae und Purpura, einhergehend mit vaskulären Ablagerungen von Immunglobulinen und fast immer assoziiert mit einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie.
Normokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (ohne Anti-C1q-Antikörper)	D-CHCC-Definition:* Kutane leukozytoklastische Vaskulitis mit vaskulären Immunglobulin-Ablagerungen und mit anhaltenden Urtikae, bei Normokomplementämie und Abwesenheit von Anti-C1q-Antikörpern.	Nicht beschrieben.	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis mit vaskulären Immunglobulin-Ablagerungen und mit anhaltenden Urtikae, bei Normokomplementämie und Abwesenheit von Anti-C1q-Antikörpern.

**Tabelle 1:** Interdisziplinäre Nomenklatur der Vaskulitiden unter Einbeziehung der kutanen Vaskulitiden (CHCC 2012 und D-CCHCC), (Sunderkötter et al. 2018)

Die Begriffe zur Beschreibung einer kutanen Vaskulitis können sich in der Literatur überschneiden und werden oft uneinheitlich verwendet (Villa-Forte 2017).

Die leukozytoklastische Vaskulitis tritt meist in Folge einer Infektion auf oder wird durch verschiedene Medikamente induziert. Seltener können auch Neoplasien oder Nahrungsmittel Auslöser sein. Auf Grund einer möglichen sekundären systemischen Beteiligung, insbesondere der Niere und des gastrointestinalen Traktes, sollte diese stets anamnestisch und diagnostisch abgeklärt werden (Mechlin 2013, Sick und Ruzicka 2010).

Eine Vaskulitis kann auch sekundär auftreten (Tabelle 1). Jede primäre oder sekundäre Vaskulitis kann die Haut betreffen. Bei einer sekundär bedingten kutanen Vaskulitis können die Effloreszenzen mit Symptomen wie Fieber oder Arthralgien als Zeichen einer systemischen Vaskulitis einhergehen (Villa-Forte 2017).

## 2.6 Lokalisation der leukozytoklastischen Vaskulitis

Grundsätzlich sind bei einer leukozytoklastischen Vaskulitis auf Grund von Stasephänomenen die Unterschenkel bevorzugt betroffen; bei höherer Akuität können auch die Oberschenkel oder der Rumpf an festanliegenden Kleiderkontaktstellen betroffen sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine systemische Beteiligung vorliegt, steigt, sobald die Hauterscheinungen oberhalb der Gürtellinie auftreten (Altmeyer und Heisterkamp 2019).

## 2.7 Diagnostik einer leukozytoklastischen Vaskulitis

### 2.7.1 Klinisches Bild

Klinisch-dermatologisches Kardinalsymptom ist die nicht wegdrückbare palpable Purpura mit Läsionen zwischen 0,1 cm und mehreren Zentimetern, meist begleitet von Juckreiz, Schmerzen oder Brennen. Abhängig vom Entwicklungsstadium können Bläschen oder Blasen, hämorrhagische Plaques und sekundäre Pusteln, Erosionen oder Ulzera auftreten. Besonders die Ulzerationen sind typischerweise mit einer hohen Schmerzhaftigkeit verbunden und weisen meist einen charakteristischen lividen Randsaum auf. Darüber hinaus sind die Ulzerationen häufig multilokulär angeordnet und bizarr konfiguriert (Altmeyer und Heisterkamp 2019, Dissemond et al. 2018, Sick und Ruzicka 2010, Schimpf et al. 2009).



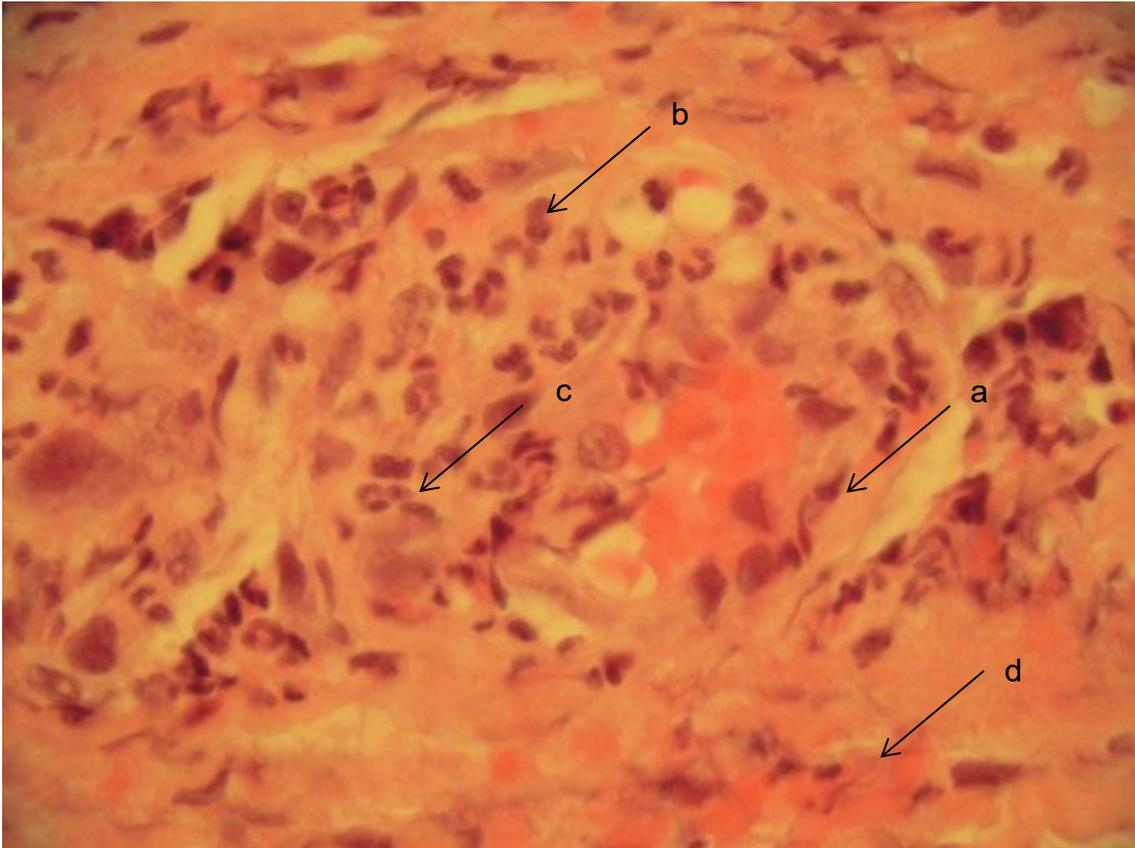
**Abbildung 1:** Klinisches Bild eines Ulcus cruris mit leukozytoklastischer Vaskulitis als Ursache (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

## 2.7.2 Histologie

Als Goldstandard in der Diagnostik zum Nachweis einer kutanen Vaskulitis gilt der histologische Nachweis. Eine Stanzbiopsie oder ggf. eine tiefe Spindelexzision sollten aus frischen Effloreszenzen oder idealerweise aus dem Randbereich der Ulzeration entnommen werden und alle Hautschichten erfassen, einschließlich des subkutanen Fettgewebes, da sich einige Vaskulitiden nur dort abspielen. Eine rasche Entnahme der Gewebeprobe ist wichtig, da die Aussagekraft dann am größten ist. Eine Histologie aus älteren, abklingenden Herden oder bei bereits längerfristig laufender Kortisonbehandlung kann diagnostisch unspezifisch werden (Stein et al. 2008, Reinhold-Keller 2014). Andererseits kann jedes Ulcus cruris auch reaktiv im Verlauf histopathologisch unspezifische Zeichen einer Vaskulitis zeigen (Dissemond et al. 2005).

Dr. Villa-Forte aus der Cleveland Clinic, Ohio, beschrieb, dass eine kutane Vaskulitis vorliegt bzw. vorliegen kann, wenn die bioptische Untersuchung (im besten Fall) die meisten der folgenden Ergebnisse zeigt (Villa-Forte 2017): (absteigend nach Relevanz)

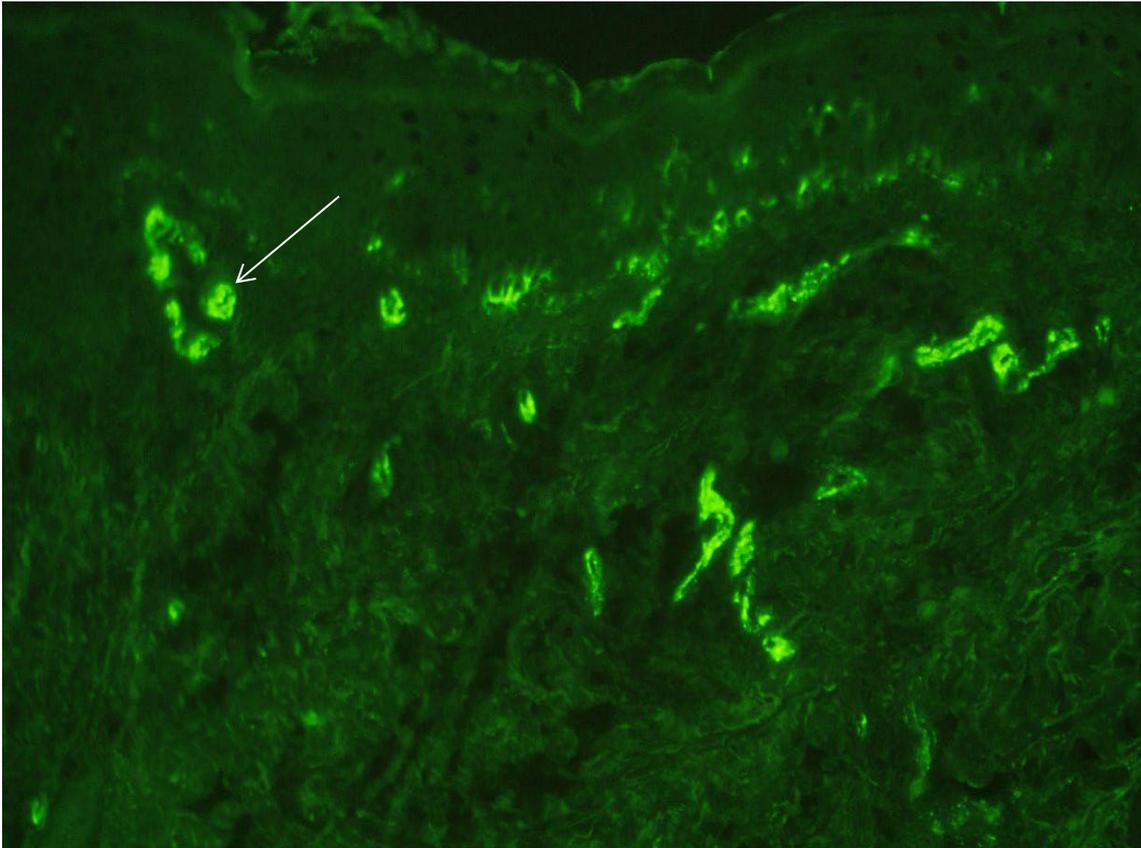
- Fibrinoide Gefäßwandnekrosen
- Perivasale Infiltrate mit Neutrophilen
- Leukozytoklasie
- Erythrozytenextravasate



**Abbildung 2:** Histologisches Bild einer kutanen Vaskulitis mit fibrinoider Gefäßwandnekrose (a), perivasalen Infiltraten mit Neutrophilen (b), Leukozytoklasie (c) und Erythrozytenextravasaten (d), (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

### 2.7.3 Direkte Immunfluoreszenz

Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz ist es bei der leukozytoklastischen Vaskulitis möglich, an den Gefäßwänden IgA, IgG, IgM und C3 darzustellen. Wie oben erwähnt, ist eine frühe Gewebeentnahme wichtig, da die Immunkomplexe nur für kurze Zeit an den Gefäßwänden persistieren können (Sunderkötter et al. 2004, Zelger et al. 2003).



**Abbildung 3:** Direkte Immunfluoreszenz einer leukozytoklastischen Vaskulitis: Nachweis von IgA an den Gefäßwänden (Pfeil), (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

#### 2.7.4 „Vaskulitis-Labor“

Weiterführend für die Diagnose einer Vaskulitis sind neben den klinischen und histologischen Befunden die Laborbefunde (Sick und Ruzicka 2010). Die Laborparameter, die bei den betroffenen Patienten abgenommen werden, um ein Risiko einer Vaskulitis zu identifizieren, umfassen am Klinikum Stuttgart neben einem konservativen Blutbild wie die Hämatologie, Differentialblutbild und klinische Chemie (Retentionswerte, Transaminasen und Elektrolyte) folgende Parameter:

- C-reaktives Protein (CRP)
- HbA1c
- ANA
- ANCA (c-ANCA und p-ANCA)
- Cardiolipin-Antikörper
- A-Strepto-DNase B
- Yersinien-Serologie
- Hepatitis B und C-Serologie
- Serumelektrophorese

Es gibt keinen einzelnen Labortest, der eine Vaskulitis definitiv nachweisen oder ausschließen kann.

Das **CRP** (C-reaktives Protein) ist ein unspezifischer Parameter für eine Entzündung im Körper. Er gilt als ein wesentlicher Verlaufsparemeter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bei einer möglichen systemischen Beteiligung der Vaskulitis (Greten et al. 2010).

Standardmäßig beinhaltet ein klassisches Vaskulitis-Labor keine Bestimmung des glykosilierten Hämoglobins (**HbA1c**). Dennoch kann ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus einen erheblichen Einfluss auf eine Wundheilung haben.

Ein Nachweis von antinukleären Antikörpern (**ANA**) kann auf eine Kollagenosebedingte Vaskulitis hindeuten. Bei nahezu allen Kollagenosen zeigt sich ein erhöhter ANA-Titer. Im Falle von hochtitrig positiven ANAs sollte zusätzlich eine ANA-Differenzierung (Bestimmung von extrahierbaren nukleären Antikörpern ENA) unter Berücksichtigung der klinischen Symptome erfolgen (Schlotter-Weigel 2018).

Als **ANCAs** (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper) werden Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene von Neutrophilen bezeichnet. Es handelt sich um Antikörper, die bei systemischen Kleingefäßentzündungen vorkommen können. Es werden zwei verschiedene ANCAs unterschieden: Der c-ANCA/PR3-ANCA („c“ für zytoplasmatisch) und p-ANCA/MPO-ANCA („p“ für perinukleär). Der Nachweis des erstgenannten Antikörpers ist für das Vorliegen einer ANCA assoziierten Vaskulitis relativ spezifisch. Jedoch ist das Fehlen dieses Antikörpers bei der frühen Form (lokalisierten Form) in ca. 50% der Fälle bekannt. Das Zielantigen des c-ANCAs ist in den meisten Fällen die Proteinase 3 (PR3-ANCA). Insbesondere besteht eine Assoziation zu der Granulomatose mit Polyangiitis (ehemals Morbus Wegener). p-ANCA wird häufig bei Patienten mit mikroskopischer Polyangiitis oder eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg Strauss Syndrom) nachgewiesen. Zielantigen ist hier die Myeloperoxidase (MPO). Insbesondere der MPO-ANCA spricht für das Vorliegen einer systemischen Kleingefäßvaskulitis (Longo et al. 2012).

**Cardiolipine** gehören zur Gruppe der Phospholipid-Antikörper. Beim Antiphospholipid-Syndrom gelten sie als diagnostisches Kriterium. Das Antiphospholipid-Syndrom vom IgA-Subtyp ist eine Variante und ist mit einem hohen Risiko für thrombembolische Ereignisse assoziiert. Das klinische Bild an der Haut ist vielfältig: von einer Livedo racemosa, über Ulcera cruris bis hin zu disseminiert auftretenden, vaskulitisch imponierenden Läsionen (Lutze et al. 2018).

Beim Streptokokken-Antikörper handelt es sich um einen Antikörper gegen die Bakterienart Streptococcus. Am Klinikum Stuttgart wird der **Anti-Strepto-DNAse B** (ASNB) am häufigsten als Test für aktuelle oder abgelaufene Streptokokken-Infektionen verwendet. Rezidivierende Infektionen mit diesem Erreger sind eine der häufigsten Ursachen für eine leukozytoklastische Vaskulitis (Longo et al. 2012, Mechlin 2013, Sick und Ruzicka 2010).

Eine Infektion mit **Yersinia enterocolitica** und daraus resultierenden Folgeerkrankungen wie Vaskulitis wird mit einer Häufigkeit von ca. 20% angegeben. Im Rahmen einer akuten Infektion sind sowohl Yersinien-Antigene als auch morphologisch intakte Bakterien in den perivaskulären Infiltraten in der Haut nachweisbar, was im Anschluss zu einer leukozytoklastischen Vaskulitis führen kann (Thode und von den Driesch 2006, Tak et al. 1992).

Insbesondere bei den Kleingefäß-Vaskulitiden sollte differenzialdiagnostisch das Auftreten im Rahmen von viralen Infektionskrankheiten (z.B. **Hepatitis B** und **C**) bedacht werden. Häufig ist eine Hautbeteiligung bei viralen Hepatitiden bei der kryoglobulinämischen Vaskulitis nachweisbar (Seeff 2002, Alter 2007, Cacoub et al. 1999, Sène et al. 2004).

Bei der **Serumelektrophorese** handelt sich um ein labordiagnostisches Verfahren zur elektrophoretischen Auftrennung und Messung der Serumproteine. Mit Hilfe der Serumelektrophorese kann ein Rückschluss auf zugrunde liegende Pathologien gezogen werden. Charakteristische Muster der Serumelektrophorese lassen auf Krankheitsgruppen schließen, z.B. einer monoklonalen Gammopathie (einer möglichen Vorstufe des multiplen Myeloms), Lebererkrankungen, akute und chronische Entzündungen. Teilweise wird der Begriff „Paraproteinämie“ als Synonym für eine Monoklonale Gammopathie verwendet. Auch hier können die Ergebnisse erste Hinweise für die Ätiologie einer möglichen Vaskulitis liefern (Longo et al. 2012).

## 2.8 Therapie

Eine erfolgreiche Therapie hängt wesentlich von der korrekten Diagnose ab. Neben einer möglichen Systemtherapie ist zunächst die Lokalthherapie von besonderer Bedeutung. Die Wundtherapie eines Ulcus besteht aus drei

Hauptsäulen: Débridement, Keimreduktion und Exsudat-Management. Beim Débridement sind die mechanisch-chirurgischen Maßnahmen am effektivsten, wie z.B. das Wunddébridement unter Lokalanästhesie mittels Kürettage und Skalpell oder mittels Versajet im Operationssaal. Zur Keimreduktion sollten antiseptische Substanzen und Wundauflagen verwendet werden, die die Wundheilung nicht oder nur minimal hemmen. Das Exsudat-Management sollte einerseits überschüssiges Exsudat im Wundbereich ausreichend aufnehmen, andererseits aber eine feuchte Wundbehandlung gewährleisten (Stücker und Altmeyer 2014, Pickl 2017).

Von topischen Antibiotika ist wegen der Gefahr einer Typ-IV-Sensibilisierung abzusehen. Medizinischer Honig führt, trotz der granulationsfördernden Wirkung, nicht zu einer besseren Wundheilung (Wollina et al. 2013).

Auch bei optimaler Lokalthherapie kommt es bei ca. 30% der Patienten mit Ulcus cruris zu einer Therapieresistenz und einer ausbleibender Abheilung. In diesen Fällen sollte grundsätzlich unter Berücksichtigung einer erweiterten Diagnostik (s.o.) eine Systemtherapie in Betracht gezogen werden (Dissemond et al. 2018).

Da viele Medikamente für den Einsatz bei Ulcus cruris nicht zugelassen sind, ist ein sogenannter Off-Label-Einsatz, eine Therapie mit einem Arzneimittel außerhalb der vorgesehenen Zulassung, erforderlich. Der Stellenwert der systemischen Therapie bei einem Ulcus cruris wird in Abhängigkeit der Genese sehr unterschiedlich und oft kontrovers beurteilt (Dissemond et al. 2018).

Zugelassen für die Therapie eines Vaskulitis-assoziierten Ulcus cruris sind die Glukokortikoide Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason und Triamcinolon. Dapson wird in der Regel erst eingesetzt, wenn Glukokortikoide allein nicht ausreichend wirksam waren. Bei therapierefraktären Verläufen wurde in den letzten Jahren vermehrt der Anti-CD20-Antikörper Rituximab mit guten Erfolgen eingesetzt. Für vaskulitische Ulcera zugelassen sind Cyclophosphamid und Azathioprin (Dissemond et al. 2018).

Erstmals beschrieben Körber et al. in einer Kasuistik aus dem Jahr 2006 die erfolgreiche Anwendung von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei einem Ulcus cruris.

Beim IVIg handelt es sich um Konzentrate homologer (menschlicher) IgG-Antikörper. Es ist eine Form der passiven Immunisierung und ist zugelassen zur Substitutionsbehandlung bei verschiedenen angeborenen oder erworbenen Störungen der Antikörperbildung (Körber et al. 2006).

Mycofenolat-Mofetil, ein weiteres Immunsuppressivum, ist heute ebenso in der Ulkustherapie bei vaskulitischer Genese von Bedeutung.

Bei Ulcus cruris durch Vaskulitis sind jedoch Glukokortikoide die Medikamente der ersten Wahl.

Am Zentrum für Dermatologie des Klinikums Stuttgart werden neben der Glukokortikoidtherapie die oben erwähnten Therapien vor allem bei therapieresistenten vaskulitischen Ulcera auch parallel eingesetzt.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Auswahlkriterien

Das Zentrum für Dermatologie am Klinikum Stuttgart dient auch als tertiäres Zentrum für Patienten mit therapieresistentem chronischen Ulcus. Dort werden mindestens 100 Patienten pro Jahr mit der Diagnose Ulcus cruris vollstationär betreut und einem standardisierten Untersuchungsprogramm unterzogen, das auch Vaskulitis-Parameter erfasst. Dieses diagnostische Vorgehen ist derzeit nicht als Standard bei dieser Diagnose anzusehen und soll reevaluiert werden. Gleichzeitig wurde erfasst, welcher Anteil dieser Patienten dann eine gezielte systemische antientzündliche Therapie erhalten hat und ob es im Rahmen dieser Therapien zu einem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gekommen ist. Bezüglich aller Auswertungen war eine Häufigkeitsanalyse möglich, die mit der Literatur verglichen werden konnte.

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten mit der ICD-Hauptdiagnose „chronisches Ulcus cruris“ (> 4 Wochen bestehend), die sich im Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Juli 2017 im Zentrum für Dermatologie in stationärer Behandlung befanden und bei denen eine Biopsie erfolgte, ausgewertet.

#### 3.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv für den genannten Zeitraum umfasst n=90 Patienten der Jahrgänge 1926 bis 1978, also der Altersklassen 38 bis 90 Jahre und damit einem Durchschnittsalter von 72,2 Jahren (Tabelle 2). Es wurden nur Patienten

mit der ICD-Hauptdiagnose chronisches Ulcus cruris (> 4 Wochen bestehend) berücksichtigt:

- Venöse Insuffizienz (chronisch) (peripher) mit Ulzeration (ICD: I87.21)
- Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration (ICD: I70.24)
- Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert (ICD: L97)

N	Gültig	90
Mittelwert		72,2
Median		76
Minimum		38
Maximum		90

**Tabelle 2:** Durchschnittsalter bei stationärer Behandlung (Mittelwert), Median, niedrigstes und höchstes Alter bei stationärer Behandlung

### 3.3 Erhobene Daten

Alle erforderlichen Parameter sowie der klinische Verlauf der Patienten sind am Klinikum Stuttgart digital im i.s.h.med erfasst und konnten so retrospektiv anonymisiert ausgewertet werden (Tabelle 3). Die relevanten Parameter wurden in einer anonymisierten selbst erstellten Excel-Datei hinterlegt. Somit war für die Studie zuvor eine Beratung, aber keine gesonderte Stellungnahme durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg erforderlich.

Bei allen 90 Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt. Es wurden 4 histologische Vaskulitis-Kriterien, nach denen sich die Diagnosesicherheit richtete, festgelegt. Mindestens 4 Oberärzte und der Chefarzt der Hautklinik am

Klinikum Stuttgart waren in die Befundung involviert. Die Diagnosestellung erfolgte auch in Zusammenschau aller nicht-histologischen Kriterien.

Erhobene Daten
Geschlechterverteilung
Alter der Patienten
Biopsische Untersuchung (Probeexzision und direkte Immunfluoreszenz)
Laborchemische Vaskulitis-Parameter
Begleiterkrankungen
Systemtherapie
Nebenwirkungen

**Tabelle 3:** Daten zur deskriptiven Analyse des Patientenkollektivs

### 3.4 Auswertung der Daten

Für sämtliche Auswertungen wurde das Computerprogramm Microsoft® Excel® 2010 (Version 14.0.7237.5000) verwendet. Mit Hilfe von Tabellen, sowie Balken- und Kreisdiagrammen über dieses Programm und Microsoft® Word® 2010 (Version 14.0.7237.5000) konnte eine Darstellung der Auswertung erfolgen.

Die Daten wurden wiederholt mit den originalen Daten verglichen und die Ergebnisse auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft.

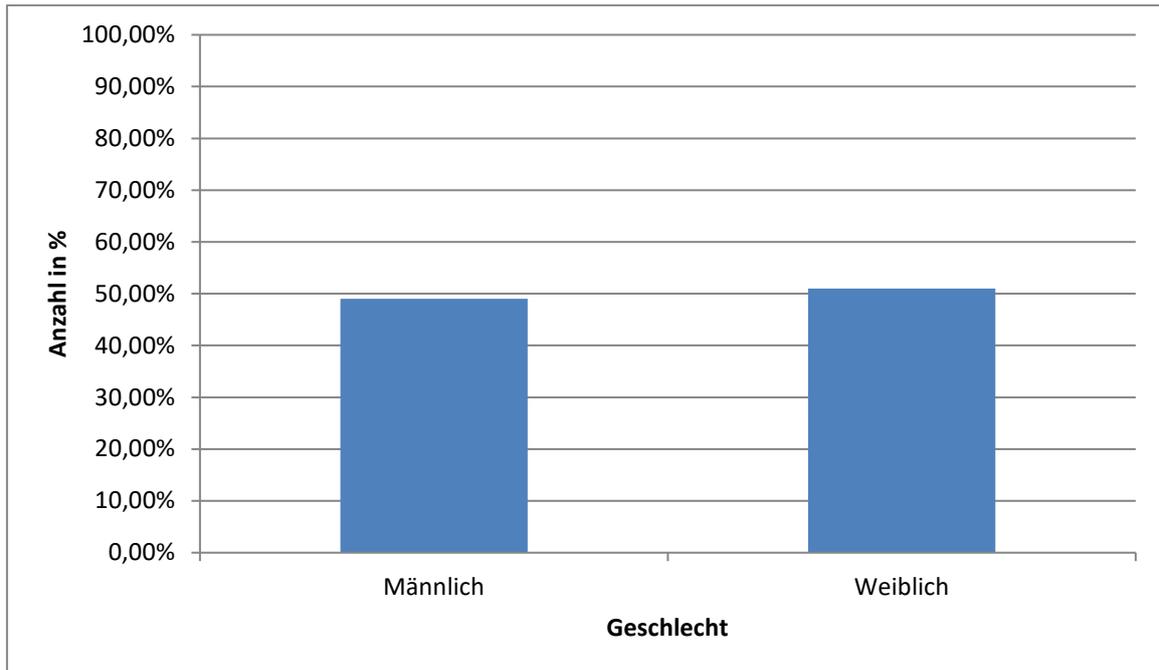
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zentrum für Dermatologie, Phlebologie und Allergologie am Klinikum Stuttgart wurde im Zeitraum vom 1. Januar bis 31. Juli 2017 bei insgesamt n=90 stationär behandelten Patienten die ICD-Hauptdiagnose „chronisches Ulcus cruris“ gestellt und eine Biopsie entnommen. Davon kamen die ICD-Diagnosen **I87.21** (venöse Insuffizienz (chronisch) (peripher) mit Ulzeration) 51 Mal vor, **I70.24** (Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration): 23 Mal und **L97** (Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert) kam 16 Mal vor. Die Diagnosestellung stützte sich auf die Ergebnisse von Untersuchungen wie Duplexsonographien, ABI-Messungen und Becken-Bein-Angiographien. Die ICD-Diagnosen I87.21 und I70.24 (venös oder arteriell) wurden bei den berücksichtigten Patienten als primäre Ursache für die Ulzeration gesehen, bei der ICD-Diagnose L97 war die Genese unklar. Diese Patienten bilden das Kollektiv der vorliegenden Arbeit.

### 4.2 Geschlechterverteilung

Von den untersuchten Patienten waren 44 (49 %) Personen männlich und 46 (51 %) weiblich (Abbildung 4).

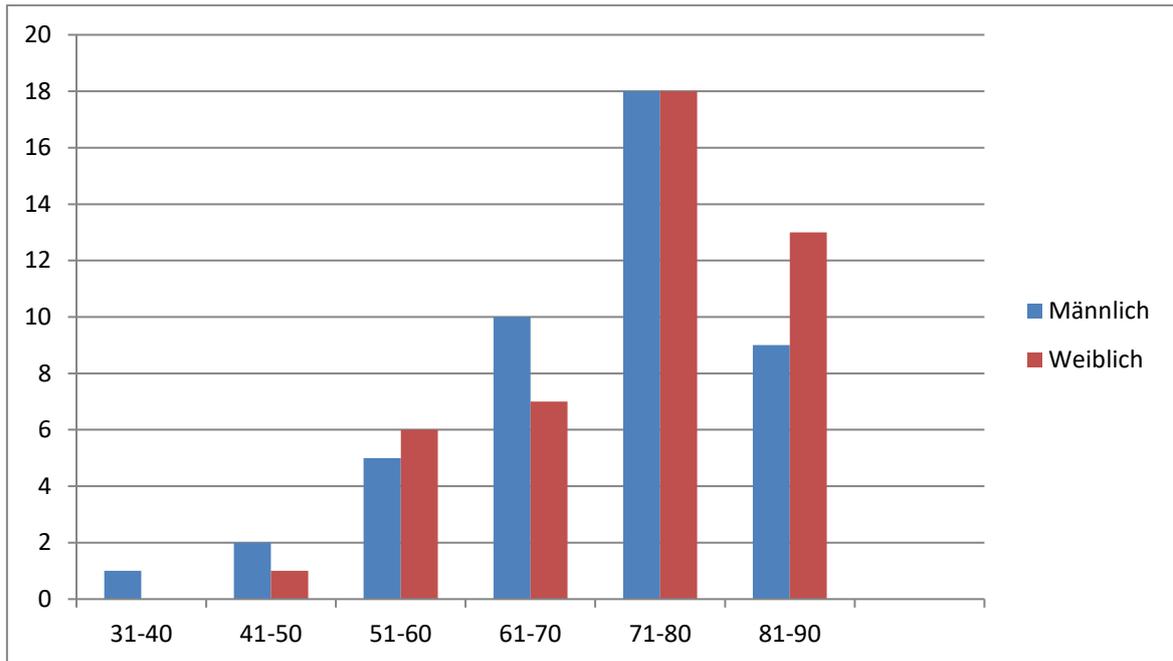


**Abbildung 4:** Geschlechterverteilung

#### 4.3 Altersverteilung der Geschlechter

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 72,2 Jahre, darunter der jüngste Patient 38 und der älteste 90 Jahre.

Die Abbildung 5 zeigt die Altersverteilung der Geschlechter dargestellt in 10 Jahresintervallen. Von 31-40 Jahren ein männlicher Patient, von 41-50 Jahren 2 männliche und ein weiblicher Patient, von 51-60 Jahren 5 männliche und 6 weibliche und von 61-70 Jahren 10 männlich und 7 weiblich. Der größte Anteil des Patientenkollektivs befindet sich im nächsten Intervall: von 71-80 Jahren 18 männlich und 18 weiblich. Im letzten Intervall (81-90 Jahre) sind 9 männlich und 13 weiblich.



**Abbildung 5:** Altersverteilung der Geschlechter

#### 4.4 Histologie

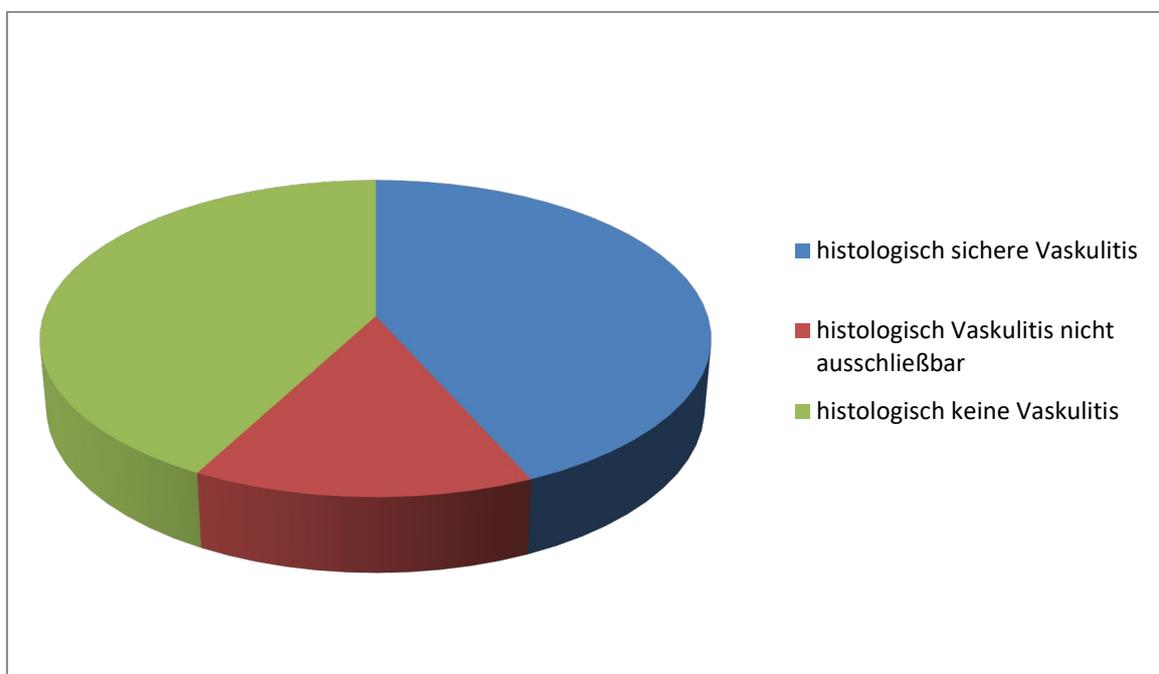
##### 4.4.1 Probeexzision

Es wurde bei allen 90 Patienten eine periläsionale Biopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt.

Im Folgenden wurde die Histologie in 3 Gruppen unterteilt: „sichere Vaskulitis“, „Vaskulitis nicht ausschließbar“ und „keine Vaskulitis“. Diese Unterteilung erfolgte zum einen in Abhängigkeit der Anzahl der zutreffenden histologischen Kriterien und deren Gewicht für eine Vaskulitis (siehe Kapitel 2.7.2), zum anderen in Abhängigkeit vom Histologen, der häufig eine Zusammenschau aller (auch nicht-histologischer) Kriterien einer Vaskulitis berücksichtigte.

Histologisch sichere Hinweise einer Vaskulitis zeigten sich bei 39 Patienten (43 %). Bei 13 Patienten (15 %) konnte man auf Grund von einzelnen histologischen Zeichen eine Vaskulitis nicht sicher ausschließen, bzw. wollte man sich nicht festlegen. Keine histologischen Anzeichen waren bei 38 Patienten (42 %) vorhanden (Abbildung 6).

Eine zusätzliche DIF hat man bei 74/90 Patienten durchgeführt (siehe Kapitel 4.4.2).



**Abbildung 6:** Ergebnisse der Probeexzisionen

Allgemein zeigt sich bei Vorhandensein von Vaskulitis-Kriterien ein höherer Frauenanteil, also sowohl bei histologisch „sicherer Vaskulitis“ als auch bei „nicht ausschließbarer Vaskulitis“. Bei 24 Männern wurde keine Vaskulitis diagnostiziert, bei Frauen waren es nur 14.

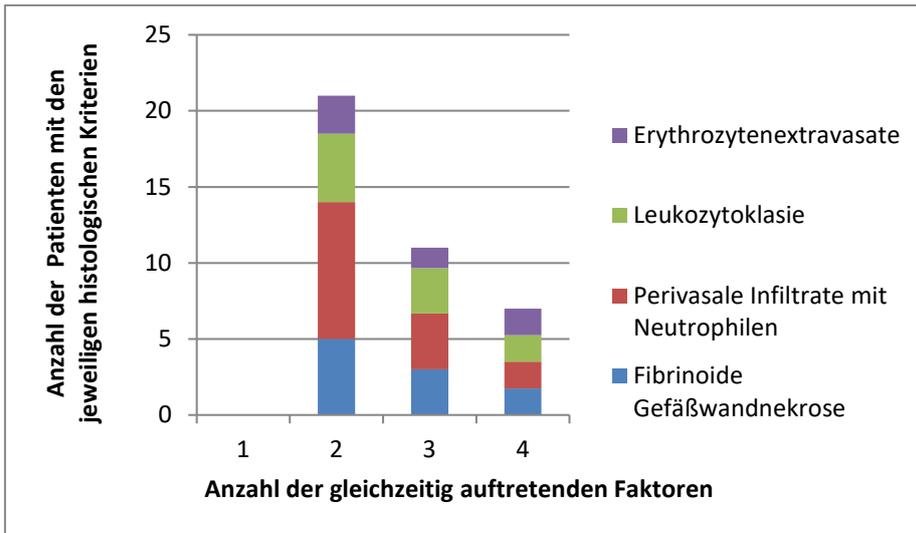
Histologie	Histologische Kriterien in Kombination (null bis vierfach)					Geschlecht		Medianalter	Gesamt
	0	1	2	3	4	m	w		
<b>Sichere Vaskulitis</b>	0	0	21	11	7	17	22	76	<b>39</b>
<b>Vaskulitis nicht ausschließbar</b>	0	12	1	0	0	3	10	77	<b>13</b>
<b>Keine Vaskulitis</b>	26	12	0	0	0	24	14	73	<b>38</b>

**Tabelle 4:** Korrelation histologischer Kriterien und Vaskulitis-Diagnose

In Tabelle 4 werden die vier histologischen Kriterien in Bezug auf die Vaskulitis-Diagnose zusammengefasst dargestellt. Daraus wird ersichtlich, wie viele Kriterien jeweils zur Diagnosestellung „Vaskulitis“ führten. Zudem wurden die Geschlechterverteilung und das Alter berücksichtigt. In den folgenden Balkendiagrammen wird dann das genaue Vorkommen der histologischen Kriterien dargestellt. In unserer Studie korreliert eine Vaskulitis mit höherem Alter der Patienten.

Patienten mit histologisch „sicherer Vaskulitis“ zeigten am häufigsten 2 Kriterien. Hier macht den Großteil die perivasale Infiltration mit Neutrophilen aus, gefolgt von der fibrinoiden Gefäßwandnekrose. Bei 11 Patienten kamen insgesamt 3 histologische Kriterien vor. Hier sind alle Faktoren, außer den Erythrozytenextravasaten, fast gleich häufig vertreten. Siebenmal konnten alle 4 histologischen Kriterien gleichzeitig bei Patienten im Kollektiv festgestellt werden.

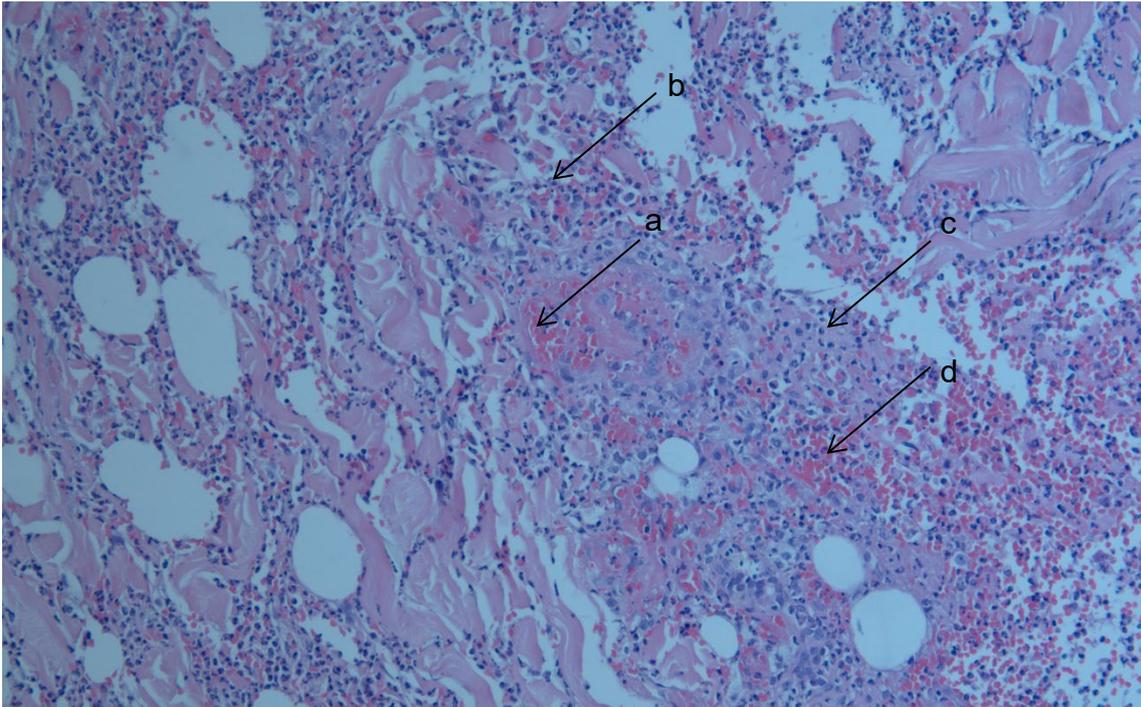
Abbildung 8 zeigt das histologische Bild eines Patienten mit allen 4 histologischen Kriterien.



**Abbildung 7:** Vorkommen histologischer Kriterien bei „sicherer Vaskulitis“

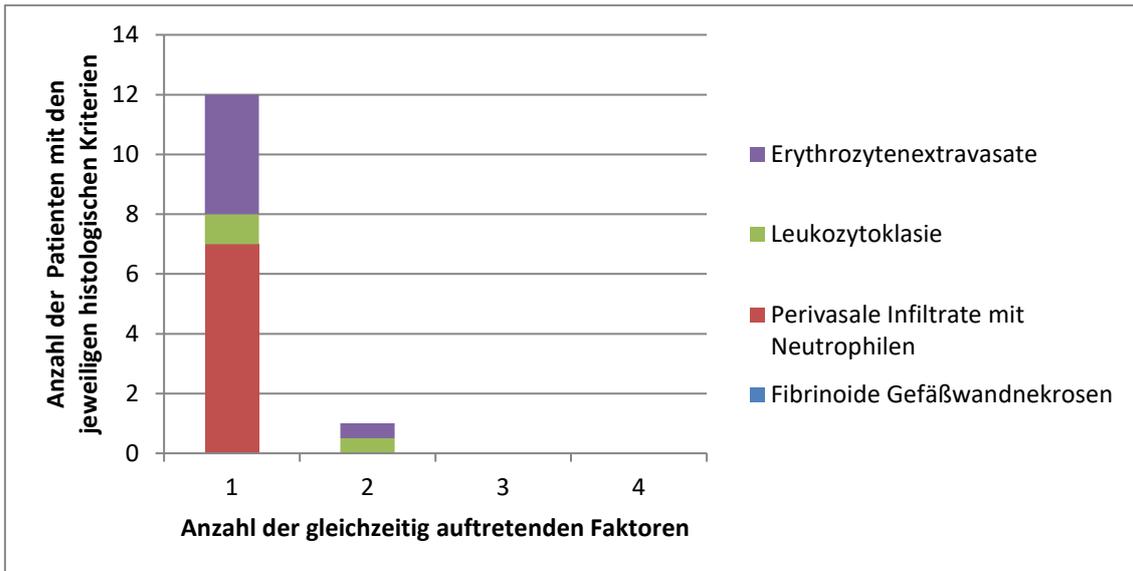
Histologische Kriterien	Kombinationen ein- bis vierfach				Gesamt
	1	2	3	4	
1. Fibrinoide Gefäßwandnekrose	-	10	9	7	<b>26</b>
2. Perivasale Infiltrate mit Neutrophilen	-	18	11	7	<b>36</b>
3. Leukozytoklasie	-	9	9	7	<b>25</b>
4. Erythrocytenextravasate	-	5	4	7	<b>16</b>
<b>Gesamtzahl Faktoren</b>	<b>0</b>	<b>42</b>	<b>33</b>	<b>28</b>	<b>103</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>0</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>39</b>

**Tabelle 5:** Vorkommen histologischer Kriterien bei „sicherer Vaskulitis“ in tabellarischer Form.



**Abbildung 8:** Histologisches Bild aus dem Patientenkollektiv einer „sicheren Vaskulitis“ mit fibrinoider Gefäßwandnekrose (a), perivasalen Infiltraten mit Neutrophilen (b), Leukozytoklasie (c) und Erythrozytenextravasate (d), (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

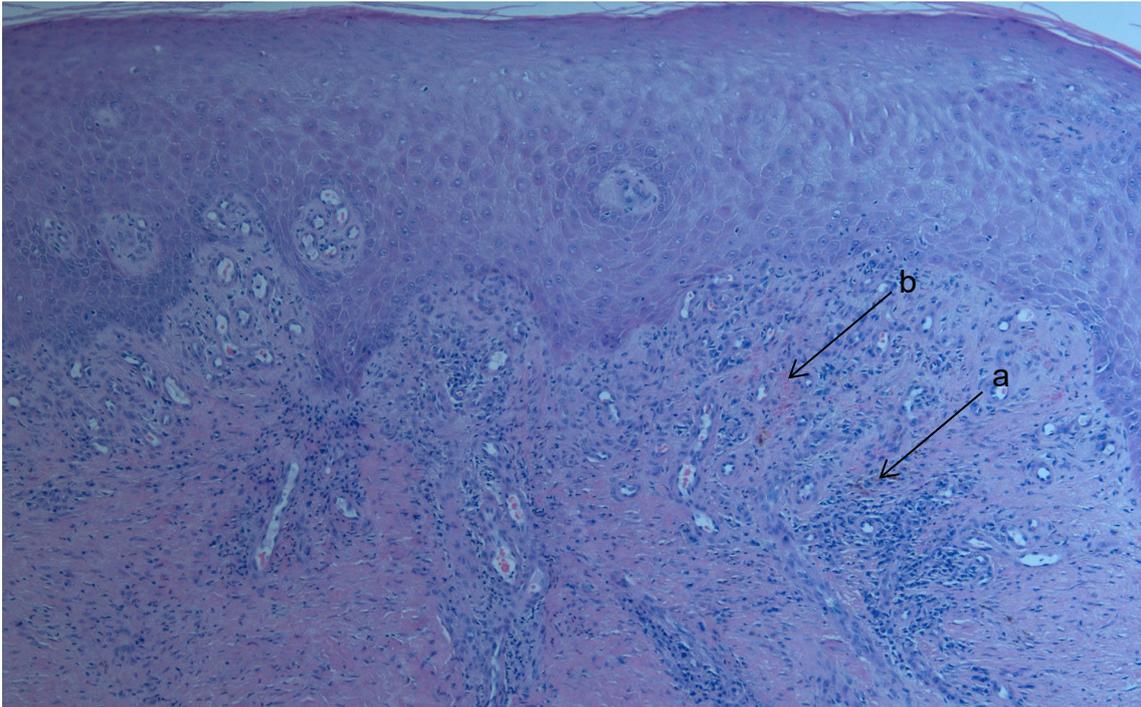
Bei Patienten mit einer „nicht ausschließbaren Vaskulitis“ kommt am häufigsten nur ein histologisches Kriterium vor. Hierbei findet sich meist die perivasale Infiltration mit Neutrophilen, gefolgt von den Erythrozytenextravasaten. Lediglich einmal führte eine Kombination aus 2 histologischen Kriterien zu dieser Einschätzung (Abbildung 9 und Tabelle 6). Abbildung 10 zeigt ein Beispiel des histologischen Bildes eines Patienten mit „nicht ausschließbarer Vaskulitis“.



**Abbildung 9:** Vorkommen histologischer Kriterien bei „nicht ausschließbarer Vaskulitis“

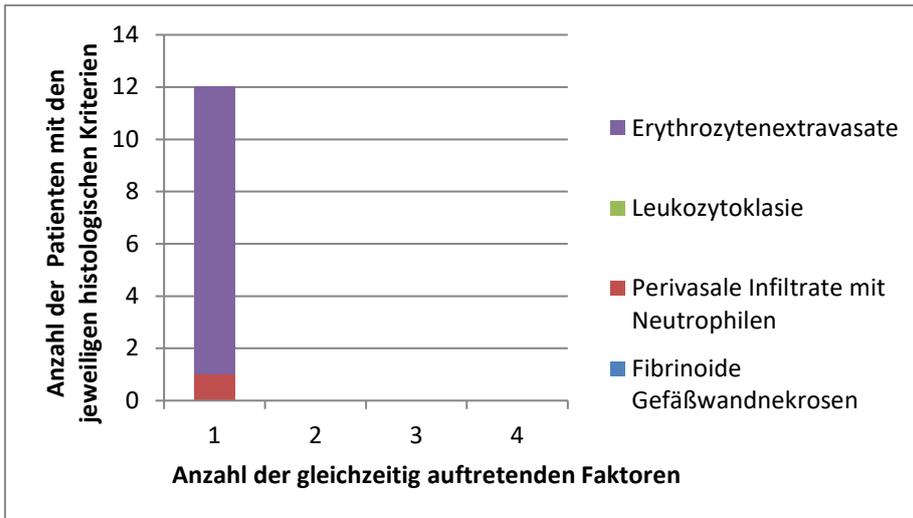
Histologische Kriterien	Kombinationen ein- bis vierfach				Gesamt
	1	2	3	4	
1. Fibrinoide Gefäßwandnekrose	-	-	-	-	0
2. Perivasale Infiltrate mit Neutrophilen	7	1	-	-	8
3. Leukozytoklasie	1	-	-	-	1
4. Erythrozytenextravasate	4	1	-	-	5
<b>Gesamtzahl Faktoren</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	-	-	<b>14</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	-	-	<b>13</b>

**Tabelle 6:** Vorkommen histologischer Kriterien bei „nicht ausschließbarer Vaskulitis“ in tabellarischer Form.



**Abbildung 10:** Histologisches Bild aus dem Patientenkollektiv einer „nicht ausschließbaren Vaskulitis“ mit Leukozytoklasie (a) und Erythrozytenextravasaten (b), (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

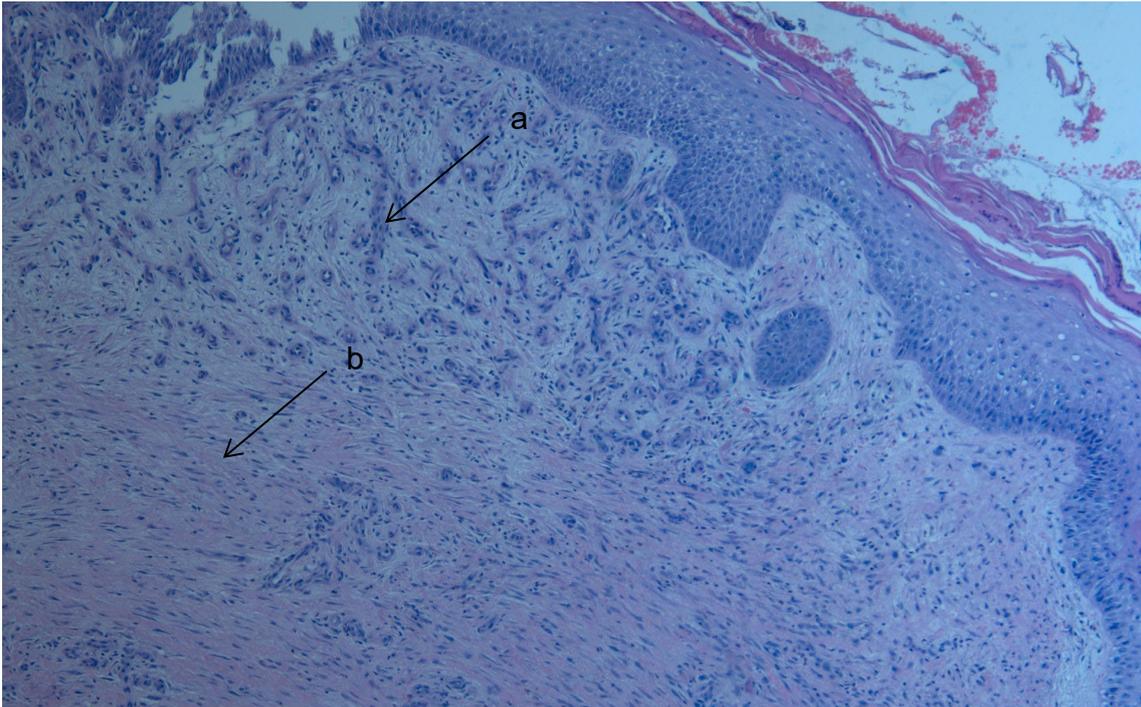
26 der insgesamt 38 Patienten „ohne Vaskulitis“ hatten kein typisches histologisches Kriterium. Ein Beispiel hierfür zeigt Abbildung 12. Bei 12 Patienten war lediglich eins nachweisbar, wobei es sich bei fast allen um Erythrozytenextravasate handelte.



**Abbildung 11:** Vorkommen histologischer Kriterien bei „keiner Vaskulitis“

Histologische Kriterien	Kombinationen ein- bis vierfach					Gesamt
	0	1	2	3	4	
1. Fibrinoide Gefäßwandnekrose	-	-	-	-	-	0
2. Perivasale Infiltrate mit Neutrophilen	-	1	-	-	-	1
3. Leukozytoklasie	-	-	-	-	-	0
4. Erythrozytenextravasate	-	11	-	-	-	11
<b>Gesamtzahl Faktoren</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>38</b>

**Tabelle 7:** Vorkommen histologischer Kriterien bei „keiner Vaskulitis“ in tabellarischer Form.



**Abbildung 12:** Histologisches Bild aus dem Patientenkollektiv mit „keiner Vaskulitis“. Es zeigen sich vermehrt Gefäße (a) und Fibrose (b), jedoch keine der vaskulitischen Kriterien (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

Die folgende Tabelle zeigt nun eine Übersicht aller Patienten zusammen mit vorhandenen und nicht vorhandenen klinischen Zeichen einer kutanen Vaskulitis, wie z.B. einem lividen Randsaum oder Petechien in der Ulcus-Umgebung.

Histologie	Klinische Zeichen	Keine klinischen Zeichen
Sichere Vaskulitis	18	21
Vaskulitis nicht ausschließbar	6	7
Keine Vaskulitis	16	22

**Tabelle 8:** Histologie und klinische Zeichen einer Vaskulitis

#### 4.4.2 Direkte Immunfluoreszenz

Bei 74/90 Patienten wurde zusätzlich eine direkte Immunfluoreszenz (DIF) aus dem Randbereich des Ulcus cruris durchgeführt.

Hier zeigte sich bei 37 Patienten entweder IgA, IgG, IgM und/oder Komplementfaktor C3 an den Gefäßen (Tabelle 9). Zum Vergleich wurde separat die vermutlich spezifischere positive DIF für IgA, IgG, und IgM **ohne** Komplementfaktor C3 dargestellt: hier waren es 25 Patienten.

Ein alleiniger Nachweis von IgA in der DIF kam nur bei einem Patienten vor, IgG bei keinem, IgM kam bei zwei Patienten alleine vor, C3 hingegen bei 7.

Bei positiver DIF sind sowohl bei histologisch „sicherer Vaskulitis“, als auch bei „Vaskulitis nicht ausschließbar“ Frauen deutlich häufiger vertreten. Bezüglich des Alters zeigt sich hingegen kein gravierender Unterschied.

Bei 12 Patienten war trotz positiver DIF in der Histologie keine Vaskulitis festzustellen.

Direkte Immunfluoreszenz	Anzahl	Histologie			Geschlecht		Medianalter
		Sichere Vaskulitis	Vaskulitis nicht ausschließbar	Keine Vaskulitis	m	w	
DIF positiv (IgA, IgG, IgM, C3)	37	18	7	12	14	23	77
DIF positiv (ohne C3)	25	13	5	7	9	16	78
DIF negativ	37	17	4	16	22	15	76

**Tabelle 9:** Ergebnisse der DIF (IgA, IgG, IgM und C3) in Korrelation mit Histologie

Tabelle 10 zeigt separat voneinander das Vorkommen der Immunglobuline und Komplementfaktor C3 an den Gefäßen. C3 kommt mit 35 Mal am häufigsten vor, gefolgt von IgM und IgA. IgG ist am seltensten vertreten. Das vermehrte Auftreten bei Frauen ist bei IgA und C3 am größten. Das mediane Alter bewegt sich zwischen 75 und 79.

Direkte Immunfluoreszenz	Anzahl	Geschlecht		Medianalter
		m	w	
IgA positiv	12	1	11	75
IgG positiv	4	2	2	75,5
IgM positiv	17	8	9	79
C3 positiv	35	13	22	77

**Tabelle 10:** Positive DIF-Ergebnisse aufgeschlüsselt nach IgA, IgG, IgM und C3

#### 4.5 Laborchemische Vaskulitis-Parameter

Das laborchemische Untersuchungsprogramm für Vaskulitis wurde bei 59/90 Patienten durchgeführt.

In den Tabellen 11 und 12 sind zum Vergleich auffällige und unauffällige Laborparameter in Korrelation zu Daten der Histologie und DIF-Ergebnissen dargestellt. Die Angaben erfolgen in % der durchgeführten Untersuchungen.

Auffällige Laborparameter	N	Histologie			DIF	
		Sichere Vaskulitis	Vaskulitis nicht ausschließbar	Keine Vaskulitis	pos.	neg.
CRP (>3 mg/dl)	17/86	53 %	12 %	35 %	33 %	67 %
HbA1c (>6 %)	33/60	36 %	15 %	49 %	40 %	60 %
ANA ( $\geq$ 1:160)	14/52	64 %	7 %	29 %	58 %	42 %
ANCA (PR3-AK und/oder MPO-AK >20 RU/ml)	-/51	-	-	-	-	-
Cardiolipin (>12 PL-ME/ml)	4/50	-	25 %	75 %	67 %	33 %
Anti-Strepto-DNase B (>200 U/ml)	4/50	100 %	-	-	67 %	33 %
Yersinien (>20 U/ml)	27/31	48 %	15 %	37 %	54 %	46 %
Hepatitis B (+)	4/58	50%	-	50 %	25 %	75 %
Paraproteine (+)	0/53	-	-	-	-	-
$\gamma$ -Globuline (>15,8 %)	18/18	56 %	17 %	27 %	47 %	53 %

**Tabelle 11:** Korrelation von **auffälligen** Laborparametern mit Ergebnissen von Histologie und direkter Immunfluoreszenz.

Unauffällige Laborparameter	N	Histologie			DIF	
		Sichere Vaskulitis	Vaskulitis nicht ausschließbar	Keine Vaskulitis	pos.	neg.
CRP (<3mg/dl)	69/86	42 %	15 %	43 %	49 %	51 %
HbA1c (<6 %)	27/60	59 %	7 %	34 %	59 %	41 %
ANA (<1:160)	38/52	45 %	18 %	37 %	49 %	51 %
ANCA (PR3-AK und/oder MPO-AK <20 RU/ml)	51/51	47 %	18 %	35 %	52 %	48 %
Cardiolipin (<12 PL-ME/ml)	46/50	48 %	17 %	35 %	48 %	52 %
Anti-Strepto-DNase B (<200 U/ml)	46/50	41 %	17 %	41 %	44 %	56 %
Yersinien (<20 U/ml)	4/31	75 %	25 %	-	33 %	67 %
Hepatitis B (-)	54/58	43 %	20 %	37 %	53 %	47 %
Paraproteine (-)	53/53	42 %	19 %	39 %	51 %	59 %

**Tabelle 12:** Korrelation von **unauffälligen** Laborparametern mit Ergebnissen von Histologie und direkter Immunfluoreszenz.

#### 4.5.1 C-reaktives Protein

Der CRP-Wert wurde bei 86 Patienten bestimmt. Bei Patienten mit histologisch „sicherer Vaskulitis“ fand sich ein erhöhter CRP-Wert bei 53 %, eine positive DIF bei 33 %. Bei fehlender Vaskulitis war der CRP bei 35 % erhöht (DIF(-): 67 %).

#### 4.5.2 Glykosiliertes Hämoglobin (HbA1c)

Der HbA1c wurde bei 60 Patienten bestimmt und war 33 Mal erhöht. 36 % davon hatten histologisch eine „sichere Vaskulitis“, 15 % eine „nicht ausschließbare Vaskulitis“ (DIF(+): 40 %), bei 49 % lag histologisch „keine Vaskulitis“ vor (DIF(-): 60 %).

#### 4.5.3 ANA und ANCA, Cardiolipin, Anti-Strepto-DNase B

Bei 52/90 Patienten wurden ANAs abgenommen. 14 hatten einen Wert von 1:160 oder höher, davon hatten 64 % histologisch gesehen eine „sichere Vaskulitis“ (DIF(+): 58 %). 29 % hatten histologisch „keine Vaskulitis“ (DIF(-): 42 %). ENAs wurden nicht bestimmt.

Auffällige Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA: PR3-AK, MPO-AK) waren bei keinem Patienten nachweisbar.

4 Patienten überschritten den Referenzwert von Cardiolipin und wurden somit als positiv gewertet. Davon hatte lediglich ein Patient histologisch eine „nicht ausschließbare Vaskulitis“.

Der Antikörper Anti-DNase B mit einem Referenzwert von <200 U/ml zeigte sich bei vier Patienten erhöht, davon hatten alle histologisch „sichere Vaskulitis“-Kriterien. Die DIF war bei 2 Patienten (67 %) positiv.

#### 4.5.4 Yersinien-Serologie

Eine erhöhte Yersinien-Serologie gab es bei 27/31 Patienten des Gesamtkollektivs. Nur bei 37 % konnte man histologisch eine Vaskulitis ausschließen. Die DIF war bei 54 % positiv.

#### 4.5.5 Virologische Diagnostik

Bei 3 Patienten konnte eine abgelaufene Hepatitis B Infektion festgestellt werden, von denen 2 eine histologisch „sichere Vaskulitis“ hatten. Eine aktive Hepatitis B wurde bei einem Patienten diagnostiziert, hier konnte jedoch keine Vaskulitis festgestellt werden. Insgesamt wurden 58 Patienten auf eine Hepatitis B getestet.

Ein Patient, bei Z.n. Drogenabusus, wies eine reaktive Hepatitis C-Infektion auf, allerdings lag bei ihm weder bioptisch noch in der DIF eine Vaskulitis vor (in Tabelle 11 und 12 nicht dargestellt).

#### 4.5.6 Immunelektrophorese

Bei 53 Patienten führte man eine Serumelektrophorese durch. N=18 lagen bei den  $\gamma$ -Globulinen über dem oberen Grenzwert von 15,8 %. Bei keinem zeigte sich eine Paraproteinämie.

#### 4.6 Begleiterkrankungen

Tabelle 13 stellt nun die im Kollektiv berücksichtigten ICD-Hauptdiagnosen eines Ulcus cruris: Venöse Insuffizienz (chronisch) (peripher) mit Ulzeration (ICD: I87.21), Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration (ICD: I70.24) und Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert (ICD: L97) dar, als auch die Histologie aufgeteilt in die gleichen Gruppen wie bisher. Bei der ICD-Diagnose I87.21 zeigten sich gleich häufig histologisch sowohl eine „sichere Vaskulitis“, als auch „keine Vaskulitis“ (n=23). Bei I70.24 kam am häufigsten eine histologisch „sichere Vaskulitis“ vor, bei L97 konnte man bei knapp der Hälfte (9/16) histologisch „keine Vaskulitis“ feststellen.

Insgesamt existieren nur 2 Patienten im Kollektiv mit histologisch „sicherer Vaskulitis“, die keinerlei Vorerkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, CVI oder pAVK) oder auffällige Laborwerte vorweisen.

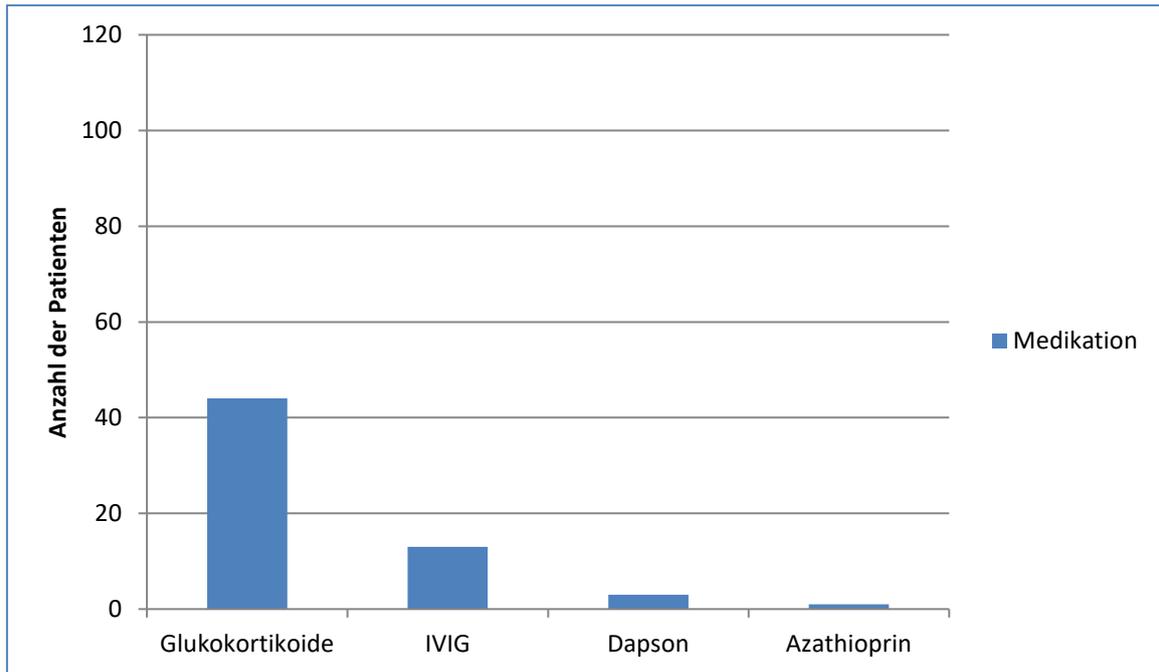
Bei insgesamt 14 Patienten mit histologisch „sicherer Vaskulitis“ zeigt sich eine CVI oder pAVK ohne auffälliges Labor, bei histologisch „nicht ausschließbarer Vaskulitis“ sind es 5 Patienten.

ICD	Histologie			Gesamt
	Sichere Vaskulitis	Vaskulitis nicht ausschließbar	Keine Vaskulitis	
<b>I87.21</b>	23	6	23	<b>52</b>
<b>I70.24</b>	11	5	6	<b>22</b>
<b>L97</b>	5	2	9	<b>16</b>

**Tabelle 13:** ICD-Hauptdiagnosen eines Ulcus cruris dargestellt mit Histologie

#### 4.7 Systemtherapie

Abbildung 13 zeigt die verabreichte Medikation in Bezug auf die Anzahl der Patienten. Im Folgenden wird detailliert auf die angewandten Therapien eingegangen. Ein therapeutisches Ansprechen der Therapien war in dieser Studie nicht eruierbar.



**Abbildung 13:** Verabreichte Medikation bei stationärer Behandlung

#### 4.7.1 Glukokortikoide

44/90 Patienten (49 %) wurden **orale** Glukokortikoide gegeben.

In Tabelle 14 wurde wieder zwischen histologisch „sicherer Vaskulitis“, „nicht ausschließbarer“ und „keiner Vaskulitis“ unterschieden, sowie positiver und negativer DIF. Glukokortikoide kamen bei allen histologischen Kategorien zum Einsatz. Häufig wurde bereits bei einem klinischen Verdacht einer Vaskulitis mit der Therapie noch vor der Auswertung der Histopathologie begonnen, auch wenn eine Vaskulitis histologisch im Nachhinein nicht sicher belegt werden konnte. Beim Einsatz von Glukokortikoiden bei Durchführung einer Biopsie wurde bei 21 Patienten (23 %) histologisch eine „sichere Vaskulitis“ gefunden.

Histologie	DIF	Anzahl Patienten	Medikamente		Geschlecht		Medianalter
			Glukokortikoide	IVIG	m	w	
Sichere Vaskulitis	pos.	18	10	4	5	13	79,5
	neg.	21	11	4	12	9	74
Vaskulitis nicht ausschließbar	pos.	7	4	1	2	5	77
	neg.	6	3	0	1	5	78,5
Keine Vaskulitis	pos.	12	6	3	7	5	65,5
	neg.	26	10	1	17	9	73

**Tabelle 14:** Medikation mit Glukokortikoiden und/oder IVIG dargestellt mit Histologie und DIF

Bei einigen Patienten wurden zusätzlich Immunsuppressiva wie Dapson, IVIG oder Azathioprin eingesetzt.

Bei 16/90 Patienten erfolgte keine DIF, diese wurden in Tabelle 14 zur vereinfachten Darstellung als negativ aufgeführt.

Rituximab und Mycophenolat mofetil wurden in dem vorgegebenen Zeitraum bei keinem Patienten eingesetzt.

#### 4.7.2 Azathioprin

Ein Patient nahm Azathioprin zusätzlich zur Glukokortikoidtherapie bei einer „nicht ausschließbaren Vaskulitis“. Das Medikament wurde jedoch auch bereits

vorher aufgrund einer Autoimmunhepatitis zur Immunsuppression eingenommen.

#### 4.7.3 Dapson

Dapson leitete man bei 3 Patienten ein. Einer von ihnen befand sich das dritte Mal in stationärer Behandlung. Histologisch gesehen handelte es sich bei diesem Patienten um eine „sichere Vaskulitis“. Unter Glukokortikosteroiden war es im Vorfeld nicht zur Abheilung gekommen. Auf Grund des ausgeprägten Befundes, verabreichte man dem Patienten auch gleichzeitig IVIG.

Der zweite Patient, der Dapson erhielt, befand sich in zweiter stationärer Vaskulitis-Behandlung. Auch bei ihm war es bei einer Glukokortikoidtherapie zur Befundverschlechterung gekommen, weshalb man sich bei diesem Patienten zusätzlich auch für eine IVIG-Therapie entschied.

Beim dritten Dapson-Patienten war es der erste stationäre Aufenthalt. Auch bei ihm konnte sowohl histologisch als auch in der DIF eine Vaskulitis sicher nachgewiesen werden. Dapson wurde jedoch bei diesem Patienten bereits auf Grund einer Vorerkrankung als Dauertherapie verabreicht.

#### 4.7.4 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Insgesamt 13 Patienten wurden intravenöse Immunglobuline (IVIG) verabreicht. Bei 8 von ihnen diagnostizierte man eine histologisch „sichere Vaskulitis“ (Tabelle 14).

Den Patienten wurden 0,5 g/kg Körpergewicht IVIG (Kiovig oder Privigen) verabreicht.

Bei 4 Patienten handelte es sich um den ersten, beim Rest um den zweiten bis fünften stationären Aufenthalt. Alle gaben jedoch an, bereits seit mehreren Wochen oder Monaten Ulzerationen an den Unterschenkeln zu haben.

Alle der bereits vortherapierten 9 Patienten hatten im Vorfeld oder mit Beginn dieses stationären Aufenthalts eine Glukokortikoidtherapie erhalten (initiale Dosis: 60 oder 80 mg in ausschleichender Dosierung, Erhaltungsdosis von 4-6 mg/Tag).

#### 4.8 Nebenwirkungen der Therapie

Während des stationären Aufenthaltes traten folgende unerwünschte Nebenwirkungen durch die Therapien auf:

Bei insgesamt 15/44 Patienten wurde infolge einer Glukokortikoidtherapie eine Blutzuckerentgleisung festgestellt. 11 dieser Patienten hatten einen bekannten Diabetes mellitus Typ II.

Bei lediglich einem der Patienten kam es während der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen zu Nebenwirkungen. Der Patient klagte über teils flüssige Stuhlgänge an zwei aufeinander folgenden Tagen.

Weitere Nebenwirkungen der durchgeführten Therapien wurden nicht dokumentiert.

## 5 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit vor dem Hintergrund vorhandener wissenschaftlicher Daten diskutiert.

### 5.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Das Medianalter bei Ulcus cruris mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis lag bei 76 Jahren. Körber et al. hatten ebenfalls den höchsten Anteil vaskulitisch induzierter Ulzerationen bei Patienten, die das 70. Lebensjahr überschritten hatten (Körber et al. 2009).

Eine Geschlechterverteilung bei vaskulitisch induziertem Ulcus cruris erwähnten Lath et al. Sie stellten einen diskret höheren männlichen Anteil fest (Lath et al. 2018). In unserer Studie, sowie bei Gonzalez und Körber war es umgekehrt (Gonzalez et al. 2019, Körber et al. 2009).

### 5.2 Ätiologie

In der Literatur existieren nur wenige Studien, die sich explizit mit der Vaskulitis als Ursache eines Ulcus cruris auseinandersetzen. Meist wird das Thema nur sehr karg diskutiert.

Die größte bislang veröffentlichte Untersuchung zur Ätiologie eines Ulcus cruris basiert auf der Auswertung von Fragebögen durch 100 ausgewählte Experten. In dieser Befragung wurden die Daten zur Ätiologie von 31 619 Patienten mit chronischem Ulcus cruris zusammengetragen. Eine Vaskulitis als Ursache wurde mit einer Häufigkeit von 5,1 % angegeben. Diagnostische Verfahren wie

Biopsien wurden von 8 Therapeuten „immer“, von 23 „oft“ und von 37 Therapeuten „nie“ durchgeführt. Weiter wurden auch keine Angaben zu histologischen Kriterien gemacht, die letztlich zu der Diagnose „Vaskulitis bei Ulcus cruris“ führten (Körper et al. 2011). Die Verlässlichkeit dieser Daten auf Grund von Unvollständigkeit ist zu hinterfragen.

In einer Studie von Körper ergab sich bei 13,3 % eine Vaskulitis als Ursache des Ulcus cruris. Leider wurden auch hier nicht systematisch Biopsien durchgeführt, bzw. nur dann, wenn bereits ein klinischer Verdacht einer Vaskulitis bestand (Körper et al. 2009, 2011).

Im Zeitraum von 1998 bis 2001 untersuchten Stücker et al. die Ätiologie bei chronisch therapieresistenten und stationär versorgten Ulcera crurum. Insgesamt zeigte sich bei 20 % der untersuchten Patienten ein Hinweis für eine Vaskulitis. Probiopsien wurden auch hier nicht standardmäßig durchgeführt. Die Diagnose wurde überwiegend anhand klinischer Faktoren gestellt (Stücker et al. 2003). Unter gleichen Bedingungen betrug bei Dissemond der Anteil der vaskulitisch induzierten kruralen Ulcera 13 % (Dissemond 2010).

Unser Patientengut zeigte hingegen einen gravierend höheren Anteil: Bei 43 % (n=39) zeigte sich eine histologisch „sichere Vaskulitis“, bei 14 % (n=13) war eine „Vaskulitis histologisch nicht ausschließbar“. Also bei insgesamt 57 % waren Vaskulitis-Kriterien zumindest vorhanden. Die Einteilung der Vaskulitiden nach der Chapel Hill Consensus Conference unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Vaskulitis. Zudem wollten wir in unserer Studie herausfinden, ob die Vaskulitis auch als Epiphänomen auftritt.

Bei einer primären Vaskulitis ist die Ursache unbekannt. Sekundäre Vaskulitiden treten meist im Rahmen einer Autoimmunerkrankung auf. Eine Vaskulitis als Epiphänomen kann sich bei einem Gewebsdefekt, wie einem Ulcus cruris durch Aktivierung des Komplementsystems durch mögliche freiwerdende Epitope als reaktive Veränderung zeigen. Die Vaskulitis wird hier jedoch nicht als eigenständige Erkrankung gesehen, sondern ist immer abhängig von dem Gewebsdefekt und kann somit nur am Ulcus cruris selber auftreten.

Die einzige Studie, die ebenfalls einen sehr hohen Vaskulitis-Anteil bei kruralen Ulzerationen feststellte, stammte von Gonzales et al. Sie publizierten 2019 die erste Studie, die sich explizit mit der Häufigkeit von histopathologischen Vaskulitiden bei Ulcus cruris befasste. Sie führten bei jedem Probanden eine Biopsie durch. Berücksichtigt wurden Patienten mit chronischen, therapieresistenten Ulzerationen und klinischen Anzeichen einer Vaskulitis. Bei 51,6 % wurde eine Vaskulitis gefunden (Gonzalez et al. 2019).

Ein Großteil der Studien, die sich mit der Ätiologie eines Ulcus cruris befassen, konzentriert sich auf CVI und pAVK oder auf eine Kombination gefäßbedingter Ätiologien. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit der wissenschaftlichen Literatur ist daher sehr erschwert, das Gebiet scheint offensichtlich noch nicht ausreichend erforscht.

### 5.3 Histologie

Das Durchführen einer Biopsie zum Nachweis einer Vaskulitis gilt als Goldstandard der Diagnostik. Lediglich Gonzalez et al. gingen detailliert auf die Histologie ein und bewerteten eine Vaskulitis bei Ulcus cruris nach den gleichen histologischen Kriterien wie in unserer Untersuchung (Gonzalez et al. 2019).

In unserem Patientengut unterschied man zwischen histologisch „sicherer Vaskulitis“, „Hinweisen für eine Vaskulitis“ und „keine Vaskulitis“. Bei 39 der 90 histologisch untersuchten Probanden gelang eine zweifelsfreie Diagnosestellung, während bei 13 Probanden lediglich eine „Vaskulitis nicht ausschließbar“ war. Tabelle 5 stellt den Hintergrund dieser Klassifizierung dar: Am häufigsten wurden bei „sicherer Vaskulitis“ zwei und drei der histologischen Kriterien gesehen, bei „nicht auszuschließender Vaskulitis“ (mit einer Ausnahme) nur eins.

Die Ergebnisse zeigen aber, dass die Diagnosestellung bei unseren Patienten nicht allein von der Anzahl der zutreffenden histologischen Kriterien abhängt, sondern auch von den **jeweils** zutreffenden histologischen Kriterien. Abbildungen 7, 9 und 11 zeigen, dass die histologischen Kriterien verschiedene Gewichtungen haben. Während die Erythrozytenextravasate eher unspezifisch sind und meistens einzeln bei histologisch „keiner Vaskulitis“ vorkamen, so zeigten sich die Kriterien „perivasale Infiltrate mit Neutrophilen“ und „fibrinoide Gefäßwandnekrosen“ sehr spezifisch für eine Vaskulitis und kamen bei histologisch „sicherer Vaskulitis“ am häufigsten vor. Dennoch stieg in unserem Patientenkollektiv die Wahrscheinlichkeit einer histologisch „sicheren Vaskulitis“ je mehr Kriterien gleichzeitig zutrafen. Dennoch zeigt sich nicht immer eine Übereinstimmung. Wir sehen dafür folgenden Grund: Mindestens 4 Oberärzte und der Chefarzt sind in die Befundung histologischer Präparate an der Hautklinik in Stuttgart involviert. Es ist daher sogar wahrscheinlich, dass der jeweilige Befunder je nach Erfahrung etwas unterschiedliche Kriterien in der Bewertung der Ulkus-Präparate verwendet. Zudem sei hinzuzufügen, dass eine Diagnosestellung auch immer unter Berücksichtigung und Zusammenschau aller Befunde erfolgte, genau wie bei Gonzales (Gonzalez et al. 2019). Für zukünftige prospektive Studien wäre zu fordern, dass die histologischen Kriterien gut definiert und möglichst einheitlich angewendet werden.

Körper et al. wiesen darauf hin, dass auch der Zeitpunkt der Histologie relevant aber schwierig zu definieren ist (Körper et al. 2006). Das zeigte auch eine Kasuistik aus dem Jahr 2006: Es ergaben sich bei einer Patientin mit Ulcus cruris und **klinisch** eindeutigen Hinweisen einer Vaskulitis weder in der Histologie noch in der direkten Immunfluoreszenz spezifische Zeichen. Die Patientin litt bereits seit Langem an Ulzerationen die mit Kortison behandelt wurden (Körper et al. 2006).

Für eine korrekte Diagnose ist, wie oben erwähnt, eine rasche Entnahme der Biopsie vor der Therapie am besten. Der optimale Zeitpunkt liegt bei 24 bis 48 Stunden nach Auftreten einer Ulzeration. Viele Patienten stellen sich jedoch erst nach Wochen oder Monaten aufgrund der Chronizität in einer

spezialisierten Klinik vor, meist nach Vortherapien wie auch topischen Steroiden (Stein et al. 2008, Reinhold-Keller 2014, Wons 2009).

Gonzalez et al. interpretierten in ihrer ähnlich gelagerten Studie von Ulkusrandbiopsien, dass eine histologisch gesicherte fokale Vaskulitis im Ulkusrand grundsätzlich ein unspezifischer Fund ohne diagnostischen Wert sei, also eine reaktive Vaskulitis als Epiphänomen. Ihre Studie zeigte bei 51,6 % der Patienten histopathologisch eine Vaskulitis. Der Ansatz der Gonzalez-Studie ist jedoch ein anderer: Die Autoren wollten prüfen, ob sich bei histologischem Nachweis von Vaskulitis die Ulzerationen auch klinisch als **überwiegend** Vaskulitis-bedingte Ulzerationen herausstellte. Dies wird verneint (Gonzalez et al. 2019).

Unser Ansatz war aber, ob sich **generell** oder auch bei vielleicht primär gefäßbedingten chronischen Ulcera lokal eine Vaskulitis **zusätzlich** manifestieren kann, die einen aggravierenden Faktor darstellt, oder **sekundär** auftritt. In jedem Fall bestätigt die Studie von Gonzalez, dass sich bei chronischen Ulcera der Unterschenkel in einem sehr hohen Prozentsatz histologisch Vaskulitiden finden lassen.

In unserer Studie zeigte sich, wie bei Gonzalez, nicht immer eine Korrelation zwischen histologisch positiven Vaskulitis-Zeichen und Klinik: Lediglich 18/39 Patienten mit histologisch „sicherer Vaskulitis“ zeigten auch klinische Anzeichen, wie z.B. einen lividen Randsaum oder palpable Purpura. 21 Patienten mit „sicherer Vaskulitis“ zeigten hingegen keine klinischen Kriterien.

#### 5.4 Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Die Hälfte der Patienten, bei denen eine DIF durchgeführt wurde fiel diese positiv aus (37/74). Stellt man nun die Ergebnisse für Histologie und DIF gegenüber, so zeigt sich nur eine mäßige Korrelation: Bei 18 von den 37

Patienten war auch die Histologie eindeutig („histologisch sichere Vaskulitis“), bei 7 Patienten konnte man eine „Vaskulitis histologisch nicht ausschließen“.

Bei negativer DIF zeigten sich fast gleich viele Histologien mit „sicherer Vaskulitis“ (n=17) wie bei positiver DIF. Ursache könnte die Flüchtigkeit der Immunoglobulin- und Komplementablagerungen sein.

Dies zeigt auch eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2009. Wons kam zu dem Schluss, dass Patienten mit einem längeren prästationären Verlauf häufig eine negative DIF zeigten (Wons 2009). Wie bereits oben erwähnt, lässt sich jedoch ein genaues Alter der Ulzerationen oft nicht evaluieren. Idealerweise sollte eine DIF in den ersten 24 Stunden erfolgen, dies ist bei chronischen Ulzerationen natürlich unmöglich (Fett 2020).

Laut Bernadas sei der Stellenwert der DIF-Untersuchungen generell in Frage zu stellen, da sich in der Literatur viele widersprüchliche Angaben fänden. Zum Vergleich: 2003 untersuchte er das Vorhandensein von IgA-Gefäßablagerungen in gesunder Haut: das Vorkommen schwankte zwischen 0 und 32 % (Barnadas et al. 2003, Wons 2009).

Helander et al. entnahmen Biopsien bei Patienten mit unterschiedlichen dermatologischen Erkrankungen wie Erythema nodosum, Kryoglobulinämie, venöser Insuffizienz und Livedo-Vaskulopathie. Interessanterweise fielen viele Ergebnisse positiv für IgA an den Gefäßen aus (Helander et al. 1995). Entweder handelt es sich bei diesen Krankheitsbildern auch um Vaskulitiden oder der Nachweis von Immunoglobulin oder Komplement hat generell bei dieser Fragestellung nur eine geringe Aussagekraft.

Tabelle 9 zeigt zudem noch positive DIFs ohne C3. Hintergrund hierfür ist, dass C3 grundsätzlich als wenig spezifisch gilt. Würde man nur DIFs ohne C3 als positiv werten, dann ergäben sich in unserem Patientengut lediglich 25 Patienten, davon 13 mit histologisch „sicherer Vaskulitis“.

Bei Gonzalez et al. wurden DIFs (im Gegensatz zur Histologie), nur bei den Patienten durchgeführt, die **klinisch** Anzeichen einer Vaskulitis hatten. Im Ergebnis zeigten Ulzerationen, die nicht älter als 24 Stunden waren, häufiger eine positive DIF. IgM konnte an Gefäßen auch nach sieben Tagen noch

nachgewiesen werden. Bei 8/13 mit vaskulitischen Ulzerationen zeigten sich auch positive DIF-Ergebnisse. Er fügte hinzu, dass eine korrekte Diagnose nur durch eine Zusammenschau von Klinik, Histologie und Laboruntersuchungen möglich ist, was auch unsere Arbeit zeigt (Gonzalez et al. 2019).

Für eine bessere Bewertung des diagnostischen Nutzens der DIF für die Einordnung einer Ulzeration scheinen daher prospektive Studien unerlässlich.

Dennoch kann alleine mit der Histologie und DIF nicht sicher beantwortet werden, ob es sich hier um primäre, sekundäre oder Vaskulitiden als Epiphänomen handelt. Für eine genauere Einordnung ist eine weitere Diagnostik unerlässlich. Laborwerte können Hinweise dafür geben, ob eine Grunderkrankung vorliegt.

## 5.5 Labordiagnostik

Es lassen sich derzeit keine kontrollierten Studien finden, die sich gezielt mit den Ergebnissen von Vaskulitis-assoziierten Laborwerten bei Ulcus cruris und deren Relevanz befassen. Das Thema wird in der Literatur oft nur oberflächlich diskutiert. Es finden sich lediglich einzelne Studien und Fallberichte, in denen Laborwerte entweder nur erwähnt oder kaum bewertet werden. Jede medizinische Einrichtung scheint dabei ihr eigenes diagnostisches Vorgehen zu verfolgen.

Diese Heterogenität zeigt sich beispielsweise in der Expertenbefragung von Körber et al.: Laboruntersuchungen wurden von 20 der insgesamt 70 Therapeuten „immer“, von 25 Therapeuten „oft“ und von 24 „selten“ durchgeführt (Körber et al. 2011).

In unserem Patientengut fanden wir keine Assoziation von **CRP** zu histologischen oder immunhistologischen Ergebnissen. Dennoch kann der CRP-Wert eine generelle Einschätzung und Einordnung über ablaufende Infektionen ermöglichen.

Bei erhöhten **HbA1c**-Werten stellten wir ebenso keine eindeutige Assoziation fest. Grundsätzlich könnte aber eine diabetische Mikroangiopathie das Risiko einer arteriell betonten Immunkomplex-verstärkten Entzündung mit Nekrosebildung oder Ulzeration begünstigen (Wons 2009).

In den Studien und Fallberichten wird immer wieder auf einen möglichen Zusammenhang zwischen vaskulitischen Ulzerationen und chronischen Autoimmunerkrankungen hingewiesen.

In der Studie von Gonzalez wies immerhin fast die Hälfte der Studienteilnehmer eine autoimmune Begleiterkrankung auf, am häufigsten eine rheumatoide Arthritis (Gonzalez et al. 2019).

27 % (14/52) unseres Kollektivs hatten erhöhte **ANA**-Werte. Von diesen hatten 64 % eine histologisch „sichere Vaskulitis“ und 58 % eine positive DIF. Drei Patienten mit deutlich erhöhten ANA-Werten wiesen eine Autoimmunhepatitis, eine aggressive rheumatoide Arthritis, beziehungsweise eine Colitis ulcerosa auf. Alle drei zeigten in der Histologie eine Vaskulitis, die DIF war bei allen drei negativ. Die Vaskulitis werten wir bei diesen Patienten auf Grund der Vorerkrankungen als sekundär. Hier tut sich naturgemäß auch eine schwierige Differentialdiagnose zu einem Pyoderma gangraenosum auf (von den Driesch 1997), die letztlich nicht immer möglich ist.

Die anderen Patienten hatten geringer erhöhte ANA-Werte, aber oft auch eine rheumatoide Arthritis, wie schon bei Gonzales gefunden. 6 dieser Patienten wiesen ebenso histologisch „sichere Vaskulitis“-Parameter auf, auch hier kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine sekundäre Vaskulitis handelt. Die pathogenetische Überlegung, dass eine chronische Autoimmunerkrankung bei den Patienten mit chronischen Ulzerationen zu

einem erhöhten Anfall an Immunglobulinen mit vermehrter Anlagerung an möglicherweise vorgeschädigte Gefäße eine relevante pathogenetische Rolle spielt, ist aus unserer Sicht nicht von der Hand zu weisen. Auch hier wären prospektive Studien wünschenswert.

Laut Schlotter-Weigel sollten erst bei Verdacht auf eine systemische Vaskulitis **ANCA**s bestimmt werden (Schlotter-Weigel 2018). Im Falle von erhöhten MPO- oder PR3-Werten muss beachtet werden, dass dies sehr spezifisch für eine ANCA assoziierte Vaskulitis ist (Greten et al. 2010). In unserer Studie zeigte sich jedoch bei keinem Probanden ein positiver Wert. Insgesamt wurden ANCAs 51 Mal bestimmt. Die Notwendigkeit in der Routinediagnostik ist daher zu hinterfragen. Allerdings wiesen in einer früheren unveröffentlichten Analyse des Stuttgarter Patientenguts 2/100 Ulkuspatienten vorher unbekannte pANCA-Positivität auf und wurden so als primär vaskulitische Ulcera erkannt (von den Driesch, persönliche Mitteilung).

Bei einem Patienten mit histologisch „nicht ausschließbarer Vaskulitis“ überschritten die **Cardiolipin**-Antikörper den Referenzwert. Beim Antiphospholipid-Syndrom (APS) gelten die Cardiolipin-Antikörper als diagnostisches Kriterium. Das APS stellt ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse dar. Bei einem erhöhten Wert wird dann empfohlen nach mindestens 6 Wochen mindestens ein weiteres Mal die Cardiolipin-Antikörper, sowie weitere Autoantikörper wie z.B. Lupusantikoagulant,  $\beta_2$ -Glykoprotein 1 und ANAs abzunehmen. Zumindest bei klinisch ungewöhnlichen Ulcera sollte der Wert aus unserer Sicht bestimmt werden (Seelig und Seelig 2013, Lutze et al. 2018). Hierzu gibt es kaum systematische Literatur zum Auftreten bei Ulcus cruris.

Bakterielle und virale Infektionen werden in der Literatur häufig mit Vaskulitiden assoziiert. Besonders die **Hepatitis** ist eine Erkrankung, die immer wieder bei schwer verlaufenden Vaskulitiden und daraus resultierenden chronischen Ulzerationen erwähnt wird. Gezielte Studien gibt es jedoch keine. Im Patientengut des Klinikum Stuttgarts zeigten lediglich zwei Patienten mit

Hepatitis B eine histologisch „sichere Vaskulitis“ bei Ulcus cruris. Bei dem einzigen Patienten mit einer Hepatitis C wurden weder bioptisch noch in der DIF vaskulitische Anzeichen gefunden. Die Anzahl der Probanden mit einer Hepatitis ist in unserer Studie zu gering um eine Aussage bezüglich einer Korrelation zwischen Hepatitis und vaskulitisch induzierten krunalen Ulzerationen zu treffen.

**Anti-DNase B** war in der vorliegenden Studie bei vier Patienten erhöht, davon hatten alle ein Ulcus mit histologisch „sicherer Vaskulitis“. Auch hier lässt sich eine Korrelation zum chronischen Verlauf sowie Hinweise vermuten, dass es sich um eine sekundäre Vaskulitis handelt. Vergleichbare Studien existieren nicht.

Von besonderem Interesse ist vielleicht die **Yersinien-Serologie**: Bei 27 der 31 getesteten Probanden konnten Antikörper-Titer als Hinweis für eine präsenle oder stattgefundene Infektion festgestellt werden. Immerhin die Hälfte von ihnen wies auch eine histologisch „sichere Vaskulitis“ und positive DIF auf und kann hier ebenso a.e. als eine sekundäre Vaskulitis gewertet werden. Es existiert unseres Wissens derzeit keine systematische Studie, in der dieser diagnostische Parameter gezielt bei Ulcus cruris untersucht wurde. Möglicherweise macht das aber Sinn, müsste aber durch prospektive Studien weiter erhärtet werden. Diese sollten dann auch erfassen, ob lediglich Antikörper-Titer oder auch Infektionen bei den Patienten vorliegen.

Gezielte Studien zur Korrelation zwischen dem Vorliegen einer **Paraproteinämie** und einem Ulcus cruris vaskulitischer Genese gibt es bislang nicht. Wir testeten 53 Patienten. Eine Paraproteinämie konnte bei keinem nachgewiesen werden, somit war in unserer Studie keine Korrelation zu vaskulitischen Ulcera crurum festzustellen. Das ist sicherlich ein deutlicher Unterscheid zum Pyoderma gangraenosum (von den Driesch 1997).

## 5.6 Relevanz der Vaskulitis unter Berücksichtigung der Vorerkrankungen

Eine eindeutige Tendenz, also ein häufigeres Vorkommen einer histologischen Vaskulitis bei einer der drei ICD-Hauptdiagnosen fand sich nicht.

Fassen wir nun **alle** Patienten mit histologisch positiven Vaskulitis-Kriterien zusammen (52/90 bzw. 57 %, also „sichere und nicht ausschließbare Vaskulitis“), so sind in unserer Studie 2 % des Gesamtkollektivs einer primären Vaskulitis zuzuordnen, da sich keinerlei Anzeichen für andere auslösende Erkrankungen zeigen, darüber hinaus würde auch die Klinik passen.

Insgesamt 34 % stellen a.e. eine sekundäre Vaskulitis dar. Bei allen liegen positive Laborwerte vor, also haben Vorerkrankungen wie Hepatitis, Autoimmunerkrankungen, eine Yersiniose usw. Somit scheint diese Annahme wahrscheinlich.

Weitere 21 % des Gesamtkollektivs stellen a.e. eine Vaskulitis als Epiphänomen dar, also eine Vaskulitis als Begleiterscheinung, oder auch reaktive Vaskulitis im Rahmen einer bereits bestehenden Erkrankung die schon im Vorfeld ein Ulcus cruris verursachte, also CVI oder pAVK.

## 5.7 Therapie

Für die Therapie von Patienten mit Ulcus cruris mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis finden sich in der uns vorliegenden Literatur nur Einzelfallberichte. Kohortenstudien existieren derzeit nicht (Schimpf et al. 2009, Dissemond et al. 2018).

Für Stücker und Dissemond stellten persistierende oder progressive Ulzerationen auf dem Boden einer histologisch gesicherten Vaskulitis eine Indikation für eine Systemtherapie dar. Stücker et al. berichteten, dass sie

vaskulitische Ulzerationen mit Glukokortikoiden therapierten. Beide Studien nannten weder Zahlen therapierter Patienten, noch gingen sie auf weitere Therapiemöglichkeiten ein oder gaben an, um welche Art von Vaskulitis es sich handelte: primär, sekundär oder Epiphänomen (Stücker et al. 2003, Dissemmond et al. 2006).

Goodfield behandelte Patienten mit einer vaskulitischen kruralen Ulzeration in Abhängigkeit vom Schweregrad. Zunächst wurde mit oralen Glukokortikoiden behandelt, bei ausgedehnteren Befunden verabreichte er Dapson und Colchicin. Bei Patienten mit einem sehr schweren und ausgeprägten Befund wurde dann mit Cyclophosphamid im Rahmen einer intravenösen Puls-Therapie behandelt (Goodfield 1997). Bei Goodfield erfolgten auch keine Angaben zur Einordnung der Vaskulitis. Hierbei handelte es sich ebenfalls um keine Kohortenstudie. In keiner dieser Studien wurde auf das therapeutische Ansprechen eingegangen.

In unserer Studie wurden bei n=44 Patienten (49 %) Glukokortikoide eingesetzt. 39 Probanden zeigten in der Histologie eine „sichere Vaskulitis“, davon hatten 18 Patienten eine positive DIF. 10 Patienten erhielten jedoch auch ohne die Diagnose „Vaskulitis“ (weder positive Histologie noch positive DIF) eine Therapie mit Glukokortikoiden. Die Gründe dafür können vielfältig sein. Alle Patienten unserer Studie litten bei stationärer Aufnahme bereits seit Wochen oder Monaten an offenen Wunden. Neben einem hohen Leidensdruck ist die Erwartungshaltung von Seiten des Patienten hoch. Eine umfangreiche Diagnostik nimmt zudem meist einige Tage in Anspruch. Es ist davon auszugehen, dass bei verdächtig anmutendem klinischen Bild bereits mit der Therapie begonnen wurde und im Nachhinein eine vaskulitische Genese feingeweblich dann nicht weiter belegt werden konnte. Weitere Gründe für eine Therapie können eine hohe Schmerzhaftigkeit oder Begleitentzündungen gewesen sein.

Sunderkötter et al. schrieben, dass oral verabreichte Glukokortikoide grundsätzlich indiziert seien, wenn sich Ulzerationen ankündigen. Bei chronischen Verläufen oder Rezidiven böte sich dann ein zusätzlicher Einsatz

von Dapson und Colchicin an. Bei längerfristiger Einnahme hätten diese Präparate deutlich weniger Nebenwirkungen als Glukokortikoide (Sunderkötter et al. 2004). Zu Dapson gibt es allerdings ebenfalls keine kontrollierte Studie.

In unserer Studie wurde Dapson bei n=3 Patienten eingesetzt. Alle drei Patienten wiesen ein Ulcus cruris mit histologisch „sicherer Vaskulitis“ auf, das seit einigen Monaten bestand. Bei zwei dieser Patienten wurden bereits Glukokortikoide für eine gewisse Zeit verabreicht, allerdings ohne ausreichenden Erfolg. Das deckt sich mit den Angaben von Sunderkötter et al., die Dapson erst bei einem Nichtansprechen einer Glukokortikoid-Therapie einsetzen (Sunderkötter et al. 2004). Beim dritten Patienten, der Dapson erhielt, ließ sich ein Ansprechen der Therapie bei seinem vaskulitischen Ulcus cruris im Rahmen der Studie nicht beurteilen, da es sich um den ersten stationären Aufenthalt im Klinikum Stuttgart handelte und Dapson bereits auf Grund einer Vorerkrankung eingeleitet wurde.

Colchicin wurde in unserem Kollektiv bei keinem Patienten eingesetzt.

Ein Fallbericht von Seybold et al. zeigte, dass bereits erprobte Therapien nicht zwangsläufig zum Erfolg führen. Dort wurde eine Patientin vorgestellt, die nach einer Goldtherapie bei Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis über viele Jahre massiv progrediente vaskulitische Ulzerationen an den Unterschenkeln entwickelt hatte. Therapien mit Glukokortikoiden, Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat mofetil und IVIG waren erfolglos. Nach über einem Jahrzehnt leitete man versuchsweise Dapson ein und es kam innerhalb von zwei Monaten zur fast vollständigen Abheilung (Seybold et al. 2006). Bei der Patientin handelte es sich bei der Vaskulitis a.e. um eine sekundäre Vaskulitis bei rheumatoider Arthritis.

Eine erfolgreiche Anwendung von intravenös verabreichten Immunglobulinen (IVIG) bei einem vaskulitisch induzierten Ulcus cruris wurde erstmals in einer Kasuistik aus dem Jahr 2006 von Körber et al. beschrieben. Eine 69-jährige Patientin hatte seit 2 Jahren ein permanent bestehendes, therapierefraktäres und zuletzt rasch größenprogredientes, stark schmerzhaftes Ulcus cruris und eine seropositive rheumatoide Arthritis. Es wurde unter anderem mit Prednisolon p.o. therapiert, zur vollständigen Abheilung kam es erst unter IVIG.

Auf Grund einer Ablehnung der Kostenübernahme der IVIG-Therapie durch die GKV kam es nach Absetzen innerhalb von 6 Wochen zu einem Rezidiv. Nach späterem Wiedereinleiten der IVIG-Therapie zeigte sich nach 6 Monaten eine komplette Abheilung. Überlappend war eine Therapie mit Azathioprin und Prednisolon 10 mg p.o. eingeleitet worden. Bei seropositiver rheumatoider Arthritis ist bei dieser Patientin ebenso von einer sekundären Vaskulitis auszugehen. Unter der IVIG-Therapie kam es zudem zu einer raschen Reduktion der serologischen Aktivitätsparameter der RA (Körber et al. 2006).

Eine rheumatoide Arthritis ist nicht nur eine Gelenkerkrankung, sondern stellt eine chronische, systemische und inflammatorische Autoimmunerkrankung dar. Eine krurale Ulzeration durch eine rheumatoide Vaskulitis kann somit immer wieder beobachtet werden, ist jedoch grundsätzlich von dieser Arbeit abzugrenzen. Eine rheumatoide Vaskulitis kann infolge einer schweren und langjährigen Arthritis auftreten. Die Relevanz eines frühen Erkennens und ein rasches Einleiten einer Systemtherapie sind auch hier beschrieben und können einen schweren Verlauf verhindern. Frühzeichen sind neben einer Purpura Einblutungen der Nagelfalz und schnell fortschreitende Sensibilitätsstörungen an den Unterschenkeln und Füßen (Schneider 2013, Körber et al. 2006, Seybold et al. 2006).

In unserem Patientenkollektiv am Klinikum Stuttgart wurden 13 Ulcus cruris-Patienten IVIG verabreicht, bei 8 Patienten zeigte sich histologisch eine „sichere Vaskulitis“. Die meisten gaben eine Therapieresistenz unter Glukokortikoiden an. Alle Patienten erhielten zusammen mit IVIG auch einen erneuten Steroidstoß.

Im Jahr 2004 vertraten Sunderkötter et al. die Meinung, dass der Einsatz von IVIG oder Azathioprin nicht indiziert sei und den schweren systemischen Vaskulitiden vorbehalten sein sollte (Sunderkötter et al. 2004). In den letzten Jahren erweiterte sich das Indikationsspektrum für den Einsatz von IVIG jedoch deutlich. Während die Wirksamkeit von IVIG bei anderen Erkrankungen noch

kontrovers diskutiert wird, scheint die Therapie laut Literatur bei einem vaskulitisch induzierten Ulcus cruris gut anzusprechen (Körber et al. 2006). Jedoch zeigt der Fallbericht von Körber et al., dass der Einsatz von IVIG auch bei einer sekundären Vaskulitis Sinn macht, da die Therapie auch die Grunderkrankung positiv beeinflussen kann. Zudem finden wir, dass eine Vaskulitis, ob primär oder sekundär generell als eigenständiges Krankheitsbild therapiert werden sollte.

In einem Fallbericht von Gwoadz et al. geht es um eine 40-jährige Patientin mit histologisch gesichertem Ulcus cruris vaskulitischer Genese bei primärem Sjögren-Syndrom. Anamnestisch hatte sie seit ca. 4 Jahren rezidivierende krurale Purpura, im Verlauf kam es zudem zu schmerzhaften Exulzerationen. Neben einer zögerlich bessernden topischen Therapie, erhielt die Patientin ergänzend Prednisolon 100 mg/Tag p.o. Innerhalb von vier Wochen kam es nahezu zur vollständigen Abheilung. Nach Ausschleichen der Therapie kam es allerdings zu einem Rezidiv. Die Dosis des Prednisolon wurde auf 80 mg/Tag p.o. erhöht und um Azathioprin mit 100 mg/Tag ergänzt. Zwei Monate später startete man einen Auslassversuch nach langsamer Dosisreduktion der kombinierten Immunsuppression um 10 mg Prednisolon/Woche und 50 mg Azathioprin/Monat. Die Patientin war zum Zeitpunkt des Berichts drei Jahre beschwerdefrei (Gwoadz et al. 2008). Die Vaskulitis als sekundäres Erscheinungsbild bei Sjögren-Syndrom kann auch hier diskutiert werden.

Sowohl die Fallberichte als auch die Patienten unserer Studie wiesen häufig Begleiterkrankungen auf, die bei der Ulcus-Entstehung oder bei der Chronizität nicht unerheblich sind. Daher ist neben einer umfangreichen Diagnostik auch ein rascher Therapiebeginn, auch bei histologisch nicht immer nachweisbarer Vaskulitis, sinnvoll. Seybold schrieb in seinem Fallbericht, dass ätiologisch unklare schwere kutane Vaskulitiden **generell** mit Glukokortikoiden behandelt werden sollten. Bei therapierefraktären Fällen sollte dann die Therapie um ein Immunsuppressivum erweitert werden (Seybold et al. 2006).

Aus dieser Zusammenstellung der Literatur wird sicher deutlich, dass prospektiv randomisierte Studien zur endgültigen Bewertung von Glukokortikoiden, IVIG, Dapson und Azathioprin bei primären oder sekundären Vaskulitiden bei Ulcus cruris dringend wünschenswert wären.

Mycophenolat-Mofetil und Rituximab wurden in unserem ausgewählten Patientengut nicht eingesetzt. In der Literatur existieren keine Studien oder Fallberichte über den Einsatz dieser Medikamente bei einem vaskulitischen Ulcus cruris. Hier wären ebenso kontrollierte Studien vermutlich sinnvoll.

## 5.8 Nebenwirkungen der Therapie

Als häufigste Systemtherapien wurden in unserem Patientenkollektiv Glukokortikoide und IVIG eingesetzt.

In unserem Patientengut kam fast vorhersehbar eine Blutzuckerentgleisung bei 15 Patienten als Folge der Glukokortikoidtherapie vor. Daher werden Dosen oberhalb von 20mg/Tag Methylprednisolon in Stuttgart ausschließlich im stationären Rahmen verabreicht, sodass die Blutzuckerentgleisungen rasch erkannt und entsprechend behandelt werden können.

Bei jedem unserer Patienten, dem IVIG verabreicht wurde, handelte es sich um die jeweils erste Gabe. IVIG gilt grundsätzlich als ein Medikament, welches eine nebenwirkungsarme Option in der Therapie darstellt. Dies entspricht unseren Erfahrungen: Lediglich eine Patientin gab an, infolge ihrer IVIG-Infusionen (Dosis: 5 g/Tag über 6 Tage) an zwei Tagen Diarrhö gehabt zu haben.

In einer Kasuistik von Körber et al. traten bei einer 69-jährigen Patientin initial Nebenwirkungen wie Übelkeit und Schwindel auf. Diese sistierten jedoch nach Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit. Die Nebenwirkungen beider Patienten

können in Anbetracht der Umstände als marginal betrachtet werden (Körper et al. 2006). Zu diesem Thema wurden keine weiteren Studien veröffentlicht.

Die Patienten, die mehrfach stationär behandelt wurden, ermöglichten eine Aussage über die interkurrente Verträglichkeit. Nebenwirkungen, die möglicherweise nach Entlassung auftraten, wurden allerdings nicht systematisch erfasst. Es sind uns bei diesem Kollektiv aber auch keine bekannt geworden.

## 5.9 Fazit

In unserer Studie zeigte sich viel häufiger eine kutane Vaskulitis bei einem Ulcus cruris als in den meisten anderen Studien. Das liegt zum einen daran, dass eine umfangreiche Vaskulitis-Diagnostik nicht standardmäßig durchgeführt wird, zum anderen waren nur Patienten mit einem chronischen Ulcus cruris Teil unserer Studie. Ob es sich um primäre oder sekundäre Vaskulitiden oder gar um ein Epiphänomen handelt kann mit dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden. Hierzu wären weitere Studien sinnvoll.

Zudem wäre ein einheitliches diagnostisches Verfahren, also eine Erfassung möglichst vieler Daten inklusive Histologie, DIF, Laborwerte und Vorerkrankungen wünschenswert und das auch bei kruralen Ulcera bei denen zunächst keine Vaskulitis vermutet wird. Eine Zusammenschau **aller** Parameter sollte dann über die Relevanz einer möglichen kutanen Vaskulitis und die Therapie entscheiden.

Da die Nebenwirkungen der meisten Systemtherapien als marginal zu betrachten sind, sind wir der Meinung, dass, auch wenn nicht immer eine genaue Einordnung der Vaskulitis möglich ist, dennoch rasch mit einer Systemtherapie begonnen werden sollte.

Am Klinikum Stuttgart hat sich das umfangreiche diagnostische Schema zur kutanen Vaskulitis etabliert und zur generellen Verbesserung der Wundheilung geführt.

## 6 Limitationen der Arbeit

Als Limitation ist in unserer Untersuchung die **retrospektive** Erfassung aller Fälle mit der ICD-Hauptdiagnose „Ulcus cruris“ und erfolgter Histologie zu sehen. Es handelt sich um anonymisierte Daten. Es wurde somit keine Befragung oder Untersuchung am Patienten selbst vorgenommen. Es konnten keine Daten der Patienten nach dem untersuchten Zeitraum erhoben werden. Dadurch, dass nur stationäre Fälle untersucht wurden, liegt eine systematische Selektion der besonders schwer verlaufenden Fälle vor. Unsere Ergebnisse können daher nicht auf das große lediglich ambulant versorgte Kollektiv der Patienten mit Ulcus cruris übertragen werden. Es ist zu vermuten, dass sich Vaskulitis-Fälle auf Grund ihrer Therapieresistenz häufiger in unserem Patientengut finden.

## 7 Zusammenfassung

Etwa 1% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland unter 60 Jahren leidet an einem Ulcus cruris, bei den über 60 Jährigen sind es 4%. Beim Ulcus cruris handelt es sich um eine Erkrankung mit vielfältiger Ätiologie. In dieser Arbeit wurde die Häufigkeit einer Vaskulitis als eigenständiger oder zusätzlicher pathogenetischer Faktor untersucht. Dazu wurden retrospektiv Daten von insgesamt 90 stationären Patienten am Zentrum für Dermatologie am Klinikum Stuttgart mit der ICD-Hauptdiagnose „Ulcus cruris“ („venöse Insuffizienz (chronisch/peripher) mit Ulzeration“, „Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ mit Ulzeration“ und „Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert“) in einem Zeitraum von 7 Monaten ausgewertet.

In unserer Studie zeigte sich bei 57 % der Patienten Anzeichen einer Vaskulitis. Dies ist unseres Erachtens darauf zurückzuführen, dass die Erhebung der Vaskulitis-Parameter bei Ulcus cruris-Patienten nicht zur Standarddiagnostik aller Kliniken gehört. Die umfangreiche Diagnostik, inklusive Histologie, DIF, Labor und Vorerkrankungen gab zudem Hinweise über die Relevanz der Vaskulitis: primäre (2 %), sekundäre (34 %), oder Vaskulitis als Epiphänomen (21 %). Wir raten grundsätzlich zur ausführlichen Diagnostik bei Ulcus cruris-Patienten, damit eine Vaskulitis als ursächlicher Faktor oder Kofaktor nicht übersehen wird. Als therapeutische Konsequenz erhielten 49 % unserer Patienten eine orale Glucocortikoid-Therapie, ein Wert, der sicher höher liegt als der Standard in deutschen Kliniken. Bei 14 % wurden zusätzlich intravenöse Immunglobuline, bei 3 % Dapson verwendet. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigte sich bei den oralen Glucocortikoiden die bekannte Verschlechterung der Stoffwechselsituation bei diabetischen Patienten, während die anderen Therapien, insbesondere die intravenösen Immunglobuline, weitgehend problemlos vertragen wurden.

Unsere Studie zeigt, dass es bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit weitere möglichst prospektive Studien geben sollte, um den Einfluss und die Relevanz lokaler Vaskulitiden bei chronischen Ulkuserkrankungen am Unterschenkel besser zu definieren.

## 8 Summary

About 1 % of the adult population in Germany under the age of 60 suffer from an ulcus cruris, in those over 60 years it is 4 %. An ulcus cruris is a disease with a variety of possible etiologies. In this thesis we investigated the frequency of vasculitis as a possible single or additional pathogenetic factor. Retrospective data have been used of in total 90 inpatients in the Center for Dermatology at the Klinikum Stuttgart with the main diagnosis „ulcus cruris“ (“venous insufficiency (chronic/peripheral) with ulceration”, atherosclerosis of the extremity arteries: pelvic-leg-type with ulceration” and “ulcus cruris, elsewhere not classified”) in a time span of 7 month.

In our study we found signs of vasculitis in 57 %. From our point of view this is explained by the fact that the evaluation of vasculitis parameters in patients with ulcus cruris is not regarded as a standard diagnostic procedure in all hospitals. The extensive diagnostic, including histology, DIF, laboratory examination and pre-existing illnesses gave clues about the relevance of the vasculitis: primary (2 %), secondary (34 %), or vasculitis as an epi-phenomenon (21 %). We generally advise to perform an extensive diagnostic in ulcus cruris patients, so a vasculitis as an initial factor or cofactor cannot be overseen. As a therapeutic consequence 49 % of our patients received a therapy with oral glucocorticoids, a number that is for sure higher as the standard in german clinics. In 14 % additional intravenous immunoglobulins have been used, in 3 % Dapsone.

Regarding the possible side effects of glucocorticosteroids, we found the known worsening of the metabolic situation in diabetic patients, whereas the other therapies, especially the intravenous immunoglobulins, had been tolerated by the patients without major problems.

Our study shows that regarding the initial question of this thesis there should be additional prospective studies, so the impact and relevance of local vasculitis in chronic ulcers of the lower limb can be better defined.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

**ANA** - Antinukleäre Antikörper

**ANCA** - Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper

**ASNB** – Anti-Strepto-DNase B

**C3** - Komplementfaktor C3

**CHCC 2012** – Chapel Hill Consensus Conference 2012

**CVI** – Chronisch venöse Insuffizienz

**DIF** – Direkte Immunfluoreszenz

**D-CCHCC** – Definition einer Kategorie kutaner Vaskulitis, die nicht in die ursprüngliche CHCC 2012 eingeschlossen war und für die dermatologische Ergänzung definiert wurde

**ENA** – Extrahierbare nukleäre Antikörper

**GKV** – Gesetzliche Krankenversicherung

**HbA1c** – Glykiertes Hämoglobin

**ICD** - Internationale Klassifikation von Krankheiten

**IgA** - Immunglobulin A

**IgG** - Immunglobulin G

**IgM** - Immunglobulin M

**i.s.h.med** - Krankenversorgung und Gesundheitsvorsorge

**IVIG** - Intravenöse Immunglobuline

**LcV** – Leukozytoklastische Vaskulitis

**pAVK** – periphere arterielle Verschlusskrankheit

**RA** – rheumatoide Arthritis

**SLE** – systemischer Lupus erythematodes

## 10 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1      Klinisches Bild eines Ulcus cruris mit leukozytoklastischer Vaskulitis als Ursache (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)
- Abbildung 2      Histologisches Bild einer kutanen Vaskulitis mit fibrinoider Gefäßwandnekrose, perivasalen Infiltraten mit Neutrophilen, Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasate (Quelle: Klinikum Stuttgart)
- Abbildung 3      Direkte Immunfluoreszenz einer leukozytoklastischen Vaskulitis, IgA an den Gefäßen (Quelle: Klinikum Stuttgart)
- Abbildung 4      Geschlechterverteilung
- Abbildung 5      Altersverteilung der Geschlechter
- Abbildung 6      Ergebnisse der Probeexzisionen
- Abbildung 7      Vorkommen histologischer Kriterien bei „sicherer Vaskulitis“
- Abbildung 8      Histologisches Bild aus dem Patientenkollektiv einer „sicheren Vaskulitis“ mit fibrinoider Gefäßwandnekrose, perivasalen Infiltraten mit Neutrophilen, Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasate (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)
- Abbildung 9      Vorkommen histologischer Kriterien bei „nicht auszuschließender Vaskulitis“
- Abbildung 10     Histologisches Bild aus dem Patientenkollektiv einer „nicht auszuschließenden Vaskulitis“ mit Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasaten (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)
- Abbildung 11     Vorkommen histologischer Kriterien bei „keiner Vaskulitis“

Abbildung 12      Histologisches Bild aus dem Patientenkollektiv mit „keiner Vaskulitis“. Es zeigen sich vermehrt Gefäße und Fibrose, jedoch keine der vaskulitischen Kriterien (Quelle: Prof. Dr. von den Driesch, Klinikum Stuttgart)

Abbildung 13      Verabreichte Medikation bei stationärer Behandlung

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Interdisziplinäre Nomenklatur der Vaskulitiden unter Einbeziehung der kutanen Vaskulitiden (CHCC 2012 und D-CCHCC), (Sunderkötter et al. 2018)
Tabelle 2	Durchschnittsalter bei stationärer Behandlung (Mittelwert), Median, niedrigstes und höchstes Alter bei stationärer Behandlung
Tabelle 3	Daten zur deskriptiven Analyse des Patientenkollektivs
Tabelle 4	Korrelation histologischer Kriterien und Vaskulitis-Diagnose
Tabelle 5	Vorkommen histologischer Kriterien bei „sicherer Vaskulitis“ in tabellarischer Form
Tabelle 6	Vorkommen histologischer Kriterien bei „nicht auszuschließender Vaskulitis“ in tabellarischer Form
Tabelle 7	Vorkommen histologischer Kriterien bei „keiner Vaskulitis“ in tabellarischer Form
Tabelle 8	Histologie und klinische Zeichen einer Vaskulitis
Tabelle 9	Ergebnisse der DIF (IgA, IgG, IgM und C3) in Korrelation mit Histologie
Tabelle 10	Positive DIF-Ergebnisse aufgeschlüsselt nach IgA, IgG, IgM und C3
Tabelle 11	Korrelation von auffälligen Laborparametern mit Ergebnissen von Histologie und direkter Immunfluoreszenz
Tabelle 12	Korrelation von unauffälligen Laborparametern mit Ergebnissen von Histologie und direkter Immunfluoreszenz
Tabelle 13	ICD-Hauptdiagnosen eines Ulcus cruris dargestellt mit Histologie

Tabelle 14 Medikation mit Glukokortikoiden und/oder IVIG dargestellt mit Histologie und DIF

## 12 Literaturverzeichnis

1. Adam DJ, Naik J, Hartshorne T et al. The diagnosis and management of 689 chronic leg ulcers in a single-visit assessment clinic. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003; 25: 462-468.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(17): 2436-41.
3. Altmeyer P, Heisterkamp K. Ulcus cruris. [Altmeyers Enzyklopädie]; 2021 [aktualisiert 01.08.2019; zitiert 25.09.2021]. URL: <https://www.altmeyers.org/de/gefaessmedizin/ulcus-cruris-4083#authors>.
4. Altmeyer P, Heisterkamp K. Vaskulitis leukozytoklastische (non-IgA-assoziierte). [Altmeyers Enzyklopädie]; 2019 [aktualisiert 16.07.2019; zitiert 09.08.2019]. URL: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/gefaessmedizin/vaskulitis-leukozytoklastische-non-iga-assoziierte-4223>.
5. Altmeyer P. Epidermis. [Altmeyers Enzyklopädie]; 2017 [aktualisiert 24.10.2017; zitiert 09.03.2019]. URL: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/epidermis-1181>.
6. Aries PM, Hellmich B, Gross WLZ. Glucocorticoide: Stellenwert in der Therapie der Vaskulitis. *Springer* 2005; 64(3): 155-161.
7. Baker SR, Stacey MC. Epidemiology of chronic leg ulcers in Australia. *ANZ J Surg* 1994; 64: 258-261.
8. Barnadas MA, Pérez E, Gich I, Llobet JM, Ballarín J, Calero F, Facundo C, Alomar A. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2003; 43: 19-26.
9. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum*, 1999; 42(10): 2204-12.
10. Dissemond J, Erfurt-Berge C, George T, Kröger K, Funke-Lorenz C, Reich-Schupke S. Systemische Therapien des Ulcus cruris. *JDDG* 2018; 16(7): 873-892, 1170-1170.

11. Dissemond J, Körber A, Grabbe S. Differentialdiagnosen des Ulcus cruris. JDDG 2006; 4: 627-634.
12. Dissemond J, Körber A, Jansen T, Grabbe S. Ulcus cruris: Aktuelle Aspekte der Diagnostik. Thieme E-Journals – DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift 2005; 130(20): 1263-1266.
13. Dissemond J. Ulcus cruris – es sind nicht immer nur die Venen. Springer 2010; 7(8): 76-76.
14. Dumoulin FL, Klein P, Fischer HP, Spengler U, Sauerbruch T. Chronische Hepatitis C bei Typ-II-Kryoglobulinämie und kutaner Vaskulitis. Dtsch Med Wochenschr 1994; 119(37): 1239-1242.
15. Ermuth T, Johnsen S, Vanscheidt W, Tanczos E, Augustin M, Peschen M. Therapierefraktäres Ulcus cruris leukozytoklastisch-vaskulitischer Genese im Rahmen eines hereditären Thrombophilie-Syndroms. Akt Dermatol 2002; 28(5): 170-172.
16. Fett N. Evaluation of adults with cutaneous lesions of vasculitis. [UpToDate]; 2020 [aktualisiert 23.06.2020; zitiert 15.04.2021]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-adults-with-cutaneous-lesions-of-vasculitis>.
17. Flückiger A. Systemische Vaskulitiden. Pharma-Kritik 2002; 23(12).
18. Giseke T. Leg ulcer clinics: Effizienz und effektivität ambulanter Fußkliniken in Großbritannien. Hefte zur Wundbehandlung, 2006; 4: 19-20.
19. Gonzalez CD, Florell SR, Bowen AR, Presson AP, Petersen MJ. Histopathologic vasculitis from the periulcer edge: A retrospective cohort study. American Academy of Dermatology 2019; 81(6): 1353-1357.
20. Goodfield M. Optimal management of chronic leg ulcers in the elderly. Drugs Aging 1997; 10: 341-348.
21. Greten H, Rinninger F, Greten T. Innere Medizin. 13. Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2010.
22. Gwosdz M, Körber A, Hillen U, et al. Vaskulitische Ulcera cruris bei primärem Sjögren-Syndrom. Hautarzt 2008; 59: 404.

23. Helander SD, De Castro FR, Gibson LE. Henoch-Schonlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 125-129.
24. Hellmich B. Neue Therapieoptionen bei systemischen Vaskulitiden. [Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Klinik für Innere Medizin]; 2018 [aktualisiert 23.05.2018; zitiert 29.03.2020]. URL: <http://www.vaskulitis.org/dtsch/berichte/nordlichter04/therapieoptionen.html>.
25. Höffler D, Creutzig A. Medikamenteninduzierte Vaskulitis. [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft]; 2016 [aktualisiert 29.03.2016; zitiert 10.08.2019]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201601/053h/index.php>.
26. Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, Valesky E, Wollina U, Weichenthal M, Karrer S, Kuepper B, Roesch A, Dissemond J. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *International Wound Journal* 2014; 13(5): 821-8.
27. Kindle S, Fanciullo J. Healing of leg ulcers associated with granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis) after rituximab therapy. *Cutis* 2017; 99: 12-5.
28. Knupfer J, Stücker M, Reich-Schupke S. Differenzialdiagnosen von Ulzerationen an Bein und Fuß. *Akt Dermatol* 2018; 44: 164-179.
29. Körber A, Jockenhöfer F, Sondermann W et al. Erstmanifestation eines Ulcus cruris – Analyse der Daten von 1000 Patienten. *Hautarzt* 2017; 68: 483-491.
30. Körber A, Klode J, Al-Benna S, Wax C, Schadendorf D, Steinstraesser L, Dissemond J. Genese des chronischen Ulcus cruris bei 31 619 Patienten im Rahmen einer Expertenbefragung in Deutschland. *JDDG* 2011; 9: 116-122.

31. Körber A, Lehnen M, Rietkötter J, Grabbe S, Dissemond J. Erfolgreiche Therapie eines Ulcus cruris rheumaticum mit systemischen Immunglobulinen. *Der Hautarzt* 2006; 57(12): 1106-1110.
32. Körber A, Schadendorf D, Dissemond J. Genese des Ulcus cruris. *Hautarzt* 2009; 60(6): 483-488.
33. Kröger K. Therapie des Ulcus cruris venosum. Springer Berlin-Heidelberg 2015; 12(11): 32-32.
34. Lath K, Chatterjee D, Saikia UN, Saikia B, Minz R, De D, Handa S, Radotra B. Role of direct immunofluorescence in cutaneous small-vessel vasculitis: Experience from a tertiary center. *The American Journal of Dermatology* 2018; 40(9): 661-666.
35. Läuchli S, Bayard I, Hafner J, Hunziker T, Mayer D, French L. Unterschiedliche Abheilungsdauer und Häufigkeit der Hospitalisation bei Ulcus cruris verschiedener Ursachen. *Hautarzt* 2013; 64(12): 917-922.
36. Lipke A, Gethöffer K, Sindrilaru A, Scharffetter-Kochanek K. Progredientes Ulcus cruris mit Nekrose. *Hautarzt* 2018; 70: 68-71.
37. Löhner R, Eming R, Wolfrum N. Autoinflammatorische Erkrankungen als Ursache von Wundheilungsstörungen. *Hautarzt* 2011; 62: 524.
38. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18. Auflage. New York: McGraw-Hill; 2012: 936-941.
39. Lutze S, Ahmed M, Konschake W, Daeschlein G, Jünger M. Ein IgA-Antiphospholipid-Syndrom – eine seltene klinische Variante. *Phlebologie*. Georg Thieme Verlag, 2018; 47(05): 261-264.
40. Mechlin A, Ulcus cruris. *Akt Dermatol* 2013; 39(4): 127-146.
41. Meister HP. Vaskulitis mit begleitenden Hautveränderungen bzw. Dermatosen mit begleitender Vaskulitis. *Der Pathologe* 2002; 23(2): 111-117.
42. Miller O, Phillips F. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 91-95.
43. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC et al. Prevalence of leg ulceration in a London population. *QJM* 2004; 97: 431-437.

44. Moll I. Duale Reihe Dermatologie. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
45. Müller CSL, Vogt T, Pföhler C. Diagnostik und histologische Besonderheiten der kutanen Vaskulitiden/Vaskulopathien – Teil 1. Akt Dermatol 2016; 42(07): 286-301.
46. Pastuszczak M, Celinska-Lowenhoff M, Sulowicz J, Wojas-Pelc A, Musial J. Clinical study on single-organ cutaneous small vessels vasculitis. Medicine 2017; 96(12): e6376.
47. Philips TJ, Dover JS. Leg ulcers. J Am Acad Dermatol 1994; 25:965-987.
48. Pickl S. Moderne Therapie des Ulcus cruris. Springer 2017; 14(9): 38-38.
49. Plewig G, Lanthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer 2012. 1060-1060.
50. Poornimambaa M, Asokan N, Augustine J. Utility of Direct Immunofluorescence in the Diagnosis of Small Vessel Vasculitis of the Skin: A Cross-Sectional Study. [PubMed]; 2017 [aktualisiert Dez. 2017; zitiert 21.12.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29204411>.
51. Reinhold-Keller E. Kutane leukozytoklastische Vasculitis. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. 2014; 3. Auflage.
52. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis; a clinicopathologic study of 160 patients. Arch dermatol 1998; 134: 309-15.
53. Sais G, Vidaller A. Role of direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Int J Dermatol 2005; 44: 970-1.
54. Schäkel K, Meurer M. Kutane Vasculitiden. Hautarzt 2008; 59:374.
55. Schimpf H, Rass K, Tilgen W. Differenzialdiagnosen des Ulcus cruris. Aktuelle Dermatologie 2009; 35(6): 231-236.
56. Schlotter-Weigel B. Vasculitische Neuropathie. [Klinikum der Universität München, Friedrich-Baur-Institut]; 2018 [aktualisiert 25.05.2018; zitiert 12.12.2019]. URL: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Friedrich-Baur-Institut/de/krankheitsbilder/vasculitische\\_neuropathie/index.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Friedrich-Baur-Institut/de/krankheitsbilder/vasculitische_neuropathie/index.html).

57. Schneider S. Hot topic: Neutrophile und rheumatoide Dermatosen. *Derma Update*, 2013; 27-30.
58. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 36(5 Suppl 1): 35-46.
59. Seelig HP, Seelig CA. Cardiolipin-Autoantikörper. [Autoantikörper – Autoantibodies – Autoanticorpi]; 2013 [aktualisiert 09.2013; zitiert 30.01.2022]. URL: <https://www.hpseelig.de/autoantikoerper/cardiolipin.pdf>.
60. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*, 2004; 19(3-4): 357-81.
61. Seybold H, Simon M, Schuler G, Lüftl M. Therapierefraktäre kutane nekrotisierende Vaskulitis. *Hautarzt* 2006; 57: 47-50.
62. Sick I, Ruzicka T. Die vielen Gesichter des Ulcus cruris. *Thieme E-Journals – DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2010; 135(28/29): 1440-1445.
63. Stein A, Hackert I, Meurer M. Histologie der kutanen Vaskulitiden. *Hautarzt* 2008; 59(5): 363-373.
64. Stein A, Hackert I. Lokale operative Ulkustherapie. *Der Hautarzt* 2007; 58(9): 781-796.
65. Sterry W. *Kurzlehrbuch Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
66. Stücker M, Altmeyer P. Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris. *Notarzt und Hausarztmedizin (Notfallmedizin)* 2004; 30(7/08): 352-359.
67. Stücker M, Harke K, Rudolph T. Zur Pathogenese des therapieresistenten Ulcus cruris. *Hautarzt* 2003; 54(8): 750-755.
68. Sunderkötter C, de Groot K. Therapie von Vaskulitiden und Vaskulopathien. *Hautarzt* 2008; 59: 382.
69. Sunderkötter C, Lamprecht P, Mahr A, Metze D, Zelger B. Nomenklatur der kutanen Vaskulitiden – deutschsprachige Definitionen des Dermatologischen Anhangs zur Chapel Hill Consensus Conference. *JDDG* 2018; 16(12): 1425-1433.

70. Sunderkötter C, Pappelbaum KI, Ehrchen J. Kutane Symptome der Vaskulitiden. *Hautarzt* 2015; 66(8): 589-598.
71. Sunderkötter C, Roth J, Bonsmann G. Leukozytoklastische Vaskulitis. *Hautarzt* 2004; 55(8): 759-783.
72. Sunderkötter C. Hautmanifestationen der verschiedenen Vaskulitiden. *Z. Rheumatol.* 2013; 72: 436.
73. Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly RI. Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47: 92-96.
74. Tak PP, Visser LG, Hoogkamp-Korstanje JA, Kluin-Nelemans JC, Hogendoorn PC, Kluin PM, Barza M, de Koning J, van Furth R. Unusual manifestations of *Yersinia enterocolitica* infections diagnosed using novel methods. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(4): 645-649.
75. Thode MC, von den Driesch P. Kutane Vaskulitis bei Infektion durch *Yersinia enterocolitica*. *Akt Dermatol* 2006; 32(8/09): 365-367.
76. Villa-Forte A. Kutane Vaskulitis. [Merck Sharp & Dohme Corp]; 2017 [aktualisiert 09.2017; zitiert 24.11.2019]. URL: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/vaskulitis/kutane-vaskulitis>.
77. Von den Driesch. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *British Journal of Dermatology* 1997; 137(6): 1000-1005.
78. Wollina U, Abdel Naser MB, Hansel G, Koch A, Konrad H, Schönlebe J, Unger L, Köstler E. Leg ulcers are a diagnostic and therapeutic challenge. *Lower extremity wounds* 2005; 4(2): 1-8.
79. Wollina U, Unger L, Stelzner C. Ulcus cruris. *Der Internist* 2013; 54(11): 1323-1329.
80. Wons AM. (2009). Retrospektive Analyse von 108 Patienten mit leukozytoklastischer Vaskulitis aus dem Jahr 2001-2007: Diagnose, Prognose und Therapie (Dissertation, Humanmedizin). Universität Würzburg, Würzburg.

81. Zax RH, Hodge SJ, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. Arch Dermatol 1990; 126: 69-72.
82. Zelger B, Sepp N, Fritsch P. Vaskulitis und Vaskulopathie. Histopathologie der Haut 2003; 185-212.

### **13 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen aussprechen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre:

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan W. Schneider, Leiter der Universitätshautklinik am UKE, meinem Doktorvater, für die Überlassung dieses Themas.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Peter von den Driesch, Leiter des Zentrums für Hautkrankheiten am Klinikum Stuttgart, für die stets hilfsbereite wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit

Einen weiteren Dank möchte ich den Mitarbeitern des Klinikums Stuttgart, hier besonders Herrn Walenta, Mitarbeiter des Bereichs Controlling, für seine Mühe und Unterstützung in der Datenerhebung und –bereitstellung aussprechen.

Darüber hinaus danke ich Frau Hot vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bezüglich ihrer statistischen Beratung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Freunden, Kollegen und meinem Ehemann aber besonders meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mich stets unterstützt haben.

## **14 Lebenslauf**

(Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten)

## 15 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

.....