

# Therapeutic use of low molecular weight heparin for capillaritis alba

G. Hesse<sup>1</sup>; H. Kutzner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hautarztpraxis München; <sup>2</sup>Hautarztpraxis Friedrichshafen, Germany

## Keywords

Ulcerated capillaritis alba, vasculopathy, low molecular weight heparin, protective effects of heparin

## Summary

The reason of the so called ulcerated capillaritis alba or idiopathic atrophie blanche is vasculopathy caused by severe venous hypertension. Thrombosed and rarificated vessels worsen the oxygenation, increase permanent inflammation and impede the necessary compression therapy. The anti-inflammatory effects of heparin alleviate pain and being independent from the antithrombotic ones it needs much lower doses for treatment. This anti-inflammatory effect is now becoming more important in clinical phlebology. Case studies of more than 50 patients and one prospective randomized study of 87 patients clearly demonstrate the ameliorated healing of ulcerated atrophie blanche. In our office we could document this positive effect with 22 patients. We present the pathophysiology of low molecular heparins for ulcerated capillaritis alba and our own experiences with it.

Phlebologie 2008; 37: 259–265

## Schlüsselwörter

Ulzerierte Capillaritis alba, Vasculopathie, niedermolekulares Heparin, protektive Heparinwirkung

## Zusammenfassung

Die ulzerierte Capillaritis alba wird durch eine Livedovaskulopathie im Korium verursacht, die im Rahmen einer ausgeprägten venösen Hypertonie auftritt. Die thrombosierten und rarefizierten Gefäße verschlechtern die Oxygenation, erschweren die Kompression und führen zu einer andauernden schmerzhaften Entzündung. Die Anwendung von niedermolekularem Heparin führt zu Schmerzlinderung durch antientzündliche Heparinwirkungen. Diese antiinflammatorischen Wirkungen, neben den antithrombotischen Wirkungen der Heparine, treten heute in den Vordergrund der Grundlagenforschung und finden langsam auch Berücksichtigung in phlebologischen Studien. Arbeiten mit klinischen Beobachtungen bei über 50 Patienten und eine prospektiv randomisierte Studie mit 87 Teilnehmern belegen eindrucksvoll die verbesserte Ulkushheilung unter Heparin. In der eigenen Praxis konnte diese positive Wirkung bei 22 Patienten dokumentiert werden. Nach Darstellung der Grundlagen und der eigenen Erfahrungen wird die Anwendung von niedermolekularem Heparin bei der ulzerierten Capillaritis alba diskutiert.

Niedermolekulares Heparin zur Therapie der ulzerierten Capillaritis alba

## Mots clés

Dermite blanche atrophique ulcérée, vasculopathie, héparine à bas poids moléculaire, effet protecteur de l'héparine

## Résumé

L'étiologie de la lésion nommée atrophie blanche idiopathique avec ulcération est une vasculopathie causée par une hypertension veineuse sévère. Des vaisseaux thrombosés et rarifiés diminuent l'oxygénation, accroissent une inflammation permanente et gênent la compression thérapeutique nécessaire. L'effet anti-inflammatoire de l'héparine diminue la douleur et, indépendamment de son effet anti-thrombotique, nécessite de très faibles doses pour le traitement. Cet effet anti-inflammatoire est actuellement reconnu en phlébologie clinique. Une casuistique de plus de 50 patients et une étude prospective randomisée de 87 patients démontrent clairement l'amélioration de la cicatrisation de l'atrophie blanche ulcérée. Dans notre consultation, nous pouvons documenter cet effet positif avec 22 patients. Nous présentons le traitement par des héparines à bas poids moléculaire pour l'atrophie blanche avec ulcération, ainsi que le résultat de notre expérience.

Usage thérapeutique des héparines à bas poids moléculaire pour l'atrophie blanche ulcérée

The cause of atrophie blanche (AB) (white atrophy, or capillaritis alba) is not fully understood. The disease predominantly affects patients (17) with marked venous hypertension in

- primary varicosis and/or
- the course of the post-thrombotic syndrome.

Clinically similar disease pictures in cases of panarteriitis nodosa are not considered further here. Changes in haemostasis are always greatly increased in patients with venous hypertension and a history of venous thrombosis (40, 41). A causal relationship between haemostasis and AB has been sug-

gested (7, 35, 43), but this has not been confirmed by studies.

The connection between inflammation of the vessel wall and thrombosis is well described by the action of the integrins that are found in vascular endothelium and in platelets (58, 64). As early as 1983 (28), a study on the effects of mini-doses of 5000 IU unfractionated heparin in cases of AB, which are given once every third day, showed that haemostasiological effects of heparin did not predominate in such a treatment. This was because the dosage used was too low.

In order to understand better the effects of heparins, the aim of this paper is to distinguish between the

- anti-inflammatory and
- haemostasiological effects.

Nowadays, we know that inflammation and thrombosis form a functional unit and both are influenced by heparins (58, 64)

## Background

### Pathophysiology of atrophie blanche

The clinical picture of atrophie blanche is characterised by ivory-white, depressed scarred areas in slightly reddened, hypervas-

Received: June 12, 2008; accepted in revised form: July 19, 2008

Phlebologie 5/2008

cularised, highly sensitive skin and infiltrated dermis. The inflammation of AB runs into the corium, in contrast to hypodermatitis in which the pathogenic substrate is in the subcutaneous fatty tissue. The rarification of the capillaries in the scarred zone with simultaneous dilatation of the still present capillaries, is caused by occlusions of the arterioles. This is a livedoid vasculopathy and not a vasculitis (Fig. 1), as is currently stated in the AWMF guidelines (17) on crural ulcer.

Histological examination shows perivascular fibrin deposits in the arterioles and thrombosed vessels in the corium. There are no signs of a vasculitis in the form of a leucocytic infiltrate in the inflamed vascular wall. In these zones, the partial pressure of

oxygen is greatly reduced (8), and very painful and therapy-resistant ulcerations develop readily. At present, it is thought that the cause of the livedoid vasculopathy is a reduced fibrinolytic activity of the blood, with reduced release of tissue plasminogen activator from the vessels walls (27, 35, 40, 49, 51, 52). Platelets show an increased tendency to aggregate. Elevated levels of fibrinopeptide A, which are a sign of a thrombogenic state, can be demonstrated in patients with livedo vasculitis (42). Sometimes, lupus anticoagulant and increased levels of anti-cardiolipin antibodies are found (22). As a result of these changes, the fibrinolytic activity is greatly disturbed. Other associations of livedo vasculitis are

shown by protein C deficiency (8), factor V Leiden point mutation (3) and homocysteinemia (18). All these changes result in an increased clotting tendency.

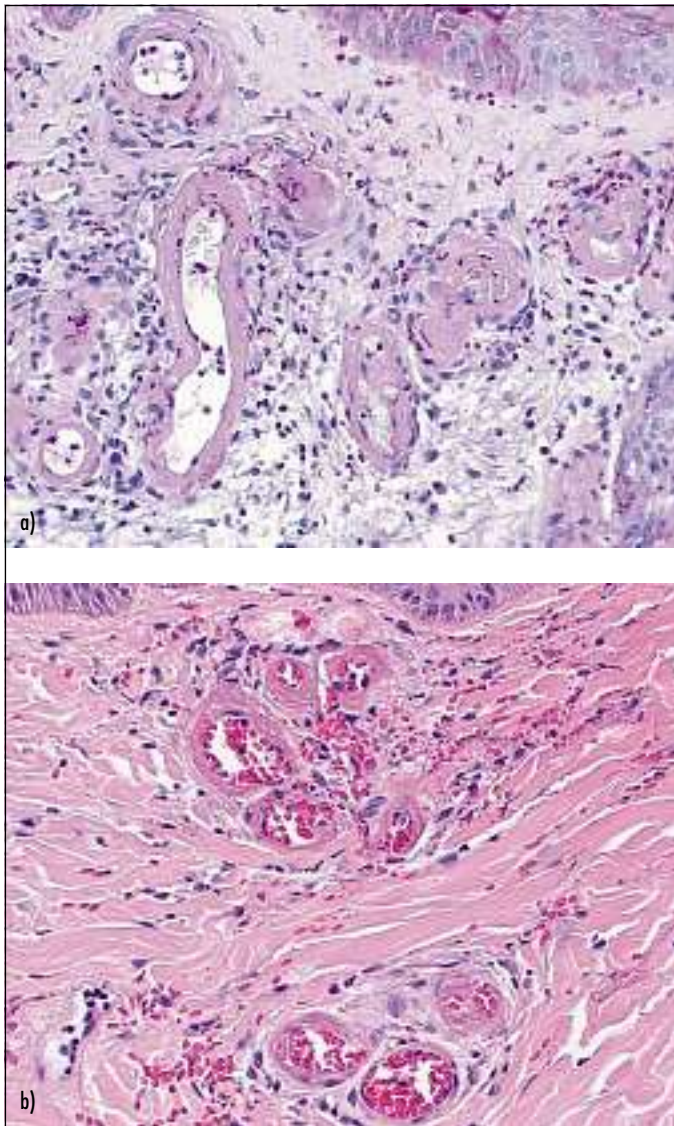
After the inflammation has subsided and the venous hypertension has been overcome long-term, the process is partially reversible and heals with small, fine white scars in the atrophied skin (10). This livedoid vasculopathy distinguishes ulcerated atrophie blanche from venous crural ulcer (37). The pain caused by the venous crural ulcer dissipates very quickly under phlebological compression therapy (47). This contrasts almost completely with the readily ulcerating atrophie blanche. Due to the livedo vasculitis, the ulcerations of AB are especially resistant to treatment and very painful.

From our own experience, ulcerated AB requires maximum pressures during compression due to the massive venous hypertension. Also important here are eccentric compression pads. In contrast to venous crural ulcer, compression therapy of the ulcer in AB can be very difficult initially due to the increase in pain. This is caused by the compression bandage that further reduces the already highly disturbed capillary blood flow in the corium, which causes intense local ischemic pain in the existing inflammation and livedoid vasculopathy (45).

Effective anti-inflammatory treatment is therefore important, because otherwise the necessary compression cannot be adequately achieved. External, highly potent glucocorticoids initially relieve the pain of inflammation, but should be tapered in the medium term since they delay wound healing or even prevent it on long-term use. Systemic glucocorticoids should be avoided as they are also thrombogenic.

There are no prospective or randomised investigations on the wound healing of ulcerated atrophie blanche. One prospective, randomised study has been published on ulcerations in diabetic micro-angiopathy (33). The ulcer is defined as a wound in pre-damaged tissue. The additional damage by the livedoid vasculopathy in AB described above, is pathognomonic and always needs to be taken into account therapeutically.

In chronic venous ulceration we find, in contrast to a wound that is healing, low mitogenic activity in the DNA biosynthesis in



**Fig. 1**  
Histology  
a) vessel with marked fibrin cuff, no inflammatory perivascular infiltrate (PAS stain)  
b) thrombosed vessel without inflammatory wall infiltration, extravasate with red blood cells (haematoxylin-eosin stain)

keratinocytes, fibroblasts and in the vascular endothelial cells. Inflammatory cytokines are permanently increased, accompanied by a simultaneous reduction in the natural inhibitors (12, 55, 63). The increased matrix metalloproteinases break down the cytokines necessary for wound healing. So-called senile fibroblasts do not react to PDGF (platelet-derived growth factor) with division (55).

Reactive oxygen species (ROS) are increased (14) and potentiate the inflammatory effect of the leukotrienes. Increased concentrations of nitric oxide (NO) inhibit basic fibroblast growth factor (bFGF) (53). The wound in the pre-damaged surrounding tissue (definition of the ulcer) persists in the primary destructive wound phase (55). This highly pathological ulcer healing milieu is additionally intensified by the livedo vasculitis. In 1998, Schultz (55) stated that growth factors are only active if a correct and intensive surgical debridement removes all necrosis. The studies on this topic are often falsified because this debridement is absent in the so-called conventional comparator group. According to Brem (9) and Williams (65), surgical debridement is crucial for ulcer healing, but surgical debridement of the wound is extremely painful in ulcerated AB and just as ineffective as it is for arterial crural ulcers, which require a completely different treatment.

## Histopathology of livedo vasculitis or atrophie blanche

Atrophie blanche [synonyms: livedo vasculitis, livedoid vasculopathy, segmental hyalinising vasculitis, painful purpuric ulcers with reticular patterning on the lower extremities (PURPLE)] is not a true vasculitis, but a manifestation of a thrombogenic livedoid vasculopathy, whose first fine tissue change is the deposition of small, fibrinoid thrombi in the vessels of the upper dermal plexus (30, 42, 57). The histopathological picture is subject to various stages.

### First stage

In the first stage, hyaline thrombi form in the lumen of the small vessels of the upper

and sometimes also of the middle dermal vascular plexus (45). Only in exceptional cases are the vessels of the deep plexus also involved (21, 46). In addition to the fibrinoid thrombi in the vascular lumen, there is also fibrinoid material in the vessel walls and sometimes also in the perivascular stroma, so that the classical picture of „fibrinoid thrombi and fibrinoid rings“ develops in the area of the upper dermal vascular plexus. These fibrinoid precipitates can be clearly visualised with the PAS stain.

In addition to the vascular changes, most cases have an overlying ulceration (infarct) of the epidermis and adjacent upper dermis even in the early stages, sometimes accompanied by parakeratosis and marked atrophy of the neighbouring epithelium. The only inflammatory changes are an extremely sparse perivascular lymphocytic infiltrate. It is worth noting that signs of a leucocytoclastic vasculitis are also absent. The criteria for lymphocytic vasculitis are also not met. Neutrophilic granulocytes are occasionally found in the area of the surface ulceration (infarct), apparently as an expression of a necrotic ulcerative process (secondary phenomenon). Erythrocytic extravasates in the upper dermis complete the picture of livedoid vasculopathy. It is clearly evident that the marked intracutaneous bleeding is an important characteristic of early stages of this disease.

### Advanced and late stages

The advanced stage of livedoid vasculopathy is characterised by especially thickened and hyalinised vessels in the upper and middle dermis, sometimes with secondary endothelial cell proliferation. In addition, the fibrinoid material in the lumen and vessel walls that already appeared in the early stages is still present. It is worth mentioning that these fibrinoid deposits (luminal and mural) are a significant diagnostic characteristic of livedoid vasculopathy and occur in almost all stages.

However, these deposits should not be confused with analogous secondary phenomena that can occur under almost every banal ulcer. Crural ulcer without AB shows dilated, elongated and twisted capillaries and only circumscribed point loss of capil-

laries. The capillaries around the ulcer area proliferate. Extravasally, we find cell debris, red blood cells, haemosiderin and fibrosis. Overall, the inflammation causes the histological picture of venous crural ulcer without AB (37).

Late stages of livedoid vasculopathy are characterised by dermal sclerosis and scarring with secondary dilatation of lymphatic vessels. Depending on the extent of the previous intracutaneous bleeding, haemosiderin deposits can also occur in the dermis.

Direct immunofluorescence microscopic studies show fibrin deposits in the vessel walls in the early stages, whereas in later stages immunoglobulin deposits and complement are detectable (54, 57).

## Effects of heparins

For AB, we require a treatment that reduces the inflammation without delaying cell division. Reduction of inflammation should make optimal compression easier and enable wound healing. Low molecular weight heparins (LMWH) have an antithrombotic effect that exhibits no significant clinical differences in practical use.

Independent of this, LMWH also have an anti-inflammatory effect that is detectable even with tissue levels 12– to 50 times lower (29, 32, 50). The low molecular weight heparin fraction from tetradecasaccharides with 4625 Dalton, inhibit selectins and has itself no further antithrombotic action (29, 62). In the laboratory, this effect is stronger with unfractionated heparin (UFH) than with LMWH (36).

In a very good review, Wagner (64) describes the connection between inflammation and thrombosis in the interaction of endothelium with platelets via the cytokine CD40L and selectins. Here it is clear (64) that thrombosis and inflammation are a functional unit. But in this so-called non-thrombogenic range, the individual LMWH preparations work quite differently (1) with respect to the release of TFPI (tissue factor pathway inhibitor). This should be taken into account in future in the planning of thrombosis treatment (1, 60). The question even arises as to whether long-term anticoagulation would not be better carried out

with the selectin-inhibiting tinzaparin or dalteparin rather than with vitamin K antagonists. However this is neither licensed nor are any evidence-based studies available referring to this (16).

The inhibitory action on the function of P-selectins is conspicuous with unfractionated heparin, nadroparin and tinzaparin, but is hardly present with enoxaparin and fondaparinux (39, 60).

Since there are virtually no comparative studies with the various fractionated LMWH, preparations should be chosen for the treatment of ulcerated AB for which there is literature evidence of efficacy for this indication, e.g.

- dalteparin and
- nadroparin (5, 31, 33, 39) as well as
- tinzaparin, if a particularly hepatogenic elimination appears to be indicated.

Neither the molecular weight nor the anti-Xa activity is important for the anti-inflammatory use of LMWH. The constituents that are ineffective in the clotting system and have especially low molecular weights, are decisive here (15). The literature on the non-antithrombotic heparin effects is extremely extensive, because metastasizing cancers in particular, can be affected by treatment with LMWH (1, 16, 60). This aspect can only be briefly mentioned here. The focus of our attention is on the anti-inflammatory effects that are of great significance in the complex events of an ulcerated atrophie blanche. The anti-inflammatory effect probably has the same mechanism as inhibition of metastasis (60, 64).

Stevenson (60) showed that tinzaparin inhibited the formation of metastases, whereas fondaparinux did not. Bloom (6) was unable to demonstrate any anti-inflammatory effect for tinzaparin in the moderately inflammatory ulcerative colitis. His was a prospective, randomised study with 2 x 50 participants (6).

These examples show (6, 60) that the non-antithrombotic effects of LMWH differ in various primary diseases and that this needs to be considered in treatment. Tinzaparin is of importance for this use if, on long-term administration, a primarily hepatogenic elimination of the LMWH is preferable. The low molecular weight heparins,

tinzaparin and dalteparin are to be favoured, especially for elderly patients, because they are eliminated not only via the kidneys, but also to a considerable extent via the liver.

The many antithrombotic mechanisms of LMWH are not to be further differentiated here. Worth mentioning, is the antithrombotic effect of LMWH via the increase in cellular fibrinolytic activity of tissue plasminogen activator (t-PA) in chronic venous insufficiency (CVI), because t-PA is reduced in the case of CVI and of AB (23, 50, 52). The release of TFPI (tissue factor pathway inhibitor) by LMWH is also important (1).

The anti-inflammatory actions of LMWH that are largely unheeded in the field of phlebology, play an important role in ulcerated atrophie blanche and will be considered in detail. In venous thrombosis, neutrophils infiltrate the vessel wall. In animal experiments, this neutrophilic infiltration could be markedly reduced (15, 24). The protective effect of heparin arises through a reduction in ICAM-1 expression on the endothelial cells (44) and also through a decrease in the leucocyte-endothelium-cell to cell interaction (24) and a reduction of the post-ischæmia endothelium damage in the veins (59).

The induction of matrix metalloproteinases through interleukin-1, is reduced in a dose-dependent manner by LMWH (19, 20).

The action of heparin on the fibroblast growth factor family (FGF-1 and FGF-2), is based on a marked binding capacity of heparan sulphate and FGF. The FGF are thereby protected against heat, acid and proteolysis by thrombin, plasmin and trypsin (61). Only the complex of heparin-oligosaccharides and FGF, can bind to the receptor (FGFR-1). The variously sized and differently sulphated heparin fractions sometimes have potentiating, sometimes inhibitory actions on mitogenesis (56).

## Literature on use of heparin

As expected from our own experience, a search of medical databases found no relevant papers on the use of external preparations for atrophie blanche. As is correctly

stated in the recent Cochrane study (48) on venous leg ulcers, the expensive external preparations are not superior to the simple primary dressing that also preserves a moist wound milieu. For an assessment of systemic treatment, we refer the reader to the same paper that mentions flavonoids, pentoxifylline and heparan sulphate. The evidence base for these substances is quite limited (48).

As early as 1984, Deichmann (13) (previously there were only individual case reports) described the pain-relieving effect of unfractionated heparin in 16 patients with ulcerated atrophy. 5000 IU of unfractionated heparin was given subcutaneously, initially two to three times a week, later only once a week. This communication by Deichmann (13) was repeatedly confirmed through other single case reports (25, 28, 43).

In 1991, Yang (67) confirmed the findings in a study of 27 patients carried out over an observation period of seven years. Primary care consisted of bed rest and low dose aspirin with dipyridamole. In 70% of patients, the daily subcutaneous administration of 5000 IU heparin had a significant pain-relieving effect (67). Bick (3) combined dalteparin with clopidogrel in 15 patients and achieved healing in 13 cases. This combination has only been used in this study.

A disturbed microcirculation is also found in diabetic foot ulceration. Here too, a better healing could be achieved with low molecular weight heparin (31, 33). The retrospective case study of 1993 (31) was confirmed in 2003 (33) in a prospective, placebo-controlled study involving 87 patients (5000 IU dalteparin) versus NaCl 0.9% daily for a period of up to 6 months. This study confirmed that significantly better healing could be achieved. Because of the association of arterial occlusive disease in cases of diabetes mellitus, all patients also received 75 mg aspirin; the ankle-arm index had to be greater than 0.6. No drug-related drop-outs occurred on this very long-term use (33).

## Own experiences

### Patients, methods

Due to the structure of our community-based practice, we could only undertake a retrospective study with our patients. Over a period of ten years (1995 to 2005), we had 99 patients in whom atrophie blanche was specifically recorded in the medical records. In 77 patients, no other specific treatment was required in addition to compression treatment because there was no ulceration or pain in the atrophie blanche area. Treatment to the endpoint „freedom from symptoms“ was given with LMWH in 22 patients.

Treatment-requiring ulcerated atrophie blanche, which was treated with LMWH, was present in 22 patients, divided as follows:

- 16 cases treated with dalteparin (2500 IU anti-Xa) once daily s.c. for 14 days, then every 2nd day until healing,
- 4 cases treated with nadroparin (2850 IU anti-Xa) 0.3 ml (dosage scheme as with dalteparin),
- 2 cases treated with enoxaparin (2000 IU anti-Xa).

Since these heparin dosages were below the dose for thrombosis prophylaxis, medication with aspirin or clopidogrel was continued. We did not additionally use LMWH in patients anticoagulated with a vitamin K antagonist, because we considered the risk of bleeding was too high.

Normally vaseline-containing gauze (Oleotüll®, Urgotüll®) was used as a wound dressing. In accordance with the critical publications from Clinical Evidence (48), we rarely use hydrocolloids. In our experience, hydrocolloids increase the painfulness of an ulceration when they are used under strong local compression.

### Clinical procedure

The clinical procedure on first contact was as follows: clinical and phlebological examination, with photograph if applicable, duplex sonography, ankle-arm index and, if indicated, acral oscillography. If the ulcer-

ation was complicated by a contact dermatitis, an aqueous solution of gentian violet 0.5% was applied once only and in the practice; due to the side effect of possible endothelial damage, this solution is not prescribed. We used betamethasone-17-valerate 0.1% in liquid paraffin 20% and white Vaseline 80% as external corticosteroid. We avoid creams because of the allergenic potential of such preparations. Compression therapy with Fischer bandages and an eccentric compression pad was used. We prescribed paracetamol with codeine and/or diclofenac, metamizole as analgesics. The normal indicative laboratory parameters were to be within the normal range or corrected by co-treatment by the family doctor. In many cases, optimisation of compression treatment or elimination of the arterial primary disease was sufficient.

### Control visits

If no improvement in the findings was achieved after 1–3 weeks with this treatment, we began with LMWH in the above dosage – due to the available literature, generally with dalteparin (2500 IU anti-Xa) once daily for 2–3 weeks, then once every second day on long-term application. Blood count and liver values were determined before commencing treatment and then every four days for three weeks – on longer use, then every 2–3 weeks.

No complications have occurred in the course of ten years under this treatment. We measure liver parameters as a precaution, because we often see dramatic worsenings in liver parameters with ambulant thrombosis therapy. The switch from compression bandages to calf compression stockings of compression class 2–3 is only made in our case after the ulcerated atrophie blanche has healed.

### Results

Relief of pain was achieved in all cases that had not been treated with enoxaparin. Therapy with enoxaparin was therefore switched after 14 days to dalteparin. Under this drug and also under nadroparin, a marked alleviation of pain was achieved in all 22 cases (2

x after switching). The healing time and thus the time of use, was up to 3 months; on average, the low molecular weight heparins were given for 7 weeks. After 3 months, 19 of the 22 patients were healed and all patients reached the pain-free endpoint. With this use of LMWH, no side effects occurred in the observation period of 1995 to 2005. In 2007 a mild, unilateral retinal haemorrhage occurred in an 80 year-old female patient under 0.2 ml dalteparin s.c. daily. The complication resolved completely on discontinuation of the dalteparin.

### Discussion

Considering the present histopathology of atrophie blanche, the absence of a vasculitis is characteristic of this disease. The old assessment that AB is caused by a vasculitis, is based on the synonyms of atrophie blanche. The histopathology is characterised (42, 45, 46, 49) by

- fibrinoid material,
- hyalinised vessels and
- tissue infarcts and
- not by a vasculitis.

Glycosaminoglycans play a role in the fine adjustment of cytokines, growth factors and protein interactions, which has received little attention to date in phlebology (29, 38). Clinical trials have shown efficacy in other diseases (e.g. inflammatory bowel diseases, asthma, tumours) (1, 16, 29, 60).

The in vitro results reported here are promising and the case studies in the phlebological literature show that a clinically relevant effectiveness is discernible. From our experience, the long-known heparin and its derivatives can offer new treatment possibilities. This efficacy has so far only been demonstrated in our field in one prospective, randomised study (33). Since 20 years, there have been observational studies, all of which demonstrated an improvement (albeit not standardised) in terms of pain reduction in ulcerated atrophie blanche and also showed an improvement in ulcer healing (13, 28, 31, 33).

On the basis of these studies, the treatment option with the above-named LMWH should be considered in ulcerated AB, even

though this is not currently covered by the health insurance schemes. Since only very low doses are given, it is important that concurrent medication such as low dose aspirin, is continued in arterial occlusive disease (33).

Since LMWH preparations differ in their fractionation, they have different effects in vitro studies. Thus the positive effects of dalteparin cannot be applied to other heparins. Unfractionated heparin is obsolete in this indication because of the significantly increased adverse drug reactions (ADR). Despite the good experiences in the literature with unfractionated heparin (13, 67) in 43 patients, we only use LMWH, since the profile of possible ADR is better here (26, 34).

This new use of LMWH requires special supervision due to the possible severe ADR. Heparin is explicitly cited as the commonest drug implicated in the reporting of adverse drug reactions (2). Today the problem is the continuous repetition of heparin use. The Thrombosis Task Force of the British Committee (34) writes that if LMWH is readministered within a period of 100 days, platelets must be very closely monitored from the first day of use.

It was pleasing that no such complications occurred in the present observational studies or in our own experiences, but the greatest attention should be paid to these possible complications.

With respect to the cost factor, this therapy is no more expensive than the generally ineffective use of the promoted wound dressings. It needs to be re-emphasised that in evidence-based studies, hydrogels and other moist dressings have not emerged as convincingly effective (48).

There are no studies on the purely external use of heparins in the area of the ulceration. Due to the known risk of sensitisation in this area, this therapy is also not to be recommended.

In conclusion, the question arises as to the nature of the optimum long-term anticoagulation in thrombosis patients with and without cancer. The papers cited here (1, 16, 60) suggest an efficacy of LMWH on the course of malignant diseases that is missing with vitamin K antagonists. The ADR and recurrence rates of LMWH are better in the

treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism (16). Arguments against the replacement of vitamin K antagonists by LMWH are currently only the cost, lack of marketing authorisation and no confirmed, evidence-based studies.

The anti-inflammatory effect of the heparins demonstrated in this paper also deserves consideration in the treatment of the undesirable intra-arterial sclerotherapy-reaction, since here too, long-term use of LMWH can reduce the complications of the arterial inflammatory reaction (5, 11).

## Conclusion

The hitherto almost ignored anti-inflammatory action of the glycosaminoglycans is worthy of consideration when deciding on treatment. It requires yet more investigation.

## References

- Amirkhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1972–1976.
- Berthold H, Schott G, Müller-Orlinghausen B. Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 25–26.
- Bick RL, Scott RG. Stasis ulcers refractory to therapy—accelerated healing by treatment with clopidogrel +/- dalteparin: a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 21–24.
- Biedermann T, Flaig MJ, Sander CA. Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). *J Cutan Pathol* 2000; 27: 410–412.
- Biegeleisen K, Neilsen RD, O'Shaughnessy A. Inadvertent intra-arterial injection complicating ordinary and ultrasound-guided sclerotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 953–938.
- Bloom S, Kiilerich S, Lassen MR, Forbes A, Leiper K, Langholz E, Irvine EJ, O'Morain C, Lowson D, Orm S. Low molecular weight heparin (tinzaparin) vs. placebo in the treatment of mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 871–878.
- Bollinger A, Herrig I, Fischer M, Hoffmann U, Franzeck UK. Intravital capillaroscopy in patients with chronic venous insufficiency and lymphoedema: relevance to Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995; 15 (Suppl 1): 41–44.
- Boyvat A, Kundakçi N, Babikir MOA, Gürgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. *Br J Dermatol* 2000; 143: 840–842.
- Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg* 2004; 188: 1–8.
- Caillé JP (Hrsg). *Phlebologie en pratique quotidienne*. Paris Expansion Scientifique Française 1982.
- Cooper JC, Griffiths AB, Jones RB, Raftery AT. Accidental intra-arterial injection in drug addicts. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 430–433.
- Cowan AJ, Hatzirodos N, Holding CA, Dunaiski V, Harries RH, Rayner TE, Fitridge R, Cooter RD, Schultz GS, Belford DA. Effect of healing on the expression of transforming growth factor beta(s) and their receptors in chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1282–1289.
- Deichmann B. Heparin bei Ulcus cruris. *Phlebologie und Proktologie* 1984; 13: 187–188.
- Dissemond J, Goos M, Wagner SN. The role of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of chronic wounds. *Hautarzt* 2002; 53: 718–723.
- Ekre HP, Fjellner B, Hagermark O. Inhibition of complement dependent experimental inflammation in human skin by different heparin fractions. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 277–286.
- Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 403–407.
- Gallenkemper G, Bulling BJ, Kahle B, Klüken N, Lehnert W, Rabe E, Schwahn-Schreiber Chr. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. AWMF-Leitlinien-Register Nr 037/009 Entwicklungsstufe 3. *Phlebologie* 1996; 25: 254–258.
- Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 279–281.
- Gogly B, Hornebeck W, Groult N, Godeau G, Pellat B. Influence of heparin(s) on the interleukin-1-beta-induced expression of collagenase, stromelysin-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human gingival fibroblasts. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 1447–1454.
- Gogly B, Dridi M, Hornebeck W, Bonnefoix M, Godeau G, Pellat B. Effect of heparin on the production of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases by human dermal fibroblasts. *Cell Biol Int* 1999; 23: 203–209.
- Gray HR, Graham JH, Johnson W, Burgoon CF. Atrophie blanche: periodic painful ulcers of lower extremities. *Arch Dermatol* 1966; 93: 187–193.
- Grob JJ, Bonerandi JJ. Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1063–1069.
- Gulich-Henn J, Preissner KT, Müller-Berghaus G. Heparin stimulates fibrinolysis in mesothelial cells by selective induction of tissue-plasminogen activator but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis. *Thromb Haemost* 1990; 64: 420–425.
- Hayward R, Scalia R, Hopper B, Appel JZ 3<sup>rd</sup>, Lefer AM. Cellular mechanisms of heparinase III protection in rat traumatic shock. *Am J Physiol* 1998; 275: H23–30.
- Heine KG, Davis GW. Idiopathic atrophie blanche: treatment with low-dose heparin. *Arch Dermatol* 1986; 122: 855–856.

26. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 313–341.
27. Hsiao G-H, Chiu H-C. Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol* 1996; 132: 749–751.
28. Jetton RL, Lazarus GS. Minidose heparin therapy for vasculitis of atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 23–26.
29. Johnson Z, Proudfoot AE, Handel TM. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Re* 2005; 16: 625–636.
30. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy. What is it? *Arch Dermatol* 1998; 134: 491–493.
31. Jorneskog G, Brismar K, Fagrell B. Low molecular weight heparin seems to improve local capillary circulation and healing of chronic foot ulcers in diabetic patients. *Vasa* 1993; 22: 137–142.
32. Kainulainen V, Wang H, Schick C, Bernfield M. Syndecans, heparan sulfate proteoglycans, maintain the proteolytic balance of acute wound fluids. *J Biol Chem* 1998; 273: 11563–11569.
33. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M, Brismar K, Eliasson B, Eriksson JW, Fagrell B, Hamsten A, Torffvit O, Jorneskog G. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2575–2580.
34. Keeling D, Davidson S, Watson H; the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133: 259–269.
35. Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 923–933.
36. Koenig A, Norgard-Sumnicht K, Linhardt R, Varki A. Differential interactions of heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *J Clin Invest* 1998; 101: 877–889.
37. Leu HJ. Morphology of chronic venous insufficiency – light and electron microscopic examinations. *Vasa* 1991; 20: 330–342.
38. Levine A, Kenet G, Bruck R, Avni Y, Avinoach I, Aeed H, Matas Z, David M, Yayon A. Effect of heparin on tissue binding activity of fibroblast growth factor and heparin-binding epidermal growth factor in experimental colitis in rats. *Pediatr Res* 2002; 51: 635–640.
39. Ludwig RJ, Alban S, Bistran R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R, Gille J. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 2006; 95: 535–540.
40. Maessen-Visch MB, Hamulyak K, Tazelaar DJ, Crombag NH, Neumann HA. The prevalence of factor V Leiden mutation in patients with leg ulcers and venous insufficiency. *Arch Dermatol* 1999; 135: 41–44.
41. Margolis DJ, Kruihof EKO, Barnard M et al. Fibrinolytic abnormalities in two different cutaneous manifestations of venous disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 204–208.
42. McCalmont CS, McCalmont TH, Jorizzo JL et al. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 4–8.
43. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 159–162.
44. Miller SJ, Hoggat AM, Faulk WP. Heparin regulates ICAM-1 expression in human endothelial cells: an example of non-cytokine-mediated endothelial activation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 481–487.
45. Milstone LM, Braverman IM, Lucky P, Fleckman P. Classification and therapy of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1983; 119: 963–969.
46. Milstone LM, Braverman IM. PURPLE (oops! atrophie blanche) revisited. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1634.
47. Murphy MA, Joyce WP, Condon C, Bouchier-Hayes D. A reduction in serum cytokine levels parallels healing of venous ulcers in patients undergoing compression therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 349–352.
48. Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid* 2005; 13: 2507–2526.
49. Papi M, Didona B, De Pittà O et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 447–452.
50. Peplow PV. Glycosaminoglycan: a candidate to stimulate the repair of chronic wounds. *Thromb Haemost* 2005; 94: 4–16.
51. Peschen M, Rogers AA, Chen WY, Vanscheidt W. Modulation of urokinase-type and tissue-type plasminogen activator occurs at an early stage of progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 162–166.
52. Pizzo SV, Murray JC, Gonias SL. Atrophie blanche. A disorder associated with defective release of tissue plasminogen activator. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 517–519.
53. Salim AS. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach. *World J Surg* 1991; 15: 264–269.
54. Schroeter AL, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK, Jordon RE. Livedo vasculitis (the vasculitis of atrophie blanche). Immunohistopathologic study. *Arch Dermatol* 1975; 111: 188–193.
55. Schultz GS, Mast BA. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases, and growth factors. *Wounds* 1998; 10: 1–9.
56. Shirakata Y, Kimura R, Nanba D, Iwamoto R, Tokumaru S, Morimoto C, Yokota K, Nakamura M, Sayama K, Mekada E, Higashiyama S, Hashimoto K. Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J Cell Sci* 2005; 118: 2363–2370.
57. Shornick JK, Nicholas BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 792–798.
58. Siegel-Axel DI, Gawaz M. Platelets and endothelial cells. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 128–135.
59. Sternbergh WC 3<sup>rd</sup>, Makhoul RG, Adelman B. Heparin prevents postischemic endothelial cell dysfunction by a mechanism independent of its anticoagulant activity. *J Vasc Surg* 1993; 17: 318–327.
60. Stevenson JL, Choi SH, Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins--correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7003–7011.
61. Sudhalter J, Folkman J, Svahn CM, Bergendal K, D'Amore PA. Importance of size, sulfation, and anticoagulant activity in the potentiation of acidic fibroblast growth factor by heparin. *J Biol Chem* 1989; 264: 6892–6897.
62. Thanawiroon C, Rice KG, Toida T, Linhardt RJ. Liquid chromatography/mass spectrometry sequencing approach for highly sulfated heparin-derived oligosaccharides. *J Biol Chem* 2004; 279: 2608–2615.
63. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 442–452.
64. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1321–1324.
65. Williams D, Enoch S, Miller D, Harris K, Price P, Harding KG. Effect of sharp debridement using curette on recalcitrant nonhealing venous leg ulcers: a concurrently controlled, prospective cohort study. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 131–137.
66. Yang LJ, Chan HL, Chen SY, Kuan YZ, Chen MJ, Wang CN, Chen WJ, Kuo TT. Atrophie blanche. A clinicopathological study of 27 patients. *Chang-geng Yi Xue Za Zhi* 1991; 14: 237–245.

**Correspondence to:**

Dr. med. Gottfried Hesse  
Dermatologie, Venerologie, Phlebologie, Proktologie  
Romanplatz 10a, 80639 München, Germany  
E-Mail: g.hesse@t-online.de  
www.dr-hesse.de

# Niedermolekulares Heparin zur Therapie der ulzerierten Capillaritis alba

G. Hesse<sup>1</sup>; H. Kutzner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hautarztpraxis München; <sup>2</sup>Hautarztpraxis Friedrichshafen

## Schlüsselwörter

Ulzerierte Capillaritis alba, Vasculopathie, niedermolekulares Heparin, protektive Heparinwirkung

## Zusammenfassung

Die ulzerierte Capillaritis alba wird durch eine Livedovaskulopathie im Korium verursacht, die im Rahmen einer ausgeprägten venösen Hypertonie auftritt. Die thrombosierten und rarefizierten Gefäße verschlechtern die Oxygenation, erschweren die Kompression und führen zu einer andauernden schmerzhaften Entzündung. Die Anwendung von niedermolekularem Heparin führt zu Schmerzlinderung durch antientzündliche Heparinwirkungen. Diese antiinflammatorischen Wirkungen, neben den antithrombotischen Wirkungen der Heparine, treten heute in den Vordergrund der Grundlagenforschung und finden langsam auch Berücksichtigung in phlebologischen Studien. Arbeiten mit klinischen Beobachtungen bei über 50 Patienten und eine prospektiv randomisierte Studie mit 87 Teilnehmern belegen eindrucksvoll die verbesserte Ulkusheilung unter Heparin.

In der eigenen Praxis konnte diese positive Wirkung bei 22 Patienten dokumentiert werden. Nach Darstellung der Grundlagen und der eigenen Erfahrungen wird die Anwendung von niedermolekularem Heparin bei der ulzerierten Capillaritis alba diskutiert.

Phlebologie 2008; 37: ■■

Die Ursache für die Entstehung der Capillaritis alba (CA) ist nicht vollständig geklärt. Diese Erkrankung tritt überwiegend bei Patienten auf (17)

- mit stark ausgeprägter venöser Hypertonie bei primärer Varikosis und/oder
- im Rahmen des postthrombotischen Syndroms.

Klinisch ähnliche Krankheitsbilder im Rahmen der Panarteriitis nodosa werden hier nicht weiter aufgeführt. Veränderungen der Hämostase finden sich immer deutlich vermehrt bei Patienten mit venöser Hypertonie im Rahmen abgelaufener Venenthrombosen (40, 41). Ursächliche Zusammenhänge von

Hämostase und CA werden vermutet (7, 35, 43), sind aber in Studien nicht gesichert.

Der Zusammenhang von Entzündung der Gefäßwand und Thrombose ist durch die Wirkung der Integrine gut beschrieben, die sich im Gefäßendothel und in Thrombozyten befinden (58, 64). Schon die Beobachtung von 1983 (28) über die Wirkung von Minidosen mit 5000 IE unfraktioniertem Heparin bei der CA, einmalig jeden dritten Tag, zeigte, dass hämostaseologische Wirkungen des Heparins bei einer derartigen Therapie nicht im Vordergrund stehen. Dafür war die damalige Dosierung zu niedrig.

Zum besseren Verständnis der Wirkungen von Heparinen sollen in dieser Arbeit

- antientzündliche und
- hämostaseologische Wirkungen

unterschieden werden. Heute wissen wir, dass Entzündung und Thrombose eine Funktionseinheit bilden und beide werden durch Heparine beeinflusst (58, 64).

## Hintergrund

### Pathophysiologie der Capillaritis alba

Das klinische Bild der Capillaritis alba ist durch porzellanweiße, narbig eingezogene

Eingegangen: 12. Juni 2008; angenommen mit Revision: 19. Juli 2008

Phlebologie 5/2008

Bereiche in hellroter, hypervaskularisierter, stark berührungsempfindlicher Haut und infiltrierter Dermis gekennzeichnet. Die Entzündung der CA läuft im Korium ab, im Gegensatz zu der Hypodermis, bei der sich das pathogene Substrat im subkutanen Fettgewebe findet. Die Rarefizierung der Kapillaren in den narbigen Zonen bei gleichzeitiger Weitstellung der noch vorhandenen Kapillaren wird durch Verschlüsse der Arteriolen verursacht. Hierbei handelt es sich um eine Livedovaskulopathie und nicht um eine Vasculitis (Abb. 1), wie es zurzeit in der Leitlinie der AWMF (17) zum Ulcus cruris steht.

Im histologischen Präparat finden sich perivaskuläre Fibrinablagerungen der Arteriolen und thrombosierte Gefäße im Kori-

um. Es gibt keine Zeichen einer Vasculitis in Form eines leukozytären Infiltrates in die entzündete Gefäßwand. In diesen Zonen ist der Sauerstoffpartialdruck stark erniedrigt (8), es kommt leicht zu sehr schmerzhaften und therapieresistenten Ulzerationen. Gegenwärtig geht man davon aus, dass eine reduzierte fibrinolytische Aktivität des Blutes mit reduzierter Freisetzung von Geweplasminogenaktivator (tissue plasminogen activator) aus den Gefäßwänden die Ursache der Livedovaskulopathie ist (27, 35, 40, 49, 51, 52). Die Thrombozyten zeigen eine vermehrte Aggregationstendenz. Erhöhte Spiegel von Fibrinopeptid A als Hinweise auf einen thrombogenen Zustand konnten in Patienten mit Livedovaskulopathie nach-

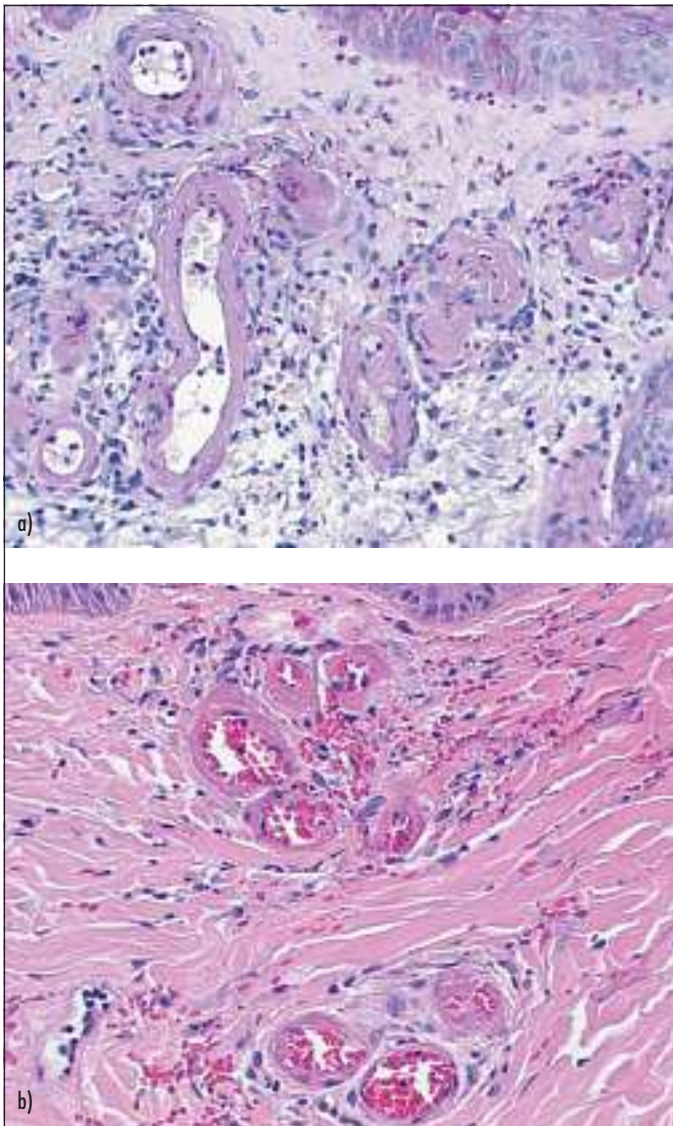
gewiesen werden (42). Verschiedentlich wurden Lupus-Antikoagulans und erhöhte Spiegel von Anti-Cardiolipin-Antikörpern nachgewiesen (22). Durch diese Veränderungen wird die fibrinolytische Aktivität wesentlich gestört. Andere Assoziationen der Livedovaskulopathie zeigten Protein-C-Mangel (8), Faktor-V-Leiden-Punktmutation (3) und Homozysteinämie (18). Alle diese Veränderungen führen zu einer erhöhten Gerinnungsneigung.

Nach Abklingen der Entzündung und langfristiger Beseitigung der venösen Hypertonie ist der Prozess partiell reversibel und heilt mit feinen weißen Närbchen in atrophischer Haut ab (10). Diese Livedovaskulopathie unterscheidet die ulzerierte Capillaritis alba von dem Ulcus cruris venosum (37). Die Schmerzen des Ulcus cruris venosum nehmen unter phlebologischer Kompressionstherapie sehr rasch ab (47). Dies ist bei der leicht ulzerierenden Capillaritis alba fast entgegengesetzt. Die Ulzerationen der CA sind auf Grund der Livedovaskulopathie besonderes therapieresistent und stark schmerzhaft.

Nach eigener Erfahrung benötigt die ulzerierte CA wegen der massiven venösen Hypertonie maximale Drücke bei der Kompression. Wichtig sind hier auch exzentrische Polsterungen. Die Kompressionstherapie des Ulkus bei CA kann, im Gegensatz zum Ulcus cruris venosum, initial durch die Zunahme der Schmerzen sehr erschwert sein. Die Ursache hierfür ist der Kompressionsverband, der die bereits hochgradig gestörte kapilläre Durchblutung im Korium zusätzlich reduziert, was bei der bestehenden Entzündung und Livedovaskulopathie einen intensiven lokalen Ischämieschmerz hervorruft (45).

Deshalb ist eine wirksame antientzündliche Therapie wichtig, da sonst die notwendige Kompression nicht ausreichend erfolgen kann. Externe hochpotente Glukokortikoide lindern initial den Entzündungsschmerz, sind dann aber mittelfristig auszuschleichen, da sie die Wundheilung verzögern oder bei lang andauernder Anwendung sogar verhindern. Systemische Glukokortikoide sollten gemieden werden, da sie zusätzlich thrombogen wirksam sind.

Es gibt keine prospektiven oder randomisierten Untersuchungen über die Wund-



**Abb. 1**

**Histologie**

- a)** Gefäß mit ausgeprägtem Fibrincuff, kein entzündliches perivaskuläres Infiltrat (PAS-Färbung)  
**b)** thrombosierte Gefäß ohne entzündliche Wandinfiltration, Extravasat mit Erythrozyten (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)

heilung der ulzerierten Capillaritis alba. Eine prospektiv randomisierte Studie liegt für Ulzerationen bei diabetischer Mikroangiopathie vor (33). Das Ulkus ist als Wunde in vorgeschädigtem Gewebe definiert, die zusätzliche Schädigung durch die oben genannte Livedovaskulopathie bei der CA ist pathognomonisch und bei der Therapie immer besonders zu berücksichtigen.

Bei einer chronischen venösen Ulzeration finden wir im Gegensatz zu einer heilenden Wunde niedrige mitogene Aktivität in der DNA-Biosynthese bei Keratinozyten, Fibroblasten und bei den Gefäßendothelzellen. Inflammatorische Zytokine sind dauerhaft erhöht, bei gleichzeitiger Reduktion der natürlichen Inhibitoren (12, 55, 63). Die vermehrten Matrix-Metalloproteinasen bauen die für die Wundheilung notwendigen Zytokine ab. So genannte senile Fibroblasten reagieren auf PDGF (platelet derived growth factor) nicht mit Teilung (55).

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind erhöht (14) und verstärken die entzündliche Wirkung der Leukotriene. Erhöhte Konzentration an Stickstoffmonoxid (NO) inhibiert den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor (bFGF) (53). Die Wunde in dem vorgeschädigten umgebenden Gewebe (Definition des Ulkus) persistiert in der primären destruktiven Wundphase (55). Dieses hochgradig pathologische Milieu der Ulkusheilung wird bei der Capillaritis alba zusätzlich durch die Livedovaskulopathie verstärkt. Schultz (55) beschrieb 1998, dass Wachstumsfaktoren nur wirksam sind, wenn ein korrektes und intensives chirurgisches Wunddebridement alle Nekrosen entfernt. Die Studien sind hierdurch oft verfälscht, da dieses Debridement in der so genannten konventionellen Vergleichsgruppe fehlt. Nach Brem (9) und Williams (65) ist das chirurgische Wunddebridement für die Ulkusheilung ausschlaggebend. Bei der ulzerierten CA ist aber das chirurgische Wunddebridement extrem schmerzhaft und genauso wirkungslos wie bei dem Ulcus cruris arteriosum, das einer völlig anderen Therapie bedarf.

## Histopathologie der Livedovaskulitis bzw. Atrophie blanche

Die Atrophie blanche (Synonyme: Livedovaskulitis, Livedovaskulopathie, segmentale hyalinisierende Vaskulitis, painful purpuric ulcers with reticular patterning on the lower extremities PURPLE) ist keine genuine Vaskulitis, sondern die Manifestation einer thrombogenen Livedovaskulopathie, deren erste feingewebliche Veränderung die Ablagerung von kleinen fibrinoiden Thromben in den Gefäßen des oberen dermalen Plexus ist (30, 42, 57). Das histopathologische Bild unterliegt verschiedenen Stadien.

### Erstes Stadium

Im ersten Stadium bilden sich hyaline Thromben in den Lumina der kleinen Gefäße des oberen und zum Teil auch des mittleren dermalen Gefäßplexus (45). Nur in Ausnahmefällen sind auch die Gefäße des tiefen Plexus involviert (21, 46). Zusätzlich zu den fibrinoiden Thromben in den Gefäßlumina findet sich fibrinoides Material in den Gefäßwänden und zum Teil auch im perivaskulären Stroma, so dass das klassische Bild der „fibrinoiden Thromben und fibrinoiden Ringe“ im Bereich des oberen dermalen Gefäßplexus resultiert. In der PAS-Färbung lassen sich diese fibrinoiden Niederschläge deutlich anfärben.

Zusätzlich zu den Gefäßveränderungen findet sich bereits im frühen Stadium in den meisten Fällen eine überlagernde Ulzeration (Infarkt) der Epidermis und der angrenzenden oberen Dermis. Manchmal begleitet von Parakeratose und deutlicher angrenzender Epithelatrophie. Die einzigen inflammatorischen Veränderungen sind ein äußerst spärliches perivaskuläres lymphozytisches Infiltrat. Erwähnenswert ist, dass Zeichen einer leukozytoklastischen Vaskulitis fehlen. Auch die Kriterien der lymphozytären Vaskulitis werden nicht erfüllt. Neutrophile Granulozyten finden sich gelegentlich im Bereich der oberflächlichen Ulzeration (Infarkt), offensichtlich als Ausdruck eines nekrotischen ulzerativen Prozesses (sekundäres Phänomen). Erythrozytenextravasate in der oberen Dermis komplettieren das Bild der Livedovaskulopathie. Offensicht-

lich ist die deutliche Einblutung ein wesentliches Merkmal früher Stadien der Livedovaskulopathie.

### Fortgeschrittene und späte Stadien

Livedovaskulopathie im fortgeschrittenen Stadium ist charakterisiert durch besonders verdickte und hyalinisierte Gefäße in der oberen und mittleren Dermis, zum Teil mit sekundärer Endothelzellproliferation. Zusätzlich findet sich das bereits im Frühstadium aufgetretene fibrinoide Material in den Lumina und in den Gefäßwänden. Erwähnenswert ist, dass diese fibrinoiden Ablagerungen (luminal und mural) ein wesentliches diagnostisches Merkmal der Livedovaskulopathie sind und in fast allen Stadien auftreten.

Diese Ablagerungen sollten jedoch nicht mit analogen sekundären Phänomenen verwechselt werden, die fast unter jedem banalen Ulkus auftreten können. Das Ulcus cruris ohne CA zeigt dilatierte, elongierte und geschlängelte Kapillaren und nur umschriebene punktuelle Verluste von Kapillaren. Um das Ulkusgebiet proliferieren die Kapillaren. Extravasal finden wir Zelldebris, Erythrozyten, Hämosiderin und Fibrosierung. Insgesamt beherrscht die Entzündung das histologische Bild des Ulcus cruris venosum ohne CA (37).

Spätstadien der Livedovaskulopathie sind gekennzeichnet von dermalen Sklerose und Vernarbung mit sekundärer Weitstellung lymphatischer Gefäße. Je nach Ausmaß der vorhergehenden Einblutung können auch Hämosiderinablagerungen in der Dermis auftreten.

Direkte immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zeigen in den frühen Stadien Fibrinablagerungen in den Gefäßwänden, wogegen in den späteren Stadien auch Immunglobulinablagerungen und Komplement in den Gefäßwänden nachweisbar sind (54, 57).

### Effekte von Heparinen

Wir benötigen für die CA eine Therapie, die Entzündungen reduziert ohne Verzögerung der Zellteilung. Die Entzündungsreduktion soll eine optimale Kompression erleichtern

und die Wundheilung ermöglichen. Niedermolekulare Heparine (NMH) haben eine antithrombotische Wirkung, die sich klinisch in der praktischen Anwendung nicht wesentlich unterscheidet.

Unabhängig hiervon haben NMH zusätzlich eine antientzündliche Wirkung, die schon bei 12- bis 50fach niedrigeren Gewebespiegeln nachweisbar ist (29, 32, 50). Die niedermolekulare Heparinfraktion aus Tetradecasacchariden mit 4625 Dalton inhibiert die Selektine und hat selbst keine antithrombotische Wirkung mehr (29, 62). Im Labor lässt sich bei unfraktionierten Heparinen (UFH) diese Wirkung stärker nachweisen als bei NMH (36).

Wagner (64) beschreibt in einem sehr guten Review den Zusammenhang von Entzündung und Thrombose in der Interaktion Endothel mit Thrombozyten über die Cytokine CD40L und Selectine. Hier wird klar (64), dass Thrombose und Entzündung eine funktionelle Einheit sind. In diesem sozusagen nicht thrombogenen Bereich wirken aber die einzelnen NMH-Präparate ganz unterschiedlich (1), in der Freisetzung des TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Dies sollte zukünftig bei der Therapieplanung von Thrombosen (1, 60) Berücksichtigung finden. Es stellt sich hier sogar die Frage, ob die Langzeitantikoagulation nicht besser mit dem Selektin-inhibierenden Tinzaparin oder Dalteparin erfolgen sollte als mit Vitamin-K-Antagonisten. Diesbezüglich gibt es aber weder eine Zulassung noch liegen evidenzbasierte Studien vor (16).

Die inhibitorische Wirkung auf die Funktion von P-Selektinen findet sich deutlich bei unfraktioniertem Heparin, Nadroparin und Tinzaparin, hingegen kaum bei Enoxaparin und Fondaparinux (39, 60).

Da es zu den unterschiedlichen fraktionierten NMH kaum vergleichende Untersuchungen gibt, sollten bei der Therapie der ulzerierten CA Präparate verwendet werden, die sich laut Literatur bei dieser Anwendung bewährt haben, z. B.

- Dalteparin und
- Nadroparin (5, 31, 33, 39) sowie
- Tinzaparin, wenn eine betont hepatogene Elimination indiziert erscheint.

Für die antientzündliche Anwendung von NMH ist weder das Molekulargewicht noch

die Anti-Xa-Aktivität von Bedeutung. Die im Gerinnungssystem unwirksamen Bestandteile mit besonders niedermolekularem Gewicht sind hier entscheidend (15). Die Literatur zu den nicht antithrombotischen Heparinwirkungen ist außerordentlich vielfältig, da insbesondere metastasierende Tumorerkrankungen durch die Therapie mit NMH beeinflusst werden können (1, 16, 60), dieser Aspekt kann hier nur angedeutet werden. Der Schwerpunkt unserer Betrachtung liegt auf den antientzündlichen Wirkungen, die bei dem komplexen Geschehen einer ulzerierten Capillaritis alba sicher eine große Bedeutung haben. Die antientzündliche Wirkung hat wahrscheinlich den gleichen Mechanismus wie die Inhibition der Metastasenbildung (60, 64).

Stevenson (60) konnte für Tinzaparin die Inhibition der Metastasenbildung nachweisen, die bei Fondaparinux fehlt. Bloom (6) konnte keine antientzündliche Wirkung für Tinzaparin bei der mäßig entzündlichen Colitis ulcerosa nachweisen. Hier handelte es sich um eine prospektiv randomisierte Studie mit zweimal 50 Teilnehmern (6).

Diese Beispiele zeigen (6, 60), dass sich die nicht antithrombotischen Wirkungen von NMH bei verschiedenen Grunderkrankung unterscheiden, was bei der Therapie berücksichtigt werden sollte. Tinzaparin ist für diese Anwendung von Bedeutung wenn, bei langfristiger Gabe, eine betont hepatogene Elimination für das NMH bevorzugt wird. Insbesondere bei älteren Patienten sind die niedermolekularen Heparine Tinzaparin und Dalteparin zu bevorzugen, da sie nicht nur über die Niere, sondern auch zu einem wesentlichen Teil über die Leber ausgeschieden werden.

Die vielfältigen antithrombotischen Mechanismen der NMH sollen hier nicht weiter differenziert werden. Erwähnenswert ist die antithrombotische Wirkung von NMH über die Erhöhung der zellulären fibrinolytischen Aktivität von Gewebeplassinogenaktivator (t-PA) bei der chronisch-venösen Insuffizienz (CVI), da bei CVI und CA t-PA reduziert ist (23, 50, 52). Auch die Freisetzung des TFPI (tissue factor pathway inhibitor) durch NMH ist von Bedeutung (1).

Die in dem Gebiet der Phlebologie weitgehend unbeachtete antientzündliche Wirkung der NMH spielt bei der ulzerierten Ca-

pillaritis alba eine wichtige Rolle und wird detailliert dargestellt. Bei einer Venenthrombose infiltrieren Neutrophile die Gefäßwand. Im Tierexperiment konnte diese Neutrophilen-Infiltration durch UFH deutlich reduziert werden (15, 24). Die protektive Heparinwirkung kommt durch eine Reduktion der ICAM-1-Expression auf den Endothelzellen (44) zustande, weiterhin durch die Verminderung der Leukozyten-Endothel-Zell-zu-Zell-Interaktion (24) und Reduktion postischämischer Endothelschäden in der Vene (59).

Die Induktion von Matrix-Metalloproteinasen durch Interleukin-1 wird dosisabhängig von NMH vermindert (19, 20).

Die Wirkung von Heparin auf die Fibroblastenwachstumsfaktor-Familie (FGF-1 und FGF2) beruht auf einer starken Bindungsfähigkeit von Heparansulfaten und FGF. Die FGF werden so vor Hitze, Säure und Proteolyse durch Thrombin, Plasmin und Trypsin geschützt (61). Nur der Komplex von Heparin-Oligosacchariden und FGF kann an den Rezeptor (FGFR-1) binden. Die verschieden großen und unterschiedlich sulfatierten Heparinfraktionen wirken hier teils mitogenverstärkend, teils inhibierend (56).

## Literatur zur Heparinanwendung

Über die Anwendung von Externa bei der Atrophie blanche, von der nach eigener Erfahrung wenig zu erwarten ist, finden sich keine relevanten Arbeiten in medizinischen Datenbanken. Wie es in der aktuellen Cochrane-Studie (48) zu venösen Beingeschwüren richtig heißt, sind die kostenintensiven Externa dem „simple primary dressing“, der auch ein feuchtes Wundmilieu erhält, nicht überlegen. Zur Beurteilung der systemischen Therapie verweisen wir auf die gleiche Arbeit, die Flavonoide, Pentoxifyllin und Heparansulfate erwähnt. Die evidenzbasierte Studienlage hierzu ist recht eingeschränkt (48).

Bereits 1984 beschrieb Deichmann (13) (vorher gab es nur Einzelfallbeobachtungen) bei 16 Patienten die schmerzstillende Wirkung von unfraktioniertem Heparin bei der ulzerierten Atrophie blanche. Es wurden 5000 IE unfraktioniertes Heparin, anfangs

zwei- bis dreimal pro Woche, später nur einmal pro Woche subkutan injiziert. Wiederholt wurde diese Mitteilung von Deichmann (13) durch weitere Einzelfallbeschreibungen bestätigt (25, 28, 43).

Yang (67) bestätigte die Erfahrung 1991 bei einer Beobachtungszeit über sieben Jahre mit 27 Patienten. Die primäre Versorgung bestand in Bettruhe und Low-dose-Azetylsalizylsäure mit Dipyridamol. Bei 70% der Patienten war die tägliche Gabe von 5000 IE Heparin subkutan deutlich schmerzlindernd (67). Bick (3) kombinierte bei 15 Patienten Dalteparin mit Clopidogrel und erreichte bei 13 Patienten eine Abheilung. Diese Kombination wurde nur in dieser Studie angewandt.

Eine gestörte Mikrozirkulation findet sich auch bei der diabetischen Fußulzeration. Auch hier konnte durch niedermolekulares Heparin eine bessere Abheilung erreicht werden (31, 33). Die retrospektive Fallstudie von 1993 (31) konnte 2003 (33), prospektiv placebo kontrolliert bei 87 Patienten (5000 IE Dalteparin) gegen NaCl 0,9% tgl. bis zu 6 Monate) mit signifikant verbesserter Abheilung bestätigt werden. Wegen der AVK im Rahmen des Diabetes mellitus erhielten alle Patienten auch 75 mg Azetylsalizylsäure, der Knöchel-Arm-Index musste größer 0,6 sein. Es gab, bei dieser sehr langfristigen Anwendung keine arzneimittelbedingten Ausfälle (33)

## Eigene Erfahrungen

### Patienten, Methoden

Auf Grund der Praxisstruktur konnten wir bei unseren Patienten nur eine retrospektive Beobachtungsstudie durchführen. In einem Zeitraum von zehn Jahren (1995 bis 2005) hatten wir 99 Patienten, bei denen im Krankenblatt explizit eine Capillaritis alba dokumentiert wurde. Bei 77 Patienten war neben der Kompressionstherapie keine weitere spezifische Behandlung erforderlich, da keine Ulzerationen oder Schmerzen im Bereich der Capillaritis alba bestanden. Die Therapie bis zum Endpunkt Beschwerdefreiheit erfolgte bei 22 Patienten mit NMH.

Eine therapiebedürftige ulzerierte Capil-

laritis alba mit Anwendung von NMH lag in 22 Fällen vor, die sich wie folgt aufteilen:

- 16 Fälle mit Dalteparin (2500 IE anti-Xa) tgl. einmal subcutan für 14 Tage, dann bis zur Abheilung jeden 2. Tag,
- 4 Fälle mit Nadroparin (2850 IE anti-Xa) 0,3 ml (Dosierungsschema wie bei Dalteparin),
- 2 Fälle mit Enoxaparin (2000 IE anti-Xa).

Da diese Heparindosierungen die Dosis der Thromboseprophylaxe unterschreiten, werden Medikationen mit Azetylsalizylsäure oder Clopidogrel fortgeführt. Bei Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert sind, wenden wir NMH nicht zusätzlich an, da uns das Blutungsrisiko zu hoch erscheint.

Als Wundauflage wurde im Normalfall vaselinehaltige Gaze (Oleotüll®, Urgotüll®) verwendet. Entsprechend den kritischen Publikationen aus Clinical Evidence (48), spielen Hydrokolloide bei uns keine große Rolle. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass Hydrokolloide die Schmerzhaftigkeit einer Ulzeration verstärken, wenn sie unter starker lokaler Kompression angewendet werden.

### Klinischer Ablauf

Der klinische Ablauf gestaltet sich folgendermaßen beim Erstkontakt: Klinische und phlebologische Untersuchung ggf. mit Foto, Duplexsonographie, Knöchel-Arm-Index und wenn indiziert akrale Oszillographie. Wenn eine Kontaktdermatitis die Ulzeration kompliziert, wird einmalig in der Praxis Solutio pyocyanini 0,5% wässrig aufgetragen; wegen der Nebenwirkung einer möglichen Epithelschädigung, wird diese Lösung nicht rezeptiert. Als externes Kortikosteroid verwenden wir Betamethason-17-valerat 0,1% in Paraffinum liquidum 20% und Vaselinum album 80%. Cremes meiden wir, wegen der allergenen Potenz derartiger Zubereitungen. Es erfolgt Kompressionstherapie mit Fischer-Verbänden und exzentrischer Druckpolsterung. Als Schmerzmittel verordnen wir Paracetamol mit Codein und/oder Diclofenac, Metamizol. Die üblichen orientierenden Laborparameter sollten im Normbereich liegen oder durch die haus-

ärztliche Mitbehandlung korrigiert werden. In vielen Fällen reicht die Optimierung der Kompressionstherapie oder Beseitigung der arteriellen Grunderkrankung.

### Wiedervorstellung

Wenn mit dieser Therapie nach 1–3 Wochen keine Befundbesserung erreicht wird, beginnen wir in der genannten Dosierung mit NMH, wegen der vorliegenden Literatur zumeist mit Dalteparin (2500 IE anti-Xa) einmal täglich für 2–3 Wochen, dann bei langfristiger Anwendung einmal jeden zweiten Tag. Blutbild und Leberwerte werden vor Beginn bestimmt, dann alle vier Tage für drei Wochen, bei längerer Anwendung im Verlauf noch jede 2–3 Woche.

Komplikationen sind im Verlauf von 10 Jahren unter dieser Therapie nicht aufgetreten. Die Leberparameter bestimmen wir aus Vorsicht mit, da wir bei der ambulanten Thrombotherapie nicht selten dramatische Verschlechterungen der Leberparameter sehen. Die Umstellung von Kompressionsverbänden auf Unterschenkelkompressionsstrümpfe Kompressionsklasse 2–3 erfolgte bei uns erst nach Abheilung der ulzerierten Capillaritis alba.

### Ergebnisse

Eine Schmerzlinderung wurde in allen Fällen erreicht, bei denen nicht mit Enoxaparin therapiert wurde. Die Therapie mit Enoxaparin wurde deshalb nach 14 Tagen auf Dalteparin umgestellt. Somit konnte unter Dalteparin und Nadroparin in allen 22 Fällen (2x nach Umstellung) eine deutliche Linderung der Schmerzen erreicht werden. Die Abheilungs- und somit auch die Anwendungszeit betrug bis zu 3 Monate, im Schnitt wurden die niedermolekularen Heparine für 7 Wochen gegeben, nach 3 Monaten waren 19 der 22 Patienten abgeheilt, alle Patienten hatten den Endpunkt Schmerzfreiheit erreicht. In dem Beobachtungszeitraum 1995 bis 2005 traten keine Nebenwirkungen bei dieser Anwendung von NMH auf. Im Jahr 2007 kam es bei einer 80-jährigen Patientin zu einer leichten einseitigen Retinaeinblutung unter 0,2ml Dalteparin subcutan täglich. Die Komplikation bildete

sich nach dem Absetzen von Dalteparin vollständig zurück.

## Diskussion

Unter Berücksichtigung der gültigen Histopathologie der Atrophie blanche ist das Fehlen einer Vaskulitis kennzeichnend für diese Erkrankung. Die alte Beurteilung, dass die CA durch eine Vaskulitis verursacht wird, beruht auf den Synonyma der Atrophie blanche. Die Histopathologie ist gekennzeichnet (42, 45, 46, 49) durch

- fibrinoides Material,
- hyalinisierte Gefäße und
- Gewebefarke und
- nicht durch eine Vaskulitis.

Glykosaminoglykane spielen bei der Feinabstimmung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Proteininteraktionen eine Rolle, die in der Phlebologie bisher wenig berücksichtigt wurden (29, 38). Klinische Studien haben Wirksamkeit bei anderen Erkrankungen (z. B. entzündliche Darm-erkrankungen, Asthma, Tumoren) gezeigt (1, 16, 29, 60).

Die hier aufgeführten Befunde *in vitro* sind vielversprechend, und die Fallbeobachtungen in der Phlebologie ergeben, dass eine klinisch relevante Wirksamkeit erkennbar ist. Wir erleben, dass das seit langem bekannte Heparin und seine Abkömmlinge neue Therapiemöglichkeiten bieten. Diese Wirksamkeit in unserem Fachgebiet ist bisher nur in einer prospektiv randomisierten Studie nachgewiesen (33). Seit 20 Jahren liegen Beobachtungsstudien vor, die alle bezüglich der Schmerzreduzierung bei der ulzerierten Capillaritis alba eine Besserung nachweisen (allerdings nicht standardisiert) und die ebenfalls bei der Ulkusabheilung eine Verbesserung ergaben (13, 28, 31, 33).

Auf Grund dieser Arbeiten sollte die Therapiemöglichkeit bei der ulzerierte CA mit den genannten NMH erwogen werden, auch wenn hierfür kassenärztlich keine Zulassung vorliegt. Da nur sehr geringe Dosen verabreicht werden, ist es wichtig, dass Begleitmedikationen wie niedrigdosierte Acetylsalicylsäure bei bestehender AVK fortgeführt werden sollten (33).

Da sich NMH-Präparate in ihrer Fraktionierung unterscheiden, haben sie bei den *In-vitro*-Untersuchungen verschiedene Wirkungen. Somit können die positiven Beobachtungen für Dalteparin nicht auf andere Heparine übertragen werden. Unfraktioniertes Heparin ist wegen der signifikant vermehrten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in dieser Anwendung obsolet. Trotz der guten Erfahrungen in der Literatur mit unfraktioniertem Heparin (13, 67) bei 43 Patienten, verwenden wir nur NMH, da hier das Profil der möglichen UAW besser ist (26, 34).

Diese neuartige Verwendung von NMH bedarf wegen der möglichen schweren UAW einer besonderen Überwachung. Bei den Meldungen unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen (2) wird explizit Heparin als das am häufigsten angeschuldigte Arzneimittel hervorgehoben. Das Problem ist heute die ständig wiederholte Heparin-anwendung. Die Thrombosis Task Force of the British Committee (34) schreibt, dass bei erneuter NMH-Gabe innerhalb von 100 Tagen eine sehr engmaschige Thrombozytenkontrolle ab dem ersten Tag der Anwendung zu erfolgen hat.

Es war erfreulich, dass in den vorliegenden Beobachtungsstudien und unseren begrenzten Erfahrungen keine derartigen Komplikationen auftraten, dennoch sollte auf diese möglichen Komplikationen mit äußerster Sorgfalt geachtet werden.

Unter Kostenaspekten ist diese Therapie nicht aufwändiger als die meist frustrane Anwendung der propagierten Wundaufgaben. Hier ist insbesondere nochmals darauf hinzuweisen, dass Hydrogele und andere feuchte Auflagen in evidenzbasierten Untersuchungen nicht überzeugend abgeschnitten haben (48).

Zu einer rein externen Anwendung von Heparinen im Bereich der Ulzerationen liegen keine Studien vor. Diese Therapie sollte wegen des bekannten Sensibilisierungsrisikos im Bereich von Ulzerationen auch nicht empfohlen werden.

Zum Abschluss stellt sich die Frage nach der Art der optimalen Langzeitantikoagulation bei Thrombosepatienten mit und ohne Tumor. Die hier zitierten Arbeiten (1, 16, 60) geben Hinweise auf Wirksamkeit der NMH auf den Verlauf von Tumorerkrankun-

gen, die bei Vitamin-K-Antagonisten fehlt. Die UAW- und Rezidivrate der NMH ist besser bei der Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie (16). Gegen den Ersatz der Vitamin-K-Antagonisten durch NMH sprechen zurzeit noch die Kosten, fehlende Zulassung und keine gesicherte evidenzbasierte Studienlage.

Die hier nachgewiesene antientzündliche Wirkung der Heparine verdient ebenfalls Berücksichtigung bei der Therapie der unerwünschten intraarteriellen Sklerosierungsreaktion, da auch hier eine langfristige NMH-Gabe die Komplikationen der arteriellen entzündlichen Reaktionen abschwächen kann (5, 11).

## Schlussfolgerung

Die bisher wenig beachtete antientzündliche Wirkung der Glykosaminoglykane verdient bei Therapieentscheidungen Berücksichtigung. Sie bedarf noch vielfältiger Untersuchungen.

## Literatur

1. Amirhosravi A, Mousa SA, Amaya M, Francis JL. Antimetastatic effect of tinzaparin, a low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1972–1976.
2. Berthold H, Schott G, Müller-Orlinghausen B. Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 25–26.
3. Bick RL, Scott RG. Stasis ulcers refractory to therapy--accelerated healing by treatment with clopidogrel +/- dalteparin: a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 21–24.
4. Biedermann T, Flaig MJ, Sander CA. Livedoid vasculopathy in a patient with factor V mutation (Leiden). *J Cutan Pathol* 2000; 27: 410–412.
5. Biegeleisen K, Neilsen RD, O'Shaughnessy A. Inadvertent intra-arterial injection complicating ordinary and ultrasound-guided sclerotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 953–958.
6. Bloom S, Kiilerich S, Lassen MR, Forbes A, Leiper K, Langholz E, Irvine EJ, O'Morain C, Lowson D, Orm S. Low molecular weight heparin (tinzaparin) vs. placebo in the treatment of mild to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 871–878.
7. Bollinger A, Herrig I, Fischer M, Hoffmann U, Franzeck UK. Intravital capillaroscopy in patients with chronic venous insufficiency and lymphoedema: relevance to Daflon 500 mg. *Int J Microcirc Clin Exp* 1995; 15 (Suppl 1): 41–44.

8. Boyvat A, Kundakçi N, Babikir MOA, Gürgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. *Br J Dermatol* 2000; 143: 840–842.
9. Brem H, Kirsner RS, Falanga V. Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *Am J Surg* 2004; 188: 1–8.
10. Caillé JP (Hrsg). *Phlebologie en pratique quotidienne*. Paris Expansion Scientifique Francaise 1982.
11. Cooper JC, Griffiths AB, Jones RB, Raftery AT. Accidental intra-arterial injection in drug addicts. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 430–433.
12. Cowin AJ, Hatzirodos N, Holding CA, Dunaiski V, Harries RH, Rayner TE, Fitridge R, Cooter RD, Schultz GS, Belford DA. Effect of healing on the expression of transforming growth factor beta(s) and their receptors in chronic venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1282–1289.
13. Deichmann B. Heparin bei Ulcus cruris. *Phlebologie und Proktologie* 1984; 13: 187–188.
14. Dissemond J, Goos M, Wagner SN. The role of oxidative stress in the pathogenesis and therapy of chronic wounds. *Hautarzt* 2002; 53: 718–723.
15. Ekre HP, Fjellner B, Hagermark O. Inhibition of complement dependent experimental inflammation in human skin by different heparin fractions. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 277–286.
16. Falanga A, Piccioli A. Effect of anticoagulant drugs in cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 403–407.
17. Gallenkemper G, Bulling BJ, Kahle B, Klüken N, Lehnert W, Rabe E, Schwahn-Schreiber Chr. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. AWMF-Leitlinien-Register Nr 037/009 Entwicklungsstufe 3. *Phlebologie* 1996; 25: 254–258.
18. Gibson GE, Li H, Pittelkow MR. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 279–281.
19. Gogly B, Hornebeck W, Groult N, Godeau G, Pellat B. Influence of heparin(s) on the interleukin-1-beta-induced expression of collagenase, stromelysin-1, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human gingival fibroblasts. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 1447–1454.
20. Gogly B, Dridi M, Hornebeck W, Bonnefoix M, Godeau G, Pellat B. Effect of heparin on the production of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases by human dermal fibroblasts. *Cell Biol Int* 1999; 23: 203–209.
21. Gray HR, Graham JH, Johnson W, Burgoon CF. Atrophie blanche: periodic painful ulcers of lower extremities. *Arch Dermatol* 1966; 93: 187–193.
22. Grob JJ, Bonerandi JJ. Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1063–1069.
23. Grulich-Henn J, Preissner KT, Muller-Berghaus G. Heparin stimulates fibrinolysis in mesothelial cells by selective induction of tissue-plasminogen activator but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis. *Thromb Haemost* 1990; 64: 420–425.
24. Hayward R, Scalia R, Hopper B, Appel JZ 3<sup>rd</sup>, Lefer AM. Cellular mechanisms of heparinase III protection in rat traumatic shock. *Am J Physiol* 1998; 275: H23–30.
25. Heine KG, Davis GW. Idiopathic atrophie blanche: treatment with low-dose heparin. *Arch Dermatol* 1986; 122: 855–856.
26. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 313–341.
27. Hsiao G-H, Chiu H-C. Livedoid vasculitis. Response to low-dose danazol. *Arch Dermatol* 1996; 132: 749–751.
28. Jetton RL, Lazarus GS. Minidose heparin therapy for vasculitis of atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 23–26.
29. Johnson Z, Proudfoot AE, Handel TM. Interaction of chemokines and glycosaminoglycans: a new twist in the regulation of chemokine function with opportunities for therapeutic intervention. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 625–636.
30. Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy. What is it? *Arch Dermatol* 1998; 134: 491–493.
31. Jornekog G, Brismar K, Fagrell B. Low molecular weight heparin seems to improve local capillary circulation and healing of chronic foot ulcers in diabetic patients. *Vasa* 1993; 22: 137–142.
32. Kainulainen V, Wang H, Schick C, Bernfield M. Syndecans, heparan sulfate proteoglycans, maintain the proteolytic balance of acute wound fluids. *J Biol Chem* 1998; 273: 11563–11569.
33. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M, Brismar K, Eliasson B, Eriksson JW, Fagrell B, Hamsten A, Torffvit O, Jornekog G. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2575–2580.
34. Keeling D, Davidson S, Watson H; the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006; 133: 259–269.
35. Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 923–933.
36. Koenig A, Norgard-Sumnicht K, Linhardt R, Varki A. Differential interactions of heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *J Clin Invest* 1998; 101: 877–889.
37. Leu HJ. Morphology of chronic venous insufficiency – light and electron microscopic examinations. *Vasa* 1991; 20: 330–342.
38. Levine A, Kenet G, Bruck R, Avni Y, Avinoach I, Aeed H, Matas Z, David M, Yayon A. Effect of heparin on tissue binding activity of fibroblast growth factor and heparin-binding epidermal growth factor in experimental colitis in rats. *Pediatr Res* 2002; 51: 635–640.
39. Ludwig RJ, Alban S, Bistrian R, Boehncke WH, Kaufmann R, Henschler R, Gille J. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 2006; 95: 535–540.
40. Maessen-Visch MB, Hamulyak K, Tazelaar DJ, Crombag NH, Neumann HA. The prevalence of factor V Leiden mutation in patients with leg ulcers and venous insufficiency. *Arch Dermatol* 1999; 135: 41–44.
41. Margolis DJ, Kruihof EKO, Barnard M et al. Fibrinolytic abnormalities in two different cutaneous manifestations of venous disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 204–208.
42. McCalmont CS, McCalmont TH, Jorizzo JL et al. Livedo vasculitis: vasculitis or thrombotic vasculopathy? *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 4–8.
43. Meiss F, Marsch WC, Fischer M. Livedoid vasculopathy The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 159–162.
44. Miller SJ, Hoggat AM, Faulk WP. Heparin regulates ICAM-1 expression in human endothelial cells: an example of non-cytokine-mediated endothelial activation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 481–487.
45. Milstone LM, Braverman IM, Lucky P, Fleckman P. Classification and therapy of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1983; 119: 963–969.
46. Milstone LM, Braverman IM. PURPLE (oops! atrophie blanche) revisited. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1634.
47. Murphy MA, Joyce WP, Condron C, Bouchier-Hayes D. A reduction in serum cytokine levels parallels healing of venous ulcers in patients undergoing compression therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 349–352.
48. Nelson EA, Cullum N, Jones J. Venous leg ulcers. *Clin Evid* 2005; 13: 2507–2526.
49. Papi M, Didona B, De Pittà O et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 447–452.
50. Peplow PV. Glycosaminoglycan: a candidate to stimulate the repair of chronic wounds. *Thromb Haemost* 2005; 94: 4–16.
51. Peschen M, Rogers AA, Chen WY, Vanscheidt W. Modulation of urokinase-type and tissue-type plasminogen activator occurs at an early stage of progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 162–166.
52. Pizzo SV, Murray JC, Gonias SL. Atrophie blanche. A disorder associated with defective release of tissue plasminogen activator. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 517–519.
53. Salim AS. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach. *World J Surg* 1991; 15: 264–269.
54. Schroeter AL, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK, Jordan RE. Livedo vasculitis (the vasculitis of atrophie blanche). Immunohistopathologic study. *Arch Dermatol* 1975; 111: 188–193.
55. Schultz GS, Mast BA. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases, and growth factors. *Wounds* 1998; 10: 1–9.
56. Shirakata Y, Kimura R, Nanba D, Iwamoto R, Tokumaru S, Morimoto C, Yokota K, Nakamura M, Sayama K, Mekada E, Higashiyama S, Hashimoto K. Heparin-binding EGF-like growth factor ac-

- celerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J Cell Sci* 2005; 118: 2363–2370.
57. Shornick JK, Nicholas BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 792–798.
58. Siegel-Axel DI, Gawaz M. Platelets and endothelial cells. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 128–135.
59. Sternbergh WC 3<sup>rd</sup>, Makhoul RG, Adelman B. Heparin prevents postischemic endothelial cell dysfunction by a mechanism independent of its anticoagulant activity. *J Vasc Surg* 1993; 17: 318–327.
60. Stevenson JL, Choi SH, Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins--correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7003–7011.
61. Sudhalter J, Folkman J, Svahn CM, Bergendal K, D'Amore PA. Importance of size, sulfation, and anticoagulant activity in the potentiation of acidic fibroblast growth factor by heparin. *J Biol Chem* 1989; 264: 6892–6897.
62. Thanawiroon C, Rice KG, Toida T, Linhardt RJ. Liquid chromatography/mass spectrometry sequencing approach for highly sulfated heparin-derived oligosaccharides. *J Biol Chem* 2004; 279: 2608–2615.
63. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 442–452.
64. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1321–1324.
65. Williams D, Enoch S, Miller D, Harris K, Price P, Harding KG. Effect of sharp debridement using curette on recalcitrant nonhealing venous leg ulcers: a concurrently controlled, prospective cohort study. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 131–137.
66. Yang LJ, Chan HL, Chen SY, Kuan YZ, Chen MJ, Wang CN, Chen WJ, Kuo TT. Atrophie blanche. A clinicopathological study of 27 patients. *Chang-geng Yi Xue Za Zhi* 1991; 14: 237–245.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Gottfried Hesse  
Dermatologie, Venerologie, Phlebologie, Proktologie  
Romanplatz 10a, 80639 München, Germany  
E-Mail: g.hesse@t-online.de  
www.dr-hesse.de