

Kombinationstherapie des Sneddon-Syndroms zur Senkung der Inzidenz zerebrovaskulärer Komplikationen

Combination therapy for Sneddon syndrome to reduce the incidence of cerebrovascular complications

Albert Narwutsch¹ | Johannes Wohlrab¹  | Anne-D. Sperfeld^{2,3} | Cord Sunderkötter¹ 

¹Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

²Universitätsklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

³Sächsisches Krankenhaus Altscherbitz Fachkrankenhaus für Psychiatrie und Neurologie, Schkeuditz

Korrespondenzanschrift

Albert Narwutsch, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale).
Email: albert.narwutsch@uk-halle.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Sneddon-Syndrom wird als okkludierende Vaskulopathie verstanden, die an der Haut durch eine generalisierte Livedo racemosa und im zentralen Nervensystem durch transitorische ischämische Attacken, Schlaganfälle und kognitive oder motorische Defizite klinisch evident wird. Zur Therapie werden Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen empfohlen. Aufgrund der begrenzten therapeutischen Wirksamkeit und der daraus resultierenden schwerwiegenden Komplikationen schlagen wir eine Kombinationstherapie mit zusätzlichen Infusionszyklen von Alprostadil und Captopril vor und berichten über erste Langzeitergebnisse.

Patienten und Methodik: Alle Patienten unserer Klinik mit primärem Sneddon-Syndrom unter Kombinationstherapie wurden im Zeitraum von 1995 bis 2020 in eine systematische retrospektive Analyse einbezogen. Die Auswertung des therapeutischen *Outcomes* erfolgte mittels deskriptiver Statistik im Vergleich zu historischen Kontrollgruppen, die eine Monotherapie erhalten hatten. Zudem haben wir die Ereignisrate von Komplikationen bei Unterbrechung der Kombinationstherapie analysiert.

Ergebnisse: Während des Beobachtungszeitraums der Kombinationstherapie von 99,7 Patientenjahren ereignete sich keine transitorische ischämische Attacke und die Schlaganfallrate sank auf 0,02 pro Patientenzahl. Im Vergleich lagen bei den historischen Kontrollen die Raten von transitorischen ischämischen Attacken und Schlaganfällen zwischen 0,08 und 0,035 pro Patientenzahl. Nach Unterbrechung der Alprostadil-Therapie traten bei drei Patientinnen acht Ereignisse auf.

Schlussfolgerungen: Die Kombinationstherapie reduziert langfristig die Inzidenz von ischämischen Ereignissen bei Patienten mit primärem Sneddon-Syndrom.

SCHLÜSSELWÖRTER

Alprostadil, Livedo racemosa, okkludierende Vaskulopathie, Prostanoid, Sneddon-Syndrom, Thrombozytenaggregationshemmer

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Author(s). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Deutsche Dermatologische Gesellschaft.

Summary

Background: Sneddon syndrome is an occlusive vasculopathy that presents clinically with generalized livedo racemosa on the skin and transient ischemic attacks, strokes, and cognitive or motor deficits in the central nervous system. Antiplatelet or anticoagulant therapy is recommended. Due to the limited therapeutic efficacy and the resulting serious complications, we propose combination therapy with additional infusion cycles of alprostadil and captopril and report initial long-term results.

Patients and methods: We performed a systematic retrospective analysis of all patients with primary Sneddon syndrome who received combination therapy in our clinic between 1995 and 2020. Therapeutic outcomes were evaluated using descriptive statistics compared to historical controls receiving monotherapy. We also analyzed the event rate of complications when combination therapy was discontinued.

Results: During the 99.7 patient-years of observation, there were no transient ischemic attacks and the stroke rate dropped to 0.02 per patient-year. In comparison, the rates of transient ischemic attacks and strokes in the historical controls ranged from 0.08 to 0.035 per patient-year. After discontinuation of alprostadil therapy, eight events occurred in three patients.

Conclusions: Combination therapy reduces the long-term incidence of ischemic events in patients with primary Sneddon syndrome.

KEYWORDS

alprostadil, antiplatelet drugs, livedo racemosa, occlusive vasculopathy, prostanoids, Sneddon syndrome

EINLEITUNG

Das Sneddon-Syndrom (SS) gehört mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von circa 1/250 000 zu den seltenen Erkrankungen (ORPHA:820). Es wird als klinische Verlaufsf orm einer thrombotischen und damit okkludierenden Mikroangiopathie verstanden, die im klinischen Phänotyp an der Haut als nicht thermoreagible, generalisierte Livedo racemosa imponiert (Abbildung 1). In der letztlich unklaren Pathogenese des SS werden sowohl Vorgänge der Wandstruktur arterieller Gefäße in Form gesteigerter Proliferation von Myozyten der Intima als auch thrombophile Vorgänge in Langsamstromgebieten vermutet (Abbildung 2).^{1,2} Unklar ist, ob histologisch beschriebene entzündliche Vorgänge an der Gefäßwand ursächlich Bedeutung besitzen.³ Infolge thrombotischer Ereignisse können zudem Funktionsstörungen im zentralen Nervensystem resultieren, die sich in Form motorischer Defizite, kognitiver Beeinträchtigung, dem Auftreten transitorischer ischämischer Attacken (TIA) sowie im peripheren Nervensystem als Polyneuropathie manifestieren.⁴ Das SS tritt meistens sporadisch auf, allerdings wurde auch über eine familiäre Häufung berichtet, so dass eine genetische Disposition vermutet wird und Kandidatengene identifiziert wurden.^{5,6} Nach Schellong werden ätiologisch neben dem primären, idiopathischen SS auch sekundäre Formen im Rahmen eines Antiphospholipid-Antikörper (aPLA)-Syndroms beziehungsweise anderer thrombophiler Erkrankungen unterschieden.⁷ Allge-

mein und ohne suffiziente Therapie ist die Prognose *quoad vitam* und *quoad functionem* schlecht. Die Letalität wird mit 9,5% in 6,2 Jahren beziehungsweise 23% in 9 Jahren angegeben.^{8,9} Zudem leidet die Hälfte der Betroffenen an relevanten neurologischen Beeinträchtigungen und 15% werden während ihrer Erkrankung pflegebedürftig.

Bisher gibt es keine prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien zur Therapie des SS. Einige retrospektive Kohortenstudien zeigen eine Reduktion von zentral ischämischen Ereignissen unter Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen.^{10–12} Aufgrund vermuteter gleicher Wirksamkeit bei günstigerem Sicherheitsprofil werden Thrombozytenaggregationshemmer bei aPLA-negativen Patienten mit SS bevorzugt eingesetzt.^{10,13} Der Einsatz immunsuppressiver Therapien lässt hingegen keine Wirksamkeit erkennen, sodass insbesondere das Auftreten von Schlaganfällen dadurch nicht objektivierbar verhindert werden kann.^{13–16}

Bereits im Jahr 2001 wurde vor diesem Hintergrund das Konzept einer Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel, Verbesserung der Hämorheologie durch Alprostadil und einer Myozytenproliferationshemmung durch Captopril erarbeitet.^{17–21} Unter dieser Kombinationstherapie wurden in einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren bei insgesamt fünf Patienten keine Zunahme der kutanen Symptomatik und kein Neuaufreten neurologischer Defizite beobachtet.¹⁷ Dies veranlasste uns, diese Kombinationstherapie an einer

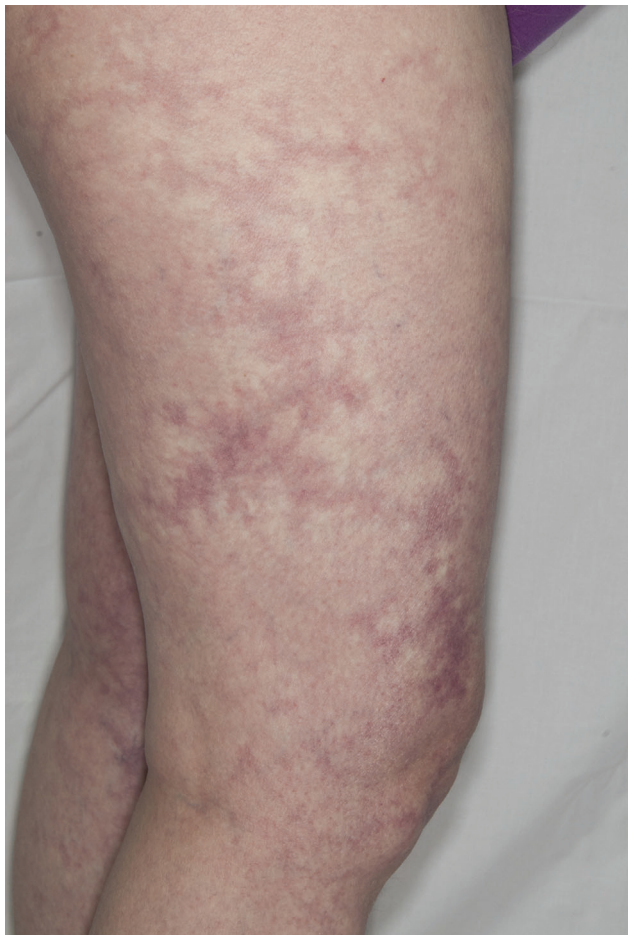


ABBILDUNG 1 Typischer klinischer Befund einer Livedo racemosa bei primärem Sneddon-Syndrom.

größeren Patientenpopulation und über einen längeren Beobachtungszeitraum retrospektiv zu analysieren.

PATIENTEN UND METHODIK

Für eine strukturierte retrospektive Analyse bezüglich des therapeutischen *Outcomes* bei Patienten mit der Diagnose eines primären SS, die im Zeitraum von 1995 bis 2020 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden, erfolgte zunächst eine Erfassung aller Diagnose- und Behandlungsdaten. Als Einschlusskriterien für die Analyse wurden folgende Parameter definiert: (1) Sicherung der Diagnose SS durch das Vorliegen einer Livedo racemosa generalisata (LR), (2) Vorliegen einer TIA-Anamnese oder eines Schlaganfalls beziehungsweise MRT-Befunde (Magnetresonanztomographie) einer zerebralen okkludierenden Mikroangiopathie (Infarkte, Mikrohämatome, Veränderungen der weißen Substanz oder Atrophie), (3) Vorliegen von Hautbiopsie mit Nachweis eines Verschlusses der Arteriolen oder einer Intima-Proliferation sowie Ausschluss von relevanten

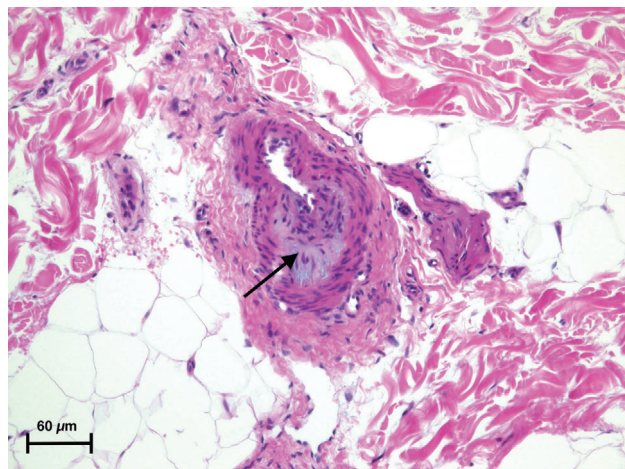


ABBILDUNG 2 Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Histologischer Befund einer Hautbiopsie mit polsterartiger subendothelialer Proliferation glatter Muskelzellen und Ausbildung einer okkludierenden Arteriole.

Differenzialdiagnosen, (4) Fehlen von Antiphospholipid (aPL)-Antikörpern, (5) Ausschluss einer Kollagenose (SLICC-Kriterien).²² Zudem musste eine Behandlung entsprechend des kombinationstherapeutischen Konzeptes (Dreifachtherapie) mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (Ticlopidin 2 x 250 mg/d, Acetylsalicylsäure 100 mg oder Clopidogrel 1 x 75 mg/d beziehungsweise Antikoagulation mit Marcumar), eine hämorrhheologische Therapie durch Infusionszyklen mit Alprostadil 60 µg in 250 mL physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) 1 x täglich für 4 Wochen pro Zyklus (mindestens einmal jährlich) sowie eine Myozytenproliferationshemmung mittels Captopril 1 x 50 mg (bei Unverträglichkeit alternativ ein Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist [Sartane]²³) erfolgt sein.

Im Rahmen der Therapiezyklen wurden alle Patienten routinemäßig allgemeinmedizinisch, dermatologisch und neurologisch untersucht. Zusätzlich wurden als Basisdiagnostik oder bei Verdacht auf eine zerebrale Herdsymptomatik kraniale MRT-Aufnahmen angefertigt, die im weiteren Verlauf bei jedem Patienten mindestens einmal zur Verlaufskontrolle wiederholt wurden.

Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv mit Zustimmung durch die lokale Ethikkommission (Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Votum-Nr. 2019/139). Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik aufgearbeitet und definierte Subgruppen mittels Kaplan-Meier-Kurve und Cox-Regression analysiert.²⁴ Hier wurden intraindividuell die Ereignisse in den Zeiträumen unter Dreifachtherapie mit denen verglichen, in denen die Alprostadil-Therapie unterbrochen wurde. Zur Quantifizierung der pathologischen Veränderungen an der weißen Hirnsubstanz wurde die *Age-related-white-Matter-Changes* (ARWMC)-Skala angewendet. *White matter lesions* (WML) gelten als radioneurologischer Risikofaktor für Schlaganfälle, kognitive Störungen sowie eine erhöhte Sterblichkeit.^{25,26} Vasculäre WML werden unter anderem

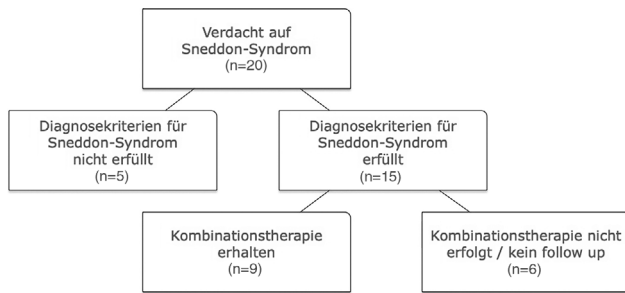


ABBILDUNG 3 Flussdiagramm zur Stichprobencharakterisierung der Patientenpopulation mit Verdacht auf Sneddon-Syndrom.

auf chronische Minderdurchblutung zurückgeführt.^{27,28} Sie treten typischerweise bilateral oder symmetrisch auf. Mit zunehmendem Gesamtvolumen der WML steigt das Risiko für neurologische Defizite, Demenz oder Tod.^{29,30} Eine bestehende arterielle Hypertonie wird als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von WML angesehen. *White matter lesions* treten auch bei Patienten mit SS auf und gelten als möglicher Parameter für den Verlauf.³¹ Deshalb wird in der Bewertung der untersuchten Kohorte Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens in der Allgemeinbevölkerung genommen.^{32,33} Zusätzlich wurden zur Detektion von kognitiven Störungen das *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) und für die Einschätzung des Ausmaßes der Behinderung die *Modified Ranking Scale* (mRS) erhoben.³⁴

ERGEBNISSE

Klinische Daten

Es wurden insgesamt 15 Patienten identifiziert, die unsere Kriterien für ein Sneddon-Syndrom erfüllten. Davon erhielten neun Patientinnen über einen längeren Zeitraum die Dreifachtherapie und erfüllten somit unsere Einschlusskriterien (Abbildung 3). Alle Patienten fielen primär durch eine LR auf. Das mittlere Lebensalter bei Diagnosestellung betrug 42,1 Jahre (Tabelle 1). Erste zentralnervöse ischämische Ereignisse wurden durchschnittlich 8 Jahre nach Krankheitsbeginn beobachtet. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn lag bei 42,9 Jahren.

Bei allen Patientinnen wurde zur rheologischen Therapie Alprostadil (Prostaglandin E₁) eingesetzt. Nach einer höherfrequenten Initialtherapie (4–8 Wochen Pause zwischen Therapiezyklen) folgten vierwöchige Zyklen 1- bis 3-mal jährlich. Die Infusionen wurden für eine Woche während einer stationären Behandlung verabreicht und bei entsprechender Verträglichkeit in unserer Ambulanz für weiteren 3 Wochen fortgeführt. Die individuellen, kumulativen Therapielängen lagen bei 3,6 bis 17,2 Jahren. Eine Patientin erhielt aus organisatorischen Gründen dreiwöchige Zyklen. Weiterhin erhielten alle Patientinnen einen Thrombozytenaggregationshemmer (überwiegend Clopidogrel, vereinzelt auch Ticlopidin oder Acetylsalicyl-

säure). Eine Patientin wurde übergangsweise zusätzlich auf Phenprocoumon eingestellt, da mehrere Portthrombosen aufgetreten waren. (Diese Patientin hatte aufgrund einer Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase [MTHFR]-Mutation [heterozygot, normwertiges Homocystein] und einer Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 [PAI]-Mutation eine thrombophile Diathese.) Zusätzlich kam Captopril beziehungsweise bei zwei Patientinnen aufgrund einer Unverträglichkeit ein Sartan zur Anwendung.

Symptome und Krankheitszeichen vor Therapiebeginn

In der untersuchten Kohorte war die LR zu Beginn besonders im Bereich der proximalen Extremitäten klinisch evident (9/9 [100%] proximale Oberschenkel, 7/9 [78%] proximale Oberarme, 3/9 [33%] Stamm, 3/9 [33%] gluteal).

Vor Beginn der Kombinationstherapie wurden bei 8/9 (89%) Patientinnen vorangegangene ischämische Insulte im MRT nachgewiesen (Tabelle 2). Am häufigsten fanden sich Territorial- sowie Kleinhirnfarkte ohne eindeutig emboliformen Charakter. Betroffen waren hauptsächlich die oberflächlichen Gefäße des Medialstromgebietes sowie zerebelläre Gefäße. Transitorische ischämische Attacken (TIA) traten vor Therapie bei 4/9 (44%) Patientinnen (insgesamt sechsmal) auf, wobei in einem Fall eine wöchentlich über circa 3 Monate rezidivierende *Amaurosis fugax* nur einmalig gewertet wurde. Sechs von neun Patientinnen (67%) berichteten über Kopfschmerzen, davon gaben 2/9 (22%) zusätzlich Schwindel an. Eine Patientin berichtete über isolierten Schwindel. Zwei von neun Patientinnen (22%) hatten weder Kopfschmerzen noch Schwindel.

Lediglich bei einer Patientin wurden milde kognitive Störungen dokumentiert. Diese lagen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses mit Aufmerksamkeitsstörung sowie Störung im planerisch-konzeptionellen Denken. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Studie wurde nicht bei allen Patientinnen initial ein objektivierender Test durchgeführt, sondern erst nach Diagnosestellung.

Bei Patientinnen der vorliegenden Fallkohorte fanden sich nur gering ausgeprägte WML. Acht von neun Patientinnen (89%) zeigten einen ARWMC von ≤ 4 , nur eine Patientin erhielt 14 Punkte. Letztere wies unabhängige thromboembolische Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie) auf.

Alle Patientinnen hatten vor Therapiebeginn einen mRS ≤ 1 und somit keine relevanten Alltagsbeschränkungen.

Symptome und Krankheitszeichen unter Therapie

Insgesamt wurden die Patienten der untersuchten Kohorte im Mittel über 13,6 Jahre therapiert und beobachtet. Während dieser Therapiedauer wurden keine Todesfälle beobachtet. Zu 3/9 (33%) Patientinnen ist der Kontakt

TABELLE 1 Vergleichende Darstellung der Charakteristika und Risikofaktoren von Patienten mit primärem Sneddon-Syndrom aus untersuchter Kohorte und den historischen Vergleichskohorten.

	Studienkohorte n = 9	Bottin et al. ¹¹ n = 53	Starmans et al. ¹² n = 53
Demografische Daten			
Weiblich	100%	83%	79%
Alter bei zu Beginn der LR	31,1	32	–
Alter zu Beginn des ersten vaskulären Ereignisses in Jahren	39,0	43,6	36,0
Alter bei Diagnosestellung in Jahren	42,1	44,6	40,0
Alter bei Therapiebeginn in Jahren	42,9	–	–
Positive Histologie	8 von 9	5 von 20	29 von 43
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Hypertonie	77%	55%	60%
Raucher	66%	53%	79%
Diabetes mellitus Typ 2	0%	32%	0%
Übergewicht	44%	55%	39%
Dyslipidämie	–	32%	43%
Hyperhomocysteinämie	11%	–	43%
Vorhofflimmern	0%	4%	0%

TABELLE 2 Klinisch-neurologische Symptome von Patienten mit primärem Sneddon-Syndrom.

	Vor Therapie-beginn	Unter Kombinations-therapie	Nach Therapie-unterbrechungen
Neurologische Manifestation			
TIA	6	0	2 (davon 2 Rezidive)
Klinische auffällige Schlaganfälle	7	0	4
Ischämische Schlaganfälle in der Bildgebung	13	2	6
Hämorrhagische Schlaganfälle	0	0	0
Andere neurologische Symptome			
Schwindel	3	3 (davon 2 Rezidive)	3 (davon 3 Rezidive)
Chronischer Spannungskopfschmerz / nicht näher klassifiziert	6	2 (davon 2 Rezidive)	0
Epilepsie	0	0	0
Kognitive Beeinträchtigung			
Keine kognitive Beeinträchtigung	8	–	–
Milde oder mäßige kognitive Beeinträchtigung	1	2 (1 primär)	1 (Rezidiv)
Progressive kognitive Beeinträchtigung	–	–	–

abgebrochen, so dass deren Gesundheitszustand nicht abschließend beurteilt werden kann. Nachrecherchen ergaben, dass alle drei Patientinnen nach 2, 4 beziehungsweise 9 Jahren noch lebten.

Die LR zeigte klinisch kein objektivierbares Therapieansprechen. Bei 3/9 (33%) Patientinnen entwickelte sich im weiteren Verlauf trotz Kombinationstherapie eine Livedozeichnung am Rumpf. Lediglich bei 1/9 (11%) Patientin war die Livedo subjektiv symptomatisch (Kälteallodynie). Bei keiner Patientin traten unter der Kombinationstherapie im Bereich der LR Ulzerationen auf.

Der Beobachtungszeitraum der Kombinationstherapie insgesamt betrug 99,7 Patientenjahre. Wir konnten keine TIA beobachten. Patientinnen, bei denen vor Beginn der Kombinationstherapie häufig TIA oder eine *Amaurosis fugax* auftraten, berichteten unter Therapie keine entsprechenden Symptome mehr zu haben. Allerdings kam es bei 1/9 (11%) Patientin zu einem Infarktgeschehen. So wurden ein kleiner distaler Infarkt sowie ein nichtterritorialer Kleinhirnfarkt detektiert. Somit lag die Schlaganfallrate bei 0,02 pro Patientenjahr. Aus historischen Kontrollen unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmung

beziehungsweise mit Antikoagulanzen wurden dagegen deutlich höhere Ereignisraten (Schlaganfall und TIA) von 0,08, 0,05 sowie 0,18 pro Patientenjahr errechnet und bei TIA mindestens 0,625 beziehungsweise 0,01 pro Patientenjahr.^{10–12}

Zwei von neun Patientinnen (22%) unter Kombinationstherapie berichteten einmalig über ein Rezidiv der Kopfschmerzsymptomatik, welche vor Therapiebeginn bestand und dem SS zugeordnet wurde. Schwindel trat ebenfalls bei 2/9 (12%) der Patientinnen als Rezidiv beziehungsweise und bei 1/9 (6%) auch primär während der Kombinationstherapie auf. Es ist bemerkenswert, dass Kopfschmerzen sowie Schwindel, welche initial bis zur Einleitung der Therapie bestanden, unter der Behandlung verschwanden.

Insgesamt wurde während der Therapie bei 6/9 (67%) Patientinnen ein MoCA vor Zyklusbeginn durchgeführt. Bei 2/6 (33%) Patientinnen wurde eine kognitive Beeinträchtigung nachgewiesen. In einem Fall bestand die Symptomatik (Störungen des Kurzzeitgedächtnisses sowie der Merkfähigkeit) bereits vor Therapieinitiierung, bei der anderen Patientin entwickelten sich die Symptome erst im Verlauf. Diese zweite Patientin wurde an einer auswärtigen Einrichtung weiterbehandelt und erhielt dreiwöchig Alprostadil-Infusionen. Im Verlauf wurden die Tests bei 5/6 (83%) Patientinnen nach weiteren 80 Monaten kumulativer Beobachtungszeit wiederholt. Hierbei konnte keine relevante Veränderung im Sinne neuer Symptome oder eine Zunahme der Abweichungen festgestellt werden. Die 3/9 (33%) nichtgetesteten Patientinnen boten vor und während der Therapie weder im Alltag noch bei den Arztkontakten einen Anhalt für eine Gedächtnisstörung. Bei der Patientin, die vor Therapiebeginn milde kognitive Störungen in Form von Gedächtnisstörungen angegeben hatte, waren diese unter der Kombinationstherapie nicht mehr nachweisbar. Sie traten zwischenzeitlich während einer Therapieunterbrechung erneut auf, waren aber nach Wiedereinsetzen der Therapie nicht mehr nachweisbar.

Symptome und Krankheitszeichen bei Unterbrechung der Therapie

Insgesamt gab es bei 8/9 (89%) Patientinnen 18 Therapieunterbrechungen mit einer Dauer von 4 bis 106 Monaten, davon elf Unterbrechungen aufgrund Ablehnung der Kostenübernahme durch die Krankenkasse.

Während dieser Unterbrechungen traten acht Ereignisse bei 3/9 (33%) Patientinnen auf. Während der sechsmoatigen bis 8-jährigen Unterbrechungen wurden sechs Schlaganfälle in den MRT-Untersuchungen diagnostiziert, überwiegend als Kleinhirnininfarkte. Eine Patientin hatte kurz nach Ausfall des geplanten Alprostadil-Zyklus zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle), zwei weitere Patientinnen noch nach 2,5 (3 stumme Infarkte) sowie nach 8 Jahren (Abbildung 4).

Eine Patientin entwickelte zusätzlich während der Unterbrechungen rezidivierende TIA. Nach Wiederaufnahme der

Kombinationstherapie traten bei allen Patientinnen keine weiteren Schlaganfälle oder TIA auf.

Bei den übrigen 5/9 (55%) Patientinnen erfolgte eine Wiederaufnahme wegen subjektiver Symptome wie Schwindel (n = 3) oder einer quälenden Kälteallodynie (n = 2). Unter der Kombinationstherapie sistierte der Schwindel und die Kälteallodynie besserte sich deutlich. Ein Neuauftreten oder eine Progression der Kopfschmerzen beschrieben die Patientinnen nicht.

Der intraindividuelle Vergleich der zentralneurologisch ischämischen Ereignisraten, bei Kombinationstherapie (95%-Konfidenzintervall [KI] [109,5, 173,5]) sowie ohne Alprostadil-Infusion (95%-KI [14,5, 64,8]), zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,005$). Hämorrhagische Schlaganfälle wurden zu keiner Zeit diagnostiziert.

Weitere Beobachtungen während des Gesamtzeitraumes

Während vor Therapie eine Patientin in der ARWMC-Skala 14 Punkte und 8/9 (89%) Patientinnen einen Wert von ≤ 4 aufwiesen, zeigte sich in der Summe aller Punktwerte ein Anstieg von 27 auf 46. Davon wiesen 3/9 (33%) Patientinnen einen Wert von ≥ 8 auf. Es ließen sich allerdings keine Korrelationen zwischen erhöhten Werten der ARWMC-Skala und kognitiven Auffälligkeiten nachweisen.

In der *Modified Ranking Scale* zeigte sich lediglich bei einer Patientin ein Punktwert von 3 und damit eine mittelschwere Beeinträchtigung. Eine weitere Patientin wies einen Punktwert von 2 auf. Die übrigen Erkrankten waren im Bereich ≤ 1 und zeigten damit keine relevante Beeinträchtigung.

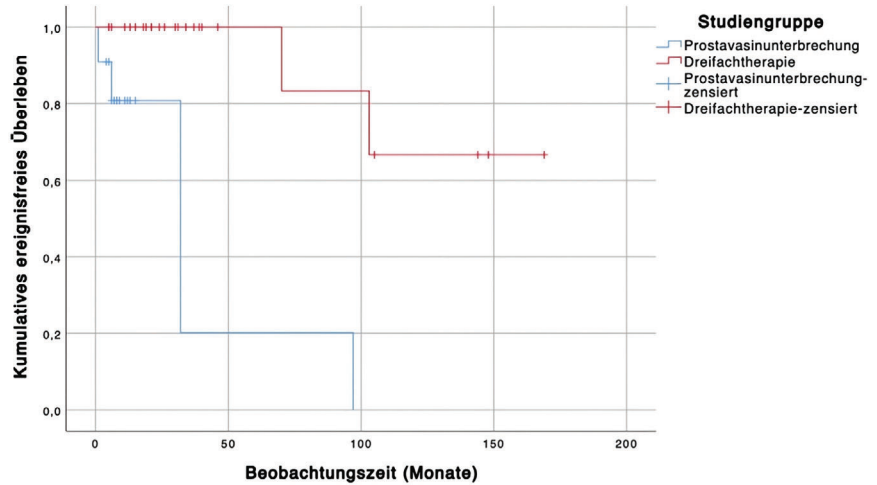
Zudem wurden auch die unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren und die diesbezügliche Komorbidität erfasst (Tabelle 1).

Alle Patientinnen wurden einer Thrombophiliediagnostik zum Ausschluss angeborener oder erworbener Defekte der Blutgerinnung oder Fibrinolyse unterzogen. Bei einer Patientin konnte eine heterozygote aktivierte-Protein-C (APC)-Resistenz nachgewiesen werden. Bei einer Patientin wurde eine heterozygote MTHFR-Mutation bei normwertigem Homocystein in Kombination mit einer PAI-Mutation sowie bei 2/9 (22%) Patientinnen eine isolierte Hyperhomocysteinämie gefunden. Bei allen Patientinnen waren keine thromboembolischen Ereignisse in der Anamnese bekannt. Lediglich die Patientin mit der Doppelmutation entwickelte mehrere Portthrombosen.

DISKUSSION

Auch wenn die hier charakterisierte Kohorte klein ist, so ergeben sich dennoch klare Hinweise für eine therapeutische Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Thrombozytenaggregationshemmung, hämorrheologischer Systemtherapie und Myozytenmigrationshemmung. Dies lässt sich

ABBILDUNG 4 Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich der Häufigkeit ischämischer Komplikationen bei Patienten mit primärem Sneddon-Syndrom in Zeiträumen unter Kombinationstherapie im Vergleich zu Zeiträumen von Therapieunterbrechungen.



sowohl im Vergleich mit anderen retrospektiven Kohortenstudien, als auch im intraindividuellen Vergleich bei Patientinnen unserer Kohorte mit Therapieunterbrechung zeigen. Die therapeutische Wirksamkeit wird dabei als Beeinflussung der Inzidenz zerebral-ischämischer Ereignisse (TIA oder Schlaganfälle) und Krankheits-assoziiertes Symptome wie kognitiven Störungen, Schwindel, Kopfschmerz sowie Kälteallodynie definiert. In 8/9 (89%) der mit der Kombinationstherapie behandelten Fällen konnten wir unter der Therapie klinisch und MRT-morphologisch keine Hinweise für neue zerebral-ischämische Ereignisse detektieren und beobachteten den Rückgang beziehungsweise das Sistieren subjektiver Symptome und Beschwerden. Somit war innerhalb der untersuchten Kohorte die Inzidenz von Schlaganfällen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu Patientinnen ohne Kombinationstherapie signifikant niedriger ($p = 0,005$). Die Unterbrechungen der Alprostadil-Therapie unter Weiterführung der Thrombozytenaggregations- und Myozytenproliferationshemmung führten zum Anstieg der Inzidenz von TIA und Schlaganfällen (Abbildung 4).

Dies führen die Autoren vor allem auf die iatrogen reduzierte Thrombogenese zurück. Für die Nachhaltigkeit der therapeutischen Wirksamkeit scheint eine langfristige und konsequent umgesetzte Kombinationstherapie notwendig zu sein. Therapiepausen sollten vermieden werden und stehen unter einem erhöhten Risiko thromboembolischer Ereignisse. Da wir während der Kombinationstherapie keine relevanten unerwünschten Wirkungen nachweisen konnten, gehen die Autoren auch von einer sicheren Therapie aus, die zur Vermeidung relevanter hypotoner Krisen mindestens am Beginn jedes Therapiezyklus unter Kreislaufüberwachung durchgeführt werden sollte.

Zum Vergleich der untersuchten Kohorte haben wir Daten aus anderen retrospektiven Kohortenstudien herangezogen, in denen die Patienten eine Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem Antikoagulans erhielten.^{11,12} Im Vergleich der Kohorten zeigen sich ähnliche demografische Charakteristika (Tabelle 1). Das Alter unserer Patientinnen bei Beginn der LR lag bei durch-

schnittlich 31,1 Jahren, in anderen Fallserien wurde die LR durchschnittlich im Alter von 28,5 Jahren, 32 Jahren und 29,1 Jahren erfasst.⁹⁻¹² Erste neurovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder TIA registrierten wir mit durchschnittlich 39 Jahren. Zelger et al. beschreiben subtile ZNS-Symptome bei Patienten bereits im Alter von 25 Jahren und geben das klinische Auftreten mit einem mittleren Alter von 34,5 Jahren sowie Läsionen in der kraniellen Bildgebung im mittleren Alter von 37,9 Jahren an.⁹ Weitere Fallserien zeigten bezüglich des Nachweises von Befunden in der Bildgebung ähnliche Ergebnisse mit 43,6 Jahren, 36,0 Jahren und 40,0 Jahren.¹⁰⁻¹² Auch das in unserer Kohorte beobachtete Symptom Kopfschmerz trat in den Vergleichskohorten mit 47%, 51% und 53% vergleichbar häufig auf.¹⁰⁻¹²

In den Vergleichskohorten wurde die Diagnose des SS nicht regelmäßig histologisch gesichert.¹¹ Dies liegt sicher auch daran, dass die histologischen Kriterien und die Biopsietechnik nicht ausreichend konsentiert waren.³⁵⁻³⁷ Zum Zeitpunkt der Diagnose lagen in unserer Kohorte im Mittel 2,1 ischämische Ereignisse pro Patient vor, in einer anderen Kohorte war dieser Wert (1,26–2,4) auf vergleichbarem Niveau.¹⁰⁻¹² Aus Tabelle 1 geht der Vergleich der Studienkohorten in Bezug auf das Auftreten von zentralvaskulär bedingten Ereignissen im Verlauf hervor.

Für die hier untersuchte Kohorte ergibt sich ein Bewertungszeitraum von 99,7 Patientenjahren unter Therapie und durchschnittliche 11,0 ($\pm 5,6$) Jahre pro Patienten. Dieser Zeitraum war fast doppelt so lang wie in den Vergleichsgruppen und liefert damit erstmals Langzeitdaten. Bottin et al. konnten über einen Zeitraum von 332,8 Patientenjahren 52 Patienten beobachten. Behandelt wurden die Patienten durchschnittlich 6,4 Jahre mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder einem Antikoagulans. Unter dieser Monotherapie traten bei Bottin et al. 14 ischämische und drei hämorrhagische Ereignisse auf.¹¹ Daraus lässt sich eine Inzidenzrate von 0,051 (95%-KI 0,032-0,082) ableiten. Unsere Daten zeigen hingegen nur zwei Ereignisse in 99,7 Patientenjahren und somit 0,02 Ereignisse pro Patientenjahr. Da dieser Wert außerhalb des Konfidenzintervalls liegt, kann das Ergebnis als signifikant angesehen wer-

den. Weiterhin wird dabei eine Letalität von 4% während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 7,4 Jahren angegeben, davon 6,4 Jahre unter Therapie. Zwar ist die kumulative Gesamtbeobachtungszeit bei unseren Patientinnen kürzer, um entsprechende Ereignisse zu erwarten, trotzdem werten wir das Ausbleiben bei den langen individuellen Verlaufsbeobachtungen als prognostisch günstiges Zeichen. Bei Starmans et al. traten 13 Ereignisse in 143,6 Patientenjahren auf und damit 0,09 Ereignisse pro Patientenjahr.¹² Von den 20 mit Thrombozytenaggregationshemmer behandelten Patienten hatten zwei einen erneuten Schlaganfall in einem Zeitraum von 77,6 Patientenjahren, bei antikoagulierten Patienten ebenfalls zwei von elf in einem Zeitraum von 66 Patientenjahren. Allerdings wurden nur die betroffenen Patienten und nicht die Anzahl aller Ereignisse (Schlaganfälle und TIA) gezählt, sodass die wahre Anzahl unterschätzt wird. Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 7 und 197 Monaten bei durchschnittlich nur 28 Monaten. Frances et al. berichten über ähnliche Ergebnisse bei einer Beobachtungszeit von 71 Patientenjahren mit einer jährlichen Inzidenz von 0,08 Ereignissen bei aPL-negativen Patienten mit SS unter Thrombozytenaggregationshemmern. Die 18 Patienten wurden dabei durchschnittlich 3,9 Jahre nachverfolgt.¹⁰

Am deutlichsten offenbart sich die therapeutische Effektivität der Kombinationstherapie bei Patienten, welche die Infusionszyklen mit Alprostadil langfristig unterbrechen. Hier kann eine Steigerung der Ereignisrate von Komplikationen beobachtet werden. Aus unseren Erfahrungen leiten wir ab, dass drei Alprostadil-Infusionszyklen pro Jahr (bei leichten Fällen auch ein Alprostadil-Infusionszyklus pro Jahr) notwendig sind, um mit hoher Wahrscheinlichkeit das Auftreten neurovaskulärer Defektereignisse zu vermeiden.

Die Auswertung der ARWMC-Daten unserer Kohorte zeigt keine Korrelation der Score-Höhe mit dem Auftreten von Schlaganfällen oder kognitiven Einschränkungen. Da in der deutschen Normalbevölkerung bereits jenseits des 40. Lebensjahres bei ca. 17,4% fokale WML beobachtet werden können, bietet die Erfassung des ARWMC keinen zusätzlichen diagnostischen Mehrwert.^{32,33,38,39}

In den MoCA-Gedächtnistests erzielten unsere Patientinnen unter Therapie altersgerechte Resultate. Von den sechs getesteten Patienten hatten vier unauffällige Punktwerte. Nur bei zwei Patientinnen fanden sich Auffälligkeiten, die auch deutlich mit den subjektiven Störungen des Kurzzeitgedächtnisses korrelierten. Ein direkter Vergleich mit den Kohorten der Vergleichsgruppen ist methodisch schwierig. Bei Bottin et al. hatten 60% milde kognitive Störungen. In der Kohorte von Starmans et al. traf dies für 11% zu, wobei darüber hinaus 13% mäßig schwere kognitive Störungen oder gar eine Demenz aufwiesen.

In Bezug auf die Lebensqualität hatte nur eine unserer Patientinnen mit einem MRS-Score von 3 relevante Einschränkungen im Alltag. Sie zeigte einen schweren Verlauf, das SS wurde erst spät diagnostiziert und entsprechend behandelt. Alle anderen Patientinnen hatten keine relevanten oder nur leichte Alltagseinschränkungen. Bei Bottin

et al. hatten 17% der Patienten einen mRS ≥ 3 , wobei die Tendenz etwas schlechter war und die Beobachtungszeiträume kürzer waren als in unserer Serie.¹¹ In der Kohorte von Starman et al. war der Index der Alltagsaktivität bei 26% (n = 7) der Patienten mit einem mRS ≥ 3 deutlich schlechter.¹²

Auch wenn sich die vorliegenden Untersuchungen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur auf eine kleine Kohorte beziehen, kann insgesamt festgestellt werden, dass die hier beschriebene Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie eine deutlich geringere Ereignisrate für Komplikationen sowie den Erhalt der Lebensqualität der Betroffenen erwarten lässt. Dies wird durch den nachweisbaren signifikanten Vorteil für Patienten mit regelmäßiger Kombinationstherapie im Vergleich zu Patienten mit Unterbrechungen der Alprostadil-Therapie gestützt. Eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie zur Validierung der Kombinationstherapie wäre notwendig, um deren Nutzen zu belegen.

DANKSAGUNG

Open access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

INTERESSENKONFLIKT

Keiner.

ORCID

Johannes Wohlrab  <https://orcid.org/0000-0002-3993-712X>

Cord Sunderkötter  <https://orcid.org/0000-0002-2929-145X>

LITERATUR

- Marsch WC, Muckelmann R. Generalized racemose livedo with cerebrovascular lesions (Sneddon syndrome): an occlusive arteriopathy due to proliferation and migration of medial smooth muscle cells. *Br J Dermatol.* 1985;112(6):703-708.
- Tamm E, Jungkunz W, Wolter M, et al. Immunohistochemical characterization of the "intimal proliferation" phenomenon in Sneddon's syndrome and essential thrombocythaemia. *Br J Dermatol.* 1994;131(6):814-821.
- Zipper SG, Lambert S, Seemann WR, et al. [Sneddon syndrome: vasculitis or thrombotic disorder?]. *Med Klin (Munich).* 2000;95(3):158-162.
- Wohlrab J, Fischer M, Marsch WC. [Current diagnosis of Sneddon syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(24):725-728.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911-920.
- Bras J, Guerreiro R, Santo GC. Mutant ADA2 in vasculopathies. *N Engl J Med.* 2014;371(5):478-480.
- Schellong SM, Weissenborn K, Niedermeyer J, et al. Classification of Sneddon's syndrome. *Vasa.* 1997;26(3):215-221.
- Stephens WP, Ferguson IT. Livedo reticularis and cerebro-vascular disease. *Postgrad Med J.* 1982;58(676):70-73.
- Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):437-447.
- Frances C, Papo T, Wechsler B, et al. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(4):209-219.

11. Bottin L, Frances C, de Zuttere D, et al. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol.* 2015;77(5):817-829.
12. Starmans NLP, van Dijk MR, Kappelle LJ, et al. Sneddon syndrome: A comprehensive clinical review of 53 patients. *J Neurol.* 2021;268(7):2450-2457.
13. Floel A, Imai T, Lohmann H, et al. Therapy of Sneddon syndrome. *Eur Neurol.* 2002;48(3):126-132.
14. Hannon PM, Kuo SH, Strutt AM, et al. Improvement of neurological symptoms and memory and emotional status in a case of seronegative Sneddon syndrome with cyclophosphamide. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(6):544-547.
15. Adair JC, Digre KB, Swanda RM, et al. Sneddon's syndrome: A cause of cognitive decline in young adults. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001;14(3):197-204.
16. Deffer TA, Berger TG, Gelinas-Sorell D. Sneddon's syndrome. A case report. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(5 Pt 2):1084-1087.
17. Wohlrab J, Fischer M, Marsch WC. [Current therapy of Sneddon's syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(25-26):758-760.
18. Bokemeyer D, Schmitz U, Kramer HJ. Angiotensin II-induced growth of vascular smooth muscle cells requires an Src-dependent activation of the epidermal growth factor receptor. *Kidney Int.* 2000;58(2):549-558.
19. Otani A, Takagi H, Oh H, et al. Angiotensin II-stimulated vascular endothelial growth factor expression in bovine retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(5):1192-1199.
20. Kirca M. Methylglyoxal enhances the proliferation of vascular smooth muscle cells via Akt phosphorylation. *J Recept Signal Transduct Res.* 2022;42(6):567-572.
21. Zelger B, Sepp N, Schmid KW, et al. Life history of cutaneous vascular lesions in Sneddon's syndrome. *Hum Pathol.* 1992;23(6):668-675.
22. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-1159.
23. Louis S, Saward L, Zahradka P. Both AT(1) and AT(2) receptors mediate proliferation and migration of porcine vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3):H746-H756.
24. Ziegler A, Lange S, Bender R. [Survival analysis: Cox regression]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132(Suppl 1):e42-e44.
25. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3666.
26. Wharton SB, Simpson JE, Brayne C, et al. Age-associated white matter lesions: the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Brain Pathol.* 2015;25(1):35-43.
27. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: Insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain.* 2013;136(Pt 9):2717-2726.
28. Weidauer S, Wagner M, Hattingen E. White matter lesions in adults – A differential diagnostic approach. *Rofa.* 2020;192(12):1154-1173.
29. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701.
30. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability - the LADIS study: Rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1-2):51-62.
31. Boesch SM, Plorer AL, Auer AJ, et al. The natural course of Sneddon syndrome: Clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(4):542-544.
32. Launer LJ, Berger K, Breteler MMB, et al. Regional variability in the prevalence of cerebral white matter lesions: an MRI study in 9 European countries (CASCADE). *Neuroepidemiology.* 2006;26(1):23-29.
33. Yamasaki T, Ikawa F, Hidaka T, et al. Prevalence and risk factors for brain white matter changes in young and middle-aged participants with Brain Dock (brain screening): A registry database study and literature review. *Aging (Albany NY).* 2021;13(7):9496-9509.
34. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699.
35. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, et al. Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):285-288.
36. Sepp N, Zelger B, Schuler G, et al. Sneddon's syndrome - an inflammatory disorder of small arteries followed by smooth muscle proliferation. Immunohistochemical and ultrastructural evidence. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(4):448-453.
37. Stockhammer GJ, Felber SR, Aichner FT, et al. Sneddon's syndrome and antiphospholipid antibodies: Clarification of a controversy by skin biopsy? *Stroke.* 1992;23(8):1182-1183.
38. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.* 2011;77(5):461-468.
39. Power MC, Deal JA, Sharrett AR, et al. Smoking and white matter hyperintensity progression: The ARIC-MRI Study. *Neurology.* 2015;84(8):841-848.

How to cite this article: Narwutsch A, Wohlrab J, Sperfeld AD, Sunderkötter C. Kombinationstherapie des Sneddon-Syndroms zur Senkung der Inzidenz zerebrovaskulärer Komplikationen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2024;22:947-955.
https://doi.org/10.1111/ddg.15422_g