

# Rivaroxaban als behandeling voor pijnlijke ulceraties bij livedoïd vasculopathie

N. Kouloubis<sup>1</sup>, M. van Onna<sup>2</sup>, V.L.R.M. Verstraeten<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>2</sup> Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

N. Kouloubis

E-mail: [nina.kouloubis@mumc.nl](mailto:nina.kouloubis@mumc.nl)

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 33-jarige vrouw presenteerde zich op onze polikliniek met extreem pijnlijke ulcera beiderzijds aan de onderbenen nabij de malleoli (figuur 1A). Een eerder afgenomen huidbiopt liet histopathologisch een beeld zien suggestief voor leukocytoclastische vasculitis. Behandeling met topicale steroïden,

prednison (0,5 mg/kg) en methotrexaat (waarbij foliumzuursuppletie) gedurende zes maanden had niet tot verbetering geleid. De pijnlijke ulceraties ontstonden binnen enkele dagen zonder voorafgaand trauma. Daarnaast was er sprake van enkeloedeem. De voorgeschiedenis vermeldde een neuritis optica en astma. Patiënte gebruikte ibuprofen als pijnstilling en rookte twintig sigaretten per dag.

### Dermatologisch onderzoek

Ter plaatse van de enkels (beiderzijds ter plaatse van mediale malleoli en links ook superior van de laterale malleolus) werden uitgeponste ulceraties gezien met geel fibrinebeslag en erythemateuze tot livide, gekartelde, ondermijnde wondranden met een diameter van 1-2,5 cm. In nabijheid van de ulcera waren stervormige, porseleinwitte littekens met perifere hyperpigmentatie zichtbaar. Er was een spoor pitting oedeem.



Figuur 1. A. Ulceratie linkeronderbeen bij presentatie (tevens status na diagnostische elipseexcisie zichtbaar). B. Heling na twee weken rivaroxaban. C. Complete resolutie na acht weken rivaroxaban.

### Aanvullend onderzoek

Revisie van het huidbiopt toonde fibrinetrombi die het lumen afsluiten van zowel de capillairen als de kleine en middelgrote arteriën. In de omgeving werd soms leukocytoclasie gezien. Er was tevens sprake van erythrocytenextravasatie. Immunofluorescentie toonde depositie van IgM en C3 in de vaatwand. Aangezien fibrinetrombi het beeld domineren, is dit tezamen meest passend bij een trombotische microangiopathie. Laboratoriumonderzoek toonde een normaal stollingsprofiel, lupus anticoagulans was negatief, complementfactoren waren normaal en ook het immunologisch panel (inclusief cryoglobulines) was negatief. Er werden in conclusie bij laboratoriumonderzoek geen hypercoagulatie risicofactoren gevonden.

### Diagnose

Klinische correlatie met de histopathologie leidde tot de diagnose van een livedoid vasculopathie (voor de differentiële diagnose werden cryoglobulinemische vasculitis en antifosfolipidensyndroom overwogen).

### Beloop

Er werd gestart met rivaroxaban (een directe factor Xa-remmer) 20 mg daags. Dit leidde tot forse pijnreductie en verkleining van de ulceraties binnen twee weken (figuur 1B) en complete resolutie van de ulcera binnen acht weken (figuur 1C). De prednison (30 mg daags) die patiënte nog gebruikte toen zij onze polikliniek bezocht, werd afgebouwd binnen een termijn van acht weken. Na genezing van de ulceraties werd een onderhoudsdosering van rivaroxaban 10 mg daags gecontinueerd. Als bijwerking van rivaroxaban rapporteerde patiënte menorrhagie. Aangezien de pijnklachten niet meer domineerden, gaf rivaroxaban patiënte snel een veel betere kwaliteit van leven.

## BESPREKING

LLV is een chronische, recidiverende, primair vasculair occlusieve aandoening van de cutane microcirculatie, waarbij histologisch vaak tevens een mild perivasculair lymfocytair infiltraat wordt gezien en secundair extravasatie van erythrocyten. Dit resulteert in cutane ischemie, purpura, focale necrose en uiteindelijk ontstaan extreem pijnlijke, niet spontaan genezende ulceraties. Impact op kwaliteit van leven is groot. Karakteristiek zijn de ulceraties aanwezig rond de malleoli bij vrouwen van jonge tot middelbare leeftijd (incidentie ~1:100.000). De ulcera genezen tot porseleinwitte, stervormige, atrofische littekens (*atrophie blanche* genoemd). Hyperpigmentatie of een livedo-reticularisbeeld worden typisch rondom de ulcera gezien. LV wordt vaak verkeerd gediagnostiseerd als cutane vasculitis en behandeld met cyclofosfamide of andere immunosuppressiva. Hoewel de pathogenese van een LV grotendeels onbekend is, kunnen verscheidene hypercoagulatie risicofactoren een rol spelen (zoals proteïne C- of S-deficiëntie, factor V Leiden-mutatie,

antifosfolipidenantistoffen, hyperhomocysteinemie, trombocytenactivatie of veranderde fibrinolyse).

Naast een associatie met het antifosfolipidensyndroom is associatie met andere onderliggende auto-immuunziekten (waaronder sclerodermie en systemische lupus erythematosus) beschreven. In al deze gevallen wordt gesproken van een secundaire vorm van LV. In veel gevallen wordt de aandoening echter als idiopathisch/primair geduid.<sup>1</sup>

LV is voor het eerst beschreven in 1929 door Milian en *Atrophie blanche en plaque* genoemd.<sup>2</sup> In 1955 beschreven Feldaker et al. het beeld als 'livedo reticularis met zomerulceraties'.<sup>3</sup> Vervolgens heeft de aandoening vele benamingen en synoniemen gekend, waaronder de (voor lange tijd meest gebruikte) misleidende term 'livedoid vasculitis'.<sup>4</sup> Deze benoeming is later verworpen, omdat het onderliggende pathofysiologische mechanisme geen vasculitis betreft. Huidige inzichten duiden LV als occlusieve aandoening van de capillaire microcirculatie leidend tot cutane ischemie en infarcten, waardoor het een zogenaamde vasculopathie betreft. Behandeling van LV is uitdagend. In de literatuur beperkt evidence zich vooral tot casereports. Gezien het gebrek aan geregistreerde middelen vindt behandeling in de praktijk off-label plaats. Bij secundaire LV is behandeling met name gericht op het onderliggend lijden (bijvoorbeeld hydroxychloroquine bij patiënten met lupus). Bij primaire LV zijn onder andere acetylsalicylzuur, dipyridamol, enoxaparine, warfarine, pentoxifylline, intraveneus immunoglobuline en hyperbare zuurstoftherapie beschreven.<sup>1</sup> Zoals blijkt uit deze casereports is snelle behandeling met systemische anticoagulantia geïndiceerd.<sup>1,5-8</sup> Het doel is om (ischemische) pijn te reduceren en irreversibele verlittekening te voorkomen. Bovendien wordt in de eerste plaats, naast systemische therapie, geadviseerd patiënten aan te moedigen te stoppen met roken.<sup>1</sup> De meest recente literatuur betreffende systemische anticoagulantia toont aan dat de orale factor Xa-remmer rivaroxaban succesvol en snel cutane ulceraties kan genezen en voorkomen bij LV.<sup>6,7</sup> Rivaroxaban is een oraal alternatief voor de laagmoleculaire heparine-injecties (zoals enoxaparine) en geregistreerd voor onder andere tromboseprofylaxe. Rivaroxaban is in de behandeling van veneuze trombo-embolie en longembolie in vergelijking tot enoxaparine en vitamine K-antagonisten superieur bevonden qua veiligheidsprofiel en patiënttevredenheid.<sup>9-11</sup> De extreme effectiviteit van een directe factor Xa-remmer op zowel pijnvermindering als snelle genezing van ulcera bij patiënten met LV, suggereert dat factor Xa een belangrijke rol speelt in de pathogenese van een LV. In de literatuur wordt geadviseerd na bereiken van remissie een onderhoudsdosering rivaroxaban te continueren, echter is er nog maar een maximale follow-up van een jaar beschreven.<sup>6</sup>

Samenvattend zijn pijnlijke ulceraties bij relatief jonge vrouwen rond de malleoli met *atrophie blanche*-achtige verlittekening, pathognomonisch voor

dit ziektebeeld. Dit rapport ondersteunt een indrukwekkend effect van rivaroxaban bij de behandeling van LV met snelle remissie, forse reductie van pijnklachten en het voorkomen van recidief.<sup>6-8</sup> Het is vooralsnog onbekend hoelang rivaroxaban gecontinueerd moet worden om recidieven te voorkomen.

## LITERATUUR

1. Callen JP. Livedoid Vasculopathy. *JAMA* 2006;142:1481-2.
2. Milian G. Les atrophies cutanees syphitiques. *Bull Soc Franc Derm Syph.* 1929;36:865-71
3. Feldaker M, Hines EA, Jr Kierland RR. Livedoid reticularis with summer ulcerations. *AMA Arch Derm* 1955;72:31-42.
4. Bard JW, Winkelmann RK. Livedoid vasculitis. *Arch Dermatol* 1967;96:489-99.
5. Kerk N, Goerge T. Livedoid vasculopathy - current aspects of diagnosis and treatment of cutaneous infarction. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:407-10.
6. Kerk N, Drabik A, Luger TA, Schneider SW, Goerge T. Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy. *Br J Dermatol* 2013;168:898-9.
7. Wieshaupt C, Strölin A, Khale B, Kreuter A, Sneider SW, Gerss J, et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): a multicentre, single arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Hematol* 2016;3:e72-9.
8. Chen W, Fan L, Wang Y, Deng X. Treatment application of rivaroxaban in Chinese patients with livedoid vasculopathy. *J Pain Res* 2017;10:621-24.
9. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
11. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.

## SAMENVATTING

Livedoïd vasculopathie (LV) is een zeldzame, chronische, trombotische huidziekte, gekarakteriseerd door occlusie van de cutane microcirculatie in de onderste extremiteiten, resulterend in zeer pijnlijke ulceraties en irreversibele littekenvorming. Klassiek betreft het de huid rond de malleoli van vrouwen van jonge tot middelbare leeftijd. De ulcera genezen als porseleinwitte, stervormige, atrofische littekens (atrophy blanche). De verlittekening is irreversibel. LV wordt meestal niet onmiddellijk als dusdanig herkend. Ondanks dat de pathogenese van een LV grotendeels onbekend is, worden verschillende hypercoagulatie risicofactoren geacht een rol te spelen en blijkt behandeling met rivaroxaban succesvol. Rivaroxaban is een directe factor Xa-remmer die trombusformatie remt. De indrukwekkende effectiviteit van een directe factor Xa-remmer op zowel pijnvermindering als snelle genezing van de ulcera, suggereert een belangrijke rol voor factor Xa in de pathogenese van LV. Rivaroxaban wordt in lage dosis gecontinueerd om recidieven te voorkomen.

## TREFWOORDEN

livedoïd vasculopathie – behandeling – rivaroxaban

## SUMMARY

Livedoid vasculopathy is a rare, chronic, primarily vascular occlusive disorder mostly affecting the cutaneous microcirculation of the lower limbs resulting in extremely painful ulcerations with irreversible scarring. The ulcers typically occur around the malleoli of young to middle-aged women and heal with white round to stellate atrophic scars (atrophy blanche). Livedoid vasculopathy is often misdiagnosed. Although the pathogenesis of livedoid vasculopathy remains largely unclear, several hypercoagulability risk factors have been identified and treatment with Rivaroxaban appears to be successful. Rivaroxaban is a direct factor Xa inhibitor that prevents thrombus formation. The extreme efficacy of a direct factor Xa inhibitor both on pain relief and rapid healing of the ulcers suggests an important role for factor Xa in the pathogenesis of livedoid vasculopathy. In order to avoid recurrences continuous low doses of Rivaroxaban are being used.

## KEYWORDS

livedoid vasculopathy – treatment – rivaroxaban

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen