

Auftreten von *Ulcera crurum* in Zusammenhang mit der Einnahme von Anagrelid*

Leg Ulcers Associated with Intake of Anagrelide

Autoren

L. Rappoport, A. Körber, S. Grabbe, J. Dissemond

Institut

Dermatologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Essen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995717
Akt Dermatol 2008; 34:
132–134 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med.

Joachim Dissemond

Universitätsklinikum Essen,
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen
joachimdissemond@
hotmail.com

Zusammenfassung

Anamnese und klinischer Befund: Wir berichten über einen 38-jährigen Patienten mit äußerst schmerzhaften *Ulcera crurum* an beiden Außenknöcheln, die 6 Wochen nach Beginn einer Therapie mit Anagrelid bei Thrombozythämie erstmalig auftraten.

Diagnostik: Im Rahmen einer umfassenden Diagnostik (Laboruntersuchungen, Doppler- und Duplex-Untersuchungen der oberflächlichen und tiefen Beinvenen, bakteriologische und mykologische Diagnostik, histopathologische Untersuchung) konnten wir eine vaskuläre, vaskulitische sowie eine metabolische Genese der Ulzerationen ausschließen.

Therapie und Verlauf: Eine vollständige Abheilung der initial therapierefraktären Ulzerationen gelang trotz intensiverer moderner Wundtherapie erst nach Umstellung der Medikation von Anagrelid auf Hydroxyurea.

Folgerung: Wir sehen bei dem hier vorgestellten Patienten die Einnahme von Anagrelid als kausal verantwortlich für die Entstehung der *Ulcera crurum*, obgleich diese mögliche Nebenwirkung in der Literatur erst einmal beschrieben wurde. Bei *Ulcera crurum* unklarer Genese sind auch unerwünschte Nebenwirkungen von Medikamenten wie beispielsweise Anagrelid in Betracht zu ziehen.

Einleitung

In Deutschland leiden etwa 1,0–1,5 Millionen Menschen unter einem *Ulcus cruris* unterschiedlicher Genese. Die häufigste Ursache ist die chronische venöse Insuffizienz (CVI) bei ca. 80% der Patienten [1]. Neben beispielsweise einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), Vaskulitiden oder Diabetes mellitus kann auch die Einnahme verschiedener Medikamente nicht nur die Abheilung bereits bestehender Wunden behindern, sondern auch die Entstehung eines *Ulcus cruris* primär verursachen [2] (► **Tab. 1**). Wir beschreiben erstmalig das Auftreten von *Ulcera crurum* nach Einnahme von Anagrelid.

Kasuistik

Anamnese

Ein 38-jähriger Patient, bei dem nach einem Myokardinfarkt eine essenzielle Thrombozythämie diagnostiziert worden war, erhielt für 3 Jahre 1×500 mg/d Hydroxyurea. Bereits 6 Wochen nach Umstellung der Medikation auf 2×500 mg/d Anagrelid traten spontan äußerst schmerzhafte Erytheme im Bereich beider Malleoli laterales auf, die im weiteren Verlauf exulzerierten. Als weitere Medikation nahm er ASS, Allopurinol, Lisinopril und Bisoprolol jeweils unverändert seit 3 Jahren ein.

Körperlicher Untersuchungsbefund

Bei der Erstvorstellung in unserer Klinik war der Patient in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand. Die Körpertemperatur war normwertig. Beidseits im Bereich der Malleoli laterales bestanden druckdolente Ulzerationen von 2,0 cm im Durchmesser rechts sowie 1,5 cm links. Am rechten Knöchel war das *Ulcus* nekrotisch belegt und hatte am Wundrand ein ausgeprägtes livides

* Erstveröffentlichung in: Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 319–321.

Tab. 1 Potenzielle Ursachen von Ulcera crurum.

Gefäßerkrankungen, z. B. CVI, pAVK
Vaskulitiden, z. B. leukozytoklastische Vaskulitis, Polyarteriitis nodosa
Neuropathische Erkrankungen, z. B. Diabetes mellitus, Alkohol
Metabolische Defekte, z. B. Diabetes mellitus, Kalziphylaxie
Medikamente, z. B. Hydroxyurea, Phenprocoumon
Genetische Defekte, z. B. Klinefelter-Syndrom, Faktor-V-Leiden-Mutation
Hämatologische Defekte, z. B. Sichelzellanämie, Dysproteinämie
Exogene Faktoren, z. B. thermisch, mechanisch
Neoplasien, z. B. Basalzellkarzinom, kutanes Lymphom
Infektionen, z. B. Mykobakteriose, Sporotrichiose
Dermatosen, z. B. Pyoderma gangraenosum, Necrobiosis lipoidica

Erythem, das bis zum distalen Unterschenkeldrittel reichte (● **Abb. 1 a**). Linksseitig sah man ein fibrinös belegtes Ulcus cruris mit erythematösem Randsaum und Atrophie blanche in der unmittelbaren Umgebung (● **Abb. 1 b**).

Klinisch chemische Untersuchungen

Die serologischen Befunde zeigten keine systemischen Infektzeichen: CRP, BSG und Leukozyten waren ebenso wie das restlich untersuchte Routinelabor inklusive Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte normwertig. Auch die antinukleären Antikörper, extrahierbare nukleäre Antikörper, antinukleäre zytoplasmatische Antikörper, HbA1c, Kryoglobuline, Antiphospholipid-Antikörper sowie die Gerinnungsparameter waren unauffällig. Die Thrombozytenzahl war unter Therapie mit Anagrelid mit $291 \times 10^9/l$ im Normbereich.

Ergänzende Untersuchungen

Die Doppler- und Duplex-Untersuchungen des oberflächlichen und tiefen Beinvenensystems zeigten keine Mündungsklasseninsuffizienz oder Hinweise auf das Vorliegen einer chronisch-venösen Insuffizienz. Die Pulse an den Füßen und Leisten waren gut tastbar und bei normwertigen brachiotibialen Indizes (BTI) konnte eine pAVK ausgeschlossen werden. Eine Polyneuropathie war klinisch nicht festzustellen. Die bakteriologische und mykologische Diagnostik war unauffällig. Die histopathologischen Untersuchung einer aus dem Wundrand entnommenen Biopsie zeigte eine ausgeprägte fibrosierende Dermatitis ohne Hinweis auf eine floride Vaskulitis.

Therapie und Verlauf

Nach initialem chirurgischen Debridement führten wir ein modernes feuchtes Wundmanagement unter Verwendung von u. a. Hydrokolloidverbänden, Biochirurgie und Vakuumversiegelung über 3 Wochen ohne wesentliche Befundverbesserung durch. In Absprache mit den Kollegen aus der Hämatologie setzten wir Anagrelid ab. Unter engmaschigen Blutbildkontrollen stieg jedoch innerhalb einer Woche die Thrombozytenzahl auf pathologische Werte, sodass interdisziplinär entschieden wurde, erneut eine Therapie mit Hydroxyurea zu beginnen. Im weiteren Verlauf heilten die Ulcera crurum unter Fortführung der konservativen Lokalthherapie mit Verwendung einer Vakuumversiegelung und modernen Wundverbänden innerhalb von 8 Wochen vollständig ab (● **Abb. 1 c, d**).

Nach Ausschluss anderer Ursachen stellten wir die Diagnose von Ulcera crurum in Zusammenhang mit der Einnahme von Anagrelid.



Abb. 1 a Ulcus cruris am rechten Malleolus lateralis nach chirurgischem Debridement. b Fibrinös belegtes Ulcus cruris am linken Malleolus lateralis. c und d Vollständig abgeheilte Ulcera crurum 8 Wochen nach Absetzen von Anagrelid.

Diskussion

▼ In der Literatur wurden Ulzerationen als Nebenwirkung verschiedener Medikamente wie beispielsweise Marcumar, Nifedipin oder Hydroxyurea bereits mehrfach beschrieben [6,10,13]. Wir konnten jedoch keine Publikation über das erstmalige Auftreten von Ulcera crurum unter Einnahme von Anagrelid finden. Es existiert lediglich ein Fallbericht über Ulzerationen unter Therapie mit Anagrelid, bei denen es sich um ein Rezidiv eines zuvor bereits abgeheilten Hydroxyurea-induzierten Ulcus cruris handelte [9].

Anagrelid ist ein Imidazoquinazolin, das 2005 in Deutschland u. a. für die Behandlung der essenziellen Thrombozythämie zugelassen wurde. Die hemmende Wirkung von Anagrelid auf die humane Thrombozytenbildung wird über eine Verzögerung der Megakaryozyten-Reifung durch Inhibition der zyklischen AMP-Phosphodiesterase III vermittelt. Kanzerogene, insbesondere Leukämie-induzierende Effekte konnten bislang nicht nachgewiesen werden. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Durchfall, Palpitationen, Schwächegefühl, Schmerzen, Benommenheit, Bauchschmerzen und Übelkeit. Die überwiegende Zahl der Nebenwirkungen bildet sich jedoch innerhalb von 2–3 Wochen zurück [4,8]. Hydroxyurea hingegen ist ein hydroxyliertes Harnstoffderivat, das für zahlreiche kutane Nebenwirkungen wie beispielsweise Nagelverfärbungen, Dermatomyositis-artigen Hautveränderungen, Alopezie und Ulzerationen bekannt ist [3,11,12]. Die meist ä-

berst schmerzhaften Ulzerationen treten nach langjähriger Einnahme von Hydroxyurea insbesondere symmetrisch an den Malleolen, Fersen oder auch den Fußrücken auf [7]. In der Literatur wird das Auftreten dieser Ulzerationen meist 1–10 Jahre nach Beginn der Therapie beschrieben [3,12]. Die Pathogenese konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Es wurde eine Graft-versus-Host-ähnliche Reaktion mit Degeneration der basalen Keratinozyten und einer epidermodermalen Spaltbildung vermutet [3]. Ebenso wurde ein zytostatischer Effekt auf die basalen Keratinozyten oder eine Störung der Mikrozirkulation durch Effekte auf Erythrozyten mit Verminderung der Anzahl, Zunahme des mittleren Volumens und somit verminderte Verformbarkeit diskutiert [11,14].

In dem hier beschriebenen Fallbericht entwickelten sich die Ulcera crurum 6 Wochen nach Absetzen von Hydroxyurea und Beginn der Therapie mit Anagrelid. Somit könnten sie entweder als Folge der Langzeiteinnahme von Hydroxyurea oder als Ausdruck der neu eingeleiteten Therapie mit Anagrelid gesehen werden. Aufgrund der Tatsache, dass die Ulcera crurum trotz optimierter Lokaltherapie unter Fortführung der Behandlung mit Anagrelid persistierten, jedoch nach Umsetzen der Therapie auf die erneute Einnahme von Hydroxyurea bei Fortführung der konservativen Therapie vollständig abheilten, sehen wir den kausalen Zusammenhang am ehesten durch die Einnahme von Anagrelid bedingt. Der genaue Pathomechanismus, der letztendlich für das Entstehen der vermutlich durch Anagrelid induzierten Ulcera crurum verantwortlich sein könnte, bleibt weiterhin unbekannt.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Schmerzhafte, symmetrisch auftretende Ulcera crurum im Bereich der Malleolen sollten differenzialdiagnostisch auch an Anagrelid als ursächlichen Faktor denken lassen.
- ▶ Neben einer modernen feuchten Wundtherapie ist die Umsetzung der Therapie mit Anagrelid für die Abheilung der Ulzerationen notwendig.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt mit dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Abstract

Leg Ulcers Associated with Intake of Anagrelide

Anamnesis and clinical findings: Extremely painful leg ulcers on the lateral aspect of both ankles developed in a 38-year-old man for the first time six weeks after starting treatment with anagrelide for thrombocythemia.

Investigations: Extensive diagnostic tests, including laboratory tests, Doppler and duplex ultrasound of the superficial and deep leg veins, histopathology and bacteriological and mycological tests excluded vascular disease, vasculitis and metabolic causes.

Therapy and course: Despite adequate local treatment the ulcerations did not improve until anagrelide was discontinued and replaced by hydroxyurea.

Conclusion: Anagrelide administration was the most likely cause of the leg ulcerations, even though this possible side effect has only been described once in the literature.

Literatur

- 1 *Dissemond J.* Ulcus cruris – Grundlagen, Diagnostik und Therapie, 1. Auflage UNI-MED Verlag, Bremen, London, Boston, 2005
- 2 *Dissemond J, Höft D, Knab J, Franckson T, Kröger K, Goos M.* Leg ulcer in a patient associated with hydroxyurea therapy. *Int J Dermatol* 2006; 2: 158–160
- 3 *Eming SA, Peters T, Hartmann K et al.* Lichenoid chronic graft-versus-host-disease-like acrodermatitis induced by Hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 321–323
- 4 *Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al.* United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 7: 33–45
- 5 *Körber A, Dissemond J.* Aktuelle Therapieoptionen des Ulcus cruris venosum Teil I. *Wundforum* 2005; 3: 8–12
- 6 *Luca S, Romeo S.* Edema and skin ulcers of the lower limbs as a collateral effect of nifedipine: A clinical case report. *Minerva Cardioangiol* 1999; 476: 219–222
- 7 *Montefusco E, Alimenta G, Gastaldi R et al.* Unusal dermatologic toxicity of long term therapy with hydroxyurea in chronic myelogenous leukaemia. *Tumori* 1986; 72: 317–322
- 8 *Petrides PE, Trapp O, Beykirch MK.* Anagrelid (Agrelin), pharmakologisches Profil und klinische Anwendung. *Onkologe* 1997; 3: 298–302
- 9 *Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Reyes G, Chernoff SG.* Anagrelide-induced relaps of a hydroxyurea-induced leg ulcer in a patient with primary thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 1998; 11: 1125–1125
- 10 *Schmidt M, Sitter T, Spannagl M, Schramm W, Held E.* Hautnekrose im Vorfußbereich unter Antikoagulation mit Phenprocoumon. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124: 727–730
- 11 *Sirieix ME, Debure C, Baudot N et al.* Leg ulcers and Hydroxyurea – Forty-one cases. *Arch Dermatol* 1999; 135: 818–820
- 12 *Weber L, Schick E, Merkel M et al.* Dermatomyositisartige Hautveränderungen unter Hydroxyurea (Litalir®)-Langzeittherapie. *Hautarzt* 1995; 46: 717–721
- 13 *Weinlich G, Fritsch P.* Leg ulcers in patients treated with hydroxyurea for myeloproliferative disorders: what is the trigger: A clinical case report. *Br J Dermatol* 1999; 7: 171–172
- 14 *Weinlich G, Schuler G, Greil R et al.* Leg ulcers associated with long-term hydroxyurea therapie. *J Am Acad Dermatol* 1998; 8: 372–374
- 15 *Welt K, Ott S, Weiss JM, Scharffetter-Kochanek K.* Schmerzhaftes symmetrische Knöchelulzerationen. *Hautarzt* 2004; 55: 190–193