

S1-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der Necrobiosis lipoidica

AWMF-Register-Nr.: 013-096, 2024

ICD-10 Code: L92.1

Schlagworte: Necrobiosis lipoidica, Diabetes mellitus, Ulcus cruris

Zitation der Leitlinie: S1- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Necrobiosis lipoidica

Autor*innen: Cornelia Erfurt-Berge, Regina Renner, Melanie Peckruhn, Jörg Tittelbach, Dorothea Terhorst-Molawi, Friederike Kauer, Joachim Dissemond

Stand: 12/04/2024

Gültig bis: 31/03/2029

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungen.....	VI
Vorbemerkungen.....	VII
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick	2
2 Einleitung	2
2.1 Historie	2
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	4
2.3.1 Mikroangiopathie.....	4
2.3.2 Kollagendegeneration	5
3 Diagnostik	5
3.1 Klinisches Bild der Necrobiosis lipoidica	5
3.2 Histologisches Bild der Necrobiosis lipoidica	7
3.3 Labordiagnostik.....	8
3.4 Differentialdiagnosen	9
3.5 Assoziierte Erkrankungen	10
4 Therapie.....	11
4.1 Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage	11
4.2 Topische Therapien.....	12
4.2.1 Topische und intraläsionale Anwendung von Glukokortikosteroiden	12
4.2.2 Tacrolimus	12
4.2.3 Intraläsionales Infliximab	13
4.2.4 Topische Januskinase-Inhibitoren	13
4.2.5 Retinoide.....	13
4.2.6 Andere topische Therapien.....	13
4.3 Lichttherapie.....	14
4.3.1 Phototherapie.....	14
4.3.1.1 PUVA-Therapie.....	14
4.3.1.2 UVA1-Therapie.....	15
4.3.1.3 Photodynamische Therapie	15
4.3.2 Laser.....	16
4.3.2.1 CO ₂ -Laser	16
4.3.2.2 Gepulste Farbstoff-Laser.....	16
4.3.2.3 Weitere Laser.....	16

4.4	Kompressionstherapie	17
4.5	Operative Therapie	18
4.6	Wundtherapien bei ulzerierter Necrobiosis lipoidica	18
4.7	Systemtherapien	20
4.7.1	Immunmodulatorische Therapien	20
4.7.1.1	Systemische Glukokortikosteroide	20
4.7.1.2	Ciclosporin A	21
4.7.1.3	Antimalariamittel	21
4.7.1.4	Fumarsäureester	21
4.7.1.5	Januskinase-Inhibitoren	22
4.7.1.6	Biologika	22
4.7.1.7	Dapson	22
4.7.1.8	Andere Substanzen	23
4.7.2	Rheologika	24
4.8	Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen	25
5	Limitationen der Leitlinie	26
6	Forschungsbedarf	26
7	Informationen zu dieser Leitlinie	27
	Projektdaten	27
	I. Titel der Leitlinie:	27
	Expertenkommission und Methodengruppe	28
	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	28
	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	29
	Beteiligung von Interessengruppen	29
	Finanzierung	29
	Umgang mit Interessenkonflikten	29
8	Methodik	30
	Literaturrecherche	30
	Generierung von Empfehlungen	30
	Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik	30
	Begutachtung der Leitlinie	31
	Pilotierung, Evaluierung und Implementierung	31
	Aktualisierung der Leitlinie	31
	Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über epidemiologische Daten publizierter Patient*innenkohorten von > 50 Patient*innen.	3
Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht.....	27
Tabelle 3: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe	28
Tabelle 4: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014)	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinischer Algorithmus zur Therapie der Necrobiosis lipoidica. Abkürzungen sind im Haupttext erläutert.	7
Abbildung 2: Anzahl der Publikationen zu Necrobiosis lipoidica pro Jahr (1934-2023).	2

Abkürzungen

ALA	- Aminolävulin-Säure
CSA	- Ciclosporin A
CVI	- chronische venöse Insuffizienz
DNA	- Desoxyribonukleinsäure
Glut-1	- (humaner Erythrozyten-Glukose-Transporter)
GKS	- Glukokortikosteroide
JAK	- Januskinase
KADI	- Knöchel-Arm-Druck-Index
MAK	- medizinische adaptive Kompression
MKS	- Medizinische Kompressionsstrümpfe
NL	- Necrobiosis lipoidica
PAVK	- periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDT	- photodynamischen Therapie
PUVA	- Psoralen UV-A Lichttherapie
TNF- α	- Tumornekrosefaktor alpha
UV	- ultraviolett

Vorbemerkungen

Ziel der Leitlinie ist, eine Handlungsempfehlung für die Diagnostik und Therapie der Necrobiosis lipoidica zu geben.

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Die folgende Übersicht (Abbildung 1) stellt die wichtigsten Empfehlungen für die Therapie der Necrobiosis lipoidica dar. Diese Darstellung beinhaltet keine umfassende Präsentation der Leitlinieninhalte und dient nur der orientierenden Übersicht. Ausführliche Empfehlungen unter Berücksichtigung verschiedener klinisch relevanter Situationen finden sich im Leitlinientext, insbesondere auch zu diagnostischen Maßnahmen.

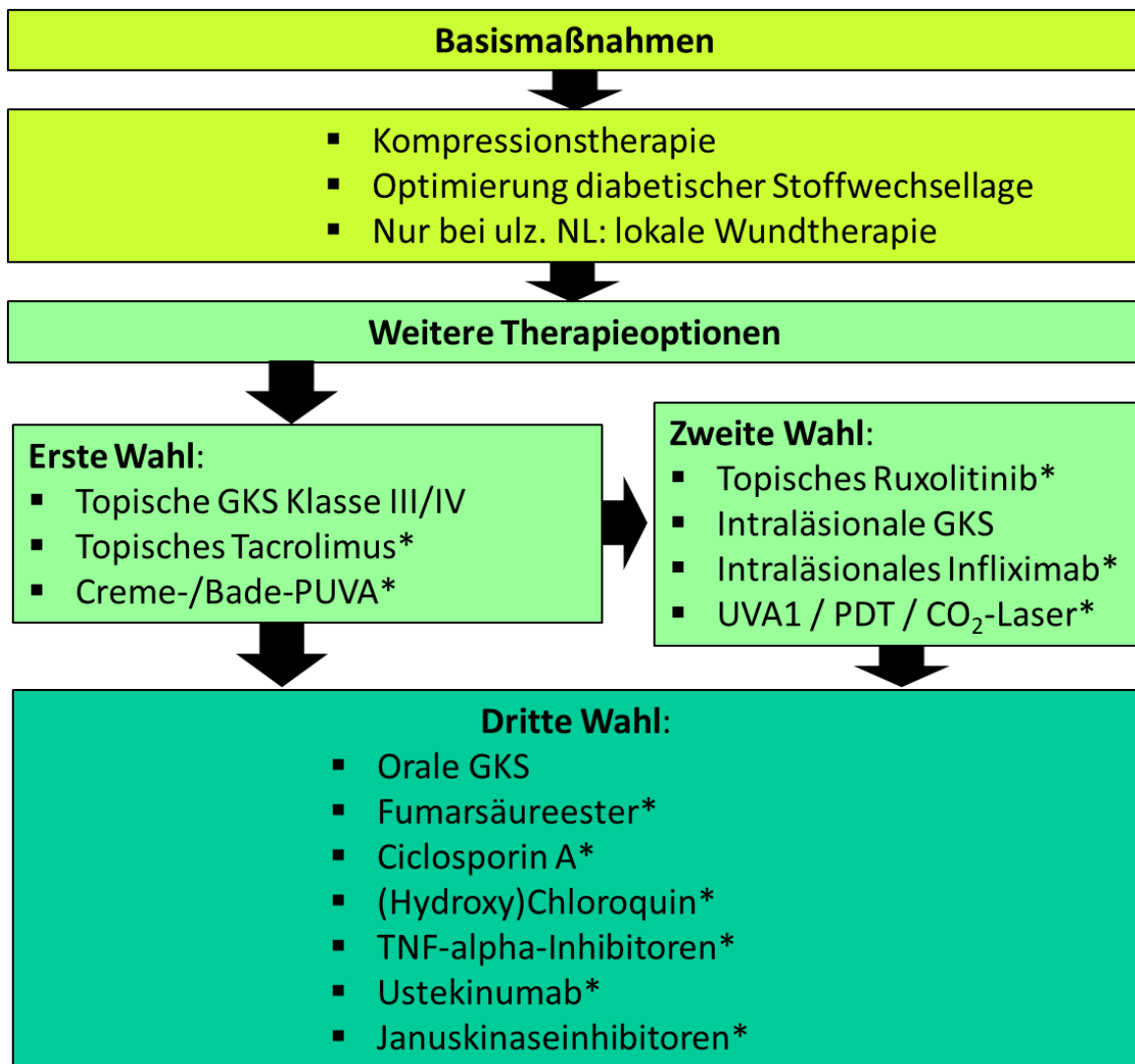


Abbildung 1: Klinischer Algorithmus zur Therapie der Necrobiosis lipoidica. Abkürzungen sind im Haupttext erläutert.

*Diese Maßnahmen liegen außerhalb der Zulassung (off-label).

2 Einleitung

2.1 Historie

Die Erkrankung wurde 1929 erstmals von Oppenheim als „eigentümliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker“ beschrieben und als Dermatitis atrophicans (lipoides) diabetica bezeichnet (1). Urbach benutzte 1932 erstmals den Begriff Necrobiosis lipoidica diabetorum (2).

Ein Großteil der Informationen, die wir über diese Erkrankung haben, stammen aus frühen wegweisenden Studien, die in den 1950er bis 1980er Jahren durchgeführt wurden. Hier wurde die Grundlage für das Verständnis und die Diagnose dieses Krankheitsprozesses gelegt. Spätere Studien und Fallberichte haben das Wissen erweitert und ein Arsenal an Behandlungsmöglichkeiten für die Patient*innen dokumentiert. Wie in **Abbildung 2** ersichtlich steigt die Anzahl der Publikationen pro Jahr zur Necrobiosis lipoidica (NL) kontinuierlich an. Zurzeit gibt es jedoch noch keine randomisierten, placebo-kontrollierten, klinischen Studien, die die Wirksamkeit der Behandlungsoptionen überprüfen. Weitere Forschung ist in diesem Bereich daher erforderlich.

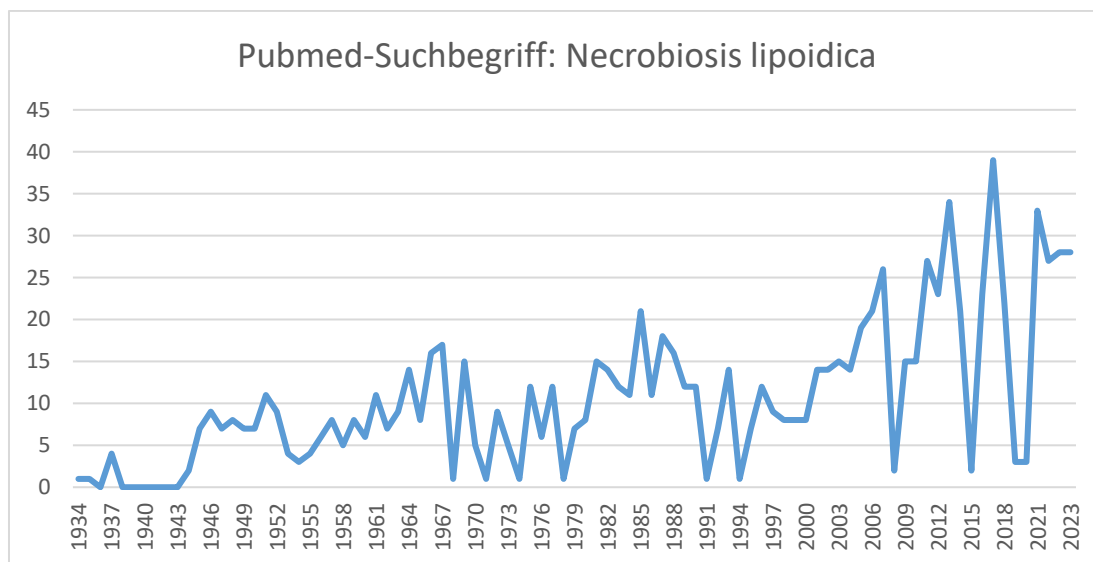


Abbildung 2: Anzahl der Publikationen zu Necrobiosis lipoidica pro Jahr (1934-2023).

2.2 Epidemiologie

Die NL ist eine seltene granulomatöse Erkrankung unklarer Ätiologie (Orphanet Code: 542592). Verlässliche Angaben zu Prävalenz und Inzidenz finden sich in der Literatur nicht. NL betrifft vor allem Erwachsene mittleren Alters, kann aber auch bei Kindern und älteren Erwachsenen auftreten. Bei Patient*innen mit Diabetes-assoziiertem NL lag das durchschnittliche Erkrankungsalter in der 3. und 4. Lebensdekade. Bei Patient*innen mit nicht Diabetes-assoziiertem NL war das durchschnittliche Erkrankungsalter die 4. und 5. Lebensdekade. In einer separaten Multicenterstudie mit 236 Patient*innen lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung bei 45 Jahren für Patient*innen mit Diabetes mellitus und 52 Jahren für Patient*innen ohne Diabetes mellitus (3). In den meisten Studien wird der Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst. Genaue Altersangaben zur Erstmanifestation finden sich jedoch selten.

Die NL tritt bei Frauen häufiger auf als bei Männern, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern von etwa 3:1 bis zu 6:1 reicht (4–8). Interessanterweise zeigten Männer einen schwereren Verlauf, da sie häufiger zu Ulzerationen neigen. Weiterhin lag bei den Patient*innen mit Ulzerationen das Durchschnittsalter der Männer mit 61 Jahren etwas höher gegenüber 50 Jahren bei den weiblichen Patient*innen mit Ulzerationen (9).

Tabelle 1: Überblick über epidemiologische Daten publizierter Patient*innenkohorten von > 50 Patient*innen.

Autor, Jahr, Referenz	Land	Anzahl Patient*innen	Geschlecht (F/M)	Erkrankungsalter Insgesamt, Jahre	Erkrankungsalter Diab.-ass. NL, Jahre	Erkrankungsalter nicht Diab.-ass. NL, Jahre
Hines et al. 2022(10)	USA	316	271/45	30 Median	-	-
Erfurt-Berge et al. 2022(6)	Deutschland	98	82/16	46 Median	-	-
Hashemi et al. 2019(3)	USA	236	200/36	50,0 (33,0-59,0) Median (IQR)	45,0 (29,0-57,0) 138 Patient*innen Median (IQR)	52,0 (41,5-60,0) 96 Patient*innen Median (IQR)
Jockenhöfer et al. 2015(11)	Deutschland	262	166/96	50-55 Häufigkeitsgipfel	-	-
Erfurt-Berge et al. 2015(12)	Deutschland	100	77/23	52 (10-95) Median (Spanne)	-	-
Erfurt-Berge et al. 2012(9)	Deutschland	52	40/12	52 Median	-	-
O'Toole et al. 1999(13)	Irland	65	93/2	40 (11-78) Median (Spanne)	-	-
Muller et al. 1966(5)	USA	171	131/40	-	30 (1-70), 111 Patient*innen Mittelwert	41 (2-76), 60 Patient*innen Mittelwert

					(Spanne)	(Spanne)
Heite et al. 1959(14)	Deutschland	265	209/56	ca. 32 (1-72) Mittelwert (Spanne)		

IQR: Interquartilsabstand

2.3 Pathogenese

Über die Pathogenese der NL wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert, ohne dass es bis heute eine definitive Antwort gibt. Aufgrund des häufig beschriebenen gleichzeitigen Auftretens von Diabetes mellitus in Verbindung mit NL (siehe Kapitel 3.5 Assoziierte Erkrankungen) haben sich viele Studien auf die Theorie der Mikroangiopathie, analog zu den Pathomechanismen der diabetischen Nephropathie und Retinopathie, konzentriert. Neben den mikroangiopathischen Veränderungen werden aber auch vaskuläre Störungen mit Immunkomplexablagerungen sowie eine ausgeprägte Kollagendegeneration beschrieben, so dass eine autoimmunologische Genese möglich ist (15,16).

Traumata sowie metabolische und entzündliche Prozesse führen auch zu einer Aktivierung und Migration der Neutrophilen. Somit ist das entzündliche Infiltrat im Frühstadium der Erkrankung von Neutrophilen dominiert (17). Die durch die Neutrophilen bedingte Makrophagenproliferation resultiert in der Bildung von Granulomen.

Die genaue Rolle einer genetischen Disposition in der Ätiopathogenese der Erkrankung ist unklar, es gibt aber seltene Berichte über familiäre Fälle von NL (17). Diese traten in einigen Familien ohne die Komorbidität eines Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukosetoleranz auf (18,19), in anderen familiären Fällen war zugleich ein Diabetes mellitus assoziiert (20).

Ob nun die Erkrankung des Kollagens, die Entzündung oder aber die immunologisch vermittelte Gefäßerkrankung als primäres Ereignis auftritt und die jeweils anderen in der Folge davon, ist weiterhin umstritten.

2.3.1 Mikroangiopathie

Die häufigsten pathologischen vaskulären Veränderungen, die in NL-Läsionen beobachtet werden, sind Verdickung der Gefäßwände, Fibrose und endotheliale Proliferation (4). Dieser Effekt ist besonders bei Patient*innen mit Diabetes mellitus ausgeprägt (21) und führt zu Gefäßokklusionen in der tieferen Dermis. In Immunfluoreszenzstudien wurde die Ablagerung von Fibrin, Fibrinogen, Immunglobulinen (v.a. IgM) und Komplementfaktoren (v.a. C3) an der dermo-epidermalen Grenzfläche der Blutgefäße nachgewiesen (22). Die Gefäßverdickungen und die daraus resultierende erhöhte Aktivierung des Gerinnungssystems werden vermutlich durch Glykoproteinablagerungen verursacht, die in den Gefäßwänden von Menschen mit Diabetes und Patient*innen mit NL gefunden werden (5,23,24). Ein

erhöhtes Vorhandensein von Glut-1 (humaner Erythrozyten-Glukose-Transporter) Rezeptoren in Fibroblasten wird als möglicher, den Blutfluss beeinflussender Faktor diskutiert (25). Bezüglich der Vaskularisation in NL-Läsionen gibt es widersprüchliche Berichte. Boateng et al. zeigten einen verminderten Sauerstoffpartialdruck in betroffenen Hautarealen in ihrer Doppler-Durchfluss-Studie (26). Im Gegensatz dazu haben Ngo et al. später gezeigt, dass die Durchblutung in NL-Läsionen stärker war als in nicht-betroffenen Hautarealen (27). Eine aktuelle retrospektive Studie zeigte Auffälligkeiten in der vaskulären Diagnostik, v.a. im transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung, sowohl für ulzerierte als auch nicht-ulzerierte NL-Patient*innen der Kohorte (10).

2.3.2 Kollagendegeneration

Die Konzentration von Kollagen, gemessen mittels Hydroxyprolin Assay, ist bei der NL reduziert, wobei das Verhältnis zwischen Kollagen I und Kollagen III unverändert bleibt. In elektronenmikroskopischen Studien konnte ein Verlust der Querstreifen der Kollagenfibrillen und eine erhebliche Modifikation des Durchmessers der einzelnen Fibrillen gezeigt werden, teilweise sogar ein kompletter Verlust an Kollagen und Elastin (15). Bei Patient*innen mit NL und anderen granulomatösen Erkrankungen wurden auch Anti-Kollagen-Antikörper nachgewiesen, allerdings in vergleichbarer Menge wie bei einer Kontrollpopulation (28). Vermutlich sind erhöhte Lysyloxidase-Spiegel verantwortlich für die Kollagenvernetzung bei Menschen mit Diabetes, was zu Endorganschäden, beschleunigter Alterung und auch zu der für NL typischen wachsartigen Verdickung der Gefäßmembranen führt (29).

3 Diagnostik

Die Diagnostik der NL wird überwiegend aufgrund des typischen klinischen Bildes gestellt. Erschwert werden kann dies durch ungewöhnliche Lokalisation oder in Abgrenzung zu anderen granulomatösen Erkrankungen. Ulzerationen können das klinische Bild untypischer werden lassen. Eine histologische Untersuchung sollte dann die Verdachtsdiagnose erhärten. Eine sorgfältige Anamnese erfasst Krankheitsbeginn, Ausbreitung und Auftreten assoziierter Erkrankungen wie Diabetes mellitus. Ergänzende Labordiagnostik dient dem Erkennen von Komorbiditäten und ggf. Abgrenzung von Differentialdiagnosen, nicht der direkten Diagnosesicherung der NL.

3.1 Klinisches Bild der Necrobiosis lipoidica

Das typische klinische Bild der NL sind meist ovale Plaques mit bräunlichen bis bräunlich-lividen Rändern und einem zentral zu Beginn rötlich-braunen und später dann gelblich-bräunlichen, ggf. auch atrophem Zentrum. Häufig finden sich oft gut sichtbare gewundene Teleangiektasien in den Plaques (3,30). Selten kann auch ein perifollikuläres Erythem oder eine follikuläre Hyperpigmentierung beobachtet werden (30). In der Dermatoskopie zeigen sich typischerweise ebenfalls scharf begrenzte, verlängerte und stark

geschlängelte Teleangiektasien, die auf einem weißlichen bzw. gelblich-orangefarbenen strukturlosen Hintergrund sichtbar sind (31). Die Gefäße sind häufig durch Anastomosen miteinander verbunden und baumartig verzweigt (32). Die Dermatoskopie kann gerade bei ungewöhnlicher Lokalisation der NL die Diagnostik ergänzen (33). Auch die Anwendung neuerer bildgebender Verfahren wie konfokaler Mikroskopie zur diagnostischen Einschätzung bei NL wurde beschrieben (34).

Die meisten Patient*innen haben in diesem frühen Stadium kaum oder keine klinischen Symptome. Nicht regelhaft vorhanden können jedoch Juckreiz, Dysästhesie oder Schmerzen auftreten (35). Deutlich häufiger sind Frauen betroffen, oft im Verhältnis 3:1 (12), aber auch bis 6:1 (3,10,30,31). Die häufigste und damit typische Prädispositionsstelle sind die Unterschenkel, und hier insbesondere die prätibialen Bereiche (3,30). Hier finden sich auch oft bilateral multiple Läsionen (36). Als weitere Lokalisationen sind allgemein die Beine möglich, ansonsten sind in ca. 7-15 % die Arme oder am Abdomen beschriebene, meist dann aber zusätzliche Läsionen möglich (30,36). Auch der Genitalbereich, vor allem die Glans penis, kann ebenfalls betroffen sein (37–40). Die Hautveränderungen können einzeln auftreten, sind aber häufiger multipel vorhanden (30,41); im Durchschnitt bestehen 3,37 Läsionen/Patient (3).

Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch. Als Komplikation können Ulzerationen der Läsionen auftreten, oft nach einer Bagatelverletzung (5). Eine Ulzeration wird durchschnittlich bei 12,7-35 % der erkrankten Patient*innen beschrieben (3,5,6,42). Risikofaktoren für eine Ulzeration scheinen männliches Geschlecht und ein begleitender (unzureichend kontrollierter) Diabetes mellitus zu sein (12). Das durchschnittliche Manifestationsalter ist im mittleren bis höheren Erwachsenenalter zwischen dem 33.-59. Lebensjahr der Median liegt bei ca. 50 Jahren (3,12), wobei Patient*innen mit einem begleitenden Diabetes mellitus Typ 1 meist jünger erkranken (3,30). Häufig bestehen die Läsionen bereits seit vielen Monaten, bzw. sind in den meisten Fällen auch über mehrere Jahre aktiv (30), hier im Durchschnitt 79,7 Monate. Patient*innen mit ulzerierter NL zeigten in einer Vergleichsstudie von Hinnes et al. mehr Schmerzen und größere Läsionen als Patient*innen mit nicht-ulzerierter Form (10).

In seltenen Fällen gibt es auch eine NL durch ein Köbner-Phänomen beschrieben (43). Eine ebenfalls seltene Komplikation ist die Entwicklung eines kutanen Malignoms auf dem Boden einer ulzerierten NL nach meist jahrelangem Verlauf (44–47). Am häufigsten wurden hier Plattenepithelkarzinome genannt, was auch von anderen Erkrankungen mit chronischen Ulzerationen und Vernarbungen her bekannt ist. In einer aktuellen Untersuchung fand man aber auch ein Basalzellkarzinom sowie ein Melanom, wobei bei solch seltenem Vorkommen eine zufällige Koinzidenz denkbar ist (48). Bei Auffälligkeiten, insbesondere bei ulzerierter NL, soll deshalb aber zeitnah eine biopsische Abklärung erfolgen (49).

Empfehlung	Stärke
Für die Diagnose der Necrobiosis lipoidica <i>wird empfohlen</i>, folgende Aspekte zu berücksichtigen: <i>Anamnese</i> - Tritt häufiger bei Frauen als bei Männern auf - Typisches Auftreten im mittleren bis höheren Erwachsenenalter - Bei Typ-1 Diabetiker*innen sind auch Fälle im Kindesalter beschrieben - Vorliegen einer assoziierten Erkrankung (s. Kap. 3.5) <i>Klinik</i> - Bräunlich-gelbliche Plaques mit initial entzündlichem Randsaum, im Verlauf atrophem Zentrum - Häufige Lokalisation an den Unterschenkeln, v.a. prätibial - Auftreten einer Ulzeration in den Plaques möglich Eine dermatoskopische Untersuchung <i>kann</i> als ergänzende Diagnostik <i>erwogen werden</i>.	↑↑ ↔

3.2 Histologisches Bild der Necrobiosis lipoidica

Die NL ist eine granulomatöse Erkrankung mit sekundärer Ausbildung einer meist septalen Pannikulitis. Das histologische Bild ist variabel, abhängig von der Bestandsdauer und wird beeinflusst von einer Assoziation mit Diabetes mellitus (50).

Unter einer meist unauffälligen Epidermis, die auch atroph, akantotisch, von Hyperkeratose bedeckt und selten ulzeriert sein kann, zeigen sich bei Menschen mit Diabetes mellitus im gesamten Korium bis in die Subkutis und vor allem in die Bindegewebssepten reichend, sogenannte Palisadengranulome und bei Menschen ohne Diabetes eher granulomatöse Reaktionen vom sarkoidalen Typ (51).

In frühen Läsionen findet sich ein superfizielles und tiefes gemischtzelliges oder Neutrophilen-betontes entzündliches Infiltrat, das teilweise in die Bindegewebssepten oder ins subkutane Fettgewebe reicht. Eine nekrotisierende Vaskulitis in der Nähe von Nekrobiosezonen und auch Nekrose von Adnexstrukturen kann gesehen werden. Die meist in horizontaler Ausrichtung linear angeordneten Nekrobiosezonen bestehen aus eosinophilen, geschwollenen oder degenerierten kollagenen Fasern, die hyalinisiert erscheinen und von Lymphozyten und Histiocyten umgeben sind. Plasmazellen sind in der Regel beigemengt. Gelegentlich kommt es zur Ausbildung von Lymphfollikeln. Mehrkernige Riesenzellen vom Langerhans- oder Fremdkörpertyp können zahlreich sein und dominieren in den Bindegewebssepten, vor allem beim sarkoidalen Typ. Diese Veränderungen können auch der Differentialdiagnose eines Erythema nodosum ähneln. Die Nekrobiosezonen enthalten selten Muzin im Gegensatz zur Differentialdiagnose des Granuloma anulare und weisen gleichzeitig einen Verlust von elastischen Fasern auf, was sich in der Elastica-van-Gieson-Färbung darstellen lässt (52).

Vaskuläre Veränderungen, wie z.B. Wandverdickung, Intimaproliferation und Lumeneinengung mit gelegentlicher Thrombenbildung sind möglich und werden eher bei Menschen mit Diabetes oder anderen assoziierten systemischen Erkrankungen gesehen. Gelegentlich ist auch die Anzahl an Gefäßen vermehrt.

Bei länger bestehenden Läsionen ist das Bindegewebe parallelisiert, fibrosiert und die kollagenen Fasern sklerosiert mit eingestreuten Plasmazellen. Hier muss differentialdiagnostisch eine Morphea abgegrenzt werden. Das Spätstadium ist gekennzeichnet durch den Verlust der elastischen Fasern, Nekrobiosezonen lassen sich nicht mehr nachweisen (53).

Als weitere histologische Differentialdiagnosen zu erwähnen sind das nekrobiotische Xanthogranulom, welches durch flächigere und tiefer reichende Palisadengranulome mit Cholesterinspalten gekennzeichnet ist (54). Bei der Sarkoidose findet sich kein degeneriertes Bindegewebe sondern sogenannte „nackte“ Granulome aus epitheloidzelligen Histiozyten, vereinzelte mehrkernige Riesenzellen sind möglich. Rheumaknoten sind meist in den tieferen Dermissschichten und subkutan zu finden, zeigen begrenzte fibrinoide Nekrosezonen, eher wenige mehrkernige Riesenzellen und keine Muzinablagerungen in der Nekrosezone (52).

In vielen Fällen ist die klinische Diagnose anhand der oben genannten Kriterien bereits eindeutig zu stellen. Auf die Entnahme einer Gewebeprobe zur histologischen Sicherung kann dann auch im Hinblick auf das zu erwartende hohe Risiko für Wundheilungsstörungen bei nicht ulzerierten Befunden fallweise verzichtet werden (12). In klinisch unklaren Fällen, ungewöhnlicher Lokalisation oder zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen kann eine histologische Untersuchung erforderlich sein.

Empfehlung	Stärke
Für die Diagnostik einer Necrobiosis lipoidica <i>wird</i> die Entnahme einer Gewebeprobe zur histologischen Sicherung in klinisch unklaren Fällen, bei Ulzeration oder bei Hinweisen auf eine maligne Entartung <i>empfohlen</i> .	↑↑

3.3 Labordiagnostik

Für die Diagnostik der NL existieren keine spezifischen Laborparameter. Eine Labordiagnostik zur Abklärung assoziierter Erkrankungen soll unter Beachtung der Anamnese und sonstigen körperlichen Befunde erfolgen und wird in den nachfolgenden Kapiteln besprochen.

3.4 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch müssen andere Erkrankungen mit ähnlichem klinischem oder histologischem Bild abgegrenzt werden (54). Hierzu zählen u.a. andere granulomatöse Erkrankungen wie Granuloma anulare, kutane Sarkoidose, Morbus Crohn (extraintestinale Läsionen), aber auch Xanthome oder necrobiotische Xanthogranulome, sowie hämato-onkologische Neoplasien oder Paraproteinämien. In Abgrenzung zum Granuloma anulare finden sich in der Dermatoskopie hier keine Teleangiektasien, sondern meist nur strukturelose orange bis rötliche periphere lineare Erytheme (31). Beim Granuloma anulare ist auch oft die typische Lokalisation an Handrücken, Fingerstreckseiten oder Fußrücken hilfreich zur Abgrenzung gegenüber einer NL. Selten kann auch eine kutane Sarkoidose mit NL-ähnlichen Hautveränderungen auftreten (55,56), sogar mit Ulzera (57). Hier ist dann das restliche klinische Bild (Lunge, Augen, Lymphknoten etc.) sowie die Histologie hinweisend auf eine Sarkoidose. Beim necrobiotischen Xanthogranulom können ebenfalls gelbliche Plaques oder subkutane Knoten auftreten, typischerweise jedoch periorbital, aber auch am Rumpf und den Extremitäten möglich. Auch hier hilft vor allem die Histologie und laborchemische Untersuchungen wie der Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie (58), da das Xanthogranulom typischerweise mit dieser Paraproteinämie einhergeht.

Differentialdiagnostisch sind bei den ulzerierten Formen der NL auch Neoplasien als Differentialdiagnose zu erwägen, am häufigsten kutane Neoplasien wie Plattenepithelkarzinome, aber auch Basalzellkarzinome oder Melanome (49). Sehr selten können auch andere maligne ulzerierte Prozesse in Frage kommen, z.B. ulzerierte Knoten eines Lymphoms o.ä., hierbei fehlt aber die sonst noch vorhandene Klinik der NL.

Weitere klinische Differentialdiagnosen sind aufgrund der Lokalisation oder des Aussehens der Hautveränderungen Morphea, Stauungsdermatitis, Erythema nodosum, Erythema induratum, extragenitaler Lichen sclerosus et atrophicus, Radiodermatitis, tertiäre Lues, noduläre Pannikulitis, und ggf. auch eine tuberkuloiden Lepra, da in seltenen Fällen eine Sensibilitätsstörung mit der NL vergesellschaftet sein kann (59).

Empfehlung	Stärke
Es <i>wird empfohlen</i> folgende Differentialdiagnosen der Necrobiosis lipoidica zu beachten: - Granuloma anulare - Kutane Sarkoidose - Necrobiotisches Xanthogranulom - Im Falle einer Ulzeration: - o Ulcus cruris venosum - o Ulcus cruris arteriosum - o Ulzerierte Neoplasie - o Andere Ursachen eines Ulcus cruris	↑↑
Als seltenere Differentialdiagnosen der Necrobiosis lipoidica <i>können</i> beachtet werden:	↑

- Morphea - Stauungsdermatitis, Purpura jaune d'ocre - Erythema nodosum - Erythema induratum - Lichen sclerosus et atrophicus - Radioderm - Tertiäre Lues - Noduläre Pannikulitis - Tuberkuloide Lepra	
--	--

3.5 Assoziierte Erkrankungen

Eine sehr häufig zu beobachtende, mit der NL assoziierte Erkrankung ist der Diabetes mellitus (3,6). Hier schwanken die Angaben je nach Literatur zwischen 11 % und 65 % (5,6,13,60). Die NL kann dabei auch einer Diabetes-Erkrankung vorangehen bzw. zeitgleich diagnostiziert werden. In einer älteren Untersuchung erfüllten 16 % von 65 Patient*innen mit der Diagnose NL auch die Kriterien für einen Diabetes mellitus oder einer gestörten Glukosetoleranz. Nach 5 Jahren Follow-up hatten von 42 Patient*innen, die zu Beginn klinisch und laborchemisch völlig unauffällig waren, am Ende 7 % einen Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz entwickelt (13). In einer Untersuchung von Peyrí et al. (17) ging die Diagnose einer Diabetes-Erkrankung in 14 % der Patient*innen der NL voraus, bei 24 % wurde zeitgleich ein Diabetes mellitus festgestellt und bei 62 % der an NL-Erkrankten entwickelte sich im Verlauf eine diabetische Stoffwechsellaage.

Bei vielen Erkrankten, vor allem mit Typ-1-Diabetes mellitus, ist die Blutzuckereinstellung mangelhaft mit erhöhtem Langzeit-Blutzucker ($HbA1c > 8\%$) (3,61), d.h. die metabolische Kontrolle ist schlechter, die Diabetesdauer länger und der Insulinbedarf höher (62). Dabei tritt die NL lediglich bei weniger als 1 % aller Menschen mit Diabetes mellitus auf (5,17,63,64). Bei Kindern mit Diabetes mellitus scheint eine NL noch seltener aufzutreten. So hatte in einer Untersuchung aus Schottland, bei der Kinder mit einem Diabetes mellitus einen Fragebogen über Hauterkrankungen ausfüllen mussten, nur eines von 1.557 Kindern (0,06 %) eine von Dermatologen bestätigte NL (65). Weitere häufiger assoziierte Erkrankungen sind Schilddrüsenfunktionsstörungen bei etwa 15-25 % der Patient*innen (3,9,66), vor allem eine Hypothyreose (12,30). In aktuellen Untersuchungen sind zusätzlich mit Adipositas, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen weitere Aspekte des metabolischen Syndroms gehäuft assoziiert, wobei ein ursächlicher Zusammenhang bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte (3,11,12). Für Einzelfälle beschriebene Begleiterkrankungen sind rheumatoide Arthritis, chronische entzündliche Darmerkrankungen (67) und Sarkoidose (68,69).

Empfehlung	Stärke
Es <i>wird empfohlen</i> , folgende potentiell assoziierte Erkrankungen der Necrobiosis lipoidica labordiagnostisch zu kontrollieren:	↑↑
- Diabetes mellitus - Schilddrüsenfunktionsstörungen, v.a. Hypothyreose	
Als seltenere mögliche Begleiterkrankungen <i>können</i> beachtet werden:	↑
- Adipositas - Arterielle Hypertonie - Fettstoffwechselstörungen	

4 Therapie

4.1 Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage

Mistry et al. (63) fanden zehn Publikationen, die sich mit Diabetes mellitus-Management und NL beschäftigten. Dabei handelte es sich in zwei Fällen um Fallserien und in acht Fällen um Einzelfallberichte (70). Von diesen gesamt 24 Patient*innen mit NL hatten 13 Patient*innen eine Verbesserung nach Optimierung der glykämischen Situation (diätetisch ein Patient) bzw. Verbesserung des Insulin-Regimes (drei Patient*innen), sowie neun Patient*innen nach Pankreastransplantation (71). Alle Berichte über eine Besserung von NL-Läsionen bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ I weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen glykämischer Stoffwechsellage und NL hin (70,71). Im Falle der Pankreastransplantation könnten sie aber auch das Resultat der Immunsuppression nach Transplantation darstellen. Eine optimale Einstellung des Blutzuckers ist entsprechend der aktuellen Evidenz daher nicht als solitär zu betrachtender Faktor in Bezug auf die Aktivität der NL zu beurteilen. In Anbetracht der generellen Auswirkungen des Diabetes, insbesondere auch auf die Wundheilung, ist eine Optimierung dennoch sinnvoll.

Empfehlung	Stärke
Eine Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage <i>wird</i> im Hinblick auf das allgemeine Gesundheitsrisiko <i>empfohlen</i> . Ein direkter Einfluss auf die Aktivität der Necrobiosis lipoidica kann dabei nicht sicher beurteilt werden.	↑↑

4.2 Topische Therapien

Topische Therapien können im aktiven inflammatorischen Randbereich wirksam sein und sollen daher dort angewendet werden. Oftmals ist im Zentrum der Läsion bereits eine Atrophie und bindegewebige Umwandlung zu beobachten, ohne dass eine wesentliche Inflammation nachweisbar wäre. Daher ist die topische antientzündliche Therapie im Zentrum der Läsionen nicht erfolgsversprechend. In der Praxis erhält fast jeder NL-Patient eine topische, antiinflammatorische Lokalthherapie, während systemische Therapiemaßnahmen nur nach besonderer Abwägung erfolgen (s. Kapitel 4.6). Hochpotente topische Glukokortikosteroide (GKS) und topisches Tacrolimus werden dabei am häufigsten verwendet und zeigen ein gutes Ansprechen (6).

4.2.1 Topische und intraläsionale Anwendung von Glukokortikosteroiden

Die topische Anwendung von Glukokortikosteroiden ist seit vielen Jahrzehnten der initiale Therapie-Standard (6,12). Auch wenn im Wesentlichen Fallberichte (72) und keine prospektiven randomisierten, kontrollierten klinischen Studien existieren, die die Wirksamkeit von Glukokortikosteroiden bei NL nachweisen, besteht Expertenkonsens, dass initial eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden versucht werden soll (12). Aufgrund des granulomatösen Charakters und der Tiefe des inflammatorischen Infiltrates soll bevorzugt eine Therapie unter okklusiven Bedingungen erfolgen. Es sollen Glukokortikosteroide der Klassen III und IV (nach Niedner) zum Einsatz gebracht werden (6).

Da aufgrund der Tiefe der Inflammation auch unter okklusiver topischer Therapie mit Glukokortikosteroiden oft kein zufriedenstellender Therapieeffekt erreicht werden kann, kann primär oder nach erfolgloser topischer Therapie eine intraläsionale Applikation von Glukokortikosteroiden erwogen werden (73,74). Hierzu gibt es Erfahrungen v.a. in der Anwendung von Triamcinolonacetonid Kristall-Suspension. Diese kann entweder mittels Hochdruckinjektor (Dermojet®) oder mittels Kanüle erfolgen. Triamcinolonacetonid ist in Wasser unlöslich, d.h. es handelt sich um eine Kristall-Suspension (nicht um eine Lösung). Die Suspension sollte kurz vor der Applikation (in der Spritze oder Injektor) erneut aufgeschüttelt werden, um die Kristallgröße möglichst klein zu halten. Herstellerseitig wird diese mit 4 µm angegeben, jedoch zeigen Studien, dass es insbesondere bei Zugabe von Lokalanästhetika zu Aggregation der Kristalle mit Partikel-Durchmessern größer als 0,1 mm kommen kann (75,76). Vor Anwendung sollte der Patient über mögliche Nebenwirkungen wie ein erhöhtes Risiko für eine Nebenniereninsuffizienz aufgeklärt werden. Diese kann trotz der scheinbar geringen Steroiddosis schon nach einmaliger auch nur intradermaler Anwendung auftreten (77,78).

4.2.2 Tacrolimus

Tacrolimus ist ein Calcineurin-Inhibitor, der u.a. aufgrund seiner – im Gegensatz zur topischen Steroidanwendung – fehlenden Atrophisierung in der Dermatologie breite Anwendung findet. Zur topischen Anwendung von Tacrolimus bei NL existieren aktuell keine Publikationen, die über

Fallserienberichte hinausgehen (79–83). Aufgrund des erfolgreichen Einsatzes in den dokumentierten Fällen sowie des sehr guten Nebenwirkungsprofils kommt die topische Applikation von Tacrolimus als Zweit- oder Drittlinientherapie, ggf. unter Okklusion zur Penetrationsverbesserung, in der Praxis häufig zum Einsatz (6,12). Der erfolgreiche Einsatz von topischem Pimecrolimus oder anderen Calcineurin-Inhibitoren bei NL wurde bislang nicht beschrieben.

4.2.3 Intraläsionales Infliximab

Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) wirksam ist. TNF- α ist u.a. an der Ausbildung von Granulomen beteiligt, so dass es auch außerhalb der Dermatologie in einer Reihe von granulomatösen Krankheiten (z.B. Morbus Crohn, Sarkoidose) in lokaler Injektion angewendet wird (84). Eine kleine Zahl von Fallberichten der intraläsionalen und systemischen Anwendung von Infliximab bei NL weist auf eine mögliche Wirksamkeit hin. In einer Fallserie von Barde et al. konnte bei der Injektion in drei Zyklen (jeweils drei Injektionen im Wochenabstand, dann eine Woche Pause) eine fast komplette Abheilung erreicht werden (85).

Aufgrund der hohen Therapiekosten kann die topische (und systemische) Infliximab-Anwendung bei guter Verträglichkeit als Zweit- oder Drittlinien-Therapie erwogen werden (s. Kapitel 4.6).

4.2.4 Topische Januskinase-Inhibitoren

Januskinasen (JAK) sind zytoplasmatische Tyrosinkinasen, die nach Aktivierung diverse Effekte über STAT-Proteine vermitteln. Für die Anwendung des topischen JAK1 und JAK2-Inhibitors Ruxolitinib liegt ein Fallbericht einer 19-Jährigen mit langjähriger Vorgeschichte einer nicht-ulzerierten NL vor. Bei fehlendem Ansprechen auf systemische Gabe von Pentoxifyllin und Hydroxychloroquin wurde zunächst mit einer 2,0 %-igen Tofacitinib-Creme 2-mal täglich additiv behandelt. Nach 13-monatiger Therapie mit der Tofacitinib-Creme parallel zur Fortführung der Pentoxifyllin-Therapie wurde auf 1,5 %-ige Ruxolitinib-Creme topisch 2-mal täglich gewechselt, was eine deutliche Befundbesserung nach 3-monatiger Anwendung zeigte (86). Weitere Studien sind hier in Zukunft mit Spannung zu erwarten.

4.2.5 Retinoide

Zur Anwendung von topischem Tretinoin gibt es keine Studien, die eine antiinflammatorische Wirksamkeit nachweisen. Eine kosmetische Verbesserung der Atrophie wurde in Einzelfällen beschrieben (87–89).

4.2.6 Andere topische Therapien

Die Anwendung von calcipotriolhaltigen Externa wurde anekdotisch berichtet ohne genauere Angaben zur Effektivität (6). Antibiotische Externa werden fallweise aus der Indikation einer ulzerierten Läsion heraus in der Praxis noch angewendet (6), auch wenn dies in der Versorgung chronischer Wunden heute obsolet ist. Die Anwendung einer Creme mit Wirkstoff Benvitimod, welche in den USA zur Behandlung der Psoriasis erhältlich ist, ist in einem Einzelfall beschrieben worden (90).

Empfehlung	Stärke
Die Anwendung topischer Glukokortikosteroide, bevorzugt der Klasse III-IV nach Niedner, im Randbereich inflammatorischer Necrobiosis lipoidica-Läsionen <i>wird</i> als primäre lokale Therapiemaßnahme <i>empfohlen</i> .	↑↑
Die Anwendung von Tacrolimus-Salbe <i>wird</i> als Alternative zu topischen Glukokortikosteroiden zur antiinflammatorischen Lokalthherapie <i>empfohlen</i> .	↑↑
Die Anwendung von topischem Ruxolitinib <i>kann erwogen werden</i> .	↔
Eine intraläsionale Anwendung von Glukokortikosteroiden <i>kann</i> bei fehlendem Therapieansprechen <i>erwogen werden</i> .	↔
Die intraläsionale Anwendung von Infliximab <i>kann</i> bei Versagen anderer Therapiemaßnahmen <i>erwogen werden</i> .	↔
Die o.g. Maßnahmen (außer Glukokortikosteroide) erfolgen im Off Label Use.	

4.3 Lichttherapie

4.3.1 Phototherapie

Die Phototherapie mit ultravioletter (UV)-Strahlung ist die Modalität zur Therapie der NL, zu der die meiste Erfahrung (dokumentierte Anzahl behandelter Patient*innen) vorliegt. Trotzdem sollte bedacht werden, dass die Gesamtzahl von publizierten Behandlungsfällen gering ist (< 200). Hier muss zudem ein Publikationsbias bei der Therapie der NL diskutiert werden. Erfolgreiche Einzelfallberichte werden publiziert, nicht erfolgreiche Therapieversuche werden eher nicht publiziert und täuschen so ein höheres Therapieansprechen vor, als Fallserien, bei denen ein Teil der Patient*innen erfolgreich, ein anderer Teil erfolglos therapiert wird (91). Dies sollte man bei der Interpretation der umfangreichen dokumentierten Behandlungsversuche mit UV-Therapie berücksichtigen.

Ein wesentlicher Vorteil der UV-Therapie im Vergleich zum Therapie-Standard mit topischen oder intraläsionalen Glukokortikosteroiden ist die verminderte atrophogene Potenz des Therapieverfahrens. Jedoch stellen der Zeitaufwand für die Patient*innen und die nicht (mehr) breite Verfügbarkeit in hautfachärztlichen Praxen ein Behandlungshindernis dar. Eine Aufklärung über mögliche Risiken wie Dermatitis solaris, Photosensibilität und ein erhöhtes Risiko für kutane Karzinome ist erforderlich.

4.3.1.1 PUVA-Therapie

Bei der PUVA-Therapie handelt es sich um eine Kombination der topischen oder systemischen Applikation eines Photosensibilisators (meist 8-Metoxypsoralen) mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung. Sie kann topisch als Creme- oder Bade-PUVA, sowie auch systemisch mit oraler Einnahme des Lichtsensibilisators angewandt werden. Der genaue Wirkmechanismus ist bis dato nicht komplett verstanden. Man geht davon aus, dass sich v.a. 8-Methoxypsoralen zwischen DNA-Basenpaare der

Entzündungszellen anlagert (Interkalation). Nach Anregung durch UV-Licht kommt es zur kovalenten Bindung an die DNA und zur Ausbildung eines Cyclobutan-Ringes, die analog den DNA-Schäden, auch nach UV-Exposition beobachtet werden können (Cyclobutane pyrimidine dimer) (92). Der DNA-Schaden führt schließlich zur Apoptose der (Entzündungs-)Zellen. In einer Studie mit 30 mit Creme-PUVA behandelten Patient*innen konnten De Rie et al. (8) eine Abheilung oder Verbesserung in gut der Hälfte der Patient*innen erreichen. Die Patient*innen mit fehlendem Ansprechen oder Verschlechterung hatten durchschnittlich eine geringere UV-Dosis erhalten (8). Auch andere Autoren konnten den positiven Effekt einer PUVA-Therapie auch in anderer Applikationsformen dokumentieren mit Verbesserung oder Abheilung in der Mehrzahl der dokumentierten Fälle (43,93–96).

4.3.1.2 UVA1-Therapie

Als UVA1 wird der langwellige Teil des elektromagnetischen Spektrums der UV-Strahlung bezeichnet, der im Wellenlängenbereich von 340-400 nm liegt. Dieser zeichnet sich durch seine (insbesondere im Vergleich zu UVB) deutlich höhere Eindringtiefe in die Haut aus. Daher kann es (im Gegensatz zu UVB, welches v.a. auf Keratinozyten und Langerhanszellen wirkt) Fibroblasten, dermale dendritischen Zellen, T-Lymphozyten, Mastzellen und Granulozyten beeinflussen. In Fibroblasten bewirkt UVA1 eine Aktivierung von Matrixmetalloproteinase-1. Die höhere Eindringtiefe bis in die Dermis ist die Rationale hinter der Therapie der NL mittels UVA1. In den bisher publizierten Studien hatten ca. die Hälfte bis zwei Drittel der mit UVA1 behandelten Patient*innen einen Nutzen von der Therapie (97–99), so dass bei NL eine Therapie mit UVA1 bei nicht ausreichendem Ansprechen auf vorangegangene Therapien erwogen werden kann.

4.3.1.3 Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird topisch eine Vorstufe eines Photosensibilisators z.B. Aminolävulin-Säure (ALA) appliziert, die von körpereigenen Zellen dann zum aktiven Photosensibilisator (z.B. Protoporphyrin IX) verstoffwechselt wird. Protoporphyrin IX hat mehrere Absorptions-Peaks, auf die die nachfolgende Bestrahlungsquelle abgestimmt wird. Generell kann eine Akkumulation von Protoporphyrin IX sowohl in inflammatorischen Zellen als auch aktinisch geschädigten Zellen beobachten werden.

Gleichzeitig muss bedacht werden, dass die Tiefe des Effektes einerseits durch die Eindringtiefe der Strahlenquelle als auch durch die Eindringtiefe des Photosensibilisators begrenzt ist, was bei der Effektivität der dermalen (und damit tiefliegenden) Entzündungsreaktion bei der NL nachteilig ist. Dies könnte eine Erklärung sein, dass in einer größeren Arbeit von Berking et al. (7) 11 von 18 mit PDT behandelten Patient*innen keine Verbesserung der NL zeigten. Jedoch konnte in einer Arbeit von Kaae et al. (100) bei 65 Patient*innen bei der Anwendung der PDT mit Methylaminolävulinsäure nach vorheriger Kürettage zur Verbesserung der Penetration des Wirkstoffes in die Tiefe in 66 % der Fälle

eine komplette Abheilung erreicht werden, in weiteren 19 % eine Reduktion der erkrankten Fläche um 80-99 %. Auch die sogenannte Tageslicht-PDT wurde bereits erfolgreich bei NL eingesetzt (101).

4.3.2 Laser

Laser emittieren monochromatisches Licht hoher Intensität im sichtbaren oder nicht sichtbaren (UV oder Infrarot) Spektrum. Aufgrund des breiten spektralen Bereiches unterscheiden sich Laser sowohl in ihrer Wirkungsweise als auch in ihren Effekten sehr stark, so dass eine gemeinsame Einordnung der Effektivität der Lasertherapie bei NL nicht möglich ist. Eine im Jahr 2020 erschienene Übersichtsarbeit von Rajabi-Estarabadi et al. (102) betrachtet systematisch die vorliegende Evidenz verschiedener Publikationen zu Licht- und Lasertherapien. Hier zeigt sich die PUVA-Therapie als effektivste Methode, gefolgt von photodynamischer Therapie. Verfahren wie gepulste Lasertherapie, UVA1-Therapie und zuletzt CO₂-Laser wurden schwächer bewertet.

4.3.2.1 CO₂-Laser

Die CO₂-Laser haben durch eine hohe Absorptionsrate im Wasser epidermal einen ablativen Effekt. Gleichzeitig führen sie zu einer ausgeprägten Gewebserwärmung, was zu Entzündungsreaktionen auch tieferer Hautschichten und zur Fibroblasten-Aktivierung führt. In den Studien zur Therapie der NL kamen dabei ausschließlich fraktionierte CO₂-Laser zum Einsatz, wobei der Laserstrahl aufgespalten (fraktioniert) wird, wodurch keine vollflächige Wirkung mehr erzielt wird, sondern mehrere „nadelstichartige“ Kanäle in festem Raster „geschossen“ werden. Diese Mikrowunden sind jeweils von unbehandelter Haut umgeben. In einer Arbeit von Buggiani et al. konnte dabei von elf behandelten Patient*innen bei neun eine signifikante Verbesserung beobachtet werden (103). Bei gutem Ansprechen, jedoch hohen Kosten und nicht flächendeckender Verfügbarkeit kann daher bei therapieresistenten Fällen und erfolglosen alternativen Therapieversuchen bei NL eine Therapie mit fraktioniertem CO₂-Laser erwogen werden.

4.3.2.2 Gepulste Farbstoff-Laser

Da nur wenige Einzelfallberichte zum Einsatz von gepulsten Farbstoff-Lasern bei NL mit unterschiedlichem Ansprechen vorliegen, kann keine Empfehlung hierzu ausgesprochen werden (104–106).

4.3.2.3 Weitere Laser

Auch zu anderen in der Dermatologie eingesetzten Lasern gibt es keine ausreichende Evidenz, so dass keine diesbezügliche Empfehlung zum Einsatz abgeleitet werden kann.

Empfehlung	Stärke
Die Anwendung der (Creme-)PUVA-Therapie zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann empfohlen werden.</i>	↑

Die Anwendung der UVA1-Therapie zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann erwogen werden.</i>	⇔
Die Anwendung der photodynamischen Therapie der Necrobiosis lipoidica <i>kann erwogen werden.</i>	⇔
Die Anwendung von fraktioniertem CO ₂ -Laser der Necrobiosis lipoidica <i>kann erwogen werden.</i>	⇔

4.4 Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie ist traditionell eine Säule der konservativen Therapie der Patient*innen mit NL (107,108). Die diskutierten Ansatzpunkte der Kompressionstherapie sind hierbei Ödemreduktion, Verbesserung der Mikrozirkulation sowie antiinflammatorische Effekte (26,27,109,110). Zudem wurde die Komorbidität einer chronischen venösen Insuffizienz (CVI) als potentieller Trigger der NL beschrieben (111). Hines et al. (10) fanden ebenfalls eine erhöhte Rate von CVI (> 60 %) in der von Ihnen untersuchten NL-Kohorte.

Obwohl die Kompressionstherapie eine wichtige und nebenwirkungsarme Behandlungsoption ist, bestehen oft Bedenken der Therapeuten, dass bei den Patient*innen Kontraindikationen vorliegen. Komorbiditäten wie beispielsweise Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Herzinsuffizienz oder Polyneuropathie sind per se keine Kontraindikationen der Kompressionstherapie. Die klinisch wichtigsten Kontraindikationen der Kompressionstherapie sind die dekompensierte Herzinsuffizienz und die fortgeschrittene PAVK (kritische Ischämie) (112). Für den Ausschluss einer fortgeschrittenen PAVK soll vor der ersten Anlage einer Kompressionstherapie eine apparative Bestimmung des Knöchel-Arm-Druck-Index (KADI) erfolgen. Wenn der KADI < 0,5 oder der absolute Knöchelarteriendruck < 60 mmHg ist, dann besteht eine Kontraindikation für die Kompressionstherapie (113).

Die Kompressionstherapie soll bei Patient*innen mit NL und intakter Haut mit medizinischen Kompressionsstrümpfen (MKS) durchgeführt werden. Hier soll immer die niedrigste wirksame Kompressionsklasse angewendet werden, da dieses Vorgehen die Adhärenz mit der Kompressionstherapie verbessert (112). Eine meist ausreichende Wirkung kann an den Unterschenkeln schon mit niedrigen Ruhedruckwerten um 20 mmHg, beziehungsweise mit MKS der Kompressionsklasse I erzielt werden (114).

Bei ulzerierter NL können medizinische Kompressionsverbänden mit entsprechenden Materialien, medizinische adaptive Kompression (MAK) oder auch Ulkus-Strumpfsysteme angewendet werden. Da die Wunden meist sehr schmerzhaft sind, sollte auch hier darauf geachtet werden gegebenenfalls mit niedrigen Kompressionsdruckwerten zu agieren. Bei den Mehrkomponenten-Kompressionssystemen gibt es oft „lite“ Versionen, die reduzierte Kompressionsdruckwerte ermöglichen. Bei einigen der MAK

kann der Kompressionsdruck segmental über mehrere Klettverschlüsse aktiv zwischen 20-50 mmHg reguliert und nachjustiert werden (115). Detaillierte Empfehlungen zu Kompressionsstärke oder Verwendung bestimmter Materialien im Kontext der NL existieren nicht.

Auch wenn es derzeit keine klinische Studie gibt, die den Stellenwert der Kompressionstherapie bei NL wissenschaftlich beweist, wird auf der Basis der vorhandenen Literatur und Expertenerfahrung eine Kompressionstherapie insbesondere bei ulzerierenden Verläufen empfohlen.

Empfehlung	Stärke
Eine Kompressionstherapie <i>wird</i> bei Patient*innen mit Necrobiosis lipoidica an den Unterschenkeln <i>empfohlen</i> unter Beachtung von Kontraindikationen und Patient*innenbezogenen Einschränkungen wie z.B. Schmerzen.	↑↑

4.5 Operative Therapie

Es wurde mehrfach die erfolgreiche vollständige Exzision der Hautveränderungen bei NL und anschließende plastische Deckung mittels Hauttransplantat beschrieben (116). Diese operativen Eingriffe wurde teilweise mit porkinen Materialien (117) und/oder künstlich gezüchteten Hauttransplantaten (118) durchgeführt. In einer Fallberichtserie wurden sieben Patient*innen mit NL bis zur Faszie exzidiert und anschließend mittels Spalttransplantaten gedeckt, ohne dass es im weiteren Verlauf zu Rezidiven kam (119). Dieses Verfahren bleibt aufgrund seiner Invasivität auf einzelne NL-Läsionen begrenzt.

Empfehlung	Stärke
Eine operative Therapie von einzelnen Necrobiosis lipoidica Läsionen <i>kann erwogen werden</i> .	⇔

4.6 Wundtherapien bei ulzerierter Necrobiosis lipoidica

Bei etwa 30 % der Patient*innen mit NL kommt es im Verlauf zu dem Auftreten von meist sehr therapierefraktären Ulzerationen (120). Diese Wunden sollen insbesondere nach Mikrotraumata auftreten (5).

Es gibt keine spezifische Wundtherapie für Patient*innen mit ulzerierter NL. Die Behandlung orientiert sich hier an den Phasen der Wundheilung und berücksichtigt individuelle Faktoren wie beispielsweise Schmerzen, Exsudation oder lokale Infektion (121). Um einen besseren Überblick über die verfügbaren Wundprodukte zu ermöglichen, wurde mit M.O.I.S.T. eine Orientierungshilfe für die Lokaltherapie entwickelt (122).

M - Moisture balance (Exsudatmanagement): Bei dem adäquaten Exsudatmanagement ist darauf zu achten, dass Wunden weder zu feucht noch zu trocken sind. So können trockene Wunden beispielsweise mit Hydrogelen angefeuchtet werden; bei größeren Exsudatmengen kommen Wundprodukte wie beispielsweise Superabsorber zum Einsatz.

O - Oxygen balance (Sauerstoffbalance): Hypoxie ist ein zentrales Problem chronischer Wunden und konnte auch bei Nicht-Diabetiker*innen mit NL im Zentrum der Hautveränderungen gezeigt werden (109). Lokale Behandlungsoptionen für die Verbesserung der Sauerstoffbalance sind spezielle Wundauflagen, Hämoglobin-Spray sowie normo- und hyperbare Verfahren (123). In einer größeren Studie wurden auch mehrere Patient*innen mit ulzerierter NL mittels fotoakustischer Tomographie nach Anwendung eines Hämoglobin-Sprays untersucht. Hier konnte eine deutliche Steigerung des oxygenierten Hämoglobins in den chronischen Ulcera crurum gezeigt werden (124). Eine Förderung der Wundheilung bei NL wurde mehrfach für Behandlungen mit hyperbarer Oxygenierung (HBO) gezeigt (125,126). Hierbei handelt es sich allerdings um eine systemische Therapie, da der Anteil des physikalisch gelösten Sauerstoffs im Blut erhöht wird.

I - Infection control (Infektionskontrolle): Für die Infektionsprophylaxe, die Eradikation multiresistenter Erreger oder die Behandlung lokaler Wundinfektionen, sollen antimikrobiell wirksame Wundverbandstoffe, Hydrogele oder Lösungen zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Entsprechend aktueller Empfehlung ist Polihexanid bei ulzerierter NL das Wundantiseptikum der ersten Wahl (127).

S - Support (Unterstützung des Heilungsprozesses): Insbesondere bei therapierefraktären Wundheilungsverläufen kann eine aktive Unterstützung des Wundheilungsprozesses beispielsweise durch Modulation von pH-Wert, Makrophagenaktivität, Wachstumsfaktoren oder Matrixmetalloproteinasen sinnvoll sein. In Kasuistiken beziehungsweise Fallberichtserien wurde über die erfolgreiche Wundtherapie mit Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierendem Faktor (128,129), Becaplermin (130,131) oder Kollagen-Wundauflagen (132,133) berichtet. Insgesamt 15 Patient*innen mit therapierefraktärer ulzerierter NL wurden in einer klinischen Studie mit homologen plättchenreichem Plasma behandelt. Bei allen Patient*innen konnte eine vollständige Wundheilung im Verlauf erzielt werden (134).

T - Tissue management (Gewebemanagement): Das Gewebemanagement beschreibt alle Maßnahmen der Wundgrundkonditionierung. In Abhängigkeit von der Methode, werden so verschiedene Aspekte der Wundheilung wie beispielsweise Debridement, Wundspülung, Granulation oder Reepithelisation unterstützt. Hierfür können beispielsweise neutrale Wundauflagen oder physikalischen Hilfsmitteln wie Vakuum-, Strom-, Plasma- oder Ultraschall-Wundtherapie eingesetzt werden. Für die ulzerierte NL wurde lediglich ein Fallbericht über die erfolgreiche Wundbehandlung mit Vakuumtherapie publiziert (135).

Empfehlung	Stärke
Zur Wundbehandlung von Patient*innen mit ulzerierter Necrobiosis lipoidica <i>wird empfohlen</i> , sich an den Wundheilungsphasen zu orientieren und Faktoren wie Schmerzen, Exsudatmenge und lokale Infektionszeichen individuell zu beachten. Eine spezifische Empfehlung zur lokalen Wundbehandlung bei Necrobiosis lipoidica besteht nicht.	↑↑

4.7 Systemtherapien

Meist werden vor allem Patient*innen mit einer als schwer eingestufte Erkrankung systemisch behandelt, insbesondere bei Auftreten einer Ulzeration. Die dabei verfolgten Therapieansätze zielen vornehmlich auf anti-inflammatorische Wirkung. Es ist daher eine fachlich korrekte Einschätzung der vorhandenen Hautläsionen hinsichtlich ihrer entzündlichen Aktivität erforderlich. Bei fehlender entzündlicher Aktivität und Vorhandensein atropher, aber größenstabiler Restläsionen nach abgelaufener Entzündung ist der Patient darüber aufzuklären, dass keine Rückbildung der vorhandenen Hautveränderungen zu erwarten ist. Es kann eine weitere dermatokosmetische Beratung erfolgen. Es sind jedoch kaum NL-spezifische Maßnahmen zur Verbesserung des kosmetischen Aspektes der atrophen Läsionen beschrieben (116). Der Großteil der berichteten Empfehlungen basiert auf Fallberichten (134). Häufig kamen hier auch Kombinationstherapien zur Anwendung (6).

Zur Einordnung der publizierten Daten fehlen zudem klare Beurteilungskriterien, was unter einer „Verbesserung“ der NL-Läsionen bei Anwendung eines Systemtherapeutikums zu verstehen ist. Im Falle ulzerierter NL-Läsionen wird in den meisten Fallberichten eine Abheilung der Ulzeration unter Anwendung der Therapiemaßnahme beschrieben. Zu beachten ist, dass es sich bei fast allen hier beschriebenen Systemtherapien der NL um einen Off Label Use handelt. Fallweise ist die Zulassung auch nicht sicher abgrenzbar, da als Indikation „entzündliche Hauterkrankungen“ angegeben sind. Spezifische Zulassungsstudien für die NL liegen nicht vor.

Hashemi et al. (136) publizierten 2023 erstmals Ergebnisse einer Pilotstudie zur Anwendung des von ihnen entwickelten Necrobiosis Lipoidica Scoring Instruments und empfehlen zusätzlich die Anwendung etablierter Messinstrumente wie Physician Global Assessment oder Dermatologischem Lebensqualitäts-Index.

4.7.1 Immunmodulatorische Therapien

4.7.1.1 Systemische Glukokortikosteroide

Die Anwendung systemischer Glukokortikosteroide im entzündlichen Stadium einer NL findet weitgehenden Konsens in der klinischen Anwendung (6,12). Zu beachten ist die Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage insbesondere durch höhere Dosierungen oder lange Anwendungszeiten.

Systematische Untersuchungen zur Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden finden sich außerhalb dermatologischer Lehrbücher nicht. Langfristig werden üblicherweise andere immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Therapeutika eingesetzt (6).

4.7.1.2 Ciclosporin A

Aufgrund der breiten Erfahrung mit der Anwendung des Calcineurin-Inhibitors Ciclosporin A (CSA) in der Dermatologie kann die Anwendung von CSA in schweren Fällen von NL und Versagen auf Erstlinientherapien empfohlen werden. Die in den Fallberichten verwendete Dosierung lag mit durchschnittlich 3 mg/kg KG verteilt auf zwei Gaben/Tag im üblichen Anwendungsbereich (42,137–139). Das potentielle Nebenwirkungsspektrum und mögliche Kontraindikationen, insbesondere bei Patient*innen mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder arterieller Hypertonie müssen beachtet werden.

4.7.1.3 Antimalariamittel

Zur Anwendung von Chloroquin und Hydroxychloroquin, zweier in der dermatologischen Systemtherapie diverser Erkrankungen etablierte Antimalariamittel, finden sich ebenfalls mehrere erfolgreiche Fallberichte in der Literatur (140,141). Eine größere Fallserie von Durupt et al. (142) mit insgesamt acht Patient*innen und der Anwendung von Chloroquin zeigte eine signifikante Verbesserung in sieben Fällen. Aufgrund der kostengünstigen Therapie, der breiten Erfahrung in Anwendung und Therapieüberwachung kann eine systemische Behandlung mit Hydroxychloroquin in Betracht gezogen werden.

4.7.1.4 Fumarsäureester

Für die Anwendung von Fumarsäureestern liegen auch außerhalb Ihrer Zulassung zur Psoriasisstherapie in der Dermatologie langjährige Erfahrungen vor (143). Eine Vielzahl immunmodulierender Eigenschaften der Fumarate sind inzwischen bekannt mit Wirkung auf zahlreiche Gewebe- und Blutzellen wie Leukozyten, Keratinozyten aber auch Endothelien (144). Fumarsäureester werden daher beispielsweise auch zur Behandlung granulomatöser Erkrankungen angewendet (145). Fumarsäureester sind eine der wenigen Substanzen, für die Daten einer prospektiven Studie, wenn auch nicht-randomisiert oder kontrolliert, vorliegen (146). Achtzehn NL-Patient*innen wurden in psoriasisüblicher Dosierung mit Fumaraten für mindestens sechs Monate systemisch behandelt. Der Therapieerfolg wurde klinisch, histologisch und mittels 20-Mhz-Ultraschall bewertet. Es konnte eine signifikante Verbesserung des klinischen Scores unter Therapie beobachtet werden. Die beschriebenen Nebenwirkungen bewegten sich im Rahmen der aus der Psoriasisstherapie bekannten Ausmaße. In der klinischen Praxis werden Fumarsäureester mit gutem Ansprechen bereits häufiger für NL-Behandlung eingesetzt (6). Daher werden sie auch im Expertenkonsens empfohlen und als effektiv betrachtet (12).

4.7.1.5 Januskinase-Inhibitoren

Januskinase-Inhibitoren werden zunehmend für unterschiedlichste inflammatorische Dermatosen mit Erfolg angewendet. Dazu zählen auch granulomatöse Erkrankungen (147). Dabei sind in manchen Fällen die genauen Signalwege noch nicht bekannt. Damsky et al. (148) konnten an elf Gewebeproben im Vergleich zur Haut gesunder Probanden eine Aktivierung des STAT1-/STAT3-Signalweges zeigen. Die Anwendung von Tofacitinib ist bislang für drei Fallberichte beschrieben. Es zeigte sich bei einem Patienten, der aufgrund einer Polyzythämia vera mit einem JAK-2 Inhibitor behandelt wurde, eine nebenbefundliche Besserung der NL (149). Damsky et al. (148) behandelten eine 25-jährige Patientin mit Typ I Diabetes mellitus und einer langjährigen NL Historie mit Ulzerationen und fehlendem Ansprechen auf intraläsionale Glukokortikosteroide, topische Glukokortikosteroide, sowie Pentoxifyllin erfolgreich mit Tofacitinib 5 mg 2xtgl über mehrere Monate. Eine Kombinationstherapie mit intraläsionalen Glukokortikosteroiden zeigte eine weitere Verbesserung des Befundes. Erfurt-Berge et al. (150) beschrieben den Fall einer 26-jährigen Patientin mit ulzerierter NL, welche erfolgreich mit Tofacitinib (5 mg 2xtgl) therapiert werden konnte. Ebenfalls eine Patientin mit ulzerierter NL behandelten Janßen et al. (151) erfolgreich mit Tofacitinib. Der Einsatz von Abrocitinib zeigte eine langsame Verbesserung einer nicht-ulzerierten NL (152). Erfahrungen mit anderen JAK-Inhibitoren wurden bislang noch nicht publiziert.

4.7.1.6 Biologika

Die erfolgreiche Anwendung von TNF- α Inhibitoren bei Patient*innen mit NL wurde mehrfach beschrieben. Erfolgreiche Fallberichte liegen für Infliximab, Etanercept und Adalimumab vor (153–159). Vorrangig wurden Biologika in Fällen schwerer, ulzerierter NL mit langwierigem Krankheitsverlauf und fehlendem Therapieansprechen auf andere Therapeutika eingesetzt. Angesichts der notwendigen Vor- und Verlaufsuntersuchungen, aber der gleichzeitig hohen Erfahrung in der Anwendung dieser Substanzen kann die Anwendung von TNF- α Inhibitoren für schwere, therapierefraktäre Fälle von NL empfohlen werden. Auch Biologika mit anderen Zielstrukturen wurden erfolgreich angewendet, hierunter Ustekinumab (anti-IL12/IL-23) (160–163). Ergebnisse einer Fallserie zur Anwendung von Secukinumab (anti-IL-17) in drei Fällen zeigten ein gutes Ansprechen (164). Ergebnisse einer weiteren Secukinumab-Studie stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus (NCT03791060). Es sind hier weitere Berichte in der Zukunft zu erwarten.

4.7.1.7 Dapson

Obwohl für die Anwendung bei anderen granulomatösen Erkrankungen wie dem Granuloma anulare positive Effekte für Dapson beschrieben worden sind (165), ist diese Therapieoption für die NL nicht als Fallbericht in der Literatur beschrieben. Interessanterweise scheint es dennoch zur klinischen Anwendung in Einzelfällen zu kommen, da in einer Expertenbefragung deutscher Dermatologen von 43

% eine Empfehlung für Dapson ausgesprochen wurde (12) und dieses zumindest als Medikament der 2. oder 3. Wahl genannt wurde und durchaus positive Therapieeffekte gesehen wurden. In einer rezenten Arbeit (6) wurden knapp ein Viertel aller NL-Patient*innen (n = 10) unter Systemtherapie mit Dapson behandelt und in drei Fällen ein gutes Ansprechen dokumentiert. Bertholon et al. (166) beschreiben eine Interferenz zwischen Dapson und HbA1c-Werten. Diese sollte bei Anwendung von Dapson und gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus beachtet werden.

4.7.1.8 *Andere Substanzen*

Eine Vielzahl von Substanzen wurden in Einzelfällen oder kleineren Fallserien erfolgreich zur Therapie der NL eingesetzt. Meistens handelte es sich um schwere Fälle, welche auf multiple Vorthérapien nicht angesprochen hatten. Aufgrund der schwachen Datenlage kann für diese Substanzen keine Empfehlung ausgesprochen werden. So liegt nur ein einzelner Fallbericht zur erfolgreichen Anwendung von Mycophenolatmofetil aus dem Jahr 2000 vor (167). Burns et al. (168) berichten über den Fall einer 12-jährigen NL Patientin, die auf intraläsionale Steroidinjektionen, sowie topische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren keine Besserung zeigte, aber unter zusätzlicher Anwendung von Doxycyclin (100 mg, 2-mal/Tag) bereits nach vier Wochen einen deutlichen Rückgang der Inflammation zeigte. Zwei weitere Fallberichte einer effektiven Anwendung von Doxycyclin bei erwachsenen Patient*innen mit ulzerierter NL ist beschrieben (169,170), auch für andere granulomatöse Erkrankungen (171). Ein Fallbericht von 2019 aus China beschreibt eine erfolgreiche Behandlung einer 61-jährigen internistisch gesunden NL-Patientin mit Thalidomid in unbekannter Dosierung über ein Jahr (172). Trotz weiterer positiver Fallberichte (173,174) kann aufgrund der Nebenwirkungsrate, insbesondere der teratogenen Wirkung, für die Anwendung keine Empfehlung ausgesprochen werden. Weitere Einzelfallberichte liegen zur Anwendung anderer immunmodulierender Substanzen vor. Benedix et al. (175) beschreiben einen Fall einer 37-jährigen Patientin mit nicht-ulzerierter NL ohne Diabetes mellitus, die auf verschiedene topische und systemische Therapieansätze nicht angesprochen hat. Unter UV Therapie kam es sogar zum Auftreten von Ulzerationen. Es wurde eine Therapie mit Clofazimin 100 mg/Tag, kombiniert mit topischem Betamethason und topischem Tacrolimus, sowie Kompressionstherapie begonnen. Nach vier Monaten zeigte sich eine deutliche Besserung. Nach Steigerung auf 200 mg/Tag eine Abheilung nach vier Wochen. Auch für die Anwendung von Colchicin (176) wurde in einem Fall beschrieben. Handfield-Jones et al. (177) publizierten 1988 eine Anwendungsbeobachtung von Nicotinamid in einer Dosierung von 3x500 mg/Tag an 15 Patient*innen mit NL. In acht Fällen konnte nach einer mehr als 1-monatigen Therapie eine klinische Verbesserung objektiviert werden. Weitere Untersuchungen zur Anwendung von Nicotinamid finden sich in der aktuellen Literatur nicht. Eine erfolgreiche Anwendung von Tranilast, eines Inhibitors der Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms, wurde auch lediglich bei einem Patienten beschrieben (178).

4.7.2 Rheologika

Pentoxifyllin kommt bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen zur Anwendung (179). Der Einsatz von Pentoxifyllin zur Behandlung der NL beruht neben einer Verbesserung der Mikrozirkulation auf der Annahme einer antiinflammatorischen Wirkung (180). Es wurde gezeigt, dass Pentoxifyllin immunmodulatorisch wirksam ist und Zytokine wie TNF- α hemmen kann (181). Zur Anwendung von Pentoxifyllin bei NL existieren einzelne Fallberichte (182–184), sowohl von ulzerierten NL Fällen, als auch von NL mit ungewöhnlicher Lokalisation. Die in den meisten der beschriebenen Fallberichte verwendete Dosierung beträgt 3x400 mg Pentoxifyllin/Tag. Interessanterweise wird die Gabe von Pentoxifyllin in der klinischen Praxis wohl häufiger durchgeführt und ist in einigen Fallberichten in der Anamnese der jeweiligen Fälle erwähnt, jedoch nicht als sehr effektiv anzusehen (6,12). Im Falle von bekannten Gerinnungsstörungen oder eingeschränkter Nierenfunktion sollen die Patient*innen unter der Therapie auf gastrointestinale und neurologische Komplikationen, sowie Blutungsereignisse hin überwacht werden. Aufgrund der niedrigen Behandlungskosten und der geringen Nebenwirkungsrate (179) kann ein Therapieversuch mit Pentoxifyllin bei fehlendem Ansprechen auf lokale Therapiemaßnahmen und/oder bei besonderer Schwere der Erkrankung wie z.B. Auftreten von Ulzerationen erwogen werden.

Die Anwendung von Acetylsalicylsäure als explizite NL-Therapie ist bislang nur als Begleittherapie in Fallberichten ohne positive Wirkung beschrieben. Zur Anwendung von Dipyridamol, einem Antithrombotikum, welches zu einer Thrombozytenaggregationshemmung, sowie Vasodilatation führt, bei NL-Patient*innen wurden bislang einzelne Fallberichte in den 1980er Jahren, sowie zuletzt ein positiver Bericht im Jahr 2008, allerdings in Kombinationstherapie mit intraläsionaler Triamcinolonanwendung, publiziert (73). Zur Anwendung anderer Rheologika liegen nur sehr alte Fallberichte zur Anwendung von periläsionalem Heparin, sowie von Fibrinolytika vor (185). Aufgrund des Fehlens aktueller Daten kann hierzu keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Empfehlung	Stärke
Die systemische Anwendung von Glukokortikosteroiden zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>wird empfohlen</i> .	↑↑
Die systemische Anwendung von (Hydroxy)chloroquin zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann empfohlen werden</i> .	↑
Die systemische Anwendung von Ciclosporin zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann empfohlen werden</i> .	↑
Die systemische Anwendung von Fumarsäureestern zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann empfohlen werden</i> .	↑
Die systemische Anwendung von TNF- α Inhibitoren oder Ustekinumab <i>kann</i> für die Necrobiosis lipoidica <i>empfohlen werden</i> .	↑

Die systemische Anwendung von Januskinase-Inhibitoren <i>kann</i> für die Necrobiosis lipoidica <i>empfohlen werden</i> .	↑
Die systemische Anwendung von Dapson zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann erwogen werden</i> .	↔
Die systemische Anwendung von Pentoxifyllin zur Behandlung der Necrobiosis lipoidica <i>kann erwogen werden</i> .	↔
Individuelle Heilversuche (siehe 4.6.1.8) <i>können</i> bei Therapieversagen anderer Maßnahmen <i>erwogen werden</i> .	↔
Assoziierte Erkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, und dadurch bedingte mögliche Kontraindikationen und Komplikationen sind bei dem Einsatz aller Systemtherapeutika zu beachten. Alle o.g. Therapien (außer Glukokortikosteroiden) sind Off Label Use.	

4.8 Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Berichte über Kinder und Jugendliche mit NL existieren, jedoch vorrangig in Form von Einzelfallberichten (186). Auffallend ist, dass fast alle betroffenen Kinder auch einen insuffizient eingestellten Diabetes mellitus Typ 1 zeigen. In einer Untersuchung von 212 Patient*innen im Alter zwischen 2 und 22 Jahren mit einem Typ I Diabetes mellitus im Vergleich zu einer altersentsprechenden Gruppe von Menschen ohne Diabetes hinsichtlich des Auftretens von Hautveränderungen wurde in der Gruppe der Menschen mit Diabetes eine Prävalenz von 2,3 % für NL (vs. 0 % in der Gruppe ohne Diabetes) gefunden (171). Von den fünf betroffenen Patient*innen waren vier weiblich, das mittlere Alter lag bei 14 Jahren mit einer mittleren Erkrankungsdauer für Diabetes mellitus von sieben Jahren. Signifikante Assoziationen zwischen Erkrankungsdauer, Alter oder metabolischer Kontrolle konnten bei dieser geringen Fallzahl nicht festgestellt werden. Dieser Wert liegt im Vergleich zu erwachsenen Kollektiven mit Diabetes mellitus deutlich höher (0,3 – 1,2 %). Dahingegen zeigte eine Untersuchung von de Silva et al. (59) an 1.557 Patient*innen unter 15 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 1 eine Prävalenz von nur 0,06 % mit nur einem NL-Patienten in der untersuchten Kohorte. Jockenhöfer et al. (11) konnten in einer Untersuchung deutscher Krankenhausdaten von Patient*innen mit dokumentierter NL im Rahmen einer stationären Behandlung für das Jahr 2012 einen Anteil von 17 Patient*innen zwischen 15 und 20 Jahren, sowie 7 Patient*innen zwischen 10 und 15 Jahren zeigen. Dies entspricht einem Anteil von insgesamt 9,16 % pädiatrischer Fälle innerhalb aller identifizierten NL-Fälle. Es zeigte sich auch hier eine weibliche Prädominanz (11/17 weiblich). Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2003 (172) von elf Einzelfällen im Alter zwischen 0-15 Jahren beschreibt ebenfalls eine weibliche Prädominanz und nur einen Fall ohne Auftreten eines Diabetes mellitus.

Wie in einzelnen Fallberichten beschrieben, kann das Auftreten von NL-Läsionen zur Erstdiagnose eines bislang unerkannten Diabetes mellitus Typ I führen, wenn ein erfahrener Untersucher die

Hautveränderungen korrekt zuordnet und entsprechende Diagnostik initiiert. Dies macht die Kenntnis über NL und die Assoziation zu metabolischen Erkrankungen für alle Fachrichtungen so relevant.

Es gelten die gleichen Empfehlungen für eine Abklärung assoziierter Erkrankungen wie für Erwachsene, auch wenn bislang neben Diabetes mellitus keine weiteren Assoziationen für das Kindesalter beschrieben wurden. Therapeutisch wird man sich bei Minderjährigen vorrangig für topische Lokaltherapien wie hochpotente Glukokortikosteroide oder Calcineurin-Inhibitoren entscheiden. Dies ist auch in den dokumentierten Fallberichten erfolgt. Ein relevantes Therapieansprechen unter Systemtherapie ist bislang nur in einem Fall mit der Gabe von Doxycyclin beschrieben (154).

5 Limitationen der Leitlinie

Es muss unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur von einem Report-Bias zu Gunsten eines positiven Therapieansprechens auf einzelne Therapeutika ausgegangen werden. Randomisierte und kontrollierte klinische Studien zur Anwendung von Therapien bei NL fehlen bislang, die Zahl prospektiver Beobachtungen ist ebenfalls gering. Nicht immer wird klar dargestellt, wie die Diagnosesicherung erfolgte. So fehlen auch klare Angaben über die Bestehensdauer der NL-Läsionen, da häufig nicht das Datum der Erstmanifestation klar erfasst wurde. Es fehlen klare Kriterien zur Beurteilung von Veränderungen der NL-Läsionen bei Anwendung eines bestimmten Therapeutikums. Klare Endpunkte sind für die vorliegenden Studien nicht benannt. Die in den Fallberichten angewandten Kriterien sind schwer vergleichbar.

6 Forschungsbedarf

Insgesamt ist die wissenschaftliche Datenlage für die NL noch unzureichend und es besteht weiterer Forschungsbedarf. Insbesondere fällt auf, dass bislang nur selten eine Unterscheidung zwischen ulzerierter und nicht-ulzerierter Form der NL als Kriterium in den vorliegenden Studien angewandt wurde. Die Pathophysiologie der NL ist weiterhin ungeklärt. Hinweise aus effektiven Therapiemaßnahmen können hier Grundlage für weitere Forschungsansätze sein, beispielsweise die Erforschung des JAK-STAT-Signalweges und seine Rolle für die NL.

7 Informationen zu dieser Leitlinie

Projektdaten

Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht

I. Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie der Necrobiosis lipoidica
Art der Anmeldung:	neue Leitlinie
Klasse:	S1
Stand(Monat/Jahr):	04/2024
Gültig bis (Monat/Jahr):	03/2029
Gründe für die Themenwahl:	Seltene Erkrankung, bislang keine klaren und einheitlichen Therapieempfehlungen, mehrere Fachbereiche betroffen, wichtige Differentialdiagnose bei Ulcus cruris
Zielorientierung der Leitlinie:	Ziel ist, Ärzten in Praxis und Klinik konsensbasierte Empfehlungen zur Diagnostik, aber vor allem auch zu therapeutischen Maßnahmen sowohl topisch als auch systemisch bei der Necrobiosis lipoidica zu geben. Durch die Leitlinie kann nicht nur der Bekanntheitsgrad der Diagnose auch über die Dermatologie hinaus erhöht werden, sondern für die Patienten frühzeitig eine adäquate Diagnostik und Therapieeinleitung erreicht werden.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter
Anmeldung (Person):	PD Dr. med. Cornelia Erfurt-Berge
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	-
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	-
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann gm@derma.de
Leitlinienkoordination (Name):	PD Dr. med. Cornelia Erfurt-Berge Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen
Versorgungsbereich	- ambulant, stationär - Diagnostik, Therapie - spezialisierte Versorgung
Patient*innenzielgruppe	Patienten mit Diagnose einer Necrobiosis lipoidica in allen Stadien (nicht-ulzeriert/ulzeriert), vorrangig Erwachsene jeden Geschlechts
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Dermatologen und zur Information für Allgemeinärzte, Diabetologen, Geriater, Endokrinologen, Wundexperten, Pflegekräfte
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Literaturrecherche und kritische Wertung durch ein Expertengremium, informelle Konsensfindung

Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 3: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe

Vertretung	Funktion, Institut und Ort	Fachgesellschaft (* stimmberechtigt)
Expert*innenkommission	PD Dr. med. Cornelia Erfurt-Berge, Hautklinik Uniklinikum Erlangen (Leitlinienkoordination)	DDG
	Prof. Dr. med. Regina Renner, Esslingen	DDG
	Prof. Dr. med. Joachim Dissemmond, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen	DDG
	PD Dr. med. Dorothea Terhorst-Molawi, Berlin	DDG
	Dr. med. Jörg Tittelbach, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Hautkrankheiten, Friedrich-Schiller-Universität Jena	DDG
	Dr. med. Melanie Peckruhn, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Hautkrankheiten, Friedrich-Schiller-Universität Jena	DDG
Beraterin	Dr. med. Friederike Kauer, Potsdam	DDG

Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patient*innenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender

Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog*innen in Klinik und Praxis und andere medizinische Einrichtungen, die an der Behandlung von Menschen mit Necrobiosis lipoidica beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Ziel der Leitlinie ist es, die Versorgungssituation von Menschen mit dieser seltenen Erkrankung zu verbessern und den Behandlern ein strukturiertes Vorgehen zu erleichtern.

Beteiligung von Interessengruppen

Es existieren keine spezifischen Interessensgruppen zur Erkrankung. Die an der Leitlinie beteiligten Experten verfügen über eine langjährige Behandlungserfahrung für die Erkrankung und konnten daher die Belange der Patient*innen mit in die Empfehlungen einfließen lassen.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft wurde nach Diskussion in der Expertengruppe entgegen der ursprünglichen Planung nicht involviert, da sich hier kein ausgewiesener Experte für die seltene Erkrankung der Necrobiosis lipoidica finden ließ. Da es sich bei Diabetes mellitus zwar um eine häufiger assoziierte Co-Morbidität handelt, die vorhandene Literatur aber wenig Aussagen hinsichtlich einer Beeinflussung der Erkrankung durch diabetologische Maßnahmen zulässt, ergab sich in der Expertengruppe ein Konsens, dass hier die dermatologische Bewertung ausreichend sei.

Finanzierung

Die Leitliniengruppe arbeitete unentgeltlich, es folgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über das Online-Portal / AWMF-Formular anhand des eingestellten AWMF-Formulars zur Erfassung von Interessen erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch PD Dr. med. Cornelia Erfurt-Berge/Hautklinik Erlangen nach den Vorgaben der AWMF. Die Interessenkonflikte der Koordinatorin wurden durch Prof. Dr. Alexander Nast (AWMF-Leitlinienberater) evaluiert. Folgende Kriterien wurden zur Bewertung herangezogen:

- **Kein:** Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie → Konsequenz: keine Einschränkungen

- Gering: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 5.000 €/Jahr absolut, Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Moderat: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 5.000 €/Jahr absolut, Aktienbesitz ≤ 5.000 € von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Enthaltung bei betreffenden Abstimmungen (entfällt bei S1-Leitlinien), kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Hoch: Aktienbesitz > 5.000 €; Patentbesitz; persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 50.000 €/Jahr von einer Firma mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Ausschluss von Beratungen

8 Methodik

Literaturrecherche

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expert*innengruppe selbst.

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

Generierung von Empfehlungen

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte die Generierung und Verabschiedung der Empfehlungen informell im Umlaufverfahren.

Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“wird empfohlen“ oder „... soll ...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“kann empfohlen werden“ oder	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter*innen von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit

	“... sollte ...”		aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt der möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...”	↔	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“wird nicht empfohlen” “... soll nicht ...”	↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Begutachtung und Freigabe der Leitlinie

Am 15.04.2024 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen durch den Vorstand der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft final angenommen.

Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Darstellung eines einfachen Algorithmus erfolgt. Es ist eine Präsentation der Leitlinie auf verschiedenen Kongressveranstaltungen und über die AG Wundheilung der DDG geplant.

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes besteht ein Hindernis für eine breite Implementierung. Da die Primärversorgung meist durch Hausärzt*innen erfolgt, sollte insbesondere auch eine Präsentation an Allgemeinmediziner*innen oder Diabetolog*innen/Endokrinolog*innen erfolgen.

Aktualisierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.03.2029.

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

Verwertungsrechte

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben welche in thematischer Relevanz zur Leitlinie stehen.

	Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlic- hen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. med. Cornelia Erfurt-Berge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, DGP, EAWM, Initiative Chronische Wunden e.V.	Keine
Prof. Dr. med. Regina Renner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, DGAKI	Keine
Prof. Dr. med. Joachim Dissemund	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, DGPL, Initiative Chronische Wunden e.V.	Keine
PD Dr. med. Dorothea Terhorst-Molawi	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG	Keine
Dr. med. Jörg Tittelbach	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG	Keine
Dr. med. Melanie Peckruhn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG	Keine
Dr. med. Friederike Kauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DDG, International Society for Dermatology in the Tropics e.V.	Keine

¹ In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Alternativ kann auch nur ein „Ja“ eingetragen werden und auf die Nennung der Unternehmen verzichtet werden

Literatur

1. Oppenheim M. Eigentümlich disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker. *Z Hautkr.* 1929;32:179.
2. Urbach E. Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. *Nekrobiosis lipoidica diabetorum.* *Arch Dermatol Syph.* 1932;166:273–85.
3. Hashemi DA, Brown-Joel ZO, Tkachenko E, Nelson CA, Noe MH, Imadojemu S, et al. Clinical Features and Comorbidities of Patients With Necrobiosis Lipoidica With or Without Diabetes. *JAMA Dermatol.* 2019 Apr 1;155(4):455.
4. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum histopathologic study of 98 cases. *Arch Dermatol.* 1966 Jul 1;94(1):1–10.
5. Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabetorum. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol.* 1966 Mar 1;93(3):272–81.
6. Erfurt-Berge C, Heusinger V, Reinboldt-Jockenhöfer F, Dissemond J, Renner R. Comorbidity and Therapeutic Approaches in Patients with Necrobiosis Lipoidica. *Dermatology.* 2022 Jan 1;238(1):148–55.
7. Berking C, Hegyi J, Arenberger P, Ruzicka T, Jemec GBE. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica - A multicenter study of 18 patients. *Dermatology.* 2009 Jan;218(2):136–9.
8. De Rie MA, Sommer A, Hoekzema R, Neumann HAM. Treatment of necrobiosis lipoidica with topical psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol.* 2002 Oct;147(4):743–7.
9. Erfurt-Berge C, Seitz AT, Rehse C, Wollina U, Schwede K, Renner R. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: A retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol.* 2012 Dec;22(6):770–5.
10. Hines A, Butterfield R, Boudreaux B, Bhullar P, Severson KJ, McBane RD, et al. Characteristics of ulcerated and non-ulcerated necrobiosis lipoidica. *Int J Dermatol.* 2022 Dec 7; 62(6):790–796.
11. Jockenhöfer F, Kröger K, Klode J, Renner R, Erfurt-Berge C, Dissemond J. Cofactors and comorbidities of necrobiosis lipoidica: Analysis of the German DRG data from 2012. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Mar;14(3):277–84.
12. Erfurt-Berge C, Dissemond J, Schwede K, Seitz AT, Ghazal P Al, Wollina U, et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study. *Eur J Dermatol.* 2015 Nov 1;25(6):595–601.
13. O’toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L, et al. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. 1999 Feb;140(2):283–6.
14. Heite HJ, Scharwenka HX. Erythema elevatum diutinum, Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica und Granulomatosis disciformis Gottron-Miescher. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1959;208(3):260–90.
15. Oikarinen A, Mörtenhumer M, Kallioinen M, Savolainen ER. Necrobiosis lipoidica: Ultrastructural and biochemical demonstration of a collagen defect. *J Invest Dermatol.* 1987 Feb;88(2):227–32.

16. Laukkanen A, Fräki JE, Väättäinen N, Korhonen T, Naukkarinen A. Necrobiosis lipoidica: clinical and immunofluorescent study. *Dermatologica*. 1986;172(2):89–92.
17. Peyrí J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis Lipoidica. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Jun;26(2):87–9.
18. Roche-Gamón E, Vilata-Corell JJ, Velasco-Pastor M. Familial necrobiosis lipoidica not associated with diabetes. *Dermatol Online J*. 2007 Jul 13;13(3):26.
19. Ho KKL, O'Loughlin S, Powell FC. Familial non-diabetic necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol*. 1992 Apr;33(1):31–4.
20. Shimanovich I, Erdmann H, Grabbe J, Zillikens D, Rose C. Necrobiosis Lipoidica in Monozygotic Twins. *Arch Dermatol*. 2008 Jan 1;144(1).
21. Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL. The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabeticorum. *Arch Dermatol*. 1988 Sep;124(9):1364–71.
22. Ullman S, Dahl M V. Necrobiosis lipoidica. An immunofluorescence study. *Arch Dermatol*. 1977 Dec;113(12):1671–3.
23. Jonsson A, Wales JK. Blood glycoprotein levels in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1976 Jul;12(3):245–50.
24. Engel MF. The Pathogenesis of Necrobiosis Lipoidica. *Arch Dermatol*. 1960 Nov 1;82(5):791.
25. Holland C, Givens V, Smoller BR. Expression of the human erythrocyte glucose transporter glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol*. 2001;28:287–90.
26. Boateng B, Hiller D, Albrecht HP, Hornstein OP. [Cutaneous microcirculation in pretibial necrobiosis lipoidica. Comparative laser Doppler flowmetry and oxygen partial pressure determinations in patients and healthy probands]. *Hautarzt*. 1993 Sep;44(9):581–6.
27. Ngo B, Wigington G, Hayes K, Huerter C, Hillman B, Adler M, et al. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabeticorum. *Int J Dermatol*. 2008 Apr;47(4):354–8.
28. Evans CD, Pereira RS, Yuen CT, Holden CA. Anti-collagen antibodies in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol*. 1988 Jul;13(4):252–4.
29. Markey AC, Tidman MJ, Rowe PH, Missen GAK, Macdonald DM. Aggressive ulcerative necrobiosis lipoidica associated with venous insufficiency, giant-cell phlebitis and arteritis. *Clin Exp Dermatol*. 1988 May;13(3):183–6.
30. Marcoval J, Gómez-Armayones S, Valentí-Medina F, Bonfill-Ortí M, Martínez-Molina L. Necrobiosis lipoídica. Estudio descriptivo de 35 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Jun;106(5):402–7.
31. Pellicano R, Caldarola G, Filabozzi P, Zalaudek I. Dermoscopy of Necrobiosis Lipoidica and Granuloma Annulare. *Dermatology*. 2013;226(4):319–23.
32. Shrestha S, Spierings N, Marahatta S. Necrobiosis lipoidica: A case report with dermoscopic review. *Clin Case Rep*. 2021 Mar 1;9(3):1171–4.
33. Thabouti M, Ghariani Fetoui N, Mani O, BelKahla M, Mokni S, Sriha B, et al. Atypical truncal necrobiosis lipoidica: The role of dermoscopy. *Clin Case Rep*. 2023 Mar;11(3).

34. Pogorzelska-Antkowiak A, Corneli P, Agazzino M. Features of necrobiosis lipoidica in reflectance confocal microscopy. *Australas J Dermatol* . 2021 May;62(2):e359-e361.
35. Erfurt-Berge C, Schliep S. Necrobiosis lipoidica - Clinical Findings and Therapeutic Approaches. *Aktuelle Dermatologie*. 2019;45: 156–9.
36. Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Nov;25(5):735–48.
37. Tokura Y, Mizushima Y, Hata M, Takigawa M. Necrobiosis lipoidica of the glans penis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):921–4.
38. Alonso M, Riós J, González-Beato M, Herranz P. Necrobiosis Lipoidica of the Glans Penis. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):105–6.
39. el Sayed F, Elbadir S, Ferrere J, Marguery MC, Bazex J. Chronic balanitis: an unusual localisation of necrobiosis lipoidica. *Sex Transm Infect*. 1997 Dec 1;73(6):579–579.
40. Velasco-Pastor AM, Gil-Mateo MP, Martínez-Aparicio A, Aliaga-Boniche A. Necrobiosis lipoidica of the glans penis. *Br J Dermatol*. 1996 Jul;135(1):154–5.
41. Saber M, Mohaghegh F, Mohammadian P. Disseminated perforating necrobiosis lipoidica: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2023 Oct;11(10).
42. Stanway A, Rademaker M, Newman P. Healing of severe ulcerative necrobiosis lipoidica with cyclosporin. *Australas J Dermatol*. 2004 May;45(2):119–22.
43. Patel GK, Harding KG, Mills CM. Severe disabling Köebnerizing ulcerated necrobiosis lipoidica successfully managed with topical PUVA. *Br J Dermatol*. 2000 Sep;143(3):668–9.
44. Vanhootehem O, Andre J, Brassinne M. Epidermoid carcinoma and perforating necrobiosis lipoidica: a rare association. *JEADV*. 2005 Nov;19(6):756–8.
45. Souza MEV, Recuero JK, Santos MF, Bonamigo RR. Squamous cell carcinoma superimposed on necrobiosis lipoidica: a rare complication. *An Bras Dermatol*. 2020 Nov 1;95(6):777–9.
46. Xie CB, Ring N, Damsky W, McNiff JM, Olino K, Odell I. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica treated with radical resection and split-thickness skin graft. *JAAD Case Rep*. 2022 Jan 1;19:90–3.
47. Bota O, Meier F, Garzarolli M, Schaser KD, Dragu A, Taqatqeh F, et al. Lower leg reconstruction after resection of a squamous cell carcinoma on necrobiosis lipoidica with a pedicled fibula and an extended anterolateral thigh flap—a case report. *World J Surg Oncol*. 2023 Dec 1;21(1).
48. Harvey JA, Severson KJ, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, Nelson SA, et al. Necrobiosis lipoidica-associated cutaneous malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jun;86(6):1428–9.
49. Erfurt-Berge C, Bültemann A, Gerber V, Motzkus M, Rembe JD, Dissemond J. Stellenwert der Biopsie in der Diagnostik chronischer Wunden – ein Positionspapier der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. *Dermatologie*. 2024 Feb;75(2):163-169.
50. Cerroni L, Garbe D, Kutzner H, Kerl H. *Histopathologie der Haut*. 2nd ed. Springer Verlag; 2016. 246–247.
51. Johnson E, Patel MH, Brumfiel CM, Severson KJ, Bhullar P, Boudreaux B, et al. Histopathologic features of necrobiosis lipoidica. *J Cutan Pathol*. 2022 Aug 1;49(8):692–700.

52. Ackerman AB, Böer A. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. 3rd ed. Ardor Scribendi Verlag; 2005. 356.
53. Calonie E, Brenn T, Lazar A, Billings S. McKee's Pathology of the Skin with clinical correlations. 5th ed. Elsevier Verlag; 2020. 321–325.
54. Weidenthaler-Barth B. Klinisches und histologisches Spektrum der Palisadengranulome: Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica, Rheumaknoten und nekrobiotisches Xanthogranulom. Hautarzt. 2017 Jul; 68: 536–41.
55. Chiba T, Takahara M, Nakahara T, Fukagawa S, Takei K, Shono A, et al. Cutaneous Sarcoidosis Clinically Mimicking Necrobiosis Lipoidica in a Patient with Systemic Sarcoidosis. Ann Dermatol. 2012;24(1):74.
56. Bearzi P, Trunfio F, Coppola R, Currado D, Conforti C, Zanframundo S, et al. Necrobiosis-Lipoidica-Like Skin Lesions in a Patient with Non-Systemic Sarcoidosis. Dermatol Pract Concept. 2023 Jul 31;e2023183.
57. Yoo SS, Mimouni D, Nikolskaia O V., Kouba DJ, Sauder DN, Nousari CH. Clinicopathologic features of ulcerative-atrophic sarcoidosis. Int J Dermatol. 2004 Feb;43(2):108–12.
58. Spicknall KE, Mehregan DA. Necrobiotic xanthogranuloma. Int J Dermatol. 2009 Jan;48(1):1–10.
59. Mann RJ, Harman RRM. Cutaneous anaesthesia in necrobiosis lipoidica. Br J Dermatol. 1984 Mar;110(3):323–5.
60. Smith JG. Necrobiosis Lipoidica. AMA Arch Derm. 1956 Sep 1;74(3):280.
61. Verheyden MJ, Rodrigo N, Gill AJ, Glastras SJ. A case series and literature review of necrobiosis lipoidica. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2022 Jan 1;2022(1).
62. Hammer E, Lilienthal E, Hofer SE, Schulz S, Bollow E, Holl RW. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2017 Jan 1;34(1):86–92.
63. Mistry BD, Alavi A, Ali S, Mistry N. A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipoidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. Int J Dermatol. 2017 Dec;56(12):1319–1327.
64. Shall L, Millard LG, Stevens A, Tattersall RB, Peacock I. Necrobiosis lipoidica: 'the footprint not the footstep'. Br J Dermatol. 1990 Jul;123(s37):47–47.
65. De Silva BD, Schofield OMV, Walker JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. Br J Dermatol 1999 Sep;141(3):593–4.
66. Murray CA, Miller RA. Necrobiosis lipoidica diabetorum and thyroid disease. Int J Dermatol. 1997 Oct;36(10):799–800.
67. Kelati A, Durupt F, Balme B. Necrobiosis lipoidica of the breast associated with Crohn's disease: a case report. J Med Case Rep. 2023 Jan 3;17(1):1.
68. Araghi F, Tabary M, Rakhshan A, Dadkhahfar S, Robati RM. Necrobiosis lipoidica-like lesions in a nondiabetic patient with systemic sarcoidosis: A case report and review of the literature. Clin Case Rep. 2020 Dec 1;8(12):2782–6.

69. Campos I, Simoneti F, Caputo G, Lacaz E, Criado PR, Filho CM, et al. Sarcoidosis with necrobiosis-lipoidica-like skin lesions: A challenge for the dermatologist. *Health Sci Rep*. 2021 Mar 1;4(1).
70. Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: A case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(4):614.
71. Souza AD, el-Azhary RA, Gibson LE. Does pancreas transplant in diabetic patients affect the evolution of necrobiosis lipoidica? *Int J Dermatol*. 2009 Sep;48(9):964–70.
72. Goette DK. Resolution of necrobiosis lipoidica with exclusive clobetasol propionate treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1990 May;22(5):855–6.
73. Jiquan S, Khalaf AT, Jiquan T, Xiaoming L. Necrobiosis lipoidica: A case with histopathological findings revealed asteroid bodies and was successfully treated with dipyrindamole plus intralesional triamcinolone. *Journal Dermatolog Treat*. 2008;19(1):54–7.
74. Sparrow G, Abell E. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica treated by jet injector. *Br J Dermatol*. 1975 Jul;93(1):85–9.
75. Kleinman ME, Westhouse SJ, Ambati J, Pearson PA, Halperin LS. Triamcinolone Crystal Size. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1654-1654.e4.
76. Wahezi S, Mohamed SE, Lederman A, Beck A. Aggregation properties of triamcinolone acetone injection in human serum: considerations when performing epidural steroid injections. *J Pain Res*. 2019 Mar; 12:1033–9.
77. Finken MJJ, Mul D. Cushing's syndrome and adrenal insufficiency after intradermal triamcinolone acetone for keloid scars. *Eur J Pediatr*. 2010 Sep 26;169(9):1147–9.
78. Guaraldi F, Salvatori R. Cushing Syndrome: Maybe Not So Uncommon of an Endocrine Disease. *J Am Board Fam Med*. 2012 Mar-Apr;25(2):199-208.
79. Barth D, Harth W, Treudler R, Simon JC. Topische Anwendung von Tacrolimus bei Necrobiosis lipoidica. *Hautarzt*. 2011 Jun;62(6):459–62.
80. Binamer Y, Sowerby L, El-Helou T. Treatment of Ulcerative Necrobiosis Lipoidica with Topical Calcineurin Inhibitor: Case Report and Literature Review. *J Cutan Med Surg*. 2012 Nov 1;16(6):458–61.
81. Clayton TH, Harrison PV. Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipoidica with 0.1% topical tacrolimus ointment. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):581–2.
82. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 2004 Apr;150(4):792–4.
83. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Necrobiosis Lipoidica: Early Diagnosis and Treatment with Tacrolimus. *Case Rep Dermatol*. 2011;3(1):89–93.
84. Seivright JR, Villa NM, De DR, Hsiao JL, Shi VY. Intralesional biologics for inflammatory dermatoses: A systematic review. *Dermatol Ther*. 2022 Feb 8;35(2).
85. Barde C, Laffitte E, Campanelli A, Saurat JH, Thielen AM. Intralesional Infliximab in Noninfectious Cutaneous Granulomas: Three Cases of Necrobiosis Lipoidica. *Dermatology*. 2011;222(3):212–6.

86. Nugent S, Coromilas AJ, English JC, Rosenbach M. Improvement of necrobiosis lipoidica with topical ruxolitinib cream after prior nonresponse to compounded topical tofacitinib cream. *JAAD Case Rep.* 2022 Nov 1;29:25–6.
87. Heymann WR. Necrobiosis lipoidica treated with topical tretinoin. *Cutis.* 1996;58(1):53–4.
88. O'Reilly K, Chu J, Meehan S, Heller P, Ashinoff R, Gruson L. Necrobiosis lipoidica. *Dermatol Online J.* 2011 Oct 15;17(10):18.
89. Boyd AS. Tretinoin treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Diabetes Care.* 1999 Oct 1;22(10):1753–4.
90. Palomares SJ, Farberg AS. Nonulcerated Necrobiosis Lipoidica Successfully Treated with Tapinarof: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:1373–6.
91. Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: Therapie der Necrobiosis lipoidica. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017 Feb;15(2):151-158.
92. Diekmann J, Gontcharov J, Fröbel S, Torres Ziegenbein C, Zinth W, Gilch P. The Photoaddition of a Psoralen to DNA Proceeds via the Triplet State. *J Am Chem Soc.* 2019 Aug 28;141(34):13643–53.
93. Köstler E, Wollina U. Ulcerated Necrobiosis Lipoidica: A Combined Treatment Approach with Dermatosurgery and PUVA. *Int J Low Extrem Wounds.* 2003 Dec 29;2(4):243–5.
94. Ling TC, Thomson KF, Goulden V, Goodfield MJD. PUVA therapy in necrobiosis lipoidica diabetorum. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46(2):319–20.
95. McKenna DB, Cooper EJ, Tidman MJ. Topical psoralen plus ultraviolet A treatment for necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol.* 2000 Dec 24;143(6):1333–5.
96. Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jan;31(1):65–7.
97. Attili S, Dawe R, Ibbotson S. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(1):60.
98. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Mar;31(2):235–8.
99. Radakovic S, Weber M, Tanew A. Dramatic response of chronic ulcerating necrobiosis lipoidica to ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010 Dec;26(6):327–9.
100. Kaae J, Philipsen PA, Wulf HC. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica using methyl aminolevulinate: A retrospective follow-up study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018 Jun;22:223–6.
101. López Sanz P, Faura Berruga C, Guerrero Ramírez C, Manso Córdoba S, Alfaro Martínez ME, García Vázquez A. Daylight photodynamic therapy in necrobiosis lipoidica: A promising treatment? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022 Aug 31;
102. Rajabi-Estarabadi A, Divya &, Aickara J, Hirsch M, Williams NM, Maranda EL, et al. Laser and light therapies for the treatment of necrobiosis lipoidica. *Lasers Med Sci.* 2021;36:497–506.

103. Buggiani G, Tsampau D, Krysenka A, De Giorgi V, Hercogová J. Fractional CO₂ laser: a novel therapeutic device for refractory necrobiosis lipoidica. *Dermatol Ther.* 2012 Nov;25(6):612–4.
104. Gutierrez D, Steuer AB, Marji JS, Cindy Bae YS. Treatment of Necrobiosis Lipoidica With Pulsed Dye Laser. *Dermatologic Surgery.* 2020 Nov;46(11):1468–70.
105. Bergqvist E, Bergqvist G. The long-term effect of pulsed dye laser on Necrobiosis Lipoidica: A case study. *J Cosmeti Laser Ther.* 2019 Jan 2;21(1):17–8.
106. Asfour L, Ismail D, Madan V. The role of lasers in connective tissue and inflammatory dermatoses: A 10-year retrospective review of 60 patients in a UK tertiary laser clinic. *Indian Dermatol Online J.* 2023 Sep 1;14(5):616–23.
107. Diamond SA. Compression therapy in ulcers of necrobiosis lipoidica diabetorum. *IMJ Ill Med J.* 1965 Sep;128(3):331–2.
108. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J, Dissemond J, Hafner J, Jemec GBE, et al. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. *J Wound Care.* 2019 Jun 1;28(Sup6):S1–92.
109. Brüngger A. [Transcutaneous measurement of oxygen and carbon dioxide pressure in necrobiosis lipoidica]. *Hautarzt.* 1989 Apr;40(4):231–2.
110. Korschake W, Valesky E, Stege H, Jünger M. Evidenz der Kompressionstherapie. *Hautarzt.* 2017 Aug 2;68(8):625–31.
111. Nakajima T, Tanemura A, Inui S, Katayama I. Venous insufficiency in patients with necrobiosis lipoidica. *J Dermatol.* 2009 Mar;36(3):166–9.
112. Rabe E, Földi E, Gerlach H, Jünger M, Lulay G, Miller A, et al. Medical compression therapy of the extremities with medical compression stockings (MCS), phlebological compression bandages (PCB), and medical adaptive compression systems (MAC). *Hautarzt.* 2021 Dec 1;72(S2):37–50.
113. Dissemond J, Assenheimer B, Bültmann A, Gerber V, Gretener S, Kohler-von Siebenthal E, et al. Compression therapy in patients with venous leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016 Nov 23;14(11):1072–87.
114. Partsch H, Stücker M, Vanscheidt W, Lächli S, Eder S, Protz K, et al. Bedeutung des adäquaten Drucks in der Kompressionstherapie. *Hautarzt.* 2019 Sep 4;70(9):707–14.
115. Dissemond J, Kröger K, Stücker M. Evidenz der Kompressionstherapie unter besonderer Berücksichtigung der medizinischen adaptiven Kompressionssysteme. *Hautarzt.* 2020 Apr 25;71(4):301–8.
116. Baccarani A, De Maria F, Pappalardo M, Pedone A, De Santis G. Necrobiosis Lipoidica Affecting the Leg: What Is the Best Treatment in a Patient with Very High Aesthetic Demand? *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020 Jul;8(7):e3000.
117. Youshock E, Beninson J. Necrobiosis Lipoidica: Treatment with Porcine Dressings, Split-thickness Skin Grafts and Pressure Garments. *Angiology.* 1985 Nov 2;36(11):821–6.
118. Owen CM, Murphy H, Yates VM. Tissue-engineered dermal skin grafting in the treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Mar;26(2):176–8.
119. Dubin BJ, Kaplan EN. The surgical treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Plast Reconstr Surg.* 1977 Sep;60(3):421–8.

120. Franklin C, Stoffels-Weindorf M, Hillen U, Dissemond J. Ulcerated necrobiosis lipoidica as a rare cause for chronic leg ulcers: case report series of ten patients. *Int Wound J*. 2015 Oct;12(5):548–54.
121. Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, et al. Modern wound care - practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Jul;12(7):541–54.
122. Dissemond J, Assenheimer B, Engels P, Gerber V, Kröger K, Kurz P, et al. M.O.I.S.T. - a concept for the topical treatment of chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Apr;15(4):443–5.
123. Gottrup F, Dissemond J, Baines C, Frykberg R, Jensen PØ, Kot J, et al. Use of Oxygen Therapies in Wound Healing. *J Wound Care*. 2017 May 1;26(Sup5):S1–43.
124. Petri M, Stoffels I, Griewank K, Jose J, Engels P, Schulz A, et al. Oxygenation Status in Chronic Leg Ulcer After Topical Hemoglobin Application May Act as a Surrogate Marker to Find the Best Treatment Strategy and to Avoid Ineffective Conservative Long-term Therapy. *Mol Imaging Biol*. 2018 Feb 12;20(1):124–30.
125. Weisz G, Ramon Y, Waisman D, Melamed Y. Treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum by hyperbaric oxygen. *Acta Derm Venereol*. 1993 Dec;73(6):447–8.
126. Bouhanick B, Verret JL, Gouello JP, Berrut G, Marre M. Necrobiosis lipoidica: treatment by hyperbaric oxygen and local corticosteroids. *Diabetes Metab*. 1998 Apr;24(2):156–9.
127. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, et al. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28–58.
128. Remes K, Rönnekaa T. Healing of Chronic Leg Ulcers in Diabetic Necrobiosis Lipoidica with Local Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Treatment. *J Diabetes Complications*. 1999 Mar;13(2):115–8.
129. Evans AV, Atherton DJ. Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol*. 2002 Nov;147(5):1023–5.
130. Stephens E, Robinson JA, Gottlieb PA. Becaplermin and necrobiosis lipoidicum diabetorum: results of a case control pilot study. *J Diabetes Complications*. 2001 Jan;15(1):55–6.
131. Tauveron V, Rosen A, Khashoggi M, Abdallah-Lotf M, Machet L. Long-term successful healing of ulcerated necrobiosis lipoidica after topical therapy with becaplermin. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Aug;n/a-n/a.
132. Stewart E. Using a protease-modulating dressing to treat necrobiosis lipoidica diabetorum. *J Wound Care*. 2006 Feb;15(2):74–7.
133. Omugha N, Jones AM. The management of hard-to-heal necrobiosis with PROMOGRAN. *Br J Nurs*. 2003 Aug;12(15 Suppl):S14–20.
134. Motolese A, Vignati F, Antelmi A, Saturni V. Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipoidica diabetorum ulcers. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jan;40(1):39–41.
135. Brauns B, Schön MP, Zutt M. Ulcerative necrobiosis lipoidica successfully treated by vacuum-assisted closure therapy. *Eur J Dermatol*. 2011 Sep;21(5):791–2.

136. Hashemi DA, Nelson CA, Nyberg M, Das M, Rosenbach M. Evaluation of potential instruments for quantifying necrobiosis lipoidica severity via physician evaluation and patient-reported outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1305–6.
137. Smith K. Ulcerating necrobiosis lipoidica resolving in response to cyclosporine-A. *Dermatol Online J*. 1997 Mar;3(1):2.
138. Gualdi G, Monari P, Farisoglio C, Calzavara-Pinton P. Juvenile ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with oral cyclosporin A. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013 Dec;148(6):703–4.
139. Aslan E, Körber A, Grabbe S, Dissemmond J. Erfolgreiche therapie einer exulzerierten necrobiosis lipoidica non diabeticorum mit ciclosporin. *Hautarzt*. 2007 Aug;58(8):684–8.
140. Mirkamali A, Caronnelle-Puscian A, Bagot M. Nécrobiose lipoïdique ulcérée - cicatrisation sous tacrolimus topique et hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137(8–9):561–2.
141. Kavala M, Sudogan S, Zindanci I, Kocaturk E, Can B, Turkoglu Z, et al. Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int J Dermatol*. 2010 Apr;49(4):467–9.
142. Durupt F, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, Ronger S, Thomas L. Successful Treatment of Necrobiosis Lipoidica With Antimalarial Agents. *Arch Dermatol*. 2008 Jan 1;144(1).
143. Meissner M, Valesky EM, Kippenberger S, Kaufmann R. Dimethyl fumarate - only an anti-psoriatic medication? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Nov;10(11):793–801.
144. Wollina U. Fumaric acid esters in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2011;2(2):111.
145. Breuer K, Gutzmer R, Volker B, Kapp A, Werfel T. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1290–5.
146. Kreuter A, Knierim C, Stücker M, Pawlak F, Rotterdam S, Altmeyer P, et al. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: Results of a prospective noncontrolled study. *Br J Dermatol*. 2005 Oct;153(4):802–7.
147. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The Promise of JAK Inhibitors for Treatment of Sarcoidosis and Other Inflammatory Disorders with Macrophage Activation: A Review of the Literature. *Yale Journal of biology and medicine*. 2020;93:187–95.
148. Damsky W, Singh K, Galan A, King B. Treatment of necrobiosis lipoidica with combination Janus kinase inhibition and intralesional corticosteroid. *JAAD Case Rep*. 2020 Feb 1;6(2):133–5.
149. Lee JJ, English JC. Improvement in Ulcerative Necrobiosis Lipoidica After Janus Kinase–Inhibitor Therapy for Polycythemia Vera. *JAMA Dermatol*. 2018 Jun 1;154(6):733.
150. Erfurt-Berge C, Sticherling M. Successful treatment of ulcerative necrobiosis lipoidica with janus kinase inhibitor. *JEADV*. 2020 Jul 15;34(7).
151. Janßen S, Jansen TM. Ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with tofacitinib. *Int J Dermatol*. 2022 Jun 1;61(6):739–41.
152. Arnet L, Erfurt-Berge C. Effect of abrocitinib in a patient with extensive necrobiosis lipoidica. *JEADV* 2023; 37: e1208–10.

153. Nunes de Mattos AB, Brummer CF, Funchal GDG, Nunes DH. Perforating necrobiosis lipoidica: good response to adalimumab. *An Bras Dermatol*. 2019 Nov;94(6):769–71.
154. Suárez-Amor Ó, Pérez-Bustillo A, Ruiz-González I, Rodríguez-Prieto MÁ. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: An ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology*. 2010 Aug;221(2):117–21.
155. Guedes R, Leite I, Baptista A, Rocha N. Ulcerative Necrobiosis Lipoidica: Is There a Place for Anti-TNF α Treatment? *Case Rep Med*. 2012;2012:1–2.
156. Basoulis D, Fragiadaki K, Tentolouris N, Sfrikakis PP, Kokkinos A. Anti-TNF α treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism*. 2016 Apr;65(4):569–73.
157. Sandhu VK, Alavi A. The role of anti-tumour necrosis factor in wound healing: A case report of refractory ulcerated necrobiosis lipoidica treated with adalimumab and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019 Jan 18;7:2050313X1988159.
158. Fertitta L, Vignon-Pennamen MD, Frazier A, Guibal F, Caumes E, Bagot M, et al. Necrobiosis lipoidica with bone involvement successfully treated with infliximab. *Rheumatology*. 2019 Sep 1;58(9):1702–3.
159. Panse K, Herrera M, Fung M, Brassard A, Moussa K. Successful treatment of necrobiosis lipoidica and associated retinal vasculitis with tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2023 Dec 1;32.
160. Beatty P, Killion L, Blake C, Kelly G, Tobin A. Ulcerating necrobiosis lipoidica successfully treated with ustekinumab. *Australas J Dermatol*. 2021 Aug;62(3):e473-e474.
161. Pourang A, Sivamani RK. Treatment-resistant ulcerative necrobiosis lipoidica in a diabetic patient responsive to ustekinumab. *Dermatol Online J*. 2019 Aug 15;25(8).
162. Hassoun LA, Sivamani RK, Sharon VR, Silverstein MA, Burrall BA, Tartar DM. Ustekinumab to target granulomatous dermatitis in recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica: case report and proposed mechanism. *Dermatol Online J*. 2017 Jul 15;23(7).
163. McMullan P, Khan A, Adalsteinsson JA, Waldman R, Stewart C, Sloan B, et al. Treatment of recalcitrant disseminated ulcerative necrobiosis lipoidica with ustekinumab. *JAAD Case Rep*. 2023 Nov 1;41:52–6.
164. Gibson RS, Salian P, Beckles A, Stavert R, Tahan S, Kimball AB, et al. Treatment of necrobiosis lipoidica with secukinumab (Cosentyx): a case series. *Int J Dermatol*. 2023 Sep;62(9):1198-1201.
165. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. *JEADV*. 2015 Aug;29(8):1467–80.
166. Bertholon M, Mayer A, Francina A, Thivolet C. Interference of Dapsone in HbA1c Monitoring of a Type I Diabetic Patient With Necrobiosis Lipoidica. *Diabetes Care*. 1994 Nov 1;17(11):1364–1364.
167. Reinhard FLMUG. Successful Treatment of Ulcerated Necrobiosis Lipoidica with Mycophenolate Mofetil. *Acta Derm Venereol*. 2000 Sep 20;80(4):312–3.

168. Burns E, Ukoha U, Chan A. Necrobiosis lipoidica with rapid response to doxycycline. *Pediatr Dermatol*. 2020 Sep 1;37(5):981–2.
169. Mahé E, Zimmermann U. Efficacité de la doxycycline dans un cas de nécrobiose lipoïdique ulcérée. *Ann Dermatol Venereol*. 2011 Oct;138(10):686–8.
170. Blevins M. Atypical Ulcerative Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum: A Case Study. *Int J Low Extrem Wounds* . 2023 Mar;22(1):185-189.
171. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The Use of Tetracyclines for the Treatment of Sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001 Jan 1;137(1).
172. Duan JN, Du W, Hou RH, Xu K, Zhang LY. [Progressive necrosis of lipid: A case report]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1182–4.
173. Shah S, Kale G. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(1):43.
174. Kukreja T, Petersen J. Thalidomide for the Treatment of Refractory Necrobiosis Lipoidica. *Arch Dermatol*. 2006 Jan 1;142(1).
175. Benedix F, Geyer A, Lichte V, Metzler G, Röcken M, Strölin A. Response of ulcerated necrobiosis lipoidica to clofazimine. *Acta Derm Venereol* . 2009 Nov;89(6):651-2.
176. Schofield C, Sladden MJ. Ulcerative necrobiosis lipoidica responsive to colchicine. *Australas J Dermatol*. 2012 Aug;53(3):e54–7.
177. Handfield-Jones S, Jones S, Peachey R. High dose nicotinamide in the treatment of necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 1988;118(5):693–6.
178. Uchiyama A, Kosaka K, Okada K, Motegi S ichiro. Possible suppressive effects of tranilast on NLRP3 inflammasome activation in necrobiosis lipoidica. *J Dermatol* . 2022 Dec;49(12):e433-e434.
179. Balazic E, Axler E, Konisky H, Khanna U, Kobets K. Pentoxifylline in dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Oct 31;
180. Wee E, Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol*. 2017 Feb 1;58(1):65–8.
181. Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):510.
182. Littler CM, Tschen EH. Pentoxifylline for necrobiosis lipoidica diabeticorum. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Aug;17(2):314–6.
183. Noz KC, Korstanje MJ, Vermeer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp Dermatol*. 1993 Jan;18(1):78–9.
184. Basaria S, Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: response to pentoxiphylline. *J Endocrinol Invest*. 2003 Oct;26(10):1037–40.
185. Rhodes EL. Fibrinolytic agents in the treatment of Necrobiosis Lipoidica. *Br J Dermatol*. 1976;95(6):673–4.
186. Schiefer-Niederkorn A, Sadoghi B, Binder B. Literaturrecherche zur Therapie der Necrobiosis lipoidica in der Kindheit. *J Dtsch Derm Ges*. 2023 Oct;21(10):1120–30.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 04/2024

Nächste Überprüfung geplant: 03/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online