

S1-Leitlinie

Pyoderma gangrenosum

AWMF-Register-Nr.: 013 – 091, 2020

ICD-10 Code: L88

Schlagworte: Pyoderma gangrenosum, Autoinflammation, Ulcus, Wundmanagement, Orphan Disease, Immunsuppression

Zitation der Leitlinie: AWMF, S1-Leitlinie Pyoderma gangrenosum, 2020

Stand: 01.09.2020

Gültig bis: 31.08.2025

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Dr. Sven R. Quist,
Universitätshautklinik, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und
Helix Medizinisches Exzellenzzentrum Mainz

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungen	VI
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick.....	1
2 Allgemeine Aspekte	3
2.1 Definition	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese und Genetik.....	3
2.4 Klinisches Erscheinungsbild und klinischer Verlauf.....	4
2.5 Komorbiditäten	5
2.6 Komplikationen	6
2.7 Diagnostik und Differentialdiagnose	6
2.8 Histopathologie.....	10
2.9 Provokationsfaktoren	10
2.10 Versorgungsstruktur.....	10
2.11 Wundmanagement	11
2.12 Therapiemanagement bei Vorliegen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.....	13
3 Bewertung der einzelnen Therapieverfahren.....	14
3.1 Topische Therapien.....	14
3.1.1 Topische Therapie mit Glukokortikoiden.....	14
3.1.2 Topische Therapie mit Calcineurininhibitoren	14
3.1.3 Weitere Topische Therapien	11
3.2 Intraläsionale Therapien.....	15
3.3 Systemische Therapien	15
3.3.1 Glukokortikoide	16
3.3.2 Ciclosporin	18
3.3.3 Azathioprin.....	19
3.3.4 Mycophenolatmofetil	20
3.3.5 Methotrexat	21
3.3.6 Weitere Immunsuppressiva	21
3.3.7 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)	22
3.3.8 Biologika	23
3.3.8.1 Einsatz von TNF- α Antagonisten	23
3.3.8.2 Infliximab.....	23

3.3.8.3	Adalimumab.....	25
3.3.8.4	Etanercept.....	25
3.3.8.5	Weitere Biologika	28
3.3.8.6	Rituximab	28
3.3.8.7	Ustekinumab	29
3.3.8.8	Canakinumab und Anakinra	29
3.3.8.9	IL1-Inhibitoren bei mit PG assoziierten autoinflammatorischen Syndromen.....	29
3.3.8.10	IL-17- bzw. IL-23 p19-Inhibitoren	29
3.4	Nichtmedikamentöse Therapieverfahren	30
3.4.1	Operative Therapie	30
3.4.2	Plasmapherese.....	30
3.4.3	Radiotherapie	30
4	Literatur	31
5	Limitationen der Leitlinie.....	46
6	Forschungsbedarf.....	46
7	Informationen zu dieser Leitlinie.....	46
8	Methodik.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung zweier neuer Diagnostik-Scores für das PG: PARACELSUS versus Score nach Maverakis et al.....	7
Tabelle 2: Screeningalgorithmus der Komorbiditäten bei PG	9
Tabelle 3: Mit PG assoziierte autoinflammatorische Syndrome	9
Tabelle 4: Morphinhydrochlorid-Gel 0,1% für die Wundbehandlung	12
Tabelle 5: Hydrophiles Polihexanid-Gel	13
Tabelle 6: Studiendaten zum Outcome von TNF- α Antagonisten bei PG. Dargestellt sind Fallserien $n \geq 1$ sowie die prospektive Studie von Brooklyn et al. [120]	26
Tabelle 7: Projektdaten - Übersicht	46
Tabelle 8: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe.....	49
Tabelle 9: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014).....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus: Empfehlungen zur Behandlung des Pyoderm gangraenosum.....3

Abkürzungen

AZA: Azathioprin;
CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankung;
CSA: Ciclosporin;
CU: Colitis ulcerosa;
GKS: Glukokortikoide;
HS: Hidradenitis suppurativa
IL: Interleukin
IVIG: Intravenöse Immunglobuline;
MC: Morbus Crohn;
MTX: Methotrexat;
MMF: Mycophenolatmofetil;
NW: Nebenwirkungen
PG: Pyoderma gangrenosum
RA: Rheumatoide Arthritis
TCI: Topische Calcineurininhibitoren;

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

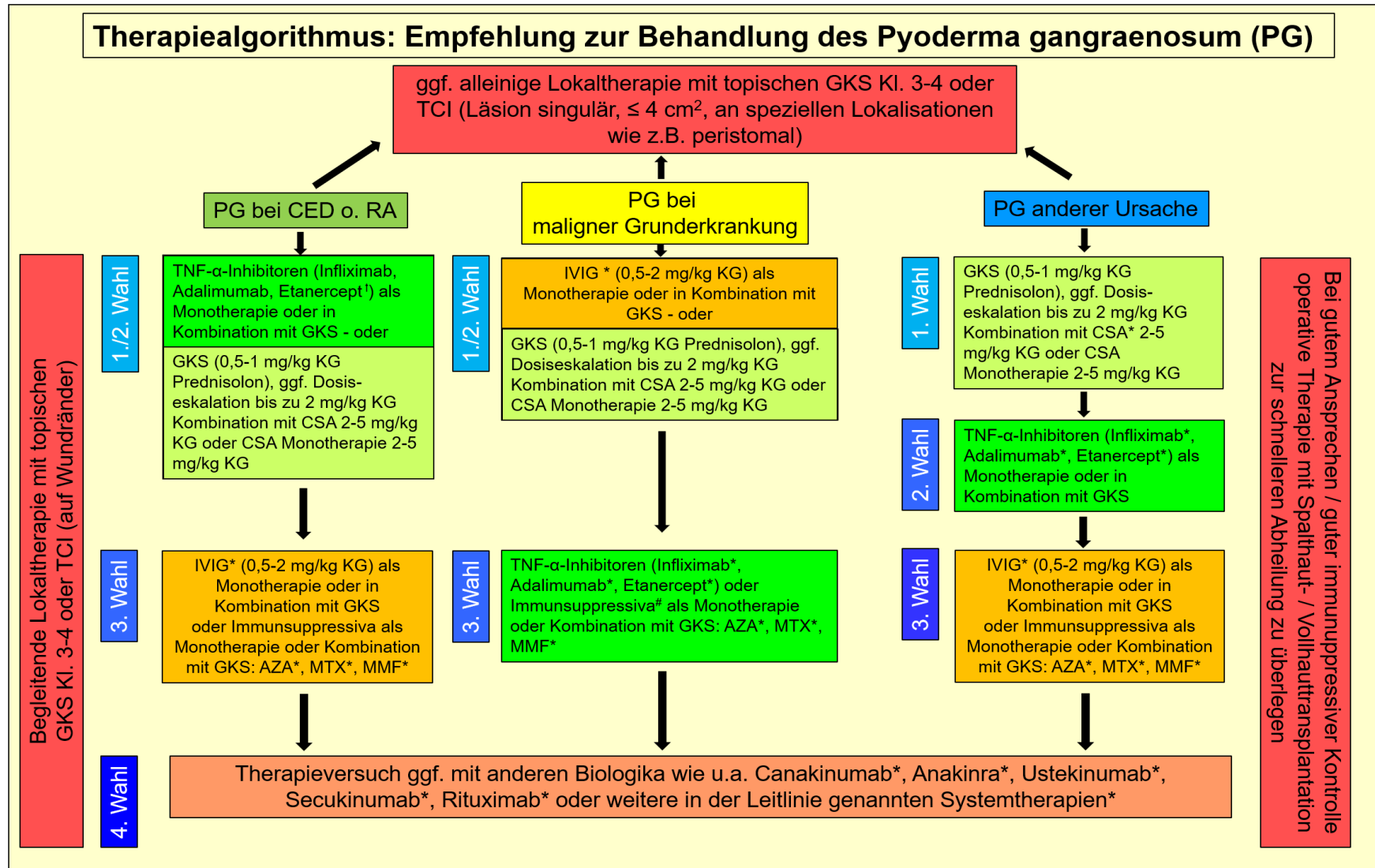


Abb. 1: Therapiealgorithmus: Empfehlungen zur Behandlung des Pyoderm gangraenosum (PG)

Die folgende Übersicht stellt den Therapiealgorithmus dieser Leitlinie 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.

GKS: Glukokortikoide; CSA: Ciclosporin; AZA: Azathioprin; MTX: Methotrexat; MMF: Mycophenolatmofetil; IVIG: Intravenöse Immunglobuline; CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankung; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; RA: Rheumatoide Arthritis.

* Off-label Therapie.

† Etanercept ist für die Anwendung bei einer CED nicht zugelassen und wird hier nicht empfohlen.

nach individueller interdisziplinärer Risikoabwägung.

Veränderung der Therapiewahl bei Nichtansprechen sollte erwogen werden:

- (1.) Dosisescalation Glukokortikoide bis 2 mg/kg KG Prednisolon bei fehlender Reduktion des Schmerzes oder kein Rückgang der lividen Färbung des Wundrandes sowie Progress der Läsionen >30% innerhalb von 3 Tagen nach Therapieeinleitung unter 0,5-1 mg/kg KG Prednisolon
- (2.) bei nur geringer therapeutischer Besserung mit Verkleinerung an Anzahl und Größe der Läsionen oder deutlicher Reduktion des Schmerzes oder Rückgang der lividen Färbung des Wundrandes innerhalb von 7 Tagen nach Therapiebeginn

Das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Therapeutika ist bei bestehenden Begleiterkrankungen zu beachten und eine entsprechende Anpassung der Therapieauswahl vorzunehmen.

2 Allgemeine Aspekte

2.1 Definition (Cord Sunderkötter, Sven Quist, Joachim Dissemond)

Das PG ist eine seltene, primär sterile, neutrophile Dermatose. Das PG ist zudem teilweise Bestandteil definierter autoinflammatorischer Erkrankungen wie beispielsweise PAPA und PASH oder mit bestimmten entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise entzündliche Darmerkrankung, rheumatoide Arthritis oder proliferativen Erkrankungen assoziiert.

Das PG kann mit zeitgleich auftretenden, neutrophilen Entzündungen an inneren Organen [1] einhergehen, sei es im Rahmen einer bestehenden (autoinflammatorischen) Erkrankung oder als systemische Manifestation einer dem PG zugrunde liegenden Pathophysiologie. In manchen Ländern wird dafür der Begriff „systemisches Pyoderma gangraenosum“ verwendet, was wir aber aktuell nicht empfehlen. Das PG wird meist klinisch diagnostiziert, zeigt oft typische Komorbiditäten und hat eine genetische Prädisposition.

Statement:

Das PG ist nach Einschätzung der Autoren dieser Leitlinie eine seltene (Orphan disease), schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche bzw. die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende und oftmals schwierig zu therapierende Erkrankung, bei der oft auch Therapeutika eingesetzt werden müssen, die für das PG nicht zugelassen sind (off-label use) oder für die keine kontrollierten Langzeitstudien vorliegen.

2.2 Epidemiologie (Katharina Herberger, Joachim Dissemond)

Schätzungen zur Prävalenz des PG beruhen überwiegend auf Fallserien und retrospektiven Kohortenstudien. So wurde die Prävalenz des PG bisher zwischen 0,3 und 1,0/100.000 angegeben [2-6]. Eine erste bevölkerungsbezogene Studie zur Häufigkeit des PG in Großbritannien zeigte eine Inzidenz von 0,63/100.000 mit einem altersabhängigen Anstieg [7]. Das Mortalitätsrisiko von an PG erkrankten Patienten ist signifikant erhöht, dreifach erhöht gegenüber der gesunden Kontrollbevölkerung, 72% erhöht gegenüber Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, und signifikant erhöht gegenüber Patienten mit rheumatoider Arthritis [7]. Insgesamt sind Frauen häufiger betroffen; das Verhältnis variiert zwar, wird überwiegend aber mit etwa 2:1 angegeben [4, 7-11]. In bisherigen Studien größerer Fallzahl lag das mittlere Erkrankungsalter zwischen 50 und 70 Jahren [4, 6-9, 12, 13]. Die DRG Daten von 2.212 Fällen aus 2012 in Deutschland ergaben mit 75-79 Jahren ein höheres Alter, wobei es sich ausschließlich um stationäre Patientenfälle und damit offenbar um schwere Verläufe handelt [10]. Bei einer Assoziation des PG mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind die Betroffenen mit im Mittel 44 Jahren hingegen deutlich jünger [11]. Ein PG kann in jedem Lebensalter auftreten. Das Vorkommen bei Kindern ist selten und zeigt dann meist eine enge Assoziation zu rheumatischen Grunderkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Riesenzell-Arteriitis, Takayasu-Arteriitis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [14].

2.3 Pathogenese und Genetik (Sven Quist, Herbert Kirchesch)

Die Pathogenese des PG ist nicht genau geklärt, auch wenn mehrere Hinweise für eine immunologische, wahrscheinlich sogar autoinflammatorische Störung sprechen, einhergehend

mit fehlgesteuerten oder funktionell gestörten neutrophilen Granulozyten. Es ist keine Vaskulitis im Sinne einer primär gegen die Gefäßwand gerichteten Entzündung [15], auch wenn histologisch im Verlauf oder im Rahmen der leukozytären Entzündungsreaktion am Ulkusrand thrombosierte kleine Gefäße mit perivaskulärem granulozytärem oder lymphozytärem Infiltrat oder Leukozytoklasie zu finden sind. Man muss nach bisherigem Kenntnisstand davon ausgehen, dass es verschiedene Arten des PG mit unterschiedlicher Pathogenese und allenfalls einer gemeinsamen pathophysiologischen Endstrecke gibt.

Mehrere Untersuchungen weisen auf die Überexpression von Interleukin (IL)-1 β als ein Schlüsselzytokin und daher auf eine autoinflammatorische Pathogenese in einer Gruppe von PG hin. Allerdings sind erhöhte IL-1 β Spiegel nicht spezifisch für ein PG, und nicht alle Formen des PG sind durch Antagonisten von IL-1 beeinflussbar, wodurch sich eine unterschiedliche oder durch verschiedene Signalwege modifizierte Pathogenese abzeichnet.

Sehr seltene, monogenetische Erkrankungen wie beispielsweise das PAPA-Syndrom, welches durch die Triade von pyogener steriler Arthritis, PG und zystischer Akne gekennzeichnet ist, zeigen pathogenetisch relevante Signalwege für die Entzündungsreaktion. Eine Gain-of-function Mutation im Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-interagierenden Protein 1 (PSTPIP1, früher CD2-bindendes Protein 1 genannt) Gen auf Chromosom 15 führt zur verstärkten Bindung des PSTPIP1 an Pyrin im Inflammasom und erhöht so die Produktion von proinflammatorischem Interleukin (IL)-1 β [16, 17].

In enger Nachbarschaft dieses Gens auf Chromosom 15 liegen zudem Genvarianten, die mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CEDs) und rheumatoider Arthritis assoziiert sind [18]. Die analoge Mutation des PSTPIP1-Gens im murinen Modell verursacht kutane, neutrophile Ulzerationen, ähnlich einem PG beim Menschen [19, 20]. Immunhistochemische Untersuchungen zeigen zudem eine erhöhte Expression von Tumornekrosefaktor (TNF)- α und NF κ B in läsionalen Proben sowohl aus PG als auch CEDs [21, 22].

In verschiedenen experimentellen Untersuchungen von Hautbiopsien fand sich eine TH-1-Zell gewichtete Überexpression von IL-1 β , IL-1 α , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17 IL-23 [22], IL-36 α , CXCL1/2/3, RANTES und Fas-Liganden [23, 24]. Ferner ist möglicherweise auch eine Dysregulation bei der Bildung der Sauerstoffradikaler und damit zusammenhängender Signalwege (so genannter HIF2/reactive oxygen signaling pathway) beteiligt, die bei disseminierten PG beobachtet wurde [25]. Gensequenzierungen von PG-Patienten aus läsionaler vs. non-läsionaler Haut zeigten Gene heraufreguliert, die an einer T-Zell Antwort oder einer Wechselwirkung zwischen angeborener und spezifischer Immunantwort beteiligt sind [26].

2.4 Klinisches Erscheinungsbild und klinischer Verlauf (Markus Stücker, Herbert Kirchesch)

Die klassische oder sich im Verlauf typischerweise entwickelnde Manifestation des PG ist charakterisiert durch Ulzerationen der Haut, die aus einzelnen, sterilen, schmerzhaften oft auch follikulären Pusteln, häufig nach Bagatelltraumen oder Operationen (Pathergie-Phänomen) entstehen. Die Ulzerationen zeichnen sich durch ein purulentes oder hämorrhagisches Exsudat, hohe Schmerzhaftigkeit, livide, dolente, typischerweise oft (aber nicht immer [27]) ödematös aufgeworfene und/oder unterminierte Wundränder aus, v.a. im aktiven, fortschreitendem Stadium mit umgebendem lividroten Erythem und bizarrer, serpiginöser Kontur [28].

Die klassische Einteilung des PG in vier klinische Haupttypen ulzerativ, pustulös, bullös und vegetativ [29-32] erscheint im klinischen Alltag nicht praktikabel, da meist die ulzerativen Formen auftreten [30] bzw. die anderen Formen letztlich in diese übergehen. Die oft als typisch angegebenen Unterminierungen des Wundrands werden nur in weniger als einem Drittel der Fälle tatsächlich gefunden.

Das PG tritt bis zu 70% an den Beinen, bevorzugt an der Tibiaregion auf [10, 33]. Es kann auch an anderen Körperregionen, wie an der Brust, der Hand, am Stamm, am Kopf, am Hals und im Randbereich von Stomata auftreten. Das Auftreten des PG nach gynäkologischen Brustinterventionen und anderen Operationen ist eine gefürchtete chirurgische Komplikation [34, 35]. In einigen Fällen wurden parallel zum Hautbefall neutrophile Infiltrate in Gelenken, Lunge, Herz, ZNS, Gastrointestinaltrakt sowie Abszesse in Milz, Leber und Augen beschrieben. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um Mitbefall dieser Organe im Rahmen autoinflammatorischer Syndrome oder assoziierter Erkrankungen [36]. Hierfür wurde zwar auch der Begriff „Syndrom der aseptischen Abszesse“ [37] geprägt, der zwar nicht mehr Information enthält, aber das Bewusstsein für die Existenz solcher abakterieller eitriger Entzündung mehrt. Sterile kortikale Osteolysen in direkter Nähe zu PG Ulzerationen wurden als weitere extrakutane Manifestation berichtet.

2.5 Komorbiditäten (Katharina Herberger, Joachim Dissemund)

Das PG ist häufig mit einer CED, einem Diabetes mellitus, einer rheumatoiden Arthritis oder einer malignen Erkrankung assoziiert. Die Angaben zu den genannten Komorbiditäten aus größeren Kohorten schwanken zwischen 33% und 79%, wobei Diabetes mellitus überwiegend als häufigste assoziierte Erkrankung angegeben wird [4, 6, 7, 9, 12, 13, 38]. Unter den malignen Grunderkrankungen finden sich gehäuft hämatoonkologische Krankheitsbilder, aber auch solide Tumoren, deren Auftreten zeitlich vor, während oder nach dem PG beschrieben wurde [4, 6, 7, 9, 12, 13, 38-40].

Auch wenn das PG im Kindesalter selten vorkommt, so dominiert bei jungen Patienten die Assoziation zu rheumatischen oder autoinflammatorischen Erkrankungen, darunter insbesondere CED, Arteriitis und Arthritis [14] sowie bei monoklonalen Gammopathien [41, 42]. Neben diesen seit vielen Jahren bekannten Assoziationen, besteht darüber hinaus offenbar auch eine gehäuft auftretende Assoziation zu weiteren Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms [9, 10, 33]. In einer Studie mit 2.212 Patientenfällen aus den deutschen DRG-Daten von 2012 konnten bei fast allen Patienten (94,8%) Teilaspekte des metabolischen Syndroms, darunter ein arterieller Hypertonus (50,3%), ein Diabetes mellitus (25,1%) oder eine Lipidstoffwechselstörung (10,8%) nachgewiesen werden. Bei dieser Studie wurden allerdings ausschließlich stationäre, also schwer betroffene Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten ausgewertet [10].

Darüber hinaus gibt es Manifestationen eines PG im Rahmen autoinflammatorischer Erkrankungen. Hierzu gehören das PAPA-Syndrom (PG, pyogene sterile Arthritis, zystische Akne) und das PASH-Syndrom (pyogene sterile Arthritis, PG, Akne, Hidradenitis suppurativa [Acne inversa]), wie auch das PA-PASH-Syndrom (pyogene Arthritis, PG, Akne, Hidradenitis suppurativa [Acne inversa]), welchem eine Mutation im PSTPIP1-Gen zugrunde liegt [43-45]. Dort kann es multipel und häufiger an anderen Lokalisationen als nur am Unterschenkel (häufigste Lokalisation des klassischen PG) auftreten, sehr große Ausdehnung haben und ohne die beim klassischen PG typischen unterminierten ödematösen Ränder vorkommen [19, 20].

2.6 Komplikationen (Joachim Dissemond, Katharina Herberger)

Komplikationen bei Patienten mit PG können sich entweder durch die Wunden oder die eingeleiteten Therapien ergeben.

Da ein PG postoperativ auftreten kann und der operative Eingriff hier einen Triggerfaktor darstellt, kommt es bei diesen Patienten gehäuft zu postoperativen Wundheilungsstörungen [46, 47]. Die primär sterilen Wunden bei PG werden sekundär von Mikroorganismen kolonisiert und können in der Folge die Eintrittspforte für Infektionskrankheiten wie beispielsweise Erysipele, begrenzte Phlegmonen [33, 48] oder Herpesinfektionen [49] darstellen. Bei progredienten Befunden kann es auch zu einer Sepsis beziehungsweise einem septischen Schock kommen [50, 51], v.a. bei immunsuppressiven Therapien. Ein kausaler Zusammenhang des PG mit einer nekrotisierenden Faszitis [52, 53] oder einer Fournier'schen Gangrän [54, 55], ist zweifelhaft. Bei vielen dieser Patienten handelte es sich bereits primär um ein PG, das klinisch fehldiagnostiziert wurde [56]. Allerdings wurden auch Kasuistiken beschrieben, bei denen sich beispielsweise eine nekrotisierende Faszitis [57] oder Osteomyelitis [58, 59] als Komplikation eines vorbestehenden PG entwickelt hat. Die differentialdiagnostische Abgrenzung dieser Krankheitsbilder ist sehr wichtig, da die therapeutischen Konsequenzen grundlegend unterschiedlich sind.

Da die betroffenen Patienten oftmals relevante Komorbiditäten haben, wie Nierenerkrankungen, Bluthochdruck, Adipositas, Diabetes oder aber maligne Erkrankungen, stellt die oftmals langfristig notwendige Immunsuppression eine zusätzliche Komplikations- und Infektionsquelle dar [8, 9, 33, 60]. Die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen und die damit verbundene Notwendigkeit einer Therapieumstellung ist bei Patienten mit PG sehr hoch [8, 60]. Dies betrifft auch die Erstlinientherapien mit Glukokortikoiden und/oder Ciclosporin unter denen jeweils ein Drittel der Patienten relevante unerwünschte Nebenwirkungen hat [60]. Bei vielen Patienten mit PG ist daher zumindest eine vorübergehende Hospitalisation notwendig [13, 61].

Durch den destruktiven Verlauf heilt ein PG narbig. Bei Lokalisation im Bereich der Nase, kann es zu Perforationen des Septums [62] oder Knorpeldestruktion mit Ausbildung einer Sattelnase [63] kommen. Bei Manifestationen an den Augenlidern kann ein Ektropium resultieren [64]; bei Lokalisation am Capillitium eine vernarbende Alopezie [65].

2.7 Diagnostik und Differentialdiagnose (Cord Sunderkötter, Joachim Dissemond, Katharina Herberger)

Die Diagnose eines PG ist nicht immer einfach und verlangt eine genaue Differenzialdiagnostik, weil das PG sich klinisch auf verschiedene Weise zeigen kann, mit anderen ulzerierenden oder pustulösen Dermatosen gemeinsame klinische Parameter hat, mit bestimmten systemischen Erkrankungen assoziiert ist und keine kennzeichnenden oder gar pathognomonischen Laborwerte oder histopathologischen Befunde aufweist. Daher sind Fehldiagnosen oder eine verspätete Diagnosestellung nicht selten [66, 67] und bergen für den Patienten ein Risiko. So ist zum Beispiel die Differenzialdiagnose zum Ulcus hypertonicum oder zu Infektionen therapeutisch sehr wichtig, da bei PG ein großzügiges Debridement nicht angezeigt ist und beim oft mit ausgeprägter arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus einhergehendem Ulcus hypertonicum eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden nicht indiziert ist [66].

Bei Ulzerationen an den unteren Extremitäten sollten vaskuläre Ursachen sorgfältig geprüft und ggf. ausgeschlossen werden. Hierzu gehört eine Basisdiagnostik der peripheren arteriellen

Verschlusskrankheit (pAVK) mit Bestimmung des Knöchel-Arm-Druck-Index (KADI bzw. ABI) (klinisch befinden sich die ischämischen Ulzera meist distaler als die venösen Ulzera) und der chronischen venösen Insuffizienz (CVI) (AWMF-Leitlinien: S3-Leitlinie Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge 065-003; S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum 037-09). Da diagnostisch geeignete Kriterien bisher fehlten und die meist auf zwei Haupt- und vier Nebenkriterien beruhende Einteilung (größtenteils übernommen von Peter von den Driesch [4]) und Su et al. [68] allein auf dem Ausschluss differenzialdiagnostisch relevanter Erkrankungen beruhten und im klinischen Alltag nicht ausreichend weiterhelfen, wurden nun unlängst zwei neue Scores für das PG erhoben und evaluiert [69, 70].

Bei dem PARACELsus-Score [70] wurden für ein Hauptkriterium drei Punkte, für ein Nebenkriterium zwei Punkte und für ein Zusatzkriterium jeweils ein Punkt vergeben. Ein additiver Punktwert von ≥ 10 macht das Vorliegen eines PG sehr wahrscheinlich. Für die Diagnose PG muss bei dem Score von Maverakis et al. [69] obligat das Majorkriterium vorliegen. Nur wenn das histologische Ergebnis einer Biopsie vom Ulkusrand ein neutrophiles Infiltrat zeigt, sollen weitere Nebenkriterien zur Anwendung kommen. Im Zweifelsfall soll die Biopsie wiederholt werden. Wenn zudem mindestens vier der acht Nebenkriterien vorliegen, dann kann die Diagnose PG mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 90% gestellt werden.

Die Autoren der Leitlinie finden es kritisch, dass dem histologischen Befund so viel Gewicht gegeben wird, zumal die Technik der Biopsie dort nicht beschrieben wird und längere und tiefe Spindelbiopsien für den Ausschluß schwieriger Differenzialdiagnosen, wie dem Ulcus hypertonikum, unerlässlich sind.

Tabelle 1: Gegenüberstellung zweier neuer Diagnostik-Scores für das PG: PARACELsus versus Score nach Maverakis et al.

PARACELsus-Score	Punkte	Kategorie	Score von Maverakis et al.
Progredienter Krankheitsverlauf	3	Hauptkriterium	Infiltration mit Neutrophilen in der aus dem Randbereich entnommenen Biopsie
Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen	3		
Rötlich-livider Wundrand	3		
Ansprechen auf Immunsuppressiva	2	Nebenkriterium	Verkleinerung der Ulzeration innerhalb von einem Monat nach Einleitung einer immunsupprimierenden Therapie
Charakteristische, bizarre Form der Ulzeration	2		Papeln, Pusteln oder Vesikel, die innerhalb von vier Tagen nach Auftreten ulzerieren
Extremer Schmerz, VAS >4	2		Ausschluss einer Infektion
Lokales Pathergie Phänomen	2		Pathergie-Phänomen

			Umgebende Erytheme, unterminiierter Randsaum und Druckschmerzhaftigkeit
			Komorbiditäten: Entzündliche Darmerkrankungen oder inflammatorische Arthritis
			Mehrere Ulzerationen von denen mindestens eine an der Vorderseite der Unterschenkel lokalisiert ist
			Narben erscheinen nach Abheilung siebartig oder wie faltiges Papier
Suppurative Inflammation in der Histopathologie	1	Zusatzkriterium	
Unterminiierter Randsaum	1		
Systemerkrankungen assoziiert	1		

Bezüglich des Pathergie-Phänomens ist anzumerken, dass es auch negativ ausfallen kann, sich bei vielen Patienten auf die von der Wunde betroffene Region beschränkt und unter systemischer Immunsuppression meist nicht auftritt. Zur Durchführung des Pathergie-Tests wird im allgemeinen folgendermaßen vorgegangen: Durchführung nur vor bzw. ohne Immunsuppression. Durch s.c. Injektion von 1 ml 0,9% NaCl wird innerhalb von 48 Stunden eine sterile Pustel in der gesunden Haut provoziert, wobei es zur Neutrophilenmigration kommt. Eine auf eine Manipulation an der Wunde oder diagnostische Biopsie folgende Reaktion (Pustel, Rötung, neutrophilenreiche Entzündung in der histopathologischen Untersuchung) sollte als positives Pathergie-Phänomen gewertet werden.

Zu den relevanten Differentialdiagnosen des PG gehören je nach Lokalisation und Präsentation u.a. arterielle, venöse, bakterielle, mykotische, metabolische und onkologische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen, insbesondere Vaskulitiden ebenso wie eine artefizielle Selbstschädigung.

Bei Patienten mit PG sollte daher immer auch ein diagnostisches Screening auf neoplastische Erkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie des metabolischen Syndroms erfolgen. Bislang existiert allerdings kein allgemein empfohlener Screeningalgorithmus, daher sollte sich der Umfang der Untersuchungen nach dem klinischen Bild und der individuellen Anamnese richten.

Tabelle 2: Screeningalgorithmus der Komorbiditäten bei PG.

	Zeitpunkt	Untersuchung
Basis-diagnostik	Erstdiagnose des PG	<ul style="list-style-type: none"> - Blutbild, Leber-, Nierenwerte, CRP, Cholesterin, Triglyceride - HbA1C - Urinuntersuchung - RR - Ulcusabstrich u. Bakteriologie bei Anzeichen für aktive bakterielle Begleitinfektion - Biopsie (insbesondere zum Ausschluß der Differenzialdiagnosen, idealerweise als tiefe Spindelbiopsie vom Ulcus in das klinisch unauffällige Gewebe und bis zur Faszie reichend)
Weiter-führende Diagnostik	Therapieversagen, Progress (trotz Therapie) oder frühes Rezidiv, weitere Abklärung potentiell assoziierter Erkrankungen	<p>an Anamnese und körperliche Untersuchung angepasste zielgerichtete Diagnostik incl.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abdomen-Sonographie* - CT-Staging* - Test auf okkultes Blut im Stuhl* - Lymphknoten-Sonographie* - Differentialblutbild, Blutaussstrich, Immundefizienz und Immunglobuline - Antikörper, z.B. ANA, bei relevanten Titern (> 1:160) ANA-Screen, p-ANCA, c-ANCA, AMA, Rheumafaktor, CCP-AK, <u>Antiphospholipid-AK</u>, <u>Komplementfaktoren</u> (C3 und C4) - Calprotectin im Stuhl - Hepatitis-Serologie, HIV-Suchtest - Frauen: gynäkologische Untersuchung

* insbesondere auch z. A. maligner Grunderkrankungen

Tabelle 3: Mit PG assoziierte autoinflammatorische Syndrome.

Akronym	Assoziierte Erkrankungen
PAPA	Pyogene Arthritis, PG, Akne
PASH	PG, Akne, Hidradenitis suppurativa
PASS	PG, Akne conglobata, Hidradenitis suppurativa, seropositive Spondylarthropathien
PAPASH	Pyogene Arthritis, PG, Akne, Hidradenitis suppurativa
PsAPASH	Psoriasis-Arthritis, PG, Akne, Hidradenitis suppurativa

Adaptiert nach [32].

2.8 Histopathologie (Christian Rose, Sven Quist, Cord Sunderkötter)

Das PG zeigt feingeweblich einen charakteristischen Befund, der jedoch nicht spezifisch ist. Somit lässt sich grundsätzlich allein histologisch ein PG weder belegen noch sicher ausschließen. Je nach Zeitpunkt der Biopsieentnahme variiert das gefundene Bild. Die früheste Veränderung eines PG zeigt oft eine follikuläre Pustel, die im Verlauf schnell ulzeriert. In aller Regel findet sich dann ein dichtes, neutrophilenreiches Entzündungsinfiltrat. Im Randbereich des Ulkus entwickelt sich eine Epithelhyperplasie, die im Einzelfall auch von einem hoch differenzierten Plattenepithelkarzinom abzugrenzen ist. In späteren Stadien kommt es oft zu einer Fibrose. Das Infiltrat weist dann vermehrt Histiozyten auf und kann in seltenen Fällen auch granulomatös sein. Vornehmlich liegt der Wert der histologischen Untersuchung im Ausschluss verschiedener anderer ulzerierender Erkrankungen, insbesondere maligner Tumoren, eines Ulcus hypertonum, einer Vaskulitis und verschiedener Infektionen [67].

Von besonderer Bedeutung ist die Abgrenzung des Ulcus hypertonum. Dieses zeigt an arteriellen Gefäßen typische Veränderungen einer Mediasklerose und Mediaverkalkung. Um diese Gefäßveränderungen zu erfassen, ist es wichtig, dass insbesondere bei therapie-naïven Patienten eine ausreichend lange vom Ulcusrand in das klinisch unauffällige Gewebe reichende und tiefe, bis zur Faszie reichende tiefe Spindelbiopsie (keine 3-4 mm Stanzbiopsie) erfolgt [66], denn nur sie erlaubt Differentialdiagnosen, wie beispielsweise ein Ulcus hypertonum, eine kutane Panarteritis nodosa, eine Vaskulitis bei rheumatoider Arthritis, eine kryoglobulinämische Vaskulitis oder eine ANCA-assoziierte Vaskulitis auszuschließen [71].

Die Abgrenzung von einer primären Vaskulitis ist im ulzerierten Stadium eines PG histologisch meist nicht möglich, da sich im Ulcusgrund und Ulcusrand oft Zeichen wie bei einer Vaskulitis mit thrombosierten Kapillaren und kleine Venolen zeigen. Bei der Immunkomplexvaskulitis sind zwar vorwiegend die postkapillären Venolen betroffen [15], aber die Differenzierung der Gefäße gelingt nur selten. In der direkten Immunfluoreszenz zeigen sich beim PG oft perivaskulär Ablagerungen von Fibrin, C3, IgM, IgG und auch IgA [4, 6, 72, 73]. Dies lässt sich jedoch differentialdiagnostisch nicht verwerten [74], da auch Ulzera anderer Genese solche zeigen können (v.a. IgM) und diese perivaskulär Ablagerungen als unspezifisch im Rahmen der Entzündungsreaktion gewertet werden müssen [75] oder da mit PG einhergehende oder ihm zugrunde liegende Erkrankungen wie monoklonale (IgA) Gammopathie oder RF-positive Rheumatoide Arthritis mit perivaskulären Immunglobulin-Ablagerungen einhergehen [74-76].

2.9 Provokationsfaktoren (Sven Quist)

Einer der häufigen Provokationsfaktoren, die zu einem PG führen, sind operative Eingriffe. Der hier zugrundeliegende Mechanismus wird auch diagnostisch als Pathergie-Phänomen genutzt (siehe 2.7). Bei Patienten mit vorbekanntem PG führt ein operativer Eingriff bei 15% aller Patienten zum erneuten Auftreten eines PG. Ebenso kommt es bei 5,5% aller Eingriffe an der Stelle des operativen Eingriffs wie Brust und Abdomen, mehrheitlich bei Frauen, zu einem PG, wenn das PG vorbekannt ist [77, 78]. Kasuistisch wurde auch über das Auftreten eines PG während Psoriasis-Behandlungen mit TNF- α -Inhibitoren wie Adalimumab als paradoxer Reaktion berichtet [79, 80] oder unter Therapie mit u.a. Rituximab als vulvovaginales PG [81].

2.10 Versorgungsstruktur (Katharina Herberger, Matthias Augustin)

Über die Versorgung des PG in Deutschland liegen nur wenige systematische Erkenntnisse vor. Grund dafür ist nicht nur die vergleichsweise geringe Prävalenz dieser Krankheit, sondern vor

allem die Tatsache, dass sie eine häufig verkannte, im Verlauf oft erst spät identifizierte Erkrankung ist. Da sie eine besonders schwerwiegende, immunologisch bedingte chronische Wundheilungsstörung darstellt, sind Versorgungsdaten insbesondere im Interesse der Früherkennung jedoch dringend notwendig.

In einer Multisource-Analyse des CVderm von Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung (Barmer GEK) fanden sich für das Jahr 2014 auf der Basis des ICD-10 Codes L88 unter 9,1 Mio. Versicherten 742 Versicherte mit einer PG-Diagnose, entsprechend einer Häufigkeit von 0,9 pro 100.000. Erwartungsgemäß war das PG in höherem Lebensalter häufiger, das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Ein Großteil der Diagnosen wurde von Dermatologen gestellt. Diese Beobachtung könnte vortäuschen, dass Dermatologen die hauptversorgende Arztgruppe sind. Zu erwarten ist jedoch, dass in den anderen versorgenden Fächern eine ungleich höhere Dunkelziffer an nicht erkannten PG-Wunden besteht.

In der Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes (Destatis) lag die Häufigkeit der stationären Behandlungsfälle in Deutschland 2000 bei 603 Fällen (3,6/100.000 stat. Behandlungsfälle bzw. 255/100.000 dermatologische Fälle), in 2014 bei 1.439 (7,3/100.000 bzw. 485/100.000). Die dermatologischen Abteilungen stellen auch hier mit über 60% der Diagnosestellungen den größten Anteil. Der mittlere Anstieg der stationären PG-Fälle war mit 238% weit stärker als für alle stationären Diagnosen (16,4%) und für die dermatologischen Fälle (25,8%). Auch hier dürfte weniger ein Anstieg an Morbidität, sondern eine höhere Erkennung der Diagnose die Erklärung sein.

Das PG ist somit in Deutschland eine seltene Ursache für chronische Wunden, die aber oft fehlcodiert bzw. fehlerkannt wird, was die Inkonsistenzen in den Daten erklärt. Die Häufigkeit der stationären Versorgung ist überproportional zum Bundesdurchschnitt aller Diagnosen bzw. aller dermatologischen Diagnosen gestiegen. Neben einer Zunahme der Prävalenz könnte dies auch an einer erhöhten Erkennungsquote liegen. Essentiell für die sachgerechte Versorgung ist somit a) die frühzeitige Erkennung von Patienten mit PG-Verdacht, b) die sachgerechte Abklärung durch die fachärztlichen Experten, c) die Einleitung einer leitliniengerechten Therapie, d) die Sensibilisierung auch der nicht spezialisierten Ärzte und Pflegenden über die Merkmale des PG.

Die dermatologische Expertise in der Früherkennung und qualifizierten Behandlung des PG bleibt eine wichtige Komponente der Versorgung in Deutschland.

2.11 Wundmanagement (Joachim Dissemond, Katharina Herberger)

Das Wundmanagement des PG orientiert sich grundsätzlich an den aktuellen Erkenntnissen der Phasen-adaptierten modernen Wundversorgung [82]. Allerdings sind einige Besonderheiten zu beachten. Insbesondere in der initialen entzündlichen Phase bestehen bei den Patienten mit PG meist massive Schmerzen. Daher müssen besondere Maßnahmen für die Schmerztherapie und Schmerzvermeidung getroffen werden. Wichtig ist hier die Verwendung von nicht-adhäsiven primären Wundverbänden, die beispielsweise aus Silikon-beschichteten Gazen oder Schaumverbänden bestehen können. Alternativ können auch Verbände mit Hydrogelen aufgrund der kühlenden und schmerzlindernden Eigenschaften sowie der Förderung der Autolyse in Erwägung gezogen werden. Für die topische Schmerztherapie eignet sich ansonsten auch ein BtM-pflichtiges Morphin-Wundgel [83] (Tab. 1). Daneben können auch immunsuppressive Lokaltherapeutika zum Einsatz kommen (siehe 3.1).

Bei der Einleitung einer systemischen immunsupprimierenden Therapie, besteht eine erhöhte Gefahr für bakterielle Superinfektionen der Wunden [84]. Daher sollten in der Wundbehandlung antimikrobiell wirksame Therapeutika eingesetzt werden. Hier sind es aktuell

insbesondere Wundtherapeutika mit Polihexanid, Octenidin oder Silberpräparationen die verwendet werden sollten [82, 85].

Bei einem mechanischen beziehungsweise chirurgischen Debridement droht potentiell die Gefahr der Induktion eines Pathergie-Phänomens. Diese Behandlungen können allerdings bei kontrollierter Inflammation durch eine medikamentöse Immunsuppression im Verlauf meist ohne Probleme durchgeführt werden [59]. Ansonsten stehen atraumatische Alternativen wie autolytische Hydrogele, Präparate mit proteolytischen Enzymen oder Biochirurgie zur Verfügung [86]. Bei der Verwendung von Hydrogelen ist darauf zu achten, dass diese möglichst nicht osmotisch aktiv sind, da ansonsten Schmerzen resultieren können [87] (Tab. 2). In einer Kurzkasuistik wurde die Exazerbation eines PG durch eine Kollagenase-Salbe beschrieben [88]. Fliegenmaden können bei dem Einsatz als Biochirurgen bei einigen Patienten mit PG während der Behandlung absterben [89]. Es wurde diskutiert, dass dieses Phänomen insbesondere bei Nachweis von gramnegativen Bakterien auf der Wundoberfläche auftritt. Ansonsten kann das biochirurgische Debridement sehr gut bei Patienten mit PG eingesetzt und auch für die antimikrobielle Behandlung genutzt werden [86]. Hier scheint die antimikrobielle Effektivität allerdings im grampositiven Bereich inklusive MRSA besser wirksam zu sein [90, 91].

Für die anschließende Wundgrundkonditionierung können die meisten der hierfür zugelassenen Wundtherapeutika zum Einsatz kommen. Wenn die inflammatorische Phase abgeklungen beziehungsweise gut kontrolliert ist (erkennbar an nachlassendem Schmerz und Zurückgehen des Erythems), kann auch eine Vakuumtherapie verwendet werden [92-94]. Gaze statt Schwamm [95] oder nicht-adhäsiver Folie statt adhäsiver Folie [96] sind beschriebene, weniger traumatisierende Variationen dieser Vakuumtherapie.

Die abschließende Reepithelisation kann konservativ beispielsweise mit Silikon-beschichteten Schaumverbänden unterstützt werden. Alternativ liegen auch zunehmend gute Erfahrungen mit operativen Strategien vor (siehe 3.4.1 operative Therapie) [97].

Überwiegend kasuistisch beschrieben wurden erfolgreiche Wundbehandlungen beispielsweise mit dehydrierter Amnion/Chorion Membran [98], lyophilisierter boviner Kollagenmatrix [99], thrombozytären Wachstumsfaktoren [100], freien Lappenplastiken [101] Hautersatzpräparaten [102, 103] oder hyperbare Sauerstofftherapie [104].

Über den Stellenwert der Kompressionstherapie bei Patienten mit PG existieren keine wissenschaftlichen Studien. Dennoch zeigt die klinische Erfahrung, dass Patienten mit Wunden der unteren Extremitäten und Ödemen von einer Kompressionstherapie profitieren. Diese Kompressionstherapie kann bei Patienten mit inflammatorischem PG schmerzhaft sein. Hier kann dann die Behandlung mit niedrigeren Druckwerten um 20 mmHg gestartet werden [105].

Tabelle 4: Morphinhydrochlorid-Gel 0,1% für die Wundbehandlung.

Morphin-Gel für die Wundbehandlung

Morphin-HCl Trihydrat	0,1 g
Na-edetat	0,1 g
Hydroxyethylcellulose 400	4,5 g
Lavasept-Konzentrat	0,2 ml
Aqua dest.	ad 100,0 g

Die Applikation erfolgt in einer ca. 2 mm dicken Schicht alle 24 Stunden [83]. Für die Verordnung muss ein BtM-Rezept erstellt werden.

Für die Wundbehandlung chronischer Wunden wird oft eine Polihexanid-Macrogolsalbe (NRF 11.137) eingesetzt. Dieses osmotisch aktive Präparat verursacht bei vielen Patienten mit Pyoderma gangraenosum Schmerzen. Hier kann alternativ das deutlich dünnflüssigere hydrophile Polihexanid-Gel 0,04% (NRF 11.131) auf Basis von Hydroxyethylcellulose verwendet werden.

Tabelle 5: Hydrophiles Polihexanid-Gel

Hydrophiles Polihexanid-Gel 0,04% (NRF 11.131)

Polihexanid-Lösung 20%	0,2 g
------------------------	-------

Hydroxyethylcellulose 10000	2,0 g
-----------------------------	-------

Aqua ad injectabilia	ad 100,0 g
----------------------	------------

Die Wundumgebung kann zudem mit hochpotenten Glukokortikoiden und ggf. im Verlauf mit Tacrolimus-Salbe behandelt werden.

2.12 Therapiemanagement bei Vorliegen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Ulrike von Arnim, Alexander Schorcht, Sven Quist)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie die Colitis ulcerosa (CU) und der Morbus Crohn (MC) zählen mit 6-36% zu den am häufigsten assoziierten Komorbiditäten des PG. Patienten mit MC entwickeln deutlich häufiger ein PG als Patienten mit CU [2, 106, 107].

Kontrovers wird diskutiert, ob eine Korrelation zwischen PG und Krankheitsaktivität der CED existiert und das PG parallel zur CED Aktivität auftritt oder unabhängig davon. Das PG bei CED Patienten zeigt eine Tendenz zum Wiederauftreten nach erfolgreicher Behandlung in ca. 28,2% der Fälle [108].

Ein peristomales PG zeigt sich durch die chronische Irritation der Wunde sehr therapierefraktär und erfordert ein gutes Wundmanagement, z.B. mit Hydrokolloidverbänden [109]. Ein unterschiedliches therapeutisches Ansprechen zwischen PG Patienten mit CEDs oder rein idiopathisch, konnte bisher nicht gezeigt werden, jedoch werden Patienten mit CEDs und vorliegendem PG häufig erfolgreich mit TNF- α -Inhibitoren wie z.B. Infliximab oder Adalimumab behandelt, die ein gutes Ansprechen auch auf die CEDs haben.

3 Bewertung der einzelnen Therapieverfahren

Therapiealgorithmus: Empfehlungen zur Behandlung des Pyoderm gangraenosum (PG) (siehe Abbildung 1 eingangs der Leitlinie)

3.1 Topische Therapien (Sven Quist)

Zu den topischen läsionalen Verfahren gehören auch die lokal intraläsionalen Therapieverfahren. Häufig wird beim PG durch die topische oder intraläsionale Therapie keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erzielt, so dass zusätzlich Systemtherapeutika, wie Glukokortikoide, weitere Immunsuppressiva oder Biologika eingesetzt werden müssen. Ein Problem in der Auswahl der Therapieoptionen ist, dass aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und durch Fehlen einer guten Evidenz in Form von randomisierten klinischen Studien (RCTs) kein einheitlicher Therapiestandard existiert und dadurch die Therapieauswahl erschwert wird.

Eine Befragung von Experten in der Behandlung des PG in Deutschland mittels standardisiertem Fragebogen, ergab, dass 11% der PG-Patienten eine ausschließlich topische Behandlung, 22,7% eine ausschließlich systemische Behandlung und mit 66,2% die Mehrheit der Patienten eine kombinierte topische und systemische Therapie erhielten [110].

3.1.1 Topische Therapie mit Glukokortikoiden

Neben einem modernen Wundmanagement, können bei initialem, mildem Verlauf mit einer singulären Läsion bis zu 4 cm² topische Glukokortikoide der Klasse III-IV nach Niedner indiziert sein. Insbesondere die frühzeitige topische Therapie mit Glukokortikoiden bei einer kleinen Läsion kann erfolgversprechend sein [111].

3.1.2 Topische Therapie mit Calcineurininhibitoren

In Fallserien wurde die erfolgreiche Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren (Abbildung 1) bei 2 von 5 Patienten, insbesondere solche mit einem milden, lokalisierten, z.B. peristomalem Verlauf [112] beschrieben. In der größten klinischen Vergleichsstudie topischer Therapien beim PG von Lyon et al. 2001 wurden 11 Patienten mit peristomalem PG mit topischer Tacrolimus 0,1% Salbe behandelt und mit 17 Patienten, welche mit topischer Clobetasol propionat 0,05% Creme behandelt wurden, verglichen. Tacrolimus zeigte sich in der Abheilungsrate (63,6% vs. 29%) als auch der mittleren Abheilungszeit (5,1 vs. 6,5 Wochen) und dem Ansprechen von Ulzerationen auch >2 cm Clobetasol-propionat in der topischen Therapie überlegen [113, 114].

3.1.3 Weitere topische Therapien

In einem Fallbericht kam es bei einer Patientin, die auf die intravenöse Therapie mit TNF- α Antikörpern anaphylaktisch reagierte, schon unter Lokalapplikation von Infliximab als Gel zu einer vollständigen Abheilung des PG [115]. Ferner wurde topisch Etanercept als flüssiger Wundverband zur Besserung der PG-Läsionen angewandt [116].

3.2 Intraläsionale Therapien

Intraläsional appliziertes Triamcinolonacetonid [117] und aktiviertes Protein C [118] zeigten bei jeweils 2 Patienten ein Ansprechen.

Empfehlung:	Stärke:
Topische Therapieoptionen wie Clobetasol-propionat und Tacrolimus können bei einzelnen Läsionen, insbesondere an speziellen Lokalisationen wie peristomal Monotherapie indiziert sein. Allerdings ist die Ansprechrate deutlich geringer als unter Systemtherapie.	0
Daher soll die topische Therapie, welche großzügig auf den Wundrand appliziert wird, als Begleittherapie zur Systemtherapie angewandt werden. Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1.	↑↑

3.3 Systemische Therapien (Sigrid Karrer)

Eine immunsuppressive Systemtherapie ist bei den meisten Patienten mit PG indiziert, insbesondere bei starker Krankheitsaktivität und multiplen Läsionen bzw. nach Versagen einer topischen Therapie [114, 119-121]. Die einzige zugelassene Therapie beim PG ist die Gabe von Prednison oder Prednisolon, bei allen anderen Immunsuppressiva handelt es sich um einen off-label use. Liegt bei dem Patienten eine CED vor, so ist der Einsatz von Ciclosporin und Azathioprin zur Behandlung der CED zugelassen und als Begleittherapie für das PG somit möglich. Nur für die Substanzen Prednisolon, Ciclosporin und Infliximab liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien vor (Prednisolon vs. Ciclosporin und Infliximab vs. Placebo), für alle anderen Immunsuppressiva sprechen nur Fallberichte oder Fallserien [60, 120]. Zu beachten ist bei einer immunsuppressiven Therapie bei gleichzeitig vorhandenen, oft großflächigen Wunden die Gefahr von Infektionen bis hin zur Sepsis mit potentiell tödlichem Ausgang [122]. Dieses Risiko erhöht sich, wenn mehrere Immunsuppressiva (insbesondere auch beim Einsatz von Biologika) kombiniert und über einen längeren Zeitraum eingesetzt werden. Engmaschige klinische Visiten und eine regelmäßige Kontrolle der Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, Neutrophile) sind daher indiziert sowie der rechtzeitige Einsatz ausreichend hoch dosierter Antiinfektiva bei Zeichen einer Weichgewebsinfektion oder Zeichen einer anderen systemischen Infektion entsprechend den jeweils geltenden Leitlinien [48, 123].

Die notwendige Dauer der immunsuppressiven Therapie ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. In den beiden kontrollierten Studien wurde der Behandlungserfolg bereits nach 6 wöchiger (Infliximab vs. Placebo) bzw. nach 6 monatiger (Prednisolon vs. Ciclosporin) Therapie beurteilt, wobei selbst nach 6 monatiger Therapie mit Prednisolon oder Ciclosporin nur knapp die Hälfte der Ulzera abgeheilt waren [60, 120]. In der Literatur finden sich Empfehlungen bei Abheilungstendenz und fehlender Krankheitsaktivität bzw. nach Abheilung die Immunsuppressiva langsam auszuschleichen. Bei Kombinationstherapien wird zunächst die Dosis der Glukokortikoide langsam bis unter die jeweilige Cushingschwelle gesenkt, sofern es darunter nicht zu einer erneuten Exazerbation kommt. Nach Abheilung der Ulzerationen werden meist auch die steroidsparenden Immunsuppressiva reduziert und schließlich abgesetzt, wobei darunter auch Rezidive beschrieben sind, die einer erneuten Immunsuppression bedürfen [4].

3.3.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind in der Praxis die Therapie der ersten Wahl und werden einer Befragung von Experten zufolge von 100% der behandelnden Dermatologen in Deutschland eingesetzt [8, 110, 111]. Die initiale Dosis beträgt meist zwischen 0,5-1 mg/kg KG/d Prednisolon. Die initialen Ansprechraten lagen einer retrospektiven Studie an 121 Patienten zufolge bei 88%, wobei die parenterale Gabe tendenziell ein besseres Ansprechen zeigte als die orale Gabe [8]. Trotz des initialen Ansprechens auf systemische Glukokortikoide, wurde bei fehlender Abheilung insbesondere in Anbetracht der erheblichen Nebenwirkungen einer längerfristigen hochdosierten Glukokortikoidtherapie, im Verlauf oft eine Kombination mit anderen steroidsparenden Immunsuppressiva, wie z.B. Ciclosporin durchgeführt [8]. Dabei erhielten die meisten Patienten zunächst eine Kombination aus zwei immunsuppressiven Therapien, gefolgt von einer Reduktion der Glukokortikoiddosis. Die mittlere Dauer bis zur Abheilung betrug 7,1 Monate (SD 8,7) nach Beginn der systemischen Therapie.

Bei schwerem Verlauf eines PG hat sich in Einzelfallberichten sowie kleineren Fallserien auch die intravenöse Gabe von Methylprednisolon als Pulstherapie mit 1 g/d über 3-5 Tage als wirksam erwiesen [124-126], evtl. gefolgt von einer oralen Glukokortikoidtherapie in ausschleichender Dosierung.

Kontrollierte klinischen Studien zur Wirksamkeit

Es existiert eine kontrollierte randomisierte Studie zur Anwendung von Prednisolon im Vergleich zu Ciclosporin bei 112 Patienten mit PG [60]. Diese Studie wurde unter der Hypothese durchgeführt, dass Ciclosporin dem Prednisolon überlegen ist. Prednisolon zeigte in einer Dosierung von initial 0,75 mg/kg KG/d nach 6 Wochen eine Abheilrate von 21% vs. 15% unter Ciclosporin (4 mg/kg KG/d). Die Glukokortikoiddosis durfte bei unzureichender Wirksamkeit auf bis zu 1 mg/kg KG/d gesteigert werden und die Ciclosporindosis auf bis zu 5 mg/kg KG/d. Nach Einschluss von 82 Patienten in die Studie wurde das Dosierungsschema geändert, da es bei einem Patienten unter 110 mg/d Prednisolon zu einer Darmperforation gekommen war. Ab diesem Zeitpunkt wurden als Höchstdosen für Prednisolon 75 mg/d und für Ciclosporin 400 mg/d festgelegt. Nach 6 Monaten waren in beiden Gruppen 47% der Ulzera abgeheilt. Auch bezüglich der Geschwindigkeit der Abheilung sowie weiterer sekundärer Zielparameter wie Rezidivrate (28% nach Prednisolon vs. 30% nach Ciclosporin), Schmerzen und Lebensqualität der Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Prednisolon und Ciclosporin. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war zwar ähnlich in beiden Gruppen (66% unter Prednisolon vs. 68% unter Ciclosporin), allerdings kam es unter der Prednisolontherapie häufiger zu schweren Infektionen (11,3%), eine davon mit tödlichem Ausgang.

Fallberichte

Nur wenige Fallserien berichten über die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Glukokortikoiden, da diese meist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (meist Ciclosporin) eingesetzt werden [40, 122, 127, 128].

In einer Fallserie mit 29 Patienten wurden 91% der Patienten mit oralen Glukokortikoiden behandelt und 60% der Patienten erhielten zusätzlich ein weiteres Immunsuppressivum. Bei Entlassung aus der stationären Behandlung waren die Ulzera bei 72% der Patienten gebessert, bei 6,9% hatten sich die Ulzera trotz Therapie weiter verschlechtert. Von den 10 Patienten, die über 6 Monate nachverfolgt werden konnten, kam es nur bei 3 Patienten (30%) zu einer

kompletten Abheilung der Ulzera. Bei 66% der Patienten kam es zu Nebenwirkungen der Therapie. Unter Kortikoidtherapie waren es Blutzucker-Entgleisungen (in 17%), steroidinduzierter Diabetes (14%), Hypertension (14,3%), Osteoporose (5,7%), Herpes-Virusreaktivierung (5,7%), gastrointestinale Blutung (2,9%) und proximale Myopathie (2,9%). Von den 29 Patienten verstarben 4 Patienten (11,4%) im Alter zwischen 72 und 89 Jahren, 3 davon an septischen Komplikationen der immunsuppressiven Therapie. Eine ähnliche Mortalitätsrate von 16% wurde auch in einer großen retrospektiven Studie mit 103 stationären Patienten berichtet, von denen 73% eine Monotherapie mit Glukokortikoiden erhielten. In einer Fallserie von 15 Patienten mit PG wurden 8 Patienten mit oralen Glukokortikoiden (1 mg/kg KG/d) behandelt. Bei diesen 8 Patienten kam es innerhalb von 2 Wochen bereits zu einer signifikanten Besserung des PG und nach 6-8 Wochen waren die Ulzera narbig abgeheilt.

Von 18 Patienten mit PG aus einer retrospektiven Fallserie erhielten 15 eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden und zusätzlichen Immunsuppressiva wie Ciclosporin, Mycophenolatmofetil (MMF), Dapson, Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Infliximab, Clofazimine und Sulfasalazin [4, 12, 78]. Eine Kombination von Glukokortikoiden mit Minocyclin oder anderen Antibiotika wie Doxycyclin, Tetracyclin, Mezlocillin, Vancomycin oder Rifampicin soll nicht nur eine bakterielle Superinfektion verhindern, sondern durch eine anti-inflammatorische Wirkung auch den Verlauf des PG modulieren. Zur Wirksamkeit existieren allerdings nur Einzelfallberichte [12, 78, 120, 129-132].

Zusammenfassende Beurteilung

Orale Glukokortikoide gehören zu den Therapien der ersten Wahl beim PG [133]. Die eher etwas enttäuschende Wirksamkeit einer Monotherapie mit Glukokortikoiden in einer Dosierung von allerdings nur 0,75 mg/kg KG/d und maximal 75 mg/d mit einer Abheilrate von 21% nach 6 Wochen und 47% nach 6 Monaten ist durch eine kontrollierte, randomisierte Studie belegt [60]. Manche Patienten können bei Dosiserhöhung bis auf 1 bzw. 2 mg/kg KG/d erfahrungsgemäß schnell Schmerzlinderung erfahren. Die in der Studie angegebene Dosierung der Glukokortikoide (0,75 mg/kg KG/d) ist ähnlich wirksam wie die einzigen in kontrollierten Studien untersuchten Medikamente Ciclosporin und Infliximab [120]. Eine längerfristige Monotherapie mit systemischen Glukokortikoiden ist wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht empfohlen. Daher oder bei unzureichender Wirksamkeit einer Monotherapie mit Glukokortikoiden ist eine frühzeitige Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Azathioprin etc. oder auch TNF- α -Inhibitoren oder aber eine Monotherapie mit TNF- α -Inhibitoren empfehlenswert (für Ciclosporin oder Infliximab wurde auch als Monotherapie eine Wirksamkeit in RCTs gezeigt).

Der Einsatz von Glukokortikoiden sollte zur Therapie des PG in einer Anfangsdosis von 0,5-1 mg/kg KG/d und einer Dosiserhöhung auf bis zu 2 mg/kg KG/d bei fehlendem Ansprechen empfohlen werden (starker Konsens). Eine Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva wie Ciclosporin ist häufig erforderlich. Bei sehr schwerem Verlauf kann auch eine kurzfristige intravenöse hochdosierte Gabe von Methylprednisolon 1 g/d über 3-5 Tage erwogen werden, gefolgt von einer oralen Erhaltungstherapie. Auch zur Vermeidung von Rezidiven (meist ab einer Reduktion auf 20 mg/d) sollte ein steroidsparendes Medikament hinzugenommen und vorher ausreichend dosiert angesetzt werden.

Therapieempfehlung

Prednison oder Prednisolon sollten initial in einer Dosis von 0,5-1 mg/kg KG/d eingesetzt werden. Bei fehlendem klinischen Ansprechen (keine Reduktion des Schmerzes oder kein

Rückgang der lividen Färbung des Wundrandes) oder schnellem klinischem Progress (>30% Grössenzunahme der Gesamtfläche der Ulzerationen) innerhalb der ersten 3 Tage ist eine Dosiserhöhung auf bis zu 2 mg/kg KG/d zu erwägen. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen, wegen der Gefahr eines unzureichenden Ansprechens unter Monotherapie mit Glukokortikoiden und zur Vermeidung eines Rezidivs nach Prednisolonreduktion ist häufig eine frühzeitige Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin oder TNF- α -Inhibitoren, die auch als Monotherapien wirksam sind) sinnvoll (starker Konsens). Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1

Empfehlung:	Stärke:
Prednison oder Prednisolon sollten initial in einer Dosis von 0,5-1 mg/kg KG/d eingesetzt werden. Bei fehlendem klinischen Ansprechen (keine Reduktion des Schmerzes oder kein Rückgang der lividen Färbung des Wundrandes) oder schnellem klinischem Progress (>30% Grössenzunahme der Gesamtfläche der Ulzerationen) innerhalb der ersten 3 Tage ist eine Dosiserhöhung auf bis zu 2 mg/kg KG/d zu erwägen. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen, wegen der Gefahr eines unzureichenden Ansprechens unter Monotherapie mit Glukokortikoiden und zur Vermeidung eines Rezidivs nach Prednisolonreduktion ist häufig eine frühzeitige Kombination mit steroidsparenden Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin oder TNF- α -Inhibitoren, die auch als Monotherapien wirksam sind) sinnvoll (starker Konsens). Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1	↑

3.3.2 Ciclosporin

Nach Glukokortikoiden ist der Calcineurininhibitor Ciclosporin die am zweithäufigsten eingesetzte Systemtherapie beim PG, sei es als Monotherapie oder kombiniert mit Glukokortikoiden [110]. Die Anfangsdosis beträgt 2–5 mg/kg KG/d verteilt auf zwei Gaben morgens und abends. Alternativ zur oralen Gabe kann Ciclosporin auch intravenös appliziert werden [134]. Die Wirksamkeit von Ciclosporin ist in einer RCT gleich gut wie die einer Monotherapie mit Glukokortikoiden in einer Dosierung von 0,75 mg/kg KG/d [60]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Ciclosporin sind Nephrotoxizität und Hypertonie, so dass regelmäßig die Nierenfunktionsparameter sowie die Blutdruckwerte zu kontrollieren sind. Aufgrund des erhöhten Karzinogeneserisikos ist auf einen konsequenten UV-Schutz zu achten. Eine Zulassung für das PG liegt nicht vor. Wie bei den Glukokortikoiden ist auch bei Ciclosporin wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine Begrenzung der Therapiedauer auf den nötigen Zeitraum (je nach Ansprechen und Verträglichkeit bis zu 6-12 Monaten) anzustreben. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. In einer retrospektiven Analyse musste die Ciclosporin Therapie bei 4 von 30 Patienten (13%) aufgrund von Nebenwirkungen (meist Nierenfunktionsstörungen) abgebrochen werden [8]. Der Anteil der Patienten, bei denen Ciclosporin entweder wegen einer Kontraindikation nicht angesetzt werden oder wegen einer unerwünschten Wirkung nicht weitergegeben werden kann, ist nicht gering, aber die Evidenz für Ciclosporin ist höher als für die meisten anderen in dieser Leitlinie genannten Medikamente.

Kontrollierte klinische Studien zur Wirksamkeit

Eine kontrollierte randomisierte, verblindete Studie verglich Ciclosporin (4 mg/kg KG/d, max. 400 mg/d) mit Prednisolon (0,75 mg/kg KG/d, max. 75 mg/d) bei 112 Patienten mit PG [60].

Beide Therapien zeigten nach 6 Monaten eine komplette Abheilung der Ulzera bei jeweils 47% der Patienten. Die Ergebnisse dieser Studie wurden unter 3.3.1 bereits ausführlich dargestellt.

Fallberichte

Mehrere Fallberichte berichten über die erfolgreiche Behandlung eines postoperativ aufgetretenen PG mit einer Ciclosporin Monotherapie [135-137]. Insbesondere bei Patientinnen mit postoperativem PG an der Brust oder Patienten mit PG nach Bauchoperationen kam es nach Einleitung einer Therapie mit Ciclosporin (initial 3-5 mg/kg KG/d, im Verlauf z.T. Reduktion auf 2 bzw. 2,5 mg/kg KG/d) jeweils innerhalb von 2-5 Monaten zur einer kompletten Abheilung [129, 130, 138].

In Fallserien mit steroidrefraktärem PG und unterschiedlichen assoziierten Erkrankungen konnte mit einer niedrigdosierten Ciclosporintherapie, teils als Monotherapie und teils in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, eine rasche Abheilung des PG erzielt werden [139-141]. In einer Beobachtungsstudie mit 26 Patienten mit PG erhielten 22 Patienten eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Ciclosporin (3 bis 6 mg/kg KG/d). Die komplette Abheilrate des PG in dieser Gruppe lag bei 96%. Bei den Patienten, bei denen die Monotherapie mit Ciclosporin erfolgreich war, dauerte die Zeit bis zur Abheilung im Durchschnitt 3,2 Monate (Range 1-10). Von allen erfolgreich mit Ciclosporin behandelten Patienten kam es bei 66% zu einem Rezidiv nach Dosisreduktion oder Absetzen von Ciclosporin [124]. Ciclosporin zeigte sich auch wirksam bei einer Patienten mit CU und multilokulärem PG, das sich therapierefraktär auf Glukokortikoide, Azathioprin und schließlich Infliximab gezeigt hatte [142]. Weitere Fallberichte oder Fallserien setzten Ciclosporin in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Methotrexat (MTX) oder auch Mycophenolatmofetil ein [30, 143]. In einem Fallbericht wurde Ciclosporin sogar bis auf 0,3 mg/kg KG/d reduziert und dann abgesetzt [135].

Empfehlung:	Stärke:
Der Einsatz von Ciclosporin sollte zur off-label Therapie des PG in Kombination mit Glukokortikoiden oder als Monotherapie erwogen werden. Die Anfangsdosis beträgt 2-5 mg/kg KG/d aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Sobald eine deutliche Besserung des PG eintritt, kann die Dosis schrittweise reduziert werden. Glukokortikoide und Ciclosporin können gleichermaßen als Erstlinientherapien für das PG empfohlen werden. Die Therapieentscheidung sollte individuell und abhängig von dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil der Therapeutika und von den Komorbiditäten des Patienten erfolgen (starker Konsens). Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1	↑

3.3.3 Azathioprin

Azathioprin in einer Dosierung von 100-150 mg/d ist nach Glukokortikoiden, Ciclosporin und TNF α -Inhibitoren neben Mycophenolatmofetil die am vierthäufigsten eingesetzte Systemtherapie bei PG [110]. Azathioprin in einer Dosis von 1,5-2 mg/kg KG/d wird meist als steroidsparende immunsuppressive Therapie in Kombination mit Glukokortikoiden eingesetzt oder ist in einzelnen Fällen nach Versagen einer initialen Systemtherapie mit Glukokortikoiden und/ oder Ciclosporin als Monotherapie (Referenz) gegeben worden. Die Wirkung von Azathioprin scheint später einzusetzen als die von Glukokortikoiden oder Ciclosporin (8-12 Wochen nach Therapiebeginn) [72, 126, 144].

Bei der Gabe von Azathioprin kommt es relativ häufig zu Nebenwirkungen, insbesondere müssen die Leukozyten und die Leberenzyme kontrolliert werden. Vor Therapiebeginn sollte das Enzym Thiopurinmethyltransferase (TPMT) serologisch bestimmt werden, da bei erniedrigter Enzymaktivität mit einer erhöhten Knochenmarkstoxizität zu rechnen ist und die Dosis angepasst werden muss. In einer multizentrischen retrospektiven Analyse kam es bei 15% der Patienten mit PG zu einem Abbruch der Azathioprintherapie aufgrund von Nebenwirkungen [8].

Fallberichte

Zur Wirksamkeit von Azathioprin liegen nur Fallberichte vor, wobei Azathioprin meist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt wurde [72, 145, 146].

Empfehlung:	Stärke:
Der off-label use von Azathioprin kann nach Versagen einer Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Ciclosporin zur Behandlung des PG unter bestimmten Umständen erwogen werden. Allerdings ist seine Wirksamkeit nicht wie bei Ciclosporin oder Infliximab durch eine kontrollierte Studie belegt worden. Bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von Ciclosporin kann Azathioprin als steroidsparende immunsuppressive Therapie in Kombination mit Glukokortikoiden in Betracht kommen. Zu beachten ist die hohe Abbruchrate aufgrund des Nebenwirkungsprofils (starker Konsens). Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1	0

3.3.4 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) ist u.a. zugelassen zur Prophylaxe akuter Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten nach Organtransplantation. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von MMF gehören gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe, Pleuraergüsse, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, ein erhöhtes Infektionsrisiko (virale, bakterielle und Pilzinfektionen), Gelenkschmerzen und die Induktion von Malignomen. Aufgrund der teratogenen Effekte darf MMF nicht bei Schwangeren eingesetzt werden. In einer Dosierung von 2 g/d wird es zur off-label Therapie des PG eingesetzt. Zur Wirksamkeit von MMF liegen nur Einzelfallserien vor.

In der größten Fallserie wurden retrospektiv 7 Patienten mit PG analysiert, die über mindestens 2 Monate MMF (Initialdosen von 0,5-2g/d, Maximaldosen von 4 g/d) bekommen hatten, z.T. in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Prednison oder Ciclosporin [147]. Bei vier der Patienten kam es innerhalb von 4-12 Wochen zu einem guten Ansprechen auf die Therapie und schließlich zu einer kompletten Abheilung der Läsionen. Bei 3 Patienten war das Ansprechen auf die Therapie unzureichend mit fehlender Besserung oder sogar Vergrößerung der Ulzerationen. Die Verträglichkeit der Therapie war gut bis auf eine transiente Anämie bei einem Patienten. In einer weiteren Fallserie von 4 Patienten mit PG wurde MMF (1-2,5 g/d) erfolgreich eingesetzt, bei 3 Patienten in Kombination mit Prednison, bei einem Patienten als Monotherapie. Bei 3 Patienten heilten die Ulzerationen ab, bei dem 4. Patienten kam es zu einer deutlichen Besserung [148]. Weitere Einzelfallberichte dokumentieren den erfolgreichen Einsatz von MMF in Kombination mit Ciclosporin bei ansonsten therapieresistentem PG [149-151]. Auch intravenöse Immunglobuline (IVIG) führten in Kombination mit MMF bei 2 Patienten

mit PG zu einer Abheilung [152]. Aufgrund von Expertenangaben ist es möglich, dass MMF eine ähnliche Wirksamkeit, wie z.B. Ciclosporin hat, aber es fehlt bislang an entsprechenden Publikationen um es in einer Evidenz-basierten Leitlinie dem Ciclosporin gleichzusetzen oder gar vorzuziehen.

Empfehlung:	Stärke:
Der off-label use von MMF kann nach Versagen einer Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Ciclosporin zur Behandlung des PG erwogen werden. In den meisten Fallberichten wurde MMF in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Glukokortikoiden und Ciclosporin, eingesetzt. Die Verträglichkeit der Therapie ist in der Regel gut, es treten jedoch häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf. Zu beachten ist dabei, dass die Wirkung erst nach mehreren Wochen eintritt, was für Patienten mit schnell progredientem Verlauf ungeeignet ist. Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1	0

3.3.5 Methotrexat

Einer Befragung von deutschen dermatologischen Kliniken zufolge wird Methotrexat (MTX) immerhin bei 6% der Patienten mit PG eingesetzt [110]. Die Evidenzlage für MTX ist allerdings gering. In Fallberichten wird es in Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt. [153]. Bei einem Patienten mit PG am Kopf, das mit einer vernarbenden Alopezie einherging, wurde MTX (15 mg/Woche) in Kombination mit Prednisolon (40 mg/d) und Ciprofloxacin (500 mg/d) eingesetzt [65]. Bei einem sehr therapieresistenten PG wurde MTX zusätzlich zu Prednison 60 mg/d eingesetzt und nach sieben Monaten konnte bei gutem Ansprechen der Therapie das Glukokortikoid abgesetzt werden [154].

Empfehlung:	Stärke:
Aufgrund des gut bekannten Nebenwirkungsprofils könnte MTX insbesondere in Kombination mit Biologika wie Infliximab oder Adalimumab oder Glukokortikoiden eingesetzt eine mögliche Alternative zu anderen Immunsuppressiva darstellen, wobei zu beachten ist, dass MTX auch zu Wundheilungsstörungen führen kann [121, 155].	0

3.3.6 Weitere Immunsuppressiva

Weitere Immunsuppressiva werden bei therapieresistenten Verläufen in der Klinik aufgrund von positiven Einzelfallberichten zur Behandlung des PG eingesetzt bei insgesamt geringer Evidenzlage: Dapson (1,5-2 mg/kg KG/d) [156, 157], Clofazimine 100-300 mg/d [158-165], Tacrolimus (0,1-0,3 mg/kg KG/d) [166-169], Thalidomid (100-400 mg/d) [170-175], Cyclophosphamid (150 mg/d) [176, 177], Isotretinoin [178], Mercaptopurin [179], Sulfasalazin (500 mg dreimal täglich) [180, 181], Chlorambucil (2-4 mg/d) [182, 183] und Rituximab [110, 184].

Dapson wird in einer Dosierung von 1,5-2 mg/kg KG/d zur Therapie des PG eingesetzt, obwohl die Evidenzlage sehr gering ist [156, 157].

In Fallserien und Einzelfallberichten wurde Clofazimine in einer Dosis von 100-300 mg/d erfolgreich bei Patienten mit PG eingesetzt [158-165]. In der größten Fallserie von 10 Patienten mit PG [185] erhielten die Patienten 3 mal täglich 100 mg Clofazimine. Bei 7 Patienten heilten

die Ulzerationen innerhalb von 2-5 Monaten komplett ab, bei 3 Patienten kam es zu einer partiellen Remission. Als Nebenwirkungen wurden lediglich Hautrötung und Hauttrockenheit beschrieben.

Aufgrund der schwierigen Verfügbarkeit von Clofazimine und der Gefahr der Resistenzbildung des für die Behandlung der Lepra wichtigen Medikaments, wird Clofazimine aktuell kaum noch zur Behandlung des PG eingesetzt.

Tacrolimus wird meistens topisch beim PG eingesetzt, einige Fallberichte dokumentieren aber auch eine gute und rasch einsetzende Wirksamkeit von systemisch verabreichtem Tacrolimus z.T. auch in Kombination mit topischem Tacrolimus [186-188].

Für die Therapie mit Cyclophosphamid sind initiale Dosen von 1.000 mg/Woche i.v. für drei Wochen, gefolgt von 1-2 mg/kg KG/d oral in Kombination mit niedrigdosiertem oralem Glukokortikoid beschrieben [126]. Alternativ wurden 500-1.000 mg alle 4 Wochen über 3-6 Monate appliziert [189]. Der Effekt der Therapie tritt relativ spät ein und ist erst 6-8 Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten [190], was für schnell progrediente Ulzerationen ungünstig ist.

In einer Fallserie wurden 6 Patienten mit therapieresistenten PG mit Chlorambucil (4-18 mg/d) behandelt, wobei 4 Patienten Chlorambucil in Kombination mit Glukokortikoiden und 2 Patienten nur Chlorambucil erhielten [183]. Nach 6-24 Monaten konnte die Behandlung bei 4 Patienten erfolgreich beendet werden ohne Rezidiv nach 4-9 Jahren. Bei 2 Patienten kam es zu einem Rezidiv, wobei die Ulzera auf eine erneute Therapie mit Chlorambucil wieder ansprachen. [182].

In den meisten Fällen wurde Sulfasalazin bei Patienten mit PG eingesetzt, welches mit einer CED oder einer Arthritis assoziiert war. Daher könnte die Besserung des PG auf eine Besserung der zugrundeliegenden Erkrankung zurückzuführen sein [181, 191-193].

Während ein Fallbericht von einer erfolgreichen Therapie eines PG mit Isotretinoin berichtet [178], wird in mehreren Fallberichten umgekehrt die Entstehung eines PG auf die Einleitung einer Isotretinoin-Therapie zurückgeführt [194-198]. Isotretinoin kann daher für die Therapie des PG nicht empfohlen werden.

3.3.7 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Zur Behandlung des PG mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) gibt es drei Fallserien, mehrere Fallberichte und ein systematisches Review [199].

Bei den Fallserien handelt es sich um retrospektive Erhebungen, eine mit 7 Patienten, die zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie mit 0,5 mg/kg KG/d IVIG behandelt wurden [200], eine mit 10 Patienten, die mit 2 mg/kg KG/d IVIG therapiert wurden [152] sowie eine retrospektive Kohortenanalyse von insgesamt 52 Patienten, von denen ein Viertel (14/52) 2 mg/kg KG/d IVIG alle vier Wochen erhalten hatte. Insgesamt konnten 15 Therapieversuche analysiert werden. Bei 66,7% (10/15) kam es zu einem therapeutischen Ansprechen, wobei 4 Patienten abheilten und 6 Patienten eine klinische Verbesserung hatten [201].

Unter 0,5 g/kg KG/d über 2-3 Tage sprachen 5 von 7 Patienten (alle vorbehandelt und mindestens noch unter Therapie mit Glukokortikoiden) mit teilweisem Rückgang der Ulzera und Schmerzreduktion an, bei 2 von 7 Patienten heilte das PG vollständig aus.

Unter 2 g/kg KG/d über 3 Tage pro Monat wurde bei sieben von zehn Patienten (alle vorbehandelt und mindestens noch unter Therapie mit Glukokortikoiden) eine Ausheilung

erzielt, bei sechs davon anhaltend unter wiederholter Gabe. Die Wirkung trat nach ca. 1 Woche ein und betraf Rückgang der Schmerzen, der Entzündungszeichen und des Ausmaßes des Ulkus. In dieser Studie wurde auch über Schwindel bei 5 Patienten berichtet, bei einem davon schwer, ein Patient benötigte Antihistaminika, und einer erlitt eine aseptische Meningitis [152].

In 11 Fallberichten wurde über die erfolgreiche Behandlung jeweils eines Patienten berichtet. Das allen gemeinsame Kriterium war eine Verkleinerung des Ulkus. Rückgang der Schmerzen wurde nicht jedes Mal berichtet. Dieser Umstand mag damit zusammenhängen, dass die jeweiligen Patienten alle schon mit Immunsuppressiva behandelt wurden [202-205].

Außerdem wurde in einigen Übersichtsartikeln und einer Fragebogenaktion zwar erwähnt, dass die IVIG eine Alternative bei PG seien, wenn sie auf Immunsuppression nicht ansprächen oder wenn die Immunsuppression kontraindiziert ist, aber es wurden keine zusätzlichen Daten aufgeführt [110].

In einem systematischen Review wurden 49 Patienten ausgewertet, welche mit IVIG bei PG behandelt wurden. Demnach wurde ein komplettes Ansprechen in 53% bzw. ein teilweises Ansprechen in weiteren 25% der Patienten berichtet. Ein erstes Ansprechen wurde durchschnittlich nach $3,5 \pm 3,3$ Monaten erreicht. In 88% der Fälle wurden zusätzlich systemische Glukokortikoide verabreicht. Nebenwirkungen, welche in 24,5% der Patienten auftraten, wurden als mild beschrieben, insbesondere wurde über Übelkeit und Kopfschmerzen berichtet [199]. In einem weiteren systematischen Review wurden 42 Patienten mit IVIG analysiert und ein singuläres Ulcus als der klinische Faktor identifiziert, welcher 4,1-fach wahrscheinlicher zur kompletten Abheilung führte als bei multiplen Ulzerationen [206].

3.3.8 Biologika (Katharina Herberger, Sven Quist, Margitta Worm, Cord Sunderkötter)

3.3.8.1. Einsatz von TNF- α Antagonisten

Zu den TNF- α Antagonisten zählen z.B. die monoklonalen Antikörper Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol sowie das gentechnologisch hergestellte Protein Etanercept. Der therapeutische Einsatz dieser Substanzen erfolgt im Rahmen der Zulassung, wenn das PG als Begleiterkrankung einer rheumatoiden Arthritis (RA) oder einer CED auftritt. Andernfalls stellt die Therapie einen individuellen Heilversuch im off-label use dar. Daher beruht ein großer Teil der Erkenntnisse, insbesondere aus größeren Fallserien, auf Patientenfällen mit einer assoziierten rheumatischen Grunderkrankung [11, 207]. Unklar ist derzeit, ob das Ansprechen der Therapie sich von dem der Patienten mit idiopathischem PG unterscheidet. Darüber hinaus beruhen die Erfahrungen mit den TNF- α Antagonisten bei PG ohne RA oder CED aufgrund der fehlenden Zulassung bisher überwiegend auf therapieresistenten Fällen, was einen Vergleich der Outcomes zusätzlich erschwert [8, 31].

Die derzeitigen Erkenntnisse zu Golimumab und Certolizumab Pegol bei PG beruhen auf vereinzelt Fallberichten [208, 209], weshalb im Folgenden nur auf die häufiger verwendeten Wirkstoffe Infliximab, Adalimumab und Etanercept eingegangen wird.

3.3.8.2 Infliximab

Bislang wurden nur zwei RCTs zur Therapie des PG durchgeführt. Neben einer Studie zu Ciclosporin versus Prednisolon [60] führten Brooklyn et al. [120] eine Untersuchung zu Infliximab versus Placebo bei PG durch. Insgesamt wurden 30 Patienten randomisiert, es wurde in der Verumgruppe einmalig 5 mg/kg KG/d Infliximab infundiert. Unter Infliximab zeigte sich

ein signifikant höheres Ansprechen (46% (6/13)) im Vergleich zu Placebo (6% (1/17); $p=0,025$). Allen Patienten, bei denen es in Woche 2 nicht zu einem Ansprechen unter Infliximab oder Placebo gekommen war, wurde erstmals oder erneut Infliximab verabreicht, es erhielten somit letztlich 29 Patienten Infliximab. Insgesamt zeigte sich in Woche 4 und 6 eine Besserung bei 69% (20/29), wobei bei 21% (6/29) eine komplette Remission vorlag. Insgesamt 31% (9/29) sprachen nicht auf die Therapie an. Die Subgruppenanalyse zeigte keinen Unterschied im Ansprechen bei Vorhandensein (63%) einer CED, wobei die Fallzahl für eine valide Analyse als zu gering zu bewerten ist [120].

Neben der Studie von Brooklyn et al. beruhen die überwiegend positiven Erfahrungen zu Infliximab auf Fallserien und Einzelfallberichten. Eine aktuelle Literaturrecherche ergab 14 Fallserien mit bis zu 52 Patienten, sowie 30 Einzelfallberichte [184, 210-218] [115, 145, 219-236]. Die bisher größte Fallserie bei idiopathischem PG analysierte 68 Therapieversuche mit TNF- α Antagonisten an einer Kohorte von 52 Patienten. Von 33 Therapieversuchen mit Infliximab verliefen 30,3% (10/33) mit einer klinischen Besserung, 33,3% (11/33) heilten ab, lediglich bei 18,2% (6/33) kam es zu relevanten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten [201]. Die Ergebnisse der Fallserien sind in Tabelle 1 dargestellt. Agarwal [207] analysierte 60 Patienten mit CED und PG bezüglich der Therapieoutcomes. Bei 36 Patienten, die Infliximab erhielten, zeigte sich ein Ansprechen bei 92% (33/36) und eine Abheilung bei der Hälfte der Behandelten bereits nach einer Infusion. Eine ähnlich große Kohorte wurde von Argüelles-Arias untersucht. 22 von 24 Patienten heilten unter Infliximab [11]. Eine dritte Studie wurde bereits 2003 von Regueiro publiziert, bei der es bei 13 Patienten zur Heilung kam, bei 23% (3/13) bereits nach der Induktionstherapie [237]. Die einzige Analyse bei idiopathischem und CED assoziiertem PG publizierten Herberger et al. 2016. Von einer Gesamtkohorte von 121 Patienten, wurde bei 12 Infliximab eingesetzt, 10 (83%, 10/12) zeigten ein gutes initiales Ansprechen bei gutem Nebenwirkungsprofil (0%, 0/12), wobei 2 Therapien aufgrund von unzureichender Wirkung abgesetzt wurden [8].

Wenn auch ein Ansprechen nach einmaliger Gabe von Infliximab beschrieben wurde, ist eine längerfristige Therapie offenbar deutlich erfolversprechender [238].

Brooklyn et al. berichtet über schwerwiegende Ereignisse bei zwei Patienten (7%, 2/29) im zeitlichen Zusammenhang mit der Infliximab Gabe: eine MRSA-Sepsis mit tödlichem Ausgang sowie ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern mit Herzinsuffizienz. In beiden Fällen ist ein Zusammenhang mit der Infliximabgabe nicht sicher auszuschließen. Die Patientin mit der Sepsis hatte zusätzlich MTX sowie Prednisolon erhalten und hatte kurz zuvor eine Pneumonie. In den Fallserien und Fallberichten fanden sich insgesamt zwei weitere septische Geschehen mit Todesfolge. Wölbing berichtet über eine Sepsis unter Infliximab [50] unter Fehlen klassischer Infektzeichen. Ein weiterer Fall wird von Marzano berichtet, wobei auch dieser Patient offenbar zusätzlich Prednisolon und Ciclosporin erhielt [143]. Insgesamt wurden 250 Fälle von Patienten analysiert, die TNF- α Antagonisten erhielten.

Im Vergleich hierzu wird in der Studie von Ormerod et al. zu Prednisolon und Ciclosporin von fünf schwerwiegenden Infekten, davon einem mit Todesfolge bei insgesamt 112 Patienten berichtet [60]. Die Sepsisgefahr scheint bei PG Patienten aufgrund der Wundbesiedelung und der nötigen Immunsuppression deutlich erhöht zu sein. Daten zum Vergleich verschiedener Therapien liegen derzeit nicht vor.

Vandevyvere et al. berichtet über einen Fall eines neu aufgetretenen PG unter Infliximab bei RA, unklar bleibt, ob ein kausaler Zusammenhang besteht [239].

Zusammenfassend gibt die derzeitige Evidenz aus einer RCT sowie einer Reihe größerer Fallserien Hinweis auf eine gute Wirksamkeit von Infliximab bei PG bei allerdings nicht unerheblichem Nebenwirkungsprofil.

3.3.8.3 Adalimumab

Zur Therapie mit Adalimumab liegen Daten aus drei größeren Fallserien sowie aus Einzelfallberichten vor. Zwei der größeren Kohorten betreffen Patienten mit gleichzeitig vorliegender CED. Argüelles-Arias et al. werteten die Daten von insgesamt 67 Patienten mit PG bei CED aus und beschrieben, dass 10 dieser Patienten davon ADA erhielten und darunter abheilten [11]. Eine zweite Fallserie beschreibt insgesamt 15 Patienten, davon 4 mit einer Abheilung unter Adalimumab [128]. Bei der Analyse von 52 Patienten mit insgesamt 68 Therapieversuchen mit TNF- α Antagonisten wurden 28 mit Adalimumab behandelt. Bei 25% (7/28) kam es zu Abheilung, bei 32,1% (9/18) zu einer klinischen Besserung, bei 17,9% (5/28) kam es zu relevanten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten (3 Infekte, 1 Krampfanfall, 1 leukozytoklastische Vaskulitis) [201]. Weitere Daten stammen aus insgesamt 13 Einzelfallberichten [212, 240-251]. Ob die sehr guten Behandlungsergebnisse mit Adalimumab bei CED in Kombination mit PG auf idiopathische PG übertragbar sind, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

Neben den Erfolgsberichten zu Adalimumab bei PG gibt es auch einen Bericht über ein neu aufgetretenes PG bei RA unter Adalimumab, wobei nicht klar ist, ob das PG trotz oder wegen der Therapie auftrat [252].

Die Dosierung variiert bei Adalimumab, von 40 mg zweiwöchentlich nach einer Loadingdosis von 80 mg in der ersten Woche analog dem Injektionsschema bei Psoriasis [8, 240, 253] über 80 mg zweiwöchentlich bis hin zu 80 mg wöchentlicher Gabe [254]. Ebenfalls ist eine Kombination aus dem Beginn mit Infliximab und der nachfolgenden Dauertherapie mit Adalimumab beschrieben [212].

Insgesamt ist Adalimumab aufgrund des kürzeren Dosierungsintervalls und der subkutanen Gabe eine sichere und gut steuerbare Therapieoption, insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Infektgefahr bei PG. Das Verabreichungsschema sollte sich aufgrund fehlender Studiendaten und der Erfahrung bei Psoriasis an diesem orientieren und mit 80 mg als Loadingsdosis in Woche 1 begonnen werden und dann mit 40 mg alle 2 Wochen fortgesetzt werden. Bei unzureichendem Ansprechen kann eine Verkürzung des Intervalls auf eine Woche oder die Dosissteigerung auf 80 mg erwogen werden.

3.3.8.4 Etanercept

Aus der Kohortenanalyse von Herberger et al. 2018 liegen die Behandlungsdaten von 7 Behandlungsversuchen mit Etanercept vor [201]. Bei fünf kam es zu einem Ansprechen, einer heilte ab, vier verbesserten sich, in zwei Fällen kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen (Herzinsuffizienz/Sepsis). Zu Etanercept liegen zudem weitere 12 Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz vor [255-266]. Vermutlich aufgrund der fehlenden Zulassung bei CED ist die Zahl der Studien jedoch geringer als bei Adalimumab und Infliximab. Grundsätzlich ist aber auch Etanercept eine wirksame Therapieoption bei PG. Etanercept wird bei den beschriebenen Fällen bei PG mit einer Dosis von 50 mg/Woche auf ein oder zwei Einzeldosen verteilt verabreicht.

Kombinationstherapie

Es gibt nur wenige Daten zur Kombinationstherapie von TNF- α Antagonisten bei PG. Eine überlappende Therapie mit Glukokortikoiden in der Initialphase wird verbreitet durchgeführt [121, 237, 240, 256], zum Teil auch als Dauerbegleittherapie [257], wobei wenig Daten zur

Dosierung verfügbar sind. Gerade bei schwerwiegenden Verläufen kann eine Kombinationstherapie nötig sein, um ein rasches Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Zu bedenken ist jedoch, dass die Sepsisgefahr bei Kombination mit Glukokortikoiden zumindest bei CED deutlich erhöht ist [267, 268]. Aufgrund der immunkompromittierenden Wirkung scheint es empfehlenswert, die TNF- α -Blockade langfristig möglichst als Monotherapie durchzuführen und das Glukokortikoid so gering wie möglich zu dosieren.

Auch Kombinationen von Infliximab mit Azathioprin wie auch mit Ciclosporin, MTX und Dapson sind beschrieben [145, 212, 232]. In anderen Indikationsgebieten werden regelhaft verschiedene Kombinationsregimes verordnet [11, 145, 240, 267, 268]. Die Sepsisgefahr scheint aufgrund der Wundbesiedlung jedoch erhöht zu sein und sollte bei jeder Medikamentengabe bedacht werden [50, 120].

Da bei Infliximab die Gefahr der Bildung neutralisierender Antikörper im Vergleich zu Adalimumab deutlich erhöht ist (bis zu 75% respektive 12%), kann die zusätzliche Gabe von niedrigdosiertem MTX (5 mg/Woche) oder Azathioprin erwogen werden [267, 269].

Empfehlung:	Stärke:
Bei Vorliegen einer CED oder RA sollte ein frühzeitiger und präferentieller Einsatz von TNF- α Antagonisten erfolgen, insbesondere aufgrund der großen Zahl an Nebenwirkungen von Ciclosporin und Glukokortikoiden. Die Evidenz für Infliximab ist derzeit unter den Biologika sowie den TNF- α Antagonisten am besten. Aufgrund der hohen Rate an Nebenwirkungen unter Infliximab können aufgrund des besseren Risiko-Nutzen-Profiles, auch andere TNF- α Antagonisten wie Adalimumab oder Etanercept empfohlen werden, die inzwischen, wie auch Infliximab, preisgünstiger als Biosimilar-Präparate zur Verfügung stehen. Langzeitdaten sind erforderlich, um Heilungsraten unter TNF- α Inhibitoren im Vergleich zur Standardtherapie zu bewerten. Die Outcomes der RCT und der größeren Fallserien weisen darauf hin, dass, ein frühzeitiger Einsatz von TNF- α Antagonisten sinnvoll sein kann.	↑
Der off-label Einsatz von TNF- α Antagonisten sollte auch erwogen werden, wenn Therapien mit systemischen Glukokortikoiden und/oder Ciclosporin nicht ausreichend wirksam, nicht durchführbar bzw. indiziert sind (starker Konsens) oder aber als Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden. Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1	↑

Tabelle 6: Studiendaten zum Outcome von TNF- α Antagonisten bei PG. Dargestellt sind Fallserien $n \geq 1$ sowie die prospektive Studie von Brooklyn et al. [120].

Quelle	Anzahl mit TNF- α Inhibitoren behandelter Patienten	Vorliegen CED/ Arthritis	Wirkstoff	Outcome, Wirkstoff
Herberger et al., 2018 [201]	52	9,6% RA, 15,4% CED	INF, ADA, ETA	Abheilungen oder Besserungen bei 63,6% (21/33) mit Infliximab (INF), bei 57,1% (16/28) mit Adalimumab (ADA), bei 71,4% (5/7) mit Etanercept

Brooklyn et al., 2006 [120]	29	63% CED	INF	Woche 4 und 6 Besserung bei 69% (20/29), 21% (6/29) komplette Remission
Agarwal et al., 2013 [207]	36 von gesamt n=60	CED	INF	33/36 (92%) Ansprechen, 3 Pat. entwickelten PG unter INF, 17/34 (50%) Abheilung nach einmaliger INF Induktionstherapie
Argüelles-Arias et al., 2013 [11]	31 von gesamt n=64	CED	INF, ADA	22/24 Heilung unter INF, 10/10 Heilung unter ADA
Herberger et al., 2016 [8]	17 von gesamt n=121	teilweise	INF, ADA, ETA	12/17 mit INF: 10x Ansprechen, Absetzen wg.: 1x Abheilung, 2x gutes Ansprechen, 2x wg. unzureichendem Effekt abgesetzt, 4/17 ADA: 3x Ansprechen, Absetzen wegen: bei 3x NW (Leberenzymerrhöhung, Erbrechen, Cytopenie) 1/17 ETA: 1x Ansprechen
Regueiro et al., 2003 [237]	13	CED	INF	Alle abgeheilt unter INF, Induktionstherapie mit INF in 23% (3/13) bei therapierefraktärem PG
Ljung et al., 2002 [270]	8	CED	INF	3/8 vollständige, 3/8 teilweise Abheilung, 2/8 temporäre Besserung. NW: Pneumonie, Exanthem, Diarrhoe
Mooij et al., 2013 [271]	6	1 CED, 2 RA, 2 HS	INF, ADA	5x Heilung INF, 1x ADA Heilung nach INF (abgesetzt wegen NW)
Poritz et al., 2008 [272]	6	CED, peristomales PG	INF	2x Abheilung
Kiran et al., 2005 [273]	5	CED, peristomales PG	INF	4/5 Ansprechen
Sapienza et al., 2004 [274] [274, 275]	4	CED	INF	4x abgeheilt innerhalb 4 Wochen
Dini et al., 2007 [275]	4	-	INF	1x Abheilung, 3x Wundverkleinerung, Remission der Inflammation
Kaufman et al., 2005 [238]	4	CED	INF	4/4 Heilung nach mehreren Infusionen
Marzano et al., 2011 [143]	3	2/3 CED	INF	3x abgeheilt
Mimouni et al., 2003 [276]	3	CED, peristomales PG	INF	2/3 abgeheilt, 1/3 Wundverkleinerung

Arivarasan et al., 2016 [277]	3	CED	INF, ADA	2x INF abgeheilt, 1x ADA abgeheilt
Roche et al., 2008 [278]	2	-	INF	2/2 abgeheilt
Carrasco Cubero et al., 2012 [279]	2	CED	INF	Abheilung
Tan et al., 2001 [280]	2	CED	INF	Abheilung
Suárez-Pérez et al., 2012 [128]	5 von gesamt n=15	CED/ankylosierende Spondylitis	ADA/ INF	Abheilung: 4/4 unter ADA, 1/1 unter INF
Jacob et al., 2008 [281]	3	-	ADA, INF	2/3 Abheilung ADA, zuvor INF mit Wirkverlust, 1/3 keine Abheilung
Alkhoury et al., 2009 [282]	2 Kinder	CED	ADA	Abheilung
Barreiro-de-Acosta et al., 2012 [283]	2	CED	ADA	2/2 Ansprechen
Roy et al., 2006 [255]	3	2/3 RA	ETA	2/3 Abheilung, Wundverkleinerung und Ansprechen 3/3

HS=Hidradenitis suppurativa, CED=Chronisch entzündliche Darmerkrankung, ADA=Adalimumab, INF=Infliximab, ETA=Etanercept, RA=rheumatoide Arthritis, NW=Nebenwirkungen.

Empfehlung:	Stärke:
Der Einsatz von IVIG sollte erwogen werden, wenn Therapien mit systemischen Glukokortikoiden und/oder Ciclosporin oder TNF- α -Inhibitoren nicht ausreichend wirksam oder nicht durchführbar bzw. indiziert sind (insbesondere bei malignen Grunderkrankungen) und keine assoziierte, mit TNF α -Inhibitoren behandelbare CED oder RA vorliegt (starker Konsens). Es kann auch in Kombination mit systemischen Glukokortikoiden eingesetzt werden. Zum Therapiealgorithmus siehe Abb. 1	↑

3.3.8.5 Weitere Biologika

Neue Therapieansätze ergeben sich auch aus einem besseren Verständnis der Ätiopathogenese. Ein Subkollektiv an Patienten, welche auf konventionelle Immunsuppressiva oder die Biologika TNF- α -Inhibitoren oder IVIG nur ungenügend ansprechen, oder bei assoziierten autoinflammatorischen Erkrankungen mit bekannter Fehlregulation von Inflammasom und IL-1 könne auf neuere zielgerichtete Therapien wie Anakinra oder den monoklonalen IL-1 β Antikörper Canakinumab [23, 284] ansprechen, oder - unabhängig von IL-1 – auf Ustekinumab oder möglicherweise auch auf die neuen IL-17 Antagonisten [22, 121, 285, 286] bei allerdings derzeit noch geringer Evidenz für diese Therapien. Einzelfallberichte gibt es zum Einsatz von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei grossflächigem PG und monoklonaler Gammopathie [287, 288].

3.3.8.6 Rituximab

Bei Rituximab gibt es positiven Fallberichten bei Patienten mit PG in Kombination mit einer Granulomatose mit Polyangiitis [184, 289, 290]. Deshalb ist der Einsatz von Rituximab eher bei

schwer zu behandelnden therapieresistenten PG indiziert oder bei solchen Patienten, bei welchen Rituximab zusätzlich wegen einer Grund- oder Begleiterkrankung (z.B. monoklonale Gammopathie) angezeigt ist. Da in Kongressbeiträgen über den erfolgreichen Einsatz von Rituximab bei PG berichtet wird, sollten entsprechende Publikationen abgewartet werden. Zudem gibt es einige Berichte über die Entstehung überwiegend vulvovaginaler PG nach Anwendung von Rituximab [81, 291-294].

3.3.8.7 Ustekinumab

Die Expression von IL-23 in lässionaler PG-Haut [22] ergibt eine Rationale für die Anwendung des IL-23-Inhibitors Ustekinumab beim PG. Ustekinumab wurde dabei insgesamt bei 7 Patienten in Einzelfallberichten oder kleinen Kohorten [79, 286, 295-297], u.a. auch bei Patienten erfolgreich angewandt, welche zuvor auf konventionelle Immunsuppressiva (Glukokortikoide, MTX) und TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) nicht angesprochen hatten [286]. In einer Analyse von 9 Patienten wurde eine Abheilung (4/9) oder klinisches Ansprechen (2/9) bei 66,6% (6/9) erreicht [201].

3.3.8.8 Canakinumab und Anakinra

In einer Multizenter-Studie, bei der 5 Patienten mit kortikoidrefraktärem PG eingeschlossen und mit dem IL-1 β -Inhibitor Canakinumab behandelt wurden (Dosis 150 mg s.c. Canakinumab an Tag 1 und 14, 3 Patienten nochmals 150-300 mg an Tag 56), heilten 3 Patienten vollständig ab und ein Patient zeigte ein klinisches Ansprechen [23].

Einzelfallberichte von insgesamt 5 Patienten für eine erfolgreiche Behandlung bei Patienten mit PG liegen für die Therapie mit dem IL-1 α -Inhibitor Anakinra vor, davon 3 Patienten aus einer Klinik in Wales [298-300]. Bei insgesamt 4 Patienten einer Kohorte von 52 mit Biologica behandelten PG Patienten zeigte sich bei keinem Patient ein klinisches Ansprechen [201].

3.3.8.9 IL1-Inhibitoren bei mit PG assoziierten autoinflammatorischen Syndromen

Während die IL-1 Inhibitoren Canakinumab und Anakinra bei Patienten mit ausschließlichem PG eher ein geringes Ansprechen zeigen, gibt es mehrere Fallserien bzw. Fallberichte, die nahelegen, dass Patienten mit PG assoziierten autoinflammatorischen Syndromen wie dem PAPA-Syndrom gut auf Canakinumab als auch Anakinra und beim PASH-Syndrom gut auf Anakinra ansprechen können [45, 301, 302].

3.3.8.10 IL-17- bzw. IL-23 p19-Inhibitoren

Insbesondere der Einsatz von IL-17 Inhibitoren wie Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab oder auch von IL-23 p19 Inhibitoren wie Guselkumab, Risankizumab oder Tildrakizumab könnten eine interessante Therapiealternative bei therapierefraktärem PG sein, wenn etablierte systemische Therapieoptionen versagen. So gibt es aktuell eine Phase-II Studie zum Einsatz von Secukinumab beim PG (Clinical Trial Gov. NCT NCT02733094 in einer einarmigen, open-label monozentrischen Studie mit 300 mg Secukinumab jede Woche für 4 Wochen gefolgt von 300 mg Secukinumab alle 4 Wochen bis Woche 16). Zwei Behandlungsfälle mit klinischem Ansprechen auf Secukinumab [201, 303] und ein Fall mit klinischem Ansprechen auf Tildrakizumab [304] und Risankizumab [305] wurden bisher beschrieben. Ebenfalls wurden allerdings auch paradoxe Reaktionen mit Neuauftreten von PG im Zusammenhang mit einer Secukinumab-Behandlung [306] bzw. Umstellung von Adalimumab auf Secukinumab [307] bzw. von Secukinumab auf Brodalumab bei Patienten mit Psoriasis vulgaris [308] beschrieben.

3.4 Nichtmedikamentöse Therapieverfahren (Joachim Dissemond, Mareike Alter, Alexander Schorcht, Sven Quist)

3.4.1 Operative Therapie

Die Indikation für eine chirurgische Therapie des PG ist mit großer Vorsicht zu stellen, denn durch die Verletzung von Gewebe kann es zur Induktion neuer Läsionen (Pathergie-Effekt) kommen bzw. die Erkrankung fortschreiten. Trotzdem kann die chirurgische Therapie inklusive chirurgischem Debridement bei ausreichender vorangegangener immunsuppressiver Therapie unter engmaschiger Kontrolle [97] hilfreich sein. Hier können die Ulzerationen mittels Spalthauttransplantation (Meshgraft) oder Vollhaut(-Mikro)transplantation (z.B. Reverdin-Plastik) oder kompletter Exzision schneller abheilen und weitere sonst erforderliche immunsuppressive Therapie einsparen.

So wurde in einer multizentrischen Fallberichtserie bei 15 Patienten mit PG begleitend zu einer systemischen immunsupprimierenden Behandlung zuerst eine Vakuumtherapie für die Wundgrundkonditionierung und anschließend eine Spalthauttransplantation mit postoperativer Vakuumtherapie mit guten Erfolgen durchgeführt [93, 94]. Weder an den Entnahmestellen noch an den Empfängerstellen wurde ein Pathergiephänomen induziert. In einer Meta-Analyse der gleichen Arbeitsgruppe wurden 115 Patienten mit interventionellen Strategien bei PG identifiziert. Hiervon erhielten 53 Patienten eine Spalthauttransplantation, 35 Patienten eine Spalthauttransplantation mit Vakuumtherapie, zwölf Patienten eine Vakuumtherapie (n=12) und 15 Patienten eine andere Form der Hauttransplantation wie beispielsweise Pinch-grafts. Bei allen Patienten wurde zeitgleich eine systemische immunsuppressive Therapie durchgeführt. Bei 102 Patienten kam es zumindest temporär zu einer vollständigen Wundheilung, acht Patienten zeigten eine Verbesserung, bei drei Patienten wurde keine Besserung erzielt und zwei Patienten verstarben. Bei keinem der Patienten kam es zu dem Auftreten eines Pathergie-Phänomens durch die interventionelle Behandlung [94].

3.4.2 Plasmapherese

In älteren Einzelfallberichten wurde über den erfolgreichen Einsatz der Plasmapherese beim PG berichtet, mit und ohne CED [44, 111, 189, 309, 310]. Aktuell wird über dieses Therapieverfahren nicht mehr berichtet.

3.4.3 Radiotherapie

Die Radiotherapie wurde mit eher mäßigem Erfolg in einzelnen Fällen von insgesamt 8 Patienten angewandt [111, 311].

Zusammenfassende Bewertung und Ausblick:

Das PG eine selten diagnostizierte, potenziell lebensbedrohliche bzw. die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung. Die Evidenz stützt sich derzeit nur auf wenige randomisierte oder retrospektive Studien und überwiegend auf multiple Fallbeschreibungen an kleinen Patientenkollektiven. Die Therapie basiert neben topischen und lokal intraläsionalen Therapieoptionen bei initialem und leichtem Krankheitsverlauf oder insbesondere als die Systemtherapie begleitende Therapie auf der Gabe von systemischen Therapien. Diese beinhalten neben den Glukokortikoiden und Ciclosporin auch Biologika wie TNF- α -Inhibitoren

und intravenöse Immunglobuline (IVIG). Daneben erscheinen der IL-12/23 Antikörper Ustekinumab, der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra und der IL-1 β -Antikörper Canakinumab mögliche Therapieoptionen zu sein. Die beste Studienevidenz liegt zu Ciclosporin, Prednisolon und Infliximab, insbesondere letzteres bei Vorliegen einer CED, vor. Kleinere Fallserien für ein gutes Ansprechen liegen für die weiteren TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Etanercept, IVIG, Ustekinumab, Anakinra und Canakinumab sowie die Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil, Azathioprin vor. In klinischer Erprobung ist derzeit u.a. der IL-17 Inhibitor Secukinumab. Chirurgische bzw. interventionelle Therapien können bei Patienten unter immunsuppressiv eingestellter Begleittherapie den Heilungsverlauf beschleunigen.

4 Literatur

1. Cosgarea R, Senila SC, Badea R, Ungureanu L. Pyoderma gangrenosum with spleen involvement. Review of the literature and case report. *J Dermatol Case Rep.* 2016; 10: 26-31.
2. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, Aractingi S, Khosrotehrani K. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87: 281-93.
3. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 110-9.
4. von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 1000-5.
5. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (echthyma) gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Archives of Dermatology and Syphilology.* 1930; 22: 655-80.
6. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med.* 1985; 55: 173-86.
7. Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 2166-70.
8. Herberger K, Dissemond J, Hohaus K, Schaller J, Anastasiadou Z, Augustin M. Treatment of pyoderma gangrenosum: retrospective multicentre analysis of 121 patients. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 1070-72.
9. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strolin A, Hoff NP, Goerge T, Roth H, Rabe E, Karrer S, Renner R, Maschke J, Horn T, Hepp J, Eming S, Wollina U, Zutt M, Sick I, Splieth B, Dill D, Klode J, Dissemond J. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 136.
10. Jockenhofer F, Klode J, Kroger K, Roesch A, Al Ghazal P, Dissemond J. Patients with pyoderma gangrenosum - analyses of the German DRG data from 2012. *Int Wound J.* 2016; 13: 951-6.
11. Arguelles-Arias F, Castro-Laria L, Lobaton T, Aguas-Peris M, Rojas-Feria M, Barreiro-de Acosta M, Soto-Escribano P, Calvo-Moya M, Ginard-Vicens D, Chaparro-Sanchez M, Hernandez-Duran M, Castro-Senosiain B, Fernandez-Villaverde A, Garcia-Sanchez V, Dominguez-Munoz E, Caunedo-Alvarez A, Herrerias-Gutierrez JM. Characteristics and treatment of pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 2949-54.
12. Hasselmann DO, Bens G, Tilgen W, Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 560-4.
13. Ye MJ, Ye JM. Pyoderma gangrenosum: a review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. *Dermatol Res Pract.* 2014; 2014: 461467.

14. Soleimani T, Sasor SE, Spera L, Eppley BE, Socas J, Chu MW, Tholpady SS. Pediatric pyoderma gangrenosum: is it just big wounds on little adults? *J Surg Res.* 2016; 206: 113-17.
15. Sunderkotter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, Dutz J, Lamprecht P, Mahr A, Aberer E, Werth VP, Wetter DA, Kawana S, Luqmani R, Frances C, Jorizzo J, Watts JR, Metze D, Caproni M, Alpsoy E, Callen JP, Fiorentino D, Merkel PA, Falk RJ, Jennette JC. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70: 171-84.
16. Veillette A, Rhee I, Souza CM, Davidson D. PEST family phosphatases in immunity, autoimmunity, and autoinflammatory disorders. *Immunological Reviews.* 2009; 228: 312-24.
17. Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 691-8.
18. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashardes S, Lovett M. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human Molecular Genetics.* 2002; 11: 961-69.
19. Sampson B, Fagerhol MK, Sunderkotter C, Golden BE, Richmond P, Klein N, Kovar IZ, Beattie JH, Wolska-Kusnierz B, Saito Y, Roth J. Hyperzincaemia and hypercalprotectinaemia: a new disorder of zinc metabolism. *Lancet.* 2002; 360: 1742-5.
20. Holzinger D, Fassl SK, de Jager W, Lohse P, Rohrig UF, Gattorno M, Omenetti A, Chiesa S, Schena F, Austermann J, Vogl T, Kuhns DB, Holland SM, Rodriguez-Gallego C, Lopez-Almaraz R, Arostegui JJ, Colino E, Roldan R, Fessatou S, Isidor B, Pognant S, Ito K, Epple HJ, Bernstein JA, Jeng M, Frankovich J, Lionetti G, Church JA, Ong PY, LaPlant M, Abinun M, Skinner R, Bigley V, Sachs UJ, Hinze C, Hoppenreijds E, Ehrchen J, Foell D, Chae JJ, Ombrello A, Aksentijevich I, Sunderkoetter C, Roth J. Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1337-45.
21. Vavricka SR, Galvan JA, Dawson H, Soltermann A, Biedermann L, Scharl M, Schoepfer AM, Rogler G, Prinz Vavricka MB, Terracciano L, Navarini A, Zlobec I, Lugli A, Greuter T. Expression Patterns of TNFalpha, MADCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 347-54.
22. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, Hoetzenecker W, Biedermann T. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011; 147: 1203-5.
23. Kolios AG, Maul JT, Meier B, Kerl K, Traidl-Hoffmann C, Hertl M, Zillikens D, Rocken M, Ring J, Facchiano A, Mondino C, Yawalkar N, Contassot E, Navarini AA, French LE. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2015.
24. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, Fanoni D, Caroli F, Rusmini M, Grossi A, De Simone C, Borghi OM, Meroni PL, Crosti C, Cugno M. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93: e187.
25. Chua RA, Mackelfresh J, Cohen C, Varma V, Fried L, Arbiser JL. Disseminated pyoderma gangrenosum: role for vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-2. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 730-2.
26. Ortega-Loayza AG, Nugent WH, Lucero OM, Washington SL, Nunley JR, Walsh SW. Dysregulation of inflammatory gene expression in lesional and nonlesional skin of patients with pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2018; 178: e35-e36.
27. Hadi A, Lebwohl M. Clinical features of pyoderma gangrenosum and current diagnostic trends. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 950-4.
28. Al Ghazal P, Klode J, Dissemmond J. Diagnostic criteria for pyoderma gangrenosum: results of a survey among dermatologic wound experts in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014.
29. Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Pyoderma gangrenosum: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014; 149: 587-600.
30. Pereira N, Brites MM, Goncalo M, Tellechea O, Figueiredo A. Pyoderma gangrenosum--a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol.* 2013; 52: 938-45.

31. Herberger K. [Pyoderma gangrenosum]. *Hautarzt*. 2016; 67: 753-63.
32. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18: 355-72.
33. Jockenhofer F, Herberger K, Schaller J, Hohaus KC, Stoffels-Weindorf M, Ghazal PA, Augustin M, Dissemond J. Tricenter analysis of cofactors and comorbidity in patients with pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14: 1023-30.
34. Wollina U. Pyoderma gangrenosum--a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 19.
35. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3: 149-58.
36. Poiraud C, Gagey-Caron V, Barbarot S, Durant C, Ayari S, Stalder JF. [Cutaneous, mucosal and systemic pyoderma gangrenosum]. *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137: 212-5.
37. Andre MF, Piette JC, Kemeny JL, Ninet J, Jegou P, Delevaux I, Wechsler B, Weiller PJ, Frances C, Bletry O, Wismans PJ, Rousset H, Colombel JF, Aumaitre O, French Study Group on Aseptic A. Aseptic abscesses: a study of 30 patients with or without inflammatory bowel disease and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 145-61.
38. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 23: 29-34.
39. Yang TH, Hu CH, Tsai HH. Pyoderma gangrenosum preceding the onset of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4997.
40. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 1244-50.
41. Romanska-Gocka K, Ciescinska C, Zegarska B, Schwartz RA, Ciescinski J, Olszewska-Slonina D, Czajkowski R. Pyoderma gangrenosum with monoclonal IgA gammopathy and pulmonary tuberculosis. Illustrative case and review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015; 32: 137-41.
42. Shareef MS, Munro LR, Owen RG, Highet AS. Progression of IgA gammopathy to myeloma following infliximab treatment for pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37: 146-8.
43. Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, Quaglino P, Caproni M, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014; 178: 48-56.
44. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*. 2013; 149: 762-4.
45. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 409-15.
46. Grillo MA, Cavaleiro TT, da Silva Mulazani M, Rocha JL, Semchechen D, da Cunha CA. Postsurgical pyoderma gangrenosum complicating reduction mammoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36: 1347-52.
47. Wadia F, Malik MH, Porter ML. Postoperative wound breakdown caused by pyoderma gangrenosum after bilateral simultaneous total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 1232-5.
48. Sunderkotter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13: 501-24; quiz 25-6.
49. Tai YJ, Kelly R. Pyoderma gangrenosum complicated by herpes simplex virus infection. *Australas J Dermatol*. 2005; 46: 161-4.
50. Wolbing F, Fierlbeck G, Hotzenecker W, Schaller M, Rocken M. Septic shock after treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: 93-4.
51. Belobradkova E, Havel E, Cerman J, Blazek M, Cahill E. Re: Pyoderma gangrenosum: an uncommon cause of septic shock. *ANZ J Surg*. 2010; 80: 573-4.
52. de Souza EF, da Silva GA, Dos Santos GR, Motta HL, Cardoso PA, de Azevedo MC, Pires KL, Motta RN, Eyer Silva Wde A, Ferry FR, Pinto JF. Pyoderma Gangrenosum Simulating Necrotizing Fasciitis. *Case Rep Med*. 2015; 2015: 504970.

53. De Menezes D, Yusuf E, Borens O. Pyoderma gangrenosum after minor trauma in a pregnant woman, mistaken for necrotizing fasciitis: report of a case and literature review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014; 15: 441-4.
54. Taguchi M, Inoue T, Nishida T, Kawabata T, Kawakita S, Muguruma K, Murota T, Kinoshita H, Matsuda T. [A Case of Pyoderma Gangrenosum of the Penis Difficult to Distinguish from Fournier Gangrene]. *Hinyokika Kiyo*. 2015; 61: 459-63.
55. Kohjimoto Y, Inagaki T, Iba A, Kikkawa K, Suzuki A, Uekado Y, Shinka T. [Pyoderma gangrenosum of the penis presenting as Fournier's gangrene: a case report]. *Hinyokika Kiyo*. 2005; 51: 411-5.
56. Roux O, Desruelles F, Lacour JP, Ortonne JP. [Pyoderma gangrenosum simulating erysipelas]. *Presse Med*. 2000; 29: 421.
57. Jemec GB, Konradsen L. Pyoderma gangrenosum complicated by necrotizing fasciitis. *Cutis*. 1994; 53: 139-41.
58. Wurm MC, Brecht I, Lell M, Brunner K, Mitsimponas KT, Chada M, Jahn J, Neukam FW, von Wilmsky C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with pyoderma gangraenosum. *BMC Oral Health*. 2016; 16: 85.
59. Signs DJ, Wagner DS. Pyoderma gangrenosum complicated by underlying osteomyelitis: successful treatment with radical surgical debridement and cyclosporine therapy. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 1523-4.
60. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, Mason JM, Walton S, Johnston GA, Williams HC, Team UKDCTNsSG. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015; 350: h2958.
61. Saracino A, Kelly R, Liew D, Chong A. Pyoderma gangrenosum requiring inpatient management: a report of 26 cases with follow up. *Australas J Dermatol*. 2011; 52: 218-21.
62. Matsumura T, Sato-Matsumura KC, Ota M, Yokota T, Arita K, Kodama K, Inokuma D, Kobayashi H. Two cases of pyoderma gangrenosum complicated with nasal septal perforation. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 1133-5.
63. Worley GA, Wareing MJ, Sergeant RJ. Pyoderma gangrenosum producing saddle nose deformity. *J Laryngol Otol*. 1998; 112: 870-1.
64. Thampany RS, Al-Niaimi F, Lyon C, Duff CG, Leatherbarrow B. Management of cicatricial ectropion secondary to pyoderma gangrenosum. *Orbit*. 2014; 33: 129-31.
65. Ndahi AA, Tahir C, Nggada HA. Photoletter to the editor: Scarring alopecia resulting from pyoderma gangrenosum of the scalp. *J Dermatol Case Rep*. 2012; 6: 34-5.
66. Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Lauchli S, Mayer D, Amann-Vesti B, Speich R, Schmid C, Burg G, French LE. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriolosclerosis. *Arch Dermatol*. 2010; 146: 961-8.
67. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1412-8.
68. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004; 43: 790-800.
69. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, Marzano AV, Wallach D, Kim K, Schadt C, Ormerod A, Fung MA, Steel A, Patel F, Qin R, Craig F, Williams HC, Powell F, Merleev A, Cheng MY. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*. 2018; 154: 461-66.
70. Jockenhofer F, Wollina U, Salva KA, Benson S, Dissemmond J. The PARACELsus score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2018.
71. Sunderkotter C, Lamprecht P, Mahr A, Metze D, Zelger B. Nomenklatur der kutanen Vaskulitiden - deutschsprachige Definitionen des Dermatologischen Anhangs zur Chapel Hill Consensus Conference. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16: 1425-33.
72. Coors EA, von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune haemolytic anaemia and complement deficiency. *Br J Dermatol*. 2000; 143: 154-6.

73. Su WP, Schroeter AL, Perry HO, Powell FC. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol*. 1986; 13: 323-30.
74. Gonzalez CD, Florell SR, Bowen AR, Presson AP, Petersen MJ. Histopathologic vasculitis from the periulcer edge: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81: 1353-57.
75. Prystowsky JH, Kahn SN, Lazarus GS. Present status of pyoderma gangrenosum. Review of 21 cases. *Arch Dermatol*. 1989; 125: 57-64.
76. Mijuskovic ZP, Zecevic RD, Pavlovic MD. Pyoderma gangrenosum with spleen involvement and monoclonal IgA gammopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18: 697-9.
77. Xia FD, Liu K, Lockwood S, Butler D, Tsiaras WG, Joyce C, Mostaghimi A. Risk of developing pyoderma gangrenosum after procedures in patients with a known history of pyoderma gangrenosum- A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 310-14 e1.
78. Tolkachjov SN, Fahy AS, Wetter DA, Brough KR, Bridges AG, Davis MD, El-Azhary RA, McEvoy MT, Camilleri MJ. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 615-22.
79. Benzaquen M, Monnier J, Beaussault Y, Rouby F, Berbis P. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: Effectiveness of ustekinumab. *Australas J Dermatol*. 2017; 58: e270-e71.
80. Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatol*. 2018; 53: 49-63.
81. Aggarwal P. Pyoderma gangrenosum adverse event with Rituximab use: A postmarketing pharmacovigilance analysis. *Dermatol Ther*. 2020; 33: e13221.
82. Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, Schumann H, Stucker M. Modern wound care - practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12: 541-54.
83. Huptas L, Rompoti N, Herbig S, Korber A, Klode J, Schadendorf D, Dissemond J. [A new topically applied morphine gel for the pain treatment in patients with chronic leg ulcers: first results of a clinical investigation]. *Hautarzt*. 2011; 62: 280-6.
84. Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper DJ, Mosti G, Piatkowski de Grzymala A, Riepe G, Risse A, Romanelli M, Strohal R, Traber J, Vassel-Biergans A, Wild T, Eberlein T. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011; 24: 245-55.
85. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31: 28-58.
86. Strohal R, Dissemond J, Jordan O'Brien J, Piaggese A, Rimdeika R, Young T, Apelqvist J. EWMA document: Debridement. An updated overview and clarification of the principle role of debridement. *J Wound Care*. 2013; 22: 5.
87. Schottler LH, S.; Körber, A.; Schadendorf, D.; Dissemond, J. . Schmerzvermeidung durch unterschiedliche Galeniken von Polihexanid-Gelen: Fallbeispiele von Patienten mit Pyoderma gangraenosum. *Zeitschrift für Wundheilung*. 2009; 14: 28-31.
88. Duncan M, Worswick S. Pyoderma Gangrenosum After Enzymatic Debridement. *J Gen Intern Med*. 2016; 31: 585.
89. Renner R, Treudler R, Simon JC. Maggots do not survive in pyoderma gangrenosum. *Dermatology*. 2008; 217: 241-3.
90. Adams J. The antimicrobial activity of maggots: in-vivo results. *Nurs Older People*. 2004; 16: 40.
91. Dissemond J, Koppermann M, Esser S, Schultewolter T, Goos M, Wagner SN. [Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as part of biosurgical management of a chronic leg ulcer]. *Hautarzt*. 2002; 53: 608-12.
92. Gherzi MM, Ricotti C, Nousari CH, Newman MI. Negative pressure dressing in the management of pyoderma gangrenosum ulcer. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 1249-51.
93. Pichler M, Larcher L, Holzer M, Exler G, Thuile T, Gatscher B, Tappeiner L, Deluca J, Carriere C, Nguyen VA, Moosbrugger-Martinz V, Schmuth M, Klein GF, Eisendle K. Surgical treatment of pyoderma gangrenosum with negative pressure wound therapy and split thickness skin grafting under adequate

immunosuppression is a valuable treatment option: Case series of 15 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 760-5.

94. Pichler M, Thuile T, Gatscher B, Tappeiner L, Deluca J, Larcher L, Holzer M, Nguyen VA, Exler G, Schmuth M, Klein GF, Eisendle K. Systematic review of surgical treatment of pyoderma gangrenosum with negative pressure wound therapy or skin grafting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: e61-e67.

95. Fracalvieri M, Fierro MT, Salomone M, Fava P, Zingarelli EM, Cavaliere G, Bernengo MG, Bruschi S. Gauze-based negative pressure wound therapy: a valid method to manage pyoderma gangrenosum. *Int Wound J*. 2014; 11: 164-8.

96. Mittler NG, S.; Dissemond, J.; Verwendung von nicht adhäsiven Folienverbänden für die Vakuumversiegelung chronischer Wunden mit irritierter umgebender Haut. *Zeitschrift für Wundheilung* 2006; 11: 178-81.

97. Sick I, Trautner B, Ruzicka T. [Surgical management of Pyoderma gangrenosum]. *Hautarzt*. 2012; 63: 577-83.

98. Snyder RJE, J.; Glick, B.; Cuffy, C. Dehydrated human amnion/chorion membrane as adjunctive therapy in the multidisciplinary treatment of pyoderma gangrenosum: A case report. . *Ostomy Wound Manage*. 2015; 61: 40-49.

99. Farris DR, Schutzer PJ, Don PC, Silverberg NB, Weinberg JM. Resolution of pyoderma gangrenosum after therapy with lyophilized bovine collagen matrix. *Dermatology*. 2003; 206: 284-5.

100. Freedman BM, Oplinger EH. Use of becaplermin in progressive limb-threatening pyoderma gangrenosum. *Adv Skin Wound Care*. 2002; 15: 180-2.

101. Classen DA, Thomson C. Free flap coverage of pyoderma gangrenosum leg ulcers. *J Cutan Med Surg*. 2002; 6: 327-31.

102. de Imus G, Golomb C, Wilkel C, Tsoukas M, Nowak M, Falanga V. Accelerated healing of pyoderma gangrenosum treated with bioengineered skin and concomitant immunosuppression. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 61-6.

103. Limova M, Mauro T. Treatment of pyoderma gangrenosum with cultured keratinocyte autografts. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994; 20: 833-6.

104. Chiang IH, Liao YS, Dai NT, Chiao HY, Chou CY, Chen SG, Chen TM, Chang SC. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Adjunctive Treatment of Pyoderma Gangrenosum: A Case Report. *Ostomy Wound Manage*. 2016; 62: 32-6.

105. Dissemond J, Protz K, Reich-Schupke S, Stucker M, Kroger K. [Compression therapy in leg ulcers]. *Hautarzt*. 2016; 67: 311-23; quiz 24-5.

106. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernandez M, Cano C, Romero-Gomez M. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29: 291-5.

107. Menachem Y, Gotsman I. Clinical manifestations of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J*. 2004; 6: 88-90.

108. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19: 603-6.

109. Rodenbeck DL, Kennon AW, Davis LS. Peristomal pyoderma gangrenosum (PG): A simple hydrocolloid dressing technique to promote wound healing. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: e107-8.

110. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13: 317-24.

111. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 273-83.

112. Kontos AP, Kerr HA, Fivenson DP, Remishofsky C, Jacobsen G. An open-label study of topical tacrolimus ointment 0.1% under occlusion for the treatment of pyoderma gangrenosum. *International journal of dermatology*. 2006; 45: 1383-5.

113. Lyon CC, Stapleton M, Smith AJ, Mendelsohn S, Beck MH, Griffiths CE. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*. 2001; 12: 13-7.

114. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15: 34-40.
115. Teich N, Klugmann T. Rapid improvement of refractory pyoderma gangrenosum with infliximab gel in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 85-6.
116. Haridas V, Shetty P, Dsouza LC, Dinesh US, Haridas K, Bargale A. Pyoderma gangrenosum in Sjogren's syndrome and its successful treatment with topical application of etanercept. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20: 657-59.
117. Goldstein F, Krain R, Thornton JJ. Intralesional steroid therapy of pyoderma gangrenosum. *J Clin Gastroenterol.* 1985; 7: 499-501.
118. Kapila S, Reid I, Dixit S, Fulcher G, March L, Jackson C, Cooper A. Use of dermal injection of activated protein C for treatment of large chronic wounds secondary to pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 785-90.
119. Wollina U, Karamfilov T. Treatment of recalcitrant ulcers in pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte transplantation on a hyaluronic acid matrix. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14: 187-90.
120. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, Forbes A, Greenwood R, Probert CS. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006; 55: 505-9.
121. Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, He Y, Fergus J, Raychaudhuri SP, Garcia MS, Maverakis E. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 525-31.
122. Cabalag MS, Wasiak J, Lim SW, Raiola FB. Inpatient management of pyoderma gangrenosum: treatments, outcomes, and clinical implications. *Ann Plast Surg.* 2015; 74: 354-60.
123. Sunderkotter C, Becker K, Eckmann C, Graninger W, Kujath P, Schofer H. S2k-Leitlinie Haut- und Weichgewebeeinfektionen Auszug aus "Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17: 345-71.
124. Johnson RB, Lazarus GS. Pulse therapy. Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 76-84.
125. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 1047-60.
126. Eichhorn PJ. Pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther* 2001; 14: 102-10.
127. Holt PJ, Davies MG, Saunders KC, Nuki G. Pyoderma gangrenosum: clinical and laboratory findings in 15 patients with special reference to polyarthritis. *Medicine (Baltimore).* 1980; 59: 114-33.
128. Suarez-Perez JA, Herrera-Acosta E, Lopez-Navarro N, Vilchez-Marquez F, Prieto JD, Bosch RJ, Herrera E. [Pyoderma gangrenosum: a report of 15 cases and review of the literature]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012; 103: 120-6.
129. Foley CC, Laing M. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum successfully treated with minocycline and low-dose steroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 184-5.
130. Berth-Jones JT, S.V.; Graham-Brown, R.A.C.; Pembroke, A.C. The successful use of minocycline in pyoderma gangrenosum- a report of seven cases and review of the literature. *J Dermatol Treat* 1989; 1: 23-25.
131. Wines N, Wines M, Ryman W. Understanding pyoderma gangrenosum: a review. *MedGenMed.* 2001; 3: 6.
132. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 395-409; quiz 10-2.
133. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 646-54.
134. Turner RB, Emer JJ, Weill M, Winterfield L, Friedman S, Qureshi AA. Rapid resolution of pyoderma gangrenosum after treatment with intravenous cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: e72-4.
135. Schofer H, Baur S. Successful treatment of postoperative pyoderma gangrenosum with cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 148-51.

136. MacKenzie D, Moiemmen N, Frame JD. Pyoderma gangrenosum following breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 2000; 53: 441-3.
137. Behera B, Chandrashekar L, Thappa DM, Srinivas BH, Pasayat PP, Laroia I. Postsurgical pyoderma gangrenosum successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83: 412.
138. Patel AJOB, E.S. Pyoderma gangrenosum following abdominoplasty – A rare complication. *Eur J Plast Surg* 2007; 29: 317-19.
139. Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, Lazarus GS. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol*. 1992; 128: 1060-4.
140. Elgart G, Stover P, Larson K, Sutter C, Scheibner S, Davis B, Bass J. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine: results in seven patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24: 83-6.
141. Vidal D, Puig L, Gilaberte M, Alomar A. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 146-52.
142. Sinagra E, Orlando A, Renna S, Maida M, Cottone M. Multifocal pyoderma gangrenosum resistant to infliximab in active ulcerative colitis: don't forget the role of cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: E1594-5.
143. Marzano AV, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C. Pyoderma gangrenosum: study of 21 patients and proposal of a 'clinicotherapeutic' classification. *J Dermatolog Treat*. 2011; 22: 254-60.
144. Crowson AN, Mihm MC, Jr., Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: 97-107.
145. Chatzinasiou F, Polymeros D, Panagiotou M, Theodoropoulos K, Rigopoulos D. Generalized Pyoderma Gangrenosum Associated with Ulcerative Colitis: Successful Treatment with Infliximab and Azathioprine. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2016; 24: 83-5.
146. Sardar P, Guha P, Das NK, Gharami RC, Majumdar S, Banerjee D, Banerjee R. Ulcerative pyoderma gangrenosum in mixed connective tissue disorder: a rare association and role of azathioprine in the management. *Indian J Dermatol*. 2011; 56: 600-2.
147. Eaton PA, Callen JP. Mycophenolate mofetil as therapy for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 781-5.
148. Lee MR, Cooper AJ. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15: 303-7.
149. Gilmour E, Stewart DG. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum responding to a combination of mycophenolate mofetil with cyclosporin and complicated by a mononeuritis. *Br J Dermatol*. 2001; 144: 397-400.
150. Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet*. 1997; 350: 1748.
151. Noursari HC, Lynch W, Anhalt GJ, Petri M. The effectiveness of mycophenolate mofetil in refractory pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 1509-11.
152. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 1235-9.
153. Androutsakos T, Stamopoulos P, Aroni K, Hatzis G. A case report of successful treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis, and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 149.
154. Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis*. 1996; 57: 326-8.
155. Vekic DA, Woods J, Lin P, Cains GD. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2018; 57: 10-18.
156. Fukuhara K, Urano Y, Kimura S, Hori K, Arase S. Pyoderma gangrenosum with rheumatoid arthritis and pulmonary aseptic abscess responding to treatment with dapsone. *Br J Dermatol*. 1998; 139: 556-8.
157. Khandpur S, Mehta S, Reddy BS. Pyoderma gangrenosum in two siblings: a familial predisposition. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18: 308-12.

158. Schnetter D, Haneke E. [Pyoderma gangrenosum vegetans. An overview of chronic pyoderma vegetans and pyoderma gangrenosum]. *Hautarzt*. 1994; 45: 635-8.
159. Pari T, George S, Jacob M, Chandi SM, Pulimood S, Rajagopalan B. Malignant pyoderma responding to clofazimine. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 757-8.
160. Kark EC, Davis BR. Clofazimine treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 5: 346-8.
161. Kark EC, Davis BR, Pomeranz JR. Pyoderma gangrenosum treated with clofazimine. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 1981; 4: 152-9.
162. Kaplan B, Trau H, Sofer E, Feinstein A, Schewach-Millet M. Treatment of pyoderma gangrenosum with clofazimine. *Int J Dermatol*. 1992; 31: 591-3.
163. Michaelsson G, Molin L, Ohmann S, Gip L, Lindstrom B, Skogh M, Trolin I. Clofazimine. A new agent for the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 1976; 112: 344-9.
164. Mensing H. Clofazimine in dermatitis ulcerosa (pyoderma gangrenosum). Open clinical trial. *Dermatologica*. 1988; 177: 232-6.
165. Rasmussen I. Pyoderma gangrenosum treated with clofazimine: clinical evaluation of 7 cases. *Acta Derm Venereol*. 1983; 63: 552-3.
166. Lyon CC, Kirby B, Griffiths CE. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with systemic tacrolimus. *Br J Dermatol*. 1999; 140: 562-4.
167. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, Thomson AW, Rilo H, Nikolaidis N, Van Thiel D, Fung JJ, Todo S, Starzl TE. Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc*. 1991; 23: 3328-9.
168. Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV, Jacobs JC, Carroll P, Rodriguez-Rilo H, Ackerman CD, Fung JJ, Starzl TE. Resolution of severe pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med*. 1993; 119: 595-8.
169. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Successful therapy of refractory pyoderma gangrenosum and periorbital phlegmona with tacrolimus (FK506) in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10: 421-4.
170. Hecker MS, Lebwohl MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: 490-1.
171. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 842-4.
172. Munro CS, Cox NH. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's syndrome--response to thalidomide. *Clin Exp Dermatol*. 1988; 13: 408-10.
173. Rustin MH, Gilkes JJ, Robinson TW. Pyoderma gangrenosum associated with Behcet's disease: treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23: 941-4.
174. Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, Haznedaroglu IC. Treatment of pyoderma gangrenosum with thalidomide in a myelodysplastic syndrome case. *Int Med Case Rep J*. 2016; 9: 61-4.
175. Venencie PY, Saurat JH. [Pyoderma gangrenosum in a child. Treatment with thalidomide (author's transl)]. *Ann Pediatr (Paris)*. 1982; 29: 67-9.
176. Crawford SE, Sherman R, Favara B. Pyoderma gangrenosum with response to cyclophosphamide therapy. *J Pediatr*. 1967; 71: 255-8.
177. Nordstrom D. Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22: 1000-1.
178. Proudfoot LE, Singh S, Staughton RC. Superficial pyoderma gangrenosum responding to treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 1377-8.
179. Maldonado N, Torres VM, Mendez-Cashion D, Perez-Santiago E, Caceres de Costas M. Pyoderma gangrenosum treated with 6-mercaptopurine and followed by acute leukemia. *J Pediatr*. 1968; 72: 409-14.
180. Shenefelt PD. Pyoderma gangrenosum associated with cystic acne and hidradenitis suppurativa controlled by adding minocycline and sulfasalazine to the treatment regimen. *Cutis*. 1996; 57: 315-9.
181. Miranda MF. Pyoderma gangrenosum treated with sulfasalazine and dapsone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002; 68: 160-1.

182. Callen JP, Case JD, Sager D. Chlorambucil--an effective corticosteroid-sparing therapy for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21: 515-9.
183. Burruss JB, Farmer ER, Callen JP. Chlorambucil is an effective corticosteroid-sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35: 720-4.
184. Donmez S, Pamuk ON, Gedik M, A KR, Bulut G. A case of granulomatosis with polyangiitis and pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab and rituximab. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17: 471-5.
185. Thomsen K, Rothenborg HW. Clofazimine in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1979; 115: 851-2.
186. Jolles S, Niclasse S, Benson E. Combination oral and topical tacrolimus in therapy-resistant pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 564-5.
187. Ciurea AM, Guitart J, Brieva J. Complete and durable clinical response of malignant pyoderma to tacrolimus in combination with dapsone and prednisone. *Arch Dermatol.* 2010; 146: 102-3.
188. Sadati MS, Dastgheib L, Aflaki E. Recalcitrant cases of pyoderma gangrenosum, responding dramatically to systemic tacrolimus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2017; 152: 308-10.
189. Kaminska R, Ikaheimo R, Hollmen A. Plasmapheresis and cyclophosphamide as successful treatments for pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24: 81-5.
190. Ehling A, Karrer S, Klebl F, Schaffler A, Muller-Ladner U. Therapeutic management of pyoderma gangrenosum. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3076-84.
191. Tusnadi A, Uhrin K, Benyei M, Krasznai G. [Ulcerative colitis associated with pyoderma gangrenosum]. *Orv Hetil.* 1994; 135: 917-9.
192. Funakoshi N, Kanoh T, Uchino H, Miyake T, Kohriyama E, Oda T. The association of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis in Japan. *Gastroenterol Jpn.* 1986; 21: 630-2.
193. Stone OJ. Sulfapyridine and sulfones decrease glycosaminoglycans viscosity in dermatitis herpetiformis, ulcerative colitis, and pyoderma gangrenosum. *Med Hypotheses.* 1990; 31: 99-103.
194. Gangaram HB, Tan LP, Gan AT, Suraiya HH, Ganesapillai T. Pyoderma gangrenosum following treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1997; 136: 636-7.
195. Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, Soares D, Avelaira JC, Azulay D. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 953-6.
196. Freiman A, Brassard A. Pyoderma gangrenosum associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: S107-8.
197. Hughes BR, Cunliffe WJ. Development of folliculitis and pyoderma gangrenosum in association with abdominal pain in a patient following treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 683-7.
198. Wang JY, French LE, Shear NH, Amiri A, Alavi A. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017.
199. Song H, Lahood N, Mostaghimi A. Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systematic review of cases and case series. *Br J Dermatol.* 2018; 178: 363-68.
200. Kreuter A, Reich-Schupke S, Stucker M, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 856-7.
201. Herberger K, Dissemond J, Bruggestrat S, Sorbe C, Augustin M. Biologics and immunoglobulins in treatment of pyoderma gangrenosum - analysis of 52 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; in press.
202. Suchak R, Macedo C, Glover M, Lawlor F. Intravenous immunoglobulin is effective as a sole immunomodulatory agent in pyoderma gangrenosum unresponsive to systemic corticosteroids. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 205-7.
203. Gupta AK, Shear NH, Sauder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 140-2.
204. Hagman JH, Carrozzo AM, Campione E, Romanelli P, Chimenti S. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat.* 2001; 12: 19-22.
205. Meyer N, Ferraro V, Mignard MH, Adamski H, Chevrant-Breton J. Pyoderma gangrenosum treated with high-dose intravenous immunoglobulins: Two cases and review of the literature. *Clin Drug Investig.* 2006; 26: 541-6.

206. Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, Keller JJ, Fett NM. Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat.* 2019; 1-4.
207. Agarwal A, Andrews JM. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 563-72.
208. Hurabielle C, Schneider P, Baudry C, Bagot M, Allez M, Viguier M. Certolizumab pegol - A new therapeutic option for refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *J Dermatolog Treat.* 2015: 1-3.
209. Cinotti E, Labeille B, Perrot JL, Pallot-Prades B, Cambazard F. Certolizumab for the treatment of refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 750-1.
210. Ibrahim O, Bunick CG, Srivastava B, Lazova R, Ko CJ, Watsky KL. The role of infliximab in the treatment of superficial granulomatous pyoderma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: e222-5.
211. Groleau PF, Grossberg AL, Gaspari AA. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum treated With infliximab. *Cutis.* 2015; 95: 337-42.
212. Vahlquist A, Hakansson LD, Ronnblom L, Karawajczyk M, Fasth A, van Gijn ME, Roos D, Venge P. Recurrent pyoderma gangrenosum and cystic acne associated with leucocyte adhesion deficiency due to novel mutations in ITGB2: successful treatment with infliximab and adalimumab. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 349-51.
213. Andrisani G, Guidi L, Papa A, Potenza AE, Cervelli D, Armuzzi A. A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with combined approach: infliximab and surgery. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 421-6.
214. Deregnaucourt D, Buche S, Coopman S, Basraoui D, Turck D, Delaporte E. [Pyoderma gangrenosum with lung involvement treated with infliximab]. *Ann Dermatol Venereol.* 2013; 140: 363-6.
215. Campos-Munoz L, Conde-Taboada A, Aleo E, Toledano E, Lopez-Bran E. Refractory pyoderma gangrenosum treated with infliximab in an infant. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 336-9.
216. Bhatti H, Khalid N, Rao B. Superficial pyoderma gangrenosum treated with infliximab: a case report. *Cutis.* 2012; 90: 297-9.
217. Nozawa T, Hara R, Kinoshita J, Sano F, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Hirokado M, Takahashi K, Inayama Y, Yokota S. [Infliximab for a girl with refractory pyoderma gangrenosum]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2008; 31: 454-9.
218. Chan JL, Graves MS, Cockerell CJ, Pandya AG. Rapid improvement of pyoderma gangrenosum after treatment with infliximab. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 702-4.
219. Del Giacco SR, Firinu D, Lorrai MM, Serusi L, Meleddu R, Barca MP, Peralta M, Manconi PE. Idiopathic pyoderma gangrenosum: successful resolution with infliximab therapy and pro-inflammatory cytokines assessment. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 439-40.
220. Ueda M, Katoh M, Tanizaki H, Tanioka M, Matsumura Y, Miyachi Y. Refractory pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis successfully treated with infliximab. *Dermatol Online J.* 2012; 18: 12.
221. Tada M, Nakanishi T, Hirata C, Okano T, Sugioka Y, Wakitani S, Nakamura H, Koike T. Use of infliximab in a patient with pyoderma gangrenosum and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2010; 20: 598-601.
222. Joob B, Wiwanikit V. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: e153.
223. Hayashi H, Kuwabara C, Tarumi K, Makino E, Fujimoto W. Successful treatment with infliximab for refractory pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *J Dermatol.* 2012; 39: 576-8.
224. Baglieri F, Scuderi G. Therapeutic hotline. Infliximab for treatment of resistant pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis and psoriasis. A case report. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 541-3.

225. Akhras V, Sarkany R, Walsh S, Hyde N, Marsden RA. Superficial granulomatous pyoderma treated preoperatively with infliximab. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34: e183-5.
226. Rajan N, Das S, Taylor A, Abinun M, Spencer D, Carmichael A. Idiopathic infantile pyoderma gangrenosum with stridor responsive to infliximab. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26: 65-9.
227. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol*. 2007; 48: 95-8.
228. Adisen E, Oztas M, Gurer MA. Treatment of idiopathic pyoderma gangrenosum with infliximab: induction dosing regimen or on-demand therapy? *Dermatology*. 2008; 216: 163-5.
229. Marzano AV, Tournalaki A, Alessi E, Caputo R. Widespread idiopathic pyoderma gangrenosum evolved from ulcerative to vegetative type: a 10-year history with a recent response to infliximab. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33: 156-9.
230. Kouklakis G, Moschos J, Leontiadis GI, Kadis S, Mpoumponaris A, Molyvas E, Minopoulos GI. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with clinically inactive Crohn's disease. A case report. *Rom J Gastroenterol*. 2005; 14: 401-3.
231. Zampeli VA, Lippert U, Nikolakis G, Makrantonaki E, Tzellos TG, Krause U, Zouboulis CC. Disseminated refractory pyoderma gangrenosum during an ulcerative colitis flare. Treatment with infliximab. *J Dermatol Case Rep*. 2015; 9: 62-6.
232. Staub J, Pfannschmidt N, Strohal R, Braun-Falco M, Lohse P, Goerdts S, Leverkus M. Successful treatment of PASH syndrome with infliximab, cyclosporine and dapsone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 2243-7.
233. Perez-De Pedro I, Gomez-Moyano E, Lopez-Carmona D, Munoz-Roca NL, De Ramon-Garrido E, Camps-Garcia MT. [Utility of infliximab in gangrenous pyoderma not associated with inflammatory bowel disease]. *Rev Clin Esp*. 2010; 210: 367-9.
234. Stichweh DS, Punaro M, Pascual V. Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22: 262-5.
235. Ghosn S, Malek J, Shbaklo Z, Matta M, Uthman I. Takayasu disease presenting as malignant pyoderma gangrenosum in a child with relapsing polychondritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: S84-7.
236. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Wittmann T. Successful use of infliximab for treating fistulizing pouchitis with severe extraintestinal manifestation: a case report. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 1752-3.
237. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 1821-6.
238. Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int*. 2005; 25: 406-10.
239. Vandevyvere K, Luyten FP, Verschueren P, Lories R, Segaert S, Westhovens R. Pyoderma gangrenosum developing during therapy with TNF-alpha antagonists in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 2205-06.
240. Pomerantz RG, Husni ME, Mody E, Qureshi AA. Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 1274-5.
241. Sharon V, Burrall B, Patel F, He Y, Konia T, Villalobos IB, Maverakis E. Multimodal therapy of idiopathic pyoderma gangrenosum. *Dermatol Online J*. 2014; 20.
242. Castro Laria L, Arguelles Arias F, Garcia Martin M, Jimenez Contreras S, Arguelles Martin F, Herrerias Gutierrez JM. [Perineal pyoderma gangrenosum in a girl treated with adalimumab after infliximab failure]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011; 103: 439-41.
243. Sagami S, Ueno Y, Tanaka S, Nagai K, Hayashi R, Chayama K. Successful Use of Adalimumab for Treating Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis under Corticosteroid-tapering Conditions. *Intern Med*. 2015; 54: 2167-72.
244. Campanati A, Brisigotti V, Ganzetti G, Molinelli E, Giuliodori K, Consales V, Racchini S, Bendia E, Offidani A. Finally, recurrent pyoderma gangrenosum treated with Adalimumab: case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 1245-7.

245. Murphy B, Morrison G, Podmore P. Successful use of adalimumab to treat pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH syndrome) following colectomy in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30: 1139-40.
246. Zold E, Nagy A, Devenyi K, Zeher M, Barta Z. Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: Two birds with one stone. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 2293-5.
247. Lipka S, Katz S, Ginzburg L. Massive pyoderma gangrenosum in a 77 year old female with Crohn's disease responsive to adalimumab. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 427-8.
248. Lee H, Park SH, Kim SK, Choe JY, Park JS. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome (PAPA syndrome) with E250K mutation in CD2BP1 gene treated with the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30: 452.
249. Reddick CL, Singh MN, Chalmers RJ. Successful treatment of superficial pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa with adalimumab. *Dermatol Online J.* 2010; 16: 15.
250. Carinanos I, Acosta MB, Domenech E. Adalimumab for pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: E153-4.
251. Kashiwado Y, Uchino A, Ota T, Nagano S. Intestinal Behcet's disease with pyoderma gangrenosum successfully treated with the combination therapy of adalimumab and glucocorticoids. *Mod Rheumatol.* 2016: 1-5.
252. Stichenwirth M, Riedl E, Pehamberger H, Tappeiner G. Pyoderma gangrenosum in a patient with seronegative rheumatoid arthritis during therapy with adalimumab: toxic effects of adalimumab or failure of adalimumab to prevent the onset of this phenomenon? *Arch Dermatol.* 2008; 144: 817-8.
253. Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 306-8.
254. Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD, Anhalt GJ, Meyerle JH. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns Wounds.* 2006; 5: e8.
255. Roy DB, Conte ET, Cohen DJ. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: S128-34.
256. Rogge FJ, Pacifico M, Kang N. Treatment of pyoderma gangrenosum with the anti-TNFalpha drug - Etanercept. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61: 431-3.
257. Charles CA, Leon A, Banta MR, Kirsner RS. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 1095-9.
258. Pastor N, Betlloch I, Pascual JC, Blanes M, Banuls J, Silvestre JF. Pyoderma gangrenosum treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31: 152-3.
259. Disla E, Quayum B, Cuppari GG, Pancorbo R. Successful use of etanercept in a patient with pyoderma gangrenosum complicating rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004; 10: 50-2.
260. Tofteland ND, Shaver TS. Clinical efficacy of etanercept for treatment of PAPA syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2010; 16: 244-5.
261. Vilar-Alejo J, Dehesa L, de la Rosa-del Rey P, Novoa-Medina J, Valeron Almazan P, Santana Medina N, Bastida J. SAPHO syndrome with unusual cutaneous manifestations treated successfully with etanercept. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90: 531-2.
262. Guedes R, Moreira A, Menezes N, Baptista A, Varela P. Treatment of thalidomide resistant pyoderma gangrenosum with etanercept. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2012; 20: 175-80.
263. McGowan JWt, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3: 441-4.
264. Kim FS, Pandya AG. The use of etanercept in the treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37: 442-3.
265. Carrera C, Mascaro JM, Jr., Moreno-Romero JA, Iranzo P, Palou J, Zamora E, Herrero C. Pyoderma vegetans associated with severe psoriatic arthritis: good response to etanercept. *Dermatology.* 2007; 214: 77-81.
266. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, D'Urbano LE, Ugazio AG. Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF) -- alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome [corrected]. *J Pediatr.* 2004; 145: 851-5.

267. Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignass A, Hauser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC, German Society of G. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol.* 2014; 52: 1431-84.
268. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P, Group SS. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1383-95.
269. Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1059-61.
270. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol.* 2002; 37: 1108-10.
271. Mooij JE, van Rappard DC, Mekkes JR. Six patients with pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab. *Int J Dermatol.* 2013; 52: 1418-20.
272. Poritz LS, Lebo MA, Bobb AD, Ardell CM, Koltun WA. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg.* 2008; 206: 311-5.
273. Kiran RP, O'Brien-Ermlich B, Achkar JP, Fazio VW, Delaney CP. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 1397-403.
274. Sapienza MS, Cohen S, Dimarino AJ. Treatment of pyoderma gangrenosum with infliximab in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2004; 49: 1454-7.
275. Dini V, Romanelli M, Bertone M, Talarico S, Bombardieri S, Barachini P. Improvement of idiopathic pyoderma gangrenosum during treatment with anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody. *Int J Low Extrem Wounds.* 2007; 6: 108-13.
276. Mimouni D, Anhalt GJ, Kouba DJ, Nousari HC. Infliximab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 813-6.
277. Arivarasan K, Bhardwaj V, Sud S, Sachdeva S, Puri AS. Biologics for the treatment of pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. *Intest Res.* 2016; 14: 365-68.
278. Roche E, Martinez-Menchon T, Sanchez-Carazo JL, Oliver V, Alegre de Miquel V. [Two cases of eruptive pyoderma gangrenosum associated with cocaine use]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 727-30.
279. Carrasco Cubero C, Ruiz Tudela MM, Salaberri Maestrojuan JJ, Perez Venegas JJ. Pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. Report of two cases with good response to infliximab. *Reumatol Clin.* 2012; 8: 90-2.
280. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 930-3.
281. Jacob SE, Weisman RS, Kerdell FA. Pyoderma gangrenosum--rebel without a cure? *Int J Dermatol.* 2008; 47: 192-4.
282. Alkhouri N, Hupertz V, Mahajan L. Adalimumab treatment for peristomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 803-6.
283. Barreiro-de-Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz JE. Efficacy of adalimumab for the treatment of extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012; 104: 468-72.
284. Jaeger T, Andres C, Grosber M, Zirbs M, Hein R, Ring J, Traidl-Hoffmann C. Pyoderma gangrenosum and concomitant hidradenitis suppurativa--rapid response to canakinumab (anti-IL-1beta). *Eur J Dermatol.* 2013; 23: 408-10.
285. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol.* 2010; 146: 1265-70.
286. Goldminz AM, Botto NC, Gottlieb AB. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: e237-8.
287. Bostan E, Gunaydin SD, Karaduman A, Evans SE, Elcin G, Gulseren D, Okay M, Coplu L. Excellent response to bortezomib in a patient with widespread ulcerative pyoderma gangrenosum accompanied by pulmonary involvement and IgA monoclonal gammopathy. *Int Wound J.* 2019.

288. Velasco-Tamariz V, Carreno-Tarragona G, Tous-Romero F, Gil-de la Cruz E, Martin-Clavero E, Rivera-Diaz R. Dramatic resolution of disseminated pyoderma gangrenosum associated with monoclonal gammopathy after therapy with bortezomib and dexamethasone. *Int Wound J.* 2017; 14: 1382-84.
289. Murthy RK, Jackson J, Chatham WW, Sami N. Extensive Pyoderma Gangrenosum Associated With Granulomatosis With Polyangiitis With Both Responsive to Rituximab. *J Clin Rheumatol.* 2016; 22: 393-5.
290. Sen M, Dogra S, Rathi M, Sharma A. Successful treatment of large refractory pyoderma gangrenosum-like presentation of granulomatosis with polyangiitis by rituximab. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20: 2200-02.
291. Dixit S, Selva-Nayagam P, Hamann I, Fischer G. Vulvovaginal pyoderma gangrenosum secondary to rituximab therapy. *J Low Genit Tract Dis.* 2015; 19: e6-9.
292. Selva-Nayagam P, Fischer G, Hamann I, Sobel J, James C. Rituximab causing deep ulcerative suppurative vaginitis/pyoderma gangrenosum. *Curr Infect Dis Rep.* 2015; 17: 478.
293. Walsh M, Leonard N, Bell H. Superficial granulomatous pyoderma of the vulva in a patient receiving maintenance rituximab (MabThera) for lymphoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2011; 15: 158-60.
294. Vikse J, Rygh A, Kaisen K, Omdal R. Life-threatening rituximab-induced pyoderma gangrenosum successfully treated with intravenous immunoglobulin. *Scand J Rheumatol.* 2016: 1-2.
295. Cosgarea I, Lovric Z, Korber A, Dissemond J. Successful treatment of refractory pyoderma gangrenosum with ustekinumab only after excision of renal cell carcinoma. *Int Wound J.* 2014.
296. Low ZM, Mar A. Treatment of severe recalcitrant pyoderma gangrenosum with ustekinumab. *Australas J Dermatol.* 2018; 59: 131-34.
297. Greb JE, Gottlieb AB, Goldminz AM. High-dose ustekinumab for the treatment of severe, recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther.* 2016; 29: 482-83.
298. Acquitter M, Plantin P, Kupfer I, Auvinet H, Marhadour T. Anakinra Improves Pyoderma Gangrenosum in Psoriatic Arthritis: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2015; 163: 70-1.
299. Beynon C, Chin MF, Hunasehally P, Bhagwandas K, Bevan M, Taylor M, Lawson T. Successful Treatment of Autoimmune Disease-Associated Pyoderma Gangrenosum With the IL-1 Receptor Antagonist Anakinra: A Case Series of 3 Patients. *J Clin Rheumatol.* 2017; 23: 181-83.
300. Mercuri SR, Paolino G, De Flaminio E, Didona D, Brianti P. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with anakinra in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Dermatol Ther.* 2018; 31: e12582.
301. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1, IL-18 and Inflammasome Inhibition for the Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 278.
302. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with the recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1199-201.
303. Moreno Garcia M, Madrid Gonzalez M, Prada Lobato JM. Secukinumab for pyoderma gangrenosum: A case report. *Med Clin (Barc).* 2019; 152: 246.
304. John JM, Sinclair RD. Tildrakizumab for treatment of refractory pyoderma gangrenosum of the penis and polymyalgia rheumatica: Killing two birds with one stone. *Australas J Dermatol.* 2019.
305. Burgdorf B, Schlott S, Ivanov IH, Dissemond J. Successful treatment of a refractory pyoderma gangrenosum with risankizumab. *Int Wound J.* 2020.
306. Wollina U, Schonlebe J, Furl C. Pyoderma gangrenosum induced by secukinumab-A late paradoxical drug reaction. *Dermatol Ther.* 2020; 33: e13161.
307. Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D. Pyoderma gangrenosum triggered by switching from adalimumab to secukinumab. *J Dermatol.* 2019; 46: e108-e09.
308. Sadik CD, Thieme M, Zillikens D, Terheyden P. First emergence of pyoderma gangraenosum, palmoplantar pustulosis and sacroiliitis in a psoriasis patient associated with switching from secukinumab to brodalumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33: e406-e07.
309. Dittrich C, Graninger W, Lenzhofer R, Lochs H, Abel-Telkes B. [Plasmapheresis in extra-intestinal manifestations of Crohn's disease]. *Wien Klin Wochenschr.* 1984; 96: 679-84.

310. Clayton R, Feiwel M, Valdimarsson H. Pyoderma gangrenosum with cellular immunity deficit treated with plasmaphoresis and leukocyte transfusion. Br J Dermatol. 1976; 95 Suppl 14: 67-8.
311. Rumeileh IA, Furlan C, Minatel E, Mascarin M. Radiation therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. G Ital Dermatol Venereol. 2014; 149: 145-8.

5 Limitationen der Leitlinie

Diese S1-Leitlinie wurde von den Autoren nach bestem Wissen und Gewissen erstellt. Die Übernahme von Empfehlungen muss dennoch in jedem Einzelfall von dem verantwortlichen Arzt geprüft werden, da Abweichungen von empfohlenen Verfahren entsprechend der individuellen Gegebenheiten geboten sein könnten.

6 Forschungsbedarf

Forschungsbedarf besteht in der Therapie des Pyoderma gangrenosum, da sich die Evidenz derzeit nur auf wenige randomisierte oder retrospektive Studien und überwiegend auf multiple Fallbeschreibungen an kleinen Patientenkollektiven stützt. Ferner liegen bisher nur kleinere Fallserien für ein gutes Ansprechen für die weiteren TNF- α -Inhibitoren Adalimumab und Etanercept, IVIG, Ustekinumab, Anakinra und Canakinumab sowie die Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil, Azathioprin vor und in klinischer Erprobung ist derzeit u.a. der IL-17 Inhibitor Secukinumab. Klinische, randomisierte Studien mit diesen Medikamenten, die auch mit einem besseren Verständnis der Pathogenese und der Autoinflammatorischen Störungen einhergehen, könnten den Heilungsverlauf deutlich beschleunigen. Auch hierzu besteht noch Forschungsbedarf.

7 Informationen zu dieser Leitlinie

Projektdaten

Tabelle 7: Projektdaten - Übersicht

I.Titel der Leitlinie:	Pyoderma Gangraenosum
Art der Anmeldung:	<input checked="" type="checkbox"/> neue Leitlinie
Geplante Klasse:	<input checked="" type="checkbox"/> S1
Anmeldedatum:	01.04.2015
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	31.03.2020
Gründe für die Themenwahl:	Die Leitlinie soll einen Beitrag zur Qualitätssicherung in der Diagnostik und Therapie des Pyoderma gangraenosum leisten, eine Erkrankung, welche oftmals nicht adäquat diagnostiziert und therapiert wird.
Zielorientierung der Leitlinie:	Strukturiertes Vorgehen in der Diagnostik, Erarbeitung von Therapieempfehlungen
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	<u>Therapie der Psoriasis vulgaris</u> <u>Morbus Crohn, Diagnostik und Therapie</u> <u>Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa</u>