

Pyoderma gangraenosum als diagnostische und therapeutische interdisziplinäre Herausforderung

Pyoderma Gangrenosum as an Interdisciplinary Diagnostic and Therapeutic Challenge

Autoren

Daniel Michel^{1*}, Tassilo Dege^{1*}, Hermann Kneitz¹, Marco Stumpf¹, Matthias Goebeler², Astrid Schmieder¹

Institute

- 1 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany
- 2 Dermatologie, Universitätsklinikum Würzburg Klinik und Poliklinik für Dermatologie Venerologie und Allergologie, Würzburg, Germany

Schlüsselwörter

Pyoderma gangraenosum, neutrophile Dermato­se, chronische Wunde, Biologicals, Small-Molecular-Weight Inhibitoren

Key words

chronic ulceration, pyoderma gangrenosum, neutrophilic dermatosis, biologicals, small-molecular-weight inhibitors

online publiziert 25.05.2022

Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 315–323

DOI 10.1055/a-1798-5164

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Tassilo Dege
Universitätsklinikum Würzburg
Klinik für Dermatologie
Venerologie und Allergologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Germany
dege_t@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Pyoderma gangraenosum (PG) ist eine neutrophile Dermato­se unklarer Genese, die sowohl in Assoziation zu hämato­logischen und neoplastischen Systemerkrankungen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und autoinflammatorischen Syndromen als auch idiopathisch auftreten kann. Sowohl die Diagnosestellung wie auch die Therapie des PG stellen aufgrund seiner Seltenheit, des Fehlens großer randomisierter kontrollierter Studien und der unzureichend verstandenen Pathogenese eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Diese Übersichtsarbeit beschreibt und diskutiert aktuelle Erkenntnisse, die das PG als autoinflammatorische Erkrankung beschreiben. Durch eine Dysregulation von T-Lymphozyten und myeloiden Zellen wie den neutrophilen Granulozyten kommt es zur Entstehung von Pusteln und großflächigen Ulzera. Klassische Therapieansätze umfassen eine anti-inflammatorische topische Therapie, eine Analgesie sowie die systemische Gabe von Immunmodulantien oder -suppressiva. Neuere, bisher nicht zugelassene Therapieoptionen sind der Einsatz von Biologika und JAK-Inhibitoren.

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum (PG) is a neutrophilic dermatosis of unknown aetiology, which occurs idiopathically or in association with inflammatory bowel disease, haemato-oncological diseases and autoinflammatory syndromes. Both diagnosis and treatment of PG are challenging in clinical practice due to its rarity, lack of large randomised controlled trials and its poorly understood pathogenesis. This review discusses novel evidence regarding the pathophysiology of PG as an autoinflammatory disease and its treatment. Activation of the inflammasome, dysregulation of myeloid cells such as neutrophil granulocytes as well as T cells lead to the development of painful ulcerations. Traditional therapeutic approaches include anti-inflammatory topical therapy, analgesia and immunomodulatory or immunosuppressive drugs. Novel therapeutic options include biologics and JAK inhibitors, which are not yet approved.

* Geteilte Erstautorenschaft

Einleitung

Das Pyoderma gangraenosum (PG) wurde erstmals 1930 von Brunsting et al. beschrieben. Ätiologie und Pathogenese des PG sind bis heute in weiten Teilen unverstanden [1]. Mit einer Inzidenz von 0,6/100 000 Einwohner pro Jahr stellt das PG eine seltene Erkrankung dar [2] und wird möglicherweise mitunter auch verkannt. Klinisch zeigen sich initiale Läsionen als Pusteln, eingetrübte Bläschen oder entzündliche Knoten, denen oftmals ein Bagateltrauma oder eine Operation vorausgeht. In der Folge kann aus diesen ein großflächiges Ulkus hervorgehen. Die Triggerung solcher Läsionen durch mechanische Reize wird als Pathergiephänomen bezeichnet. Das Pathergiephänomen kann auch als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden. Hierbei wird intrakutan 0,1 ml 0,9%ige Kochsalzlösung appliziert. Bei einer positiven Pathergiereaktion führt diese Injektion innerhalb von 48 bis 72 h zu einer neutrophilenreichen Pustel oder Papulopustel.

Meist tritt das PG an den unteren Extremitäten, insbesondere der Tibiavorderkante, als schmerzhaftes Ulkus mit einem erhabenen erythematösen Randwall (▶ **Abb. 1**) in Erscheinung. Der unregelmäßig begrenzte, rötlich-livide Randsaum ist für aktive Läsionen charakteristisch. Typisch ist eine Unterminierung des Randsaums, welche jedoch nur in weniger als einem Drittel der Fälle auftritt. Das PG breitet sich oft rasch aus. Durch neu auftretende angrenzende Läsionen können großflächige konfluierende Wunden entstehen. Betroffene sind aufgrund der häufig ausgeprägten Schmerzen und der Geruchsbelastung im Alltag stark beeinträchtigt.

Das PG zählt zur Gruppe der neutrophilen Dermatosen, einer Gruppe von Hautkrankheiten, die sich histologisch durch kutane aseptische Abszesse und neutrophile Infiltrate auszeichnen. Zu den neutrophilen Dermatosen gehören unter anderem auch das Sweet-Syndrom, der Morbus Behçet und die generalisierte Psoriasis pustulosa.

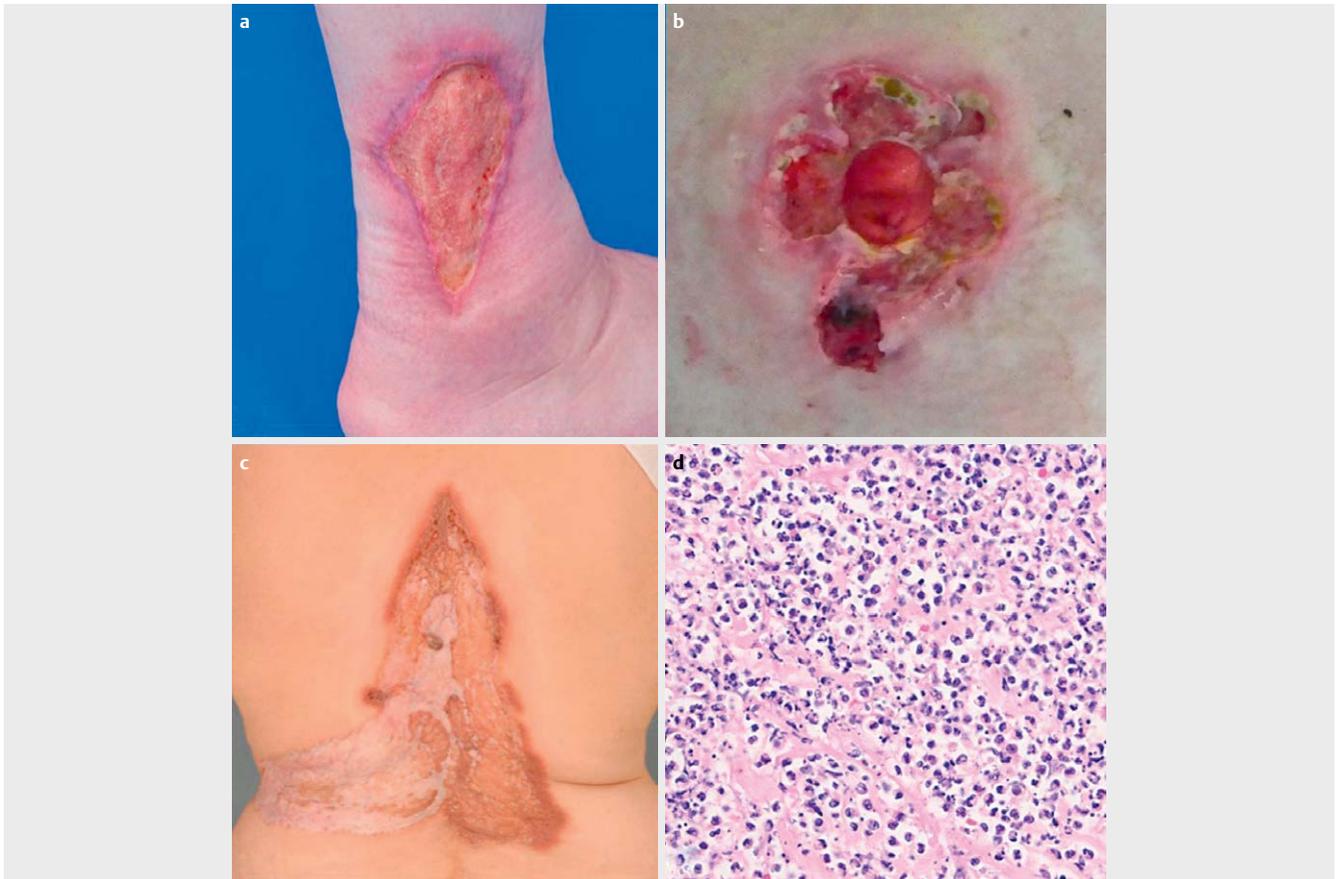
Das PG kann idiopathisch, in Assoziation mit anderen Systemerkrankungen oder als Teil eines Syndroms auftreten. Rheumatoide Arthritis (RA), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) und hämatologische Neoplasien zählen zu den häufigsten assoziierten Systemerkrankungen. Während das PG bei CED meist im weiteren Verlauf auftritt, geht es Neoplasien häufig voraus [3]. Bei CED wird zudem ein gehäuftes peristomales Auftreten beschrieben. Diese Übersichtsarbeit diskutiert die Fallstricke bei der Diagnosestellung eines PG, neue Erkenntnisse zur Pathogenese und aktuelle Therapieempfehlungen.

Pathogenese

Die Pathogenese des PG ist bis heute nur unzureichend verstanden. Erste Erklärungsversuche gingen von einer Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten bzw. einer fehlgeleiteten Chemotaxis eben dieser aus [4]. Zum einen konnte bei Patienten mit einem primären angeborenen Immundefekt, dem Leukozytenadhäsionsdefekt Typ 1 (LAD-1), die Entstehung von PG-ähnlichen Läsionen beobachtet werden [5], was durch die fehlerhafte Expression des Integrins CD18 (Integrin-Beta 2) und die damit verbundene fehlgeleitete Leukozytenadhäsion erklärt wurde. Zum anderen wurden bei den mit dem PG assoziierten Erkrankungen M. Crohn, Colitis ulcerosa und der RA eine Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten als Treiber der Erkrankungsaktivität vermutet [6]. Eine spezifische

Fehlfunktion der neutrophilen Granulozyten konnte jedoch niemals bewiesen werden, weshalb man zunehmend die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten als Endpunkt einer Entzündungskaskade und nicht als Ursache der Erkrankung selbst ansieht.

Der am häufigsten beschriebene Auslöser eines PG ist ein mechanisches Trauma der Haut. Eine Schädigung der Epidermis führt zu einer Freisetzung von IL-36 und IL-8 sowie möglicherweise von noch unbekanntem Autoantigenen [7, 8]. Bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition können solche Signale zur Aktivierung einer pathologischen Entzündungskaskade beitragen. Solche prädisponierenden Mutationen konnte man bei der genaueren genetischen Analyse syndromaler PG-Formen wie dem Pyoderma gangraenosum, Akne, und Hidradenitis suppurativa Syndrom (PASH) [9] sowie dem Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne und Hidradenitis suppurativa-Syndrom (PAPASH) identifizieren [10]. Hier zeigten sich pathologische Varianten in Genen, die wichtig für die Funktion des Inflammasoms sind wie z. B. dem NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3)-Gen. Die Inflammasome sind Multiproteinkomplexe, die sich im Zytoplasma nach entzündlichen Signalen durch verschiedene Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPS) und Schaden-assoziierte molekulare Muster (DAMPS), sowie nach der Bindung von IL-1 β und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) an ihre Zelloberflächenrezeptoren in Zellen des angeborenen Immunsystems bilden. Dabei kommt es zur Aktivierung des proteolytischen Enzyms Caspase-1, welches die Reifung und Freisetzung der Zytokine IL-1 β und IL-18 bewirkt und eine Entzündungskaskade in Gang setzt (▶ **Abb. 2**) [11]. Das NLRP3-Inflammasom ist dabei der am häufigsten beschriebene Komplex, welcher bei Aktivierung zur verstärkten Freisetzung von TNF- α und dem Chemokin IL-8 führt [12]. Beim PG wird daher heute von einer autoinflammatorischen Erkrankung ausgegangen, die durch eine Funktionsstörung des angeborenen Immunsystems verursacht wird. Allerdings bleibt weiterhin unklar, welche Zellen des Immunsystems bzw. welche Signale zur Entstehung des PG führen und was diese Dysregulation auslöst. Im Randbereich von PG-Biopsaten aus frischen Läsionen konnten klonale T-Zell-Infiltrate gefunden werden. Die klonale T-Zell Rezeptor-Expression deutet auf eine Antigen-getriggerte Immunantwort hin, auch wenn das Antigen noch nicht identifiziert werden konnte [13]. Aufgrund der Tatsache, dass PGs nie in anatomischen Arealen auftreten, in denen sich keine Haarfollikel befinden, wird vermutet, dass Haarfollikelantigene ursächlich den autoimmunologischen Prozess beim PG induzieren könnten [14]. Im vom PG betroffenen Gewebe konnten des Weiteren eine erhöhte Konzentration von TNF- α , IL-8, IL-23, IL-17, IL36- α , IL36- γ , MMP2, MMP9 und VEGF gefunden werden [15]. Nachgewiesene pro-entzündliche Th-17 Zellen und eine damit einhergehende erhöhte IL-17-Sekretion würde die resultierende Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten durch Hochregulation von z. B. CCL20 ursächlich erklären [9, 16]. Wie auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen der Haut ist es sehr wahrscheinlich, dass Zellen des angeborenen Immunsystems durch Sekretion von IL-23 die Anwesenheit und Differenzierung von Th17-Zellen durch Aktivierung der Janus-Kinase 2 (JAK2) fördern und daher IL-23 in der Entzündungskaskade der IL-17A Produktion vorausgeht. Obwohl noch zahlreiche mechanistische Prozesse des PG unverstanden sind, gab es in den letzten Jahren eine deutliche Vertiefung unseres pathogenen



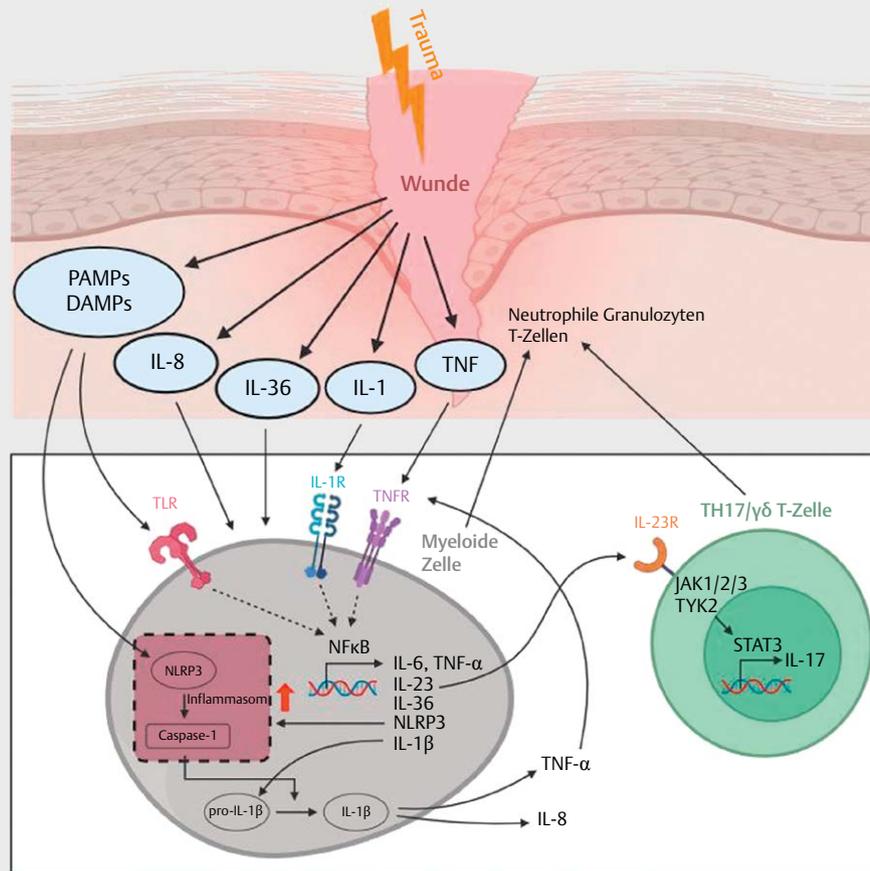
► **Abb. 1** Klinik und Histologie des Pyoderma gangraenosum. (a) Rechter Unterschenkel mit ulzerierendem PG. (b) Peristomales PG am Unterbauch. (c) Rücken mit abgeheiltem PG als siebartig anmutende großflächige Narbe. (d) Histologisches Bild des PG. In der tiefen Spindelbiopsie zeigt sich ein dichtes Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten und einigen Lymphozyten (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 100-fach vergrößert).

Verständnisses, das eine Voraussetzung für die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapieansätze ist.

Klinische Varianten

Es wird zwischen verschiedenen klinischen Varianten [14] des PG unterschieden, die sich anhand der Morphologie, Histologie und Lokalisation und der assoziierten Erkrankungen differenzieren lassen. Die *ulzerierende* [1] Form des PG wurde im Zusammenhang mit CED, malignen hämatologischen Erkrankungen, RA, seronegativen Arthritiden und monoklonalen Gammopathien beschrieben. Diese präsentiert sich klinisch zu Beginn als entzündliches Knötchen oder Pustel, die sich zu nekrotisierenden Ulzerationen mit lividem Randsaum und Umgebungerythem entwickeln. Typischerweise findet sich diese Variante an der Tibiavorderkante. Bei einer Biopsie aus dem Randbereich der Ulzeration imponiert ein perivaskuläres, gemischt neutrophiles und lymphozytäres Infiltrat mit dermal gelegenen Ödem; zum Zentrum der Läsion hin dominiert ein vornehmlich neutrophiles Infiltrat. Die *bullöse* Form des PG [17] ist vor allem mit myeloproliferativen Erkrankungen wie der AML und auch CED assoziiert. Unter dem initialen Bild schmerzhafter, erodierender Blasen tritt es häufig im Gesicht und an den oberen Extremitäten auf. In der Histologie zeigen sich subkorneal, intraepidermal und subepidermal gelegene Blasen und ein dermales neutrophiles

Infiltrat mit sterilen Mikroabszessen. Zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer blasenbildenden Autoimmundermatose wird die Durchführung einer direkten Immunfluoreszenz empfohlen, die im Falle des bullösen PG negativ ist. Die *pustulöse* Form des PG [18] ist vornehmlich mit CED vergesellschaftet. Meist am Stamm und der unteren Extremität zeigen sich klinisch symmetrische Pusteln mit rotem Randsaum und histologisch subkorneal, perifollikulär und dermal gelegene neutrophile Infiltrate und ein subepidermal gelegenes Ödem. Eine mildere Variante stellt das *vegetierende* PG [19] dar. Es ist wesentlich weniger schmerzhaft, langsamer progredient, nicht eitrig und häufig nur als einzelne oberflächliche Ulzeration am Stamm erkennbar. Auch der Randwall imponiert weniger livide und weniger infiltriert. Histopathologisch zeigen sich neutrophile Abszesse mit möglicher Fistelbildung und palisadenförmig angeordneten granulomatösen Reaktionen. Diese spezielle Form ist im Gegensatz zu den anderen Varianten bisher nicht in Assoziation mit zugrundeliegenden oder vergesellschafteten Krankheiten beschrieben worden. Das *peristomale* PG [20] tritt in unmittelbarer Nähe zu einem Stoma als erodierte Papel in Erscheinung und unterscheidet sich nur gering von anderen peristomalen erosiven Läsionen, weshalb diese Form eine besondere diagnostische Herausforderung darstellt. Histologisch zeigt sich ein dermales neutrophiles Infiltrat mit granulierendem Gewebe. Maligne gastrointestinale Erkrankungen, CED, Kollagenosen und monoklonale



► **Abb. 2** Pathophysiologie des Pyoderma gangraenosum. Eine Verletzung der Epidermis führt möglicherweise zum Eindringen von Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs) und Schaden-assoziierten molekularen Mustern (DAMPs) sowie zur Freisetzung von potenziellen, noch nicht bekannten Autoantigenen der Haut und zur Produktion von IL-8 und IL-36. Dieser Prozess aktiviert einen Entzündungsprozess und folglich über z. B. Toll-like Rezeptoren (TLR) und dem Tumornekrosefaktor Rezeptor (TNFR) sowohl den NFκB-Signalweg als auch PAMPs, DAMPs, IL-1 und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) Inflammasome, in diesem Falle das NLRP3-Inflammasom. Dadurch werden weitere Zytokine wie IL-1β, IL-8 und IL-23 produziert sowie auch NLRP3 hochreguliert. IL-23 bindet auf Th17-Zellen den IL-23 Rezeptor. Dieser führt über eine Aktivierung des JAK-STAT3 Weges unter anderem zur Transkription von IL-17. Sowohl myeloide Zellen, T-Zellen und Keratinozyten locken durch IL-8, Chemokine (C-C motif) ligand 20 (CCL20), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) und weitere Zytokine/Chemokine neutrophile Granulozyten und T-Zellen an. Bei einer genetischen Prädisposition führt dieser Prozess zu einer pathologischen Aktivierung und Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses und somit zum Pyoderma gangraenosum.

Gammopathien sind mit dem peristomalen PG vergesellschaftet. Das *postoperative* PG [21] tritt in unmittelbarer Nähe einer Operationswunde zunächst als Erythem in Erscheinung und imponiert im Verlauf als schmerzhafte dehiszente Wunde oder konfluierende Ulzerationen. Bioptisch zeigen sich im Wundrand ein dermales Ödem und ein neutrophiles Infiltrat.

Diagnostik

Die Diagnosestellung des PG stellt aufgrund der zahlreichen und deutlich häufigeren Differenzialdiagnosen eine klinische Herausforderung dar. Diese Schwierigkeit führte zur Entwicklung klinischer Scores wie des Paracelsus-Scores und dem Score nach Maverakis [22, 23], um die Diagnosesicherheit des PG ressourcenschonender und mit höherer Treffsicherheit zu gewährleisten. Eine Schwierigkeit dieser Scores bleibt ein fehlender klinischer wie auch

histologischer Goldstandard als Vergleichsmaßstab. In der Praxis müssen bis zur Diagnose PG in der Regel eine Reihe an möglichen Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden (► **Tab. 1**). Im Folgenden werden wichtige Differentialdiagnosen des PG ihrer Ätiologie entsprechend aufgelistet und beschrieben. Zudem werden in ► **Tab. 2** diagnostische Screeninguntersuchungen vorgeschlagen, die zur frühzeitigen Erkennung PG-assoziiertes Begleiterkrankungen beitragen können.

Oft werden aufgrund ihrer hohen Prävalenz bei neu aufgetretenen Ulzera der unteren Extremität zunächst *vaskuläre Ursachen* vermutet. Sowohl arterielle als auch venöse Ulzera können zum einen durch klinische Tests wie der Knöchel-Arm-Index-Messung (ABI) und durch Duplex-Sonografie und Angiografie ausgeschlossen werden. Bei arteriellen Ulzera kommt es wie beim PG oft zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik. Eine häufige Differentialdiagnose bei schmerzhaften Ulzera der Beine ist zudem das *Ulcus hyper-*

► **Tab. 1** Differentialdiagnosen des Pyoderma gangraenosum.

Vaskuläre Ursachen
Ulcus cruris arteriosum, Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris hypertonicum Martorell, Livedovaskulopathie
Neoplasien
Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinome, kutane Lymphome, amelanotisches Melanom
Vaskulitiden, Autoimmunität & Autoinflammation
Morbus Behcet, Vaskulitiden, Antiphospholipid-Syndrom, Necrobiosis lipoidica
Infektionen
Blastomykosen, Sporotrichosen, kutane Leishmaniosen, Ekthymata, Lues III, Tuberculosis cutis, Ulcus tropicum, Herpes simplex
Exogen
Artifizielle Wunden

tonicum Martorell (UHM). Pathophysiologisch handelt es sich um eine Arteriosklerose und Mediakalzinose induziert durch eine langjährig bestehende Hypertonie, welche zu Hautinfarkten führt. Eine ausreichend tiefe Spindelbiopsie aus dem Wundrand grenzt das UHM vom PG ab. Schmerzhaft ist auch die Livedovaskulopathie. Es handelt sich dabei um eine chronisch-rezidivierende thrombo-embolische Verschlusskrankheit der kleineren und mittleren Hautgefäße insbesondere bei Frauen, welche zu Erosionen und oberflächlichen Ulzera im Knöchelbereich führen. Die Ätiologie ist unbekannt, jedoch besteht eine Assoziation mit Gerinnungsstörungen, einer Hyperhomocysteinämie sowie dem Antiphospholipid-Syndrom und der Polyarteriitis nodosa. *Infektionen* durch Pilze, Protozoen, Bakterien oder Viren stellen insbesondere in sozioökonomisch ärmeren Ländern eine wichtige Differentialdiagnose dar und werden in der Regel durch den direkten Erregernachweis bestätigt. Eine *Blastomykose* (*Blastomyces dermatitidis*) manifestiert sich als Ulzerationen mit wulstartig erhabenem verrukösen Rand, einem krustig bedeckten Zentrum und punktförmigen schwarzen Papillargefäßen. Bei *Sporotrichosen*, hervorgerufen durch *Sporothrix schenckii*, finden sich ebenfalls krustig belegte Ulzerationen. Neben dem Erregernachweis ist hier die entsprechende Anamnese wichtig (Holzverarbeitung, Tropen). *Kutane Leishmaniosen* (*Leishmania* spp.) zeigen, ähnlich dem PG, einen lividen Randsaum um die zentrale Ulzeration und kommen gehäuft im Mittelmeerraum vor. *Ekthymata*, verursacht durch Streptokokken, können nekrotisieren und sich als Ulcera manifestieren, welche von graugelb tingierten Krusten belegt sind. Die Anamnese (Obdachlosigkeit, mangelnde Hygiene und Ernährung, Kratzen) ist meist wegweisend und die Erkrankung spricht rasch auf Antibiotika an. Infektionen mit *Treponema pallidum* als Auslöser der *Syphilis* und *kutane Mykobakteriosen* können ebenfalls ulzerieren. *Herpes simplex*-Infektionen stellen gerade in Bezug auf das initiale Stadium des pustulösen PG eine Differentialdiagnose dar, wobei die gruppiert stehenden Bläschen im Rahmen einer Herpesinfektion mit klarer seröser Flüssigkeit gefüllt sind, während sich in der Frühphase des PG meist eine solitäre, weißliche oder hämorrhagisch tingierte Pustel zeigt.

Begleitende rheumatische und autoimmunologische Krankheiten weiten den Fokus von einer lokalen Ursache auf ein systemisches Geschehen aus. Differentialblutbild, Nachweis von spezifischen Autoantikörpern, direkte Immunfluoreszenz, Ausschluss von Gerinnungsstörungen und Erhebung des Urinstatus stellen hier wichtige Screeningsmöglichkeiten dar. Der *Morbus Behçet* kann aufgrund des ebenfalls vorhandenen Pathergie-Phänomens und des Auftretens von sterilen Pusteln mit nekrotisierenden Ulzerationen dem PG ähneln. Klinisch zeigen sich zusätzlich multiple Aphthen im Mundraum und aphthös-ulzerierende Genitalveränderungen [24]. *Vaskulitiden* lassen sich durch gezielte Diagnostik ausschließen. Diese umfasst ein Infekt- und Organscreening (insbesondere auch zum Ausschluss einer extrakutanen Beteiligung), eine Urinanalyse mit Sedimentuntersuchung und gegebenenfalls die Bestimmung der ANCA bei Verdacht auf Kleingefäßvaskulitis und der Kryoglobuline und Kryofibrinogene bei Verdacht auf kryoglobulinämische Vaskulitiden. Mittels Hautbiopsien lassen sich Vaskulitiden histologisch und immunfluoreszenzoptisch abgrenzen. Eine Hautbiopsie sollte bei chronischen Wunden auch deshalb erfolgen, weil sich *neoplastische Erkrankungen* wie Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, kutane Lymphome und Melanome unter dem Bild einer Ulzeration präsentieren können. Eine histologische Differentialdiagnose stellt das *Sweet-Syndrom* dar. Es gehört wie das PG zu den neutrophilen Dermatosen. Beide Entitäten sind histologisch schwer zu unterscheiden. Patienten mit einem Sweet-Syndrom leiden typischerweise an Fieber. Als Effloreszenzen imponieren beim Sweet-Syndrom Papeln, Knötchen und Plaques, nicht aber Pusteln oder Ulzera. Zuletzt sind *exogene Faktoren* in die Differentialdiagnose einzubeziehen. Aufgekratzte Insektenstiche und artifizielle selbstinduzierte Wunden müssen bedacht werden. Eine ausführliche Anamnese und die genaue Beobachtung des Patientenverhaltens können hierbei aufschlussreich sein.

Assoziation mit gastroenterologischen, rheumatischen und neoplastischen Erkrankungen

Das PG ist zu 17,6% mit CED wie dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa sowie zu 12,8% mit der RA assoziiert [25]. Ebenfalls kann das PG im Rahmen des Felty-Syndroms auftreten. Bei einem CED-assoziierten PG können gelegentlich auch Spondylarthritiden diagnostiziert werden [26]. Des Weiteren kann das PG als Teilsymptom zahlreicher familiärer autoinflammatorischer Syndrome auftreten. Zu nennen sind hier das PAPA-Syndrom (PG, pyogene sterile Arthritis, zystische Akne), das PAPASH-Syndrom (pyogene Arthritis, PG, Akne, Hidradenitis suppurativa (= Acne inversa)), das PASH-Syndrom (Pyoderma gangraenosum, Akne, suppurative Hidradenitis) und das PAC-Syndrom (Pyoderma gangraenosum, Akne, Colitis ulcerosa). Zusätzlich wurde das PG beim SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis palmoplantaris, Hyperostose, Osteitis) beschrieben [14]. Eine Metaanalyse fand in 8,9% der Fälle eine Assoziation des PG mit hämato-onkologischen Erkrankungen (insbesondere das myelodysplastische Syndrom, die monoklonale Gammopathie und die akute myeloische Leukämie) und in 7,4% mit soliden Tumoren [25]. Das PG ist somit häufig mit chronisch-entzündlichen und autoimmunologischen Erkrankungen sowie hämatologischen und soliden Neoplasien assoziiert.

► **Tab. 2** Basisdiagnostik und weiterführende Diagnostik beim Pyoderma gangraenosum.

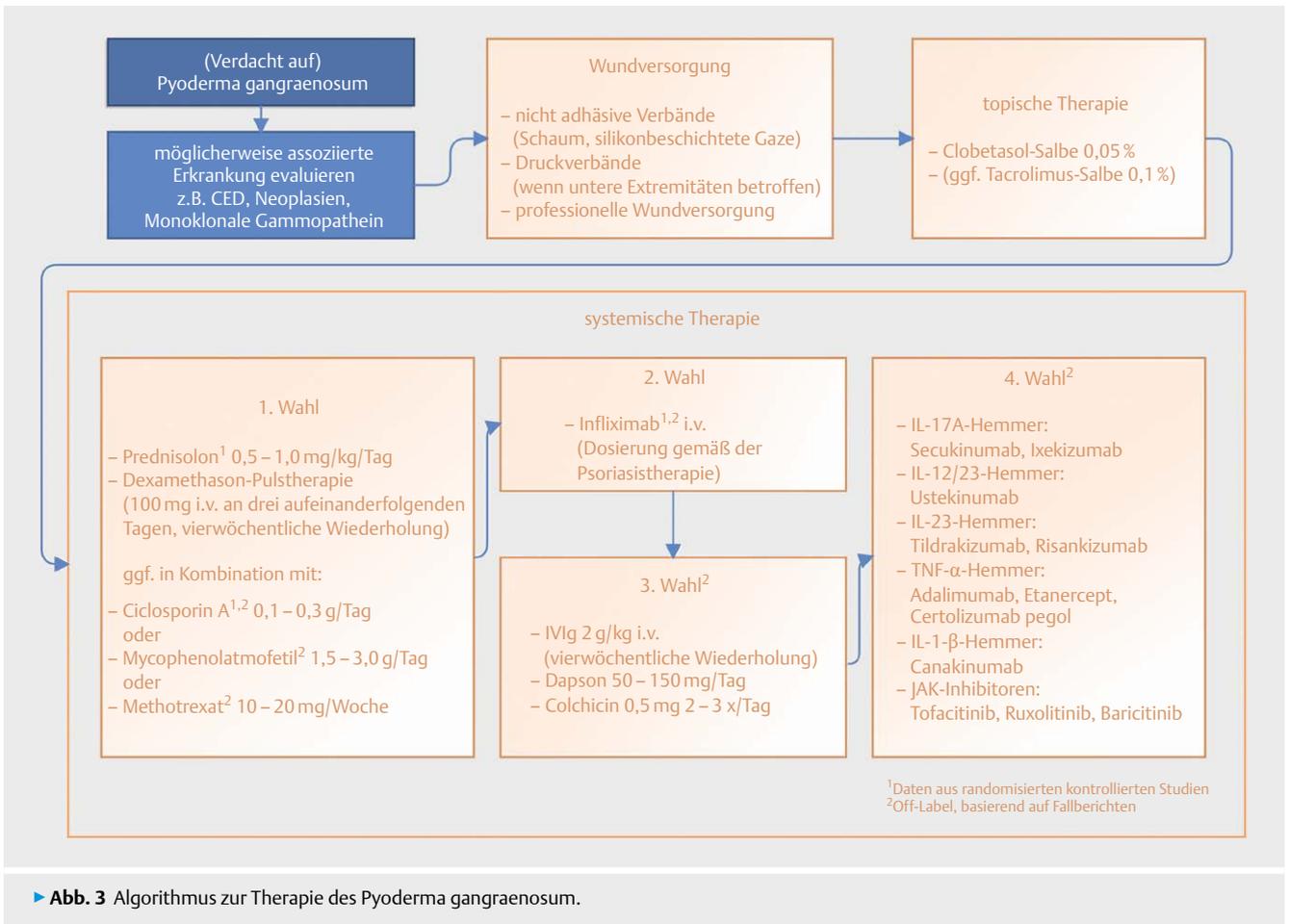
	Untersuchung	Ausschluss/Nachweis von
Basisdiagnostik	Differenzialblutbild	Infektion hämatologische Grunderkrankung
	Bakteriologischer Abstrich (inkl. Antibiogramm), CRP	Superinfektion (CAVE: häufig nicht pathogene Besiedelung, klinische Korrelation!)
	Blutdruck, Cholesterin, Triglyceride, HbA1c	Metabolisches Syndrom
	Urinstatus	Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie
	(tiefe) Spindelbiopsie	Pathologische Differenzialdiagnosen wie z. B. das Sweet Syndrom, Insektenstiche
Weiterführende Diagnostik	Abdomen-Sonographie, Computertomographie, okkultes Blut im Stuhl, Lymphknoten-Sonographie	hämatookologische oder andere neoplastische Grunderkrankungen
	Blutausstrich, Serumelektrophorese und Immundefixation, Immunglobuline	hämatologische Grunderkrankung
	ANA, dsDNS-AK, ENA, p-ANCA, c-ANCA, AMA, Rheumafaktor, CCP-AK, Antiphospholipid-AK, C3 und C4 Komplementfaktoren	rheumatologische Grunderkrankung
	Calprotectin im Stuhl, Gastro-Koloskopie	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
	Serologie bezügl. Hepatitis B und C und ggf. HIV	virologische Grunderkrankung

Therapie und Ausblick

Es bestehen nur wenige Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, weshalb kein validierter Therapiestandard zum PG besteht. Die Behandlungsstrategie des PG ist multimodal und umfasst modernes Wundmanagement, Schmerztherapie und topische sowie systemische immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Therapeutika (► **Abb. 3**), die jeweils an den Schweregrad und den Verlauf der Erkrankung anzupassen sind. Das Wundmanagement erfolgt phasenabhängig mittels Schaumverbänden oder silikonbeschichteten Gazen sowie Hydrogelen. Ein Débridement der Ulzera birgt das Risiko der Auslösung eines Pathergie-Phänomens mit potentieller Vergrößerung der Wundfläche und wird daher nicht empfohlen. Oft bestehen Schmerzen, die eine adäquate Einstellung erfordern. Zur antiinflammatorischen topischen Therapie haben sich potente Klasse III- und IV-Glukokortikoide wie z. B. Clobetasolpropionat 0,05% Salbe [27] und Calcineurininhibitoren wie z. B. Tacrolimus 0,1% Salbe bewährt. Zukünftig könnte auch der Einsatz topischer Januskinase (JAK)-Inhibitoren interessant werden. Eine ausschließlich topische Therapie führt selten zur vollständigen Abheilung, sodass in der Regel eine systemische immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Therapie notwendig wird. Die einzige *in-label*-Therapie ist Prednisolon bzw. Prednison (initial 0,5-1 mg/kg KG pro Tag), wobei anfänglich eine parenterale Gabe erwogen werden sollte, die meist eine bessere Ansprechrate zeigt. Daten aus kontrollierten Studien liegen jeweils zur Monotherapie mit Ciclosporin und Infliximab vor. Ciclosporin zeigte eine vergleichbare, jedoch keine bessere Wirksamkeit als Prednisolon [28, 29]. Basierend auf Expertenmeinungen wird in der Praxis zur langfristigen Einsparung von Glukokortikoiden die Hinzunahme von Mycophenolatmofetil, Azathioprin, Methotrexat, Dapson, Doxycyclin, Colchicin, intravenösen Immunglobulinen oder Ciclosporin empfohlen [21, 30–32]. Bei guter Verträglichkeit und erwünschtem

Therapieerfolg kann anschließend das systemische Glukokortikoid ausgeschlichen werden. Die Durchführung klinischer Studien und die Zulassung neuer Medikamente gestaltet sich aufgrund der Seltenheit des PG äußerst schwierig. Infliximab wurde als einziger monoklonale Antikörper in einer randomisierten kontrollierten Studie getestet und zeigte ein signifikant besseres Ansprechen als Placebo (46 vs. 6%) [29]. Andere subkutan verabreichte anti-TNF- α -Antikörper wie Adalimumab und Certolizumab pegol können ebenfalls erwogen werden, allerdings basiert hier die Evidenz lediglich auf Fallserien [33–35]. Aufgrund der gesicherten erhöhten Expression von IL-23 und IL-17 in PG-Biopsaten [36] wurden der anti-IL-12/23 Antikörper Ustekinumab und die anti-IL-23-Antikörper Tildrakizumab und Risankizumab sowie der anti-IL-17A Antikörper Secukinumab eingesetzt, wobei hier das Therapieansprechen nur in Fallberichten und kleinen Fallserien dokumentiert wurde [37–41]. Des Weiteren wurden Phase-III-Studien mit den anti-IL-17A-Antikörpern Ixekizumab (NCT03137160) und Secukinumab (NCT04274166) durchgeführt. Die letztgenannte Studie wurde abgebrochen; Ergebnisse zur Ixekizumab-Studie wurden bisher noch nicht veröffentlicht.

Der anti-IL-1 β -Antikörper Canakinumab [42] und der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra [43] wurden insbesondere bei assoziierten autoinflammatorischen Syndromen, denen pathophysiologisch eine Fehlregulation des Inflammasoms zugrunde liegt, erfolgreich eingesetzt [44, 45], zudem wurde der IL-1 β -Antikörper Gevokizumab in einer Placebo-kontrollierten Studie getestet. Die Studie wurde aufgrund eines Fokuswechsels des herstellenden Pharmaunternehmens vorzeitig beendet. Gegenwärtig wird der anti-C5a-Antikörper Vilobelimab in einer klinischen Phase 2-Studie untersucht (NCT03971643). Das zugrunde liegende Konzept des Einsatzes ist die Inhibition der Komplementkaskade mit konsekutiver Reduktion der Chemotaxis und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten [46]. Vielversprechende Erfolge wurden auch mit



▶ **Abb. 3** Algorithmus zur Therapie des Pyoderma gangraenosum.

JAK-Inhibitoren erzielt [47]. Eine aktuelle Phase 2-Studie untersucht die Wirksamkeit des JAK1/2-Inhibitors Baricitinib beim PG (NCT04901325). Eine weitere interessante Therapiestrategie könnte die Inhibition des IL-36 Rezeptors durch entsprechende monoklonale Antikörper sein.

Telemedizinische Betreuung von PG Patienten

In Zeiten der Covid-19-Pandemie und den damit verbundenen Kontaktbeschränkungen geriet die telemedizinische Patientenbetreuung zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit. Bei der teledermatologischen Betreuung chronisch erkrankter Patienten zeigte sich in zahlreichen Studien die Präsenz- mit einer Fernbehandlung äquivalent [48]. Zusätzlich können seit Oktober 2020 ausgewählte Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) per Rezept vom Arzt verschrieben werden. Aktuell existiert nach unserem Kenntnisstand keine DiGA für Patienten mit einem PG oder chronischen Wunden im Allgemeinen, jedoch entwickelt sich dieses Feld mit einer rasanten Geschwindigkeit weiter. Alle DiGAs, die rezeptiert werden können, sind auf der Homepage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zusammengestellt (<https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>).

Prognose und Ausblick

Das PG ist eine seltene Erkrankung, die oft mit anderen entzündlichen Krankheiten oder Neoplasien assoziiert ist. Eine Spontanheilung des PG wurde in einigen Fällen beschrieben. Bei assoziierten Erkrankungen und progressivem Verlauf ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (insbesondere der Fächer Dermatologie, Rheumatologie, Gastroenterologie und Hämatonkologie) geboten. Das PG ist gemäß einer US-amerikanischen Studie mit einer dreifach erhöhten Mortalität assoziiert, die wahrscheinlich auch einer oftmals jahrelangen intensiven immunsuppressiven Therapie geschuldet ist [2].

Ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie des PG hat dazu geführt, dass gezieltere Therapien mit Biologicals und Small-Molecular-Weight-Inhibitoren *off-label* nach Kostenzusage der Krankenkassen zum Einsatz kommen können. Neue Therapiekonzepte werden derzeit in klinischen Studien zum PG untersucht. Dies lässt hoffen, dass es in Zukunft auch zugelassene Medikamente mit einem besseren Wirkungs-Nebenwirkungsprofil für diese Erkrankung geben könnte.

Danksagung

Wir danken dem Fotografen unserer Klinik, Herrn Hermann Mareth, für die Anfertigung und Bearbeitung der klinischen Bilder.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literature

- [1] Brunsting L. Clinical and experimental observation in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 1930; 22: 655–680
- [2] Langan SM, Groves RW, Card TR et al. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132: 2166–2170
- [3] Rongisch R, Koll P, Erming S. Pyoderma gangraenosum: durch zielgerichtete Therapieansätze besser verstehen und behandeln können. *Der Hautarzt* 2020; 1–7
- [4] Shore RN. Pyoderma gangrenosum, defective neutrophil chemotaxis, and leukemia. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1792–1793
- [5] Bedlow AJ, Davies EG, Moss AL et al. Pyoderma gangrenosum in a child with congenital partial deficiency of leucocyte adherence glycoproteins. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1064–1067. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02567.x
- [6] Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 691–698. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.021
- [7] Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM et al. Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines. *Cell reports* 2016; 14: 708–722
- [8] Takeuchi F, Streilein RD, Hall RP III. Increased E-selectin, IL-8 and IL-10 gene expression in human skin after minimal trauma. *Experimental dermatology* 2003; 12: 777–783
- [9] Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol* 2017; 176: 1588–1598. doi:10.1111/bjd.15226
- [10] Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA dermatology* 2013; 149: 762–764
- [11] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* 2014; 157: 1013–1022. doi:10.1016/j.cell.2014.04.007
- [12] Chokoeva AA, Cardoso JC, Wollina U et al. Pyoderma gangrenosum – a novel approach? *Wien Med Wochenschr* 2017; 167: 58–65. doi:10.1007/s10354-016-0472-z
- [13] Brooklyn T, Williams A, Dunnill M et al. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum: evidence for clonal expansions and trafficking. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 960–966
- [14] Maverakis E, Marzano AV, Le ST et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 81. doi:10.1038/s41572-020-0213-x
- [15] Marzano AV, Cugno M, Trevisan V et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 100–107. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04201.x
- [16] Marzano AV, Fanoni D, Antiga E et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic auto-inflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 48–56. doi:10.1111/cei.12394
- [17] Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Archives of Dermatology* 1972; 106: 901–905
- [18] O'Loughlin S, Perry HO. A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. *Archives of dermatology* 1978; 114: 1061–1064
- [19] Wilson-Jones E, Winkelmann R. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1988; 18: 511–521
- [20] Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *Jama* 2000; 284: 1546–1548
- [21] Tolkachjov SN, Fahy AS, Wetter DA et al. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 615–622. doi:10.1016/j.jaad.2015.06.054
- [22] Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2019; 180: 615–620. doi:10.1111/bjd.16401
- [23] Maverakis E, Ma C, Shinkai K et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 461–466. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5980
- [24] Weber N, Schaer D, Vallelian F. Behçet disease. *Praxis (Bern)* 1994; 102: 1445–1453. doi:10.1024/1661-8157/a001510
- [25] Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis. *American journal of clinical dermatology* 2018; 19: 479–487
- [26] POWELL FC, SCHROETER AL, SU WPD et al. Pyoderma Gangrenosum: A Review of 86 Patients. *QJM: An International Journal of Medicine* 1985; 55: 173–186. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067865
- [27] Reichrath J, Bens G, Bonowitz A et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 273–283. doi:10.1016/j.jaad.2004.10.006
- [28] Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350: h2958. doi:10.1136/bmj.h2958
- [29] Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505–509. doi:10.1136/gut.2005.074815
- [30] von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997; 137: 1000–1005
- [31] Hasselmann DO, Bens G, Tilgen W et al. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 560–564. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.0328.x
- [32] Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Gregoriou S et al. Treatment of pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology* 2004; 209: 233–236
- [33] Arguelles-Arias F, Castro-Laria L, Lobaton T et al. Characteristics and treatment of pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2949–2954. doi:10.1007/s10620-013-2762-2
- [34] Suarez-Perez JA, Herrera-Acosta E, Lopez-Navarro N et al. Pyoderma gangrenosum: a report of 15 cases and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 120–126. doi:10.1016/j.ad.2011.04.010
- [35] Hurabielle C, Schneider P, Baudry C et al. Certolizumab pegol – A new therapeutic option for refractory disseminated pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Journal of Dermatological Treatment* 2016; 27: 67–69
- [36] Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1203–1205. doi:10.1001/archdermatol.2011.168

- [37] Benzaquen M, Monnier J, Beaussault Y et al. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: Effectiveness of ustekinumab. *Australas J Dermatol* 2017; 58: e270–e271. doi:10.1111/ajd.12545
- [38] Goldminz AM, Botto NC, Gottlieb AB. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e237–e238. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.045
- [39] 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* 2020; 61: 170–171. doi:10.1111/ajd.13196
- [40] Burgdorf B, Schlott S, Ivanov IH et al. Successful treatment of a refractory pyoderma gangrenosum with risankizumab. *Int Wound J* 2020; 17: 1086–1088. doi:10.1111/iwj.13359
- [41] Prada Lobato J, Moreno García M, Madrid González M. Secukinumab en pioderma gangrenoso: descripción de un caso. *Medicina Clínica* 2019; 152: 246–246
- [42] Kolios AG, Maul JT, Meier B et al. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1216–1223. doi:10.1111/bjd.14037
- [43] Beynon C, Chin MF, Hunasehally P et al. 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: 181–183. doi:10.1097/RHU.0000000000000511
- [44] 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. doi:10.3389/fphar.2017.00278
- [45] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P et al. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 409–415. doi:10.1016/j.jaad.2010.12.025
- [46] Lu JD, Milakovic M, Ortega-Loayza AG et al. Pyoderma gangrenosum: proposed pathogenesis and current use of biologics with an emphasis on complement C5a inhibitor IFX-1. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29: 1179–1185. doi:10.1080/13543784.2020.1819981
- [47] Kochar B, Herfarth N, Mamie C et al. Tofacitinib for the treatment of pyoderma gangrenosum. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17: 991–993
- [48] Reinders P, Otten M, Augustin M et al. Anwendungsbereiche der Tele Dermatologie. *Der Hautarzt* 2022; 73: 47–52. doi:10.1007/s00105-021-04917-y