

Hautarzt 2020 · 71:880–886

<https://doi.org/10.1007/s00105-020-04697-x>

Online publiziert: 30. September 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



R. Rongisch · P. Koll · S. A. Eming

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Pyoderma gangraenosum: durch zielgerichtete Therapieansätze besser verstehen und behandeln können

Eine Verletzung der Haut führt zu einer Aktivierung des Immunsystems mit dem Ziel einer möglichst raschen Wiederherstellung der Integrität und Schutzfunktion der Haut. Dabei ist die Immunantwort Teil des komplexen Wundheilungsprozesses, der neben dem Immunsystem auch gewebeständige Zellkompartimente aktiviert, wie z. B. Fibroblasten, Endothelzellen und Keratinozyten [1]. Unterschiedliche Zellen der angeborenen und adaptiven Immunantwort koordinieren komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem und den gewebeständigen Zellen, die eine wesentliche Grundlage für den Heilungsprozess darstellen [2]. Dabei übernimmt das Immunsystem im Wundbereich zeitgleich Schutzfunktionen der Abwehr und der Geweberegeneration. Hierzu gehören z. B. die Beseitigung von Mikroorganismen und schädigenden Einflüssen, parallel dazu aber auch die Aktivierung gewebeständiger Zellen, die den Wiederaufbau des verletzten Gewebes vorantreiben. Um einen stabilen Wundschluss zu erreichen, ist eine ausgewogene Balance zwischen den parallel ablaufenden gewebetoxischen Abwehrprozessen einerseits (z. B. Freisetzung hochaktiver, antibakterieller und entzündlicher Mediatoren) und regenerierenden Aufbauprozessen andererseits (z. B. Angiogenese, Synthese extrazellulärer Matrix, Epithelisierung) eine wesentliche Voraussetzung. Ein Ungleichgewicht zwischen diesen feinregulierten katabolen und anabolen Vorgängen im Mikromilieu der Wunde ist häufig die Ursache für Wundheilungsstörungen [3,

4]. Sobald der Epithelschluss erreicht ist und die Barrierefunktion der Haut wiederhergestellt ist, ist die Auflösung der Entzündungsreaktion von großer Bedeutung.

Unterschiedliche lokale und systemische Faktoren können zu Fehlregulationen der Immunantwort führen, die letztlich mit schwerwiegenden Wundheilungsstörungen einhergehen können. Häufig liegen Störungen im Gleichgewicht zwischen der mikrobiellen Abwehr und den gewebeaufbauenden Prozessen vor. Dabei kann sowohl eine überschießende und protrahierte Immunreaktion, aber auch eine abgeschwächte Immunantwort den Heilungsprozess beeinträchtigen. Das zunehmend bessere molekulare Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Infektabwehr einerseits und regenerativer Immunantwort andererseits trägt wesentlich zur Aufschlüsselung der Pathologie von Erkrankungen mit bisher mechanistisch wenig verstandenen Wundheilungsstörungen bei. Ein besseres pathomechanistisches Verständnis ermöglicht die Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen und eröffnet innovative und effizientere therapeutische Ansätze zur Behandlung entzündlicher und degenerativer Prozesse der Haut.

Das Pyoderma gangraenosum (PG), eine Erkrankung aus dem autoinflammatorischen Formenkreis, bietet ein gutes Beispiel, um diese verbesserten therapeutischen Ansätze zu verdeutlichen (Abb. 1). Das PG stellt die behandelnden Ärzte häufig vor eine große Heraus-

forderung: Die Pathogenese ist unklar, das klinische Spektrum divers, und spezifische diagnostische Parameter existieren nicht [5]. Darüber hinaus ist bisher kein Tiermodell beschrieben, das die Morphologie und möglicherweise Pathologie des PG widerspiegelt und experimentelle Analysen ermöglichen würde.

Durch eine Reihe von klinischen Untersuchungen in den vergangenen Jahren konnte das pathomechanistische Verständnis des PG verbessert werden. Insbesondere seien hier klinische Fallbeobachtungen erwähnt, in denen durch fachübergreifende Therapieansätze mit neuen Immunmodulatoren ausgeprägte Krankheitsverläufe zur Abheilung gebracht werden konnten [6]. Das PG bietet somit ein gutes Beispiel, um aufzuzeigen, wie ein klinisch interdisziplinärer Austausch und Fortschritte in der Entzündungsdermatologie zu erfolgreichen Behandlungskonzepten bei bislang wenig verstandenen Hauterkrankungen führen können. In diesem Beitrag möchten wir daher gerne auf das PG fokussieren.

Klinisches Spektrum

Das klinische Bild des PG ist durch einen Gewebedefekt der Haut mit raschem Zerfall der Gewebestrukturen und konsekutiver Ausbildung flächenhafter Ulzerationen gekennzeichnet (Abb. 1). Der gewebezerstörende Prozess kann über die Subkutis hinaus bis in die Muskulatur reichen. Der Muskel wie auch Knochen und Bandapparat scheinen nicht vom PG betroffen zu sein.



Abb. 1 ◀ **a** Pyoderma gangraenosum (PG) bei 10-jährigem Patient nach Bagateltrauma. **b** Rasche Abheilung unter systemischer Therapie mit Glukokortikoiden

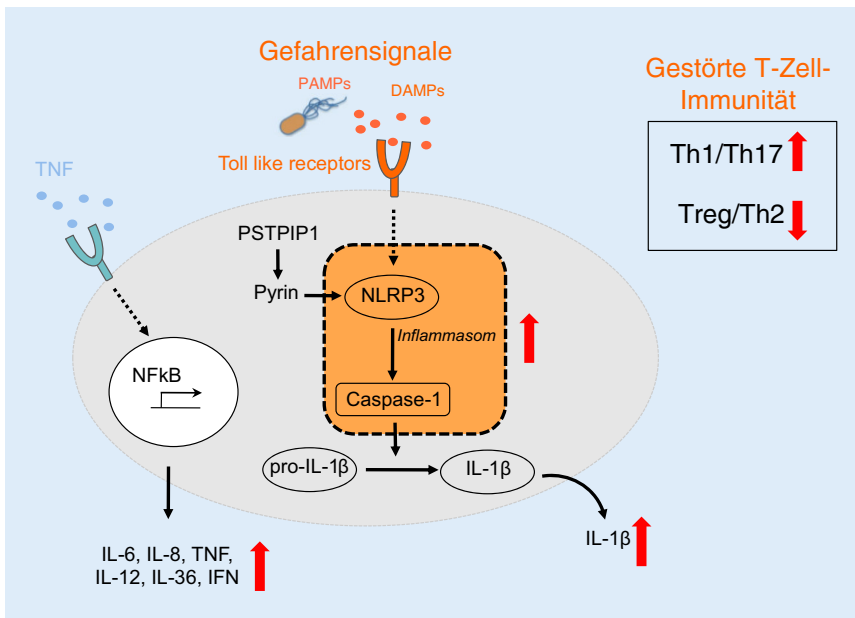


Abb. 2 ▲ Die fehlgesteuerte Freisetzung von Gefahrensignalen nach einer Verletzung und die unkontrollierte Aktivierung von entzündlichen Signalwegen führen zum Gewebeerfall und zur Hautulzeration; auch eine gestörte T-Zell-Immunität wird beschrieben. *TNF* Tumor-Nekrose-Faktor, *IL* Interleukin, *NFκB* „nuclear factor, kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells“, *PSTPIP1* „proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1“, *NLRP3* „NLR family pyrin domain containing 3“, *PAMPs* „pathogen-associated molecular patterns“, *DAMPs* „danger-associated molecular patterns“, *Th* T-Helferzelle, *Treg* regulatorische T-Zelle

Häufig werden im Vorfeld minimale Verletzungen beschrieben, die nicht abheilen bzw. sich rasch vergrößern. Neben der ulzerierenden Form werden auch klinische Varianten beschrieben, die initial bullös oder pustulös erscheinen [7, 8]. Prinzipiell kann das PG am gesamten Integument auftreten; ein häufiger Manifestationsort sind die Unterschenkel. Typischerweise zeigt sich ein Ulkus mit wallartigem, unterminiertem Randsaum von livider Farbe.

Assoziationen bestehen häufig zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Polyarthritiden sowie hämatologischen Krankheitsbildern [9, 10]. Dabei ist festzustellen, dass das paraneoplastische PG häufig der malignen Erkrankung vorausgeht, während im Rahmen chronisch entzündlicher Systemerkrankungen das PG meist erst im Verlauf erstmalig auftritt. Darüber hinaus kann das PG Bestandteil genetischer Syndrome aus dem autoinflammatori-

schen Formenkreises sein, wie z. B. das PAPA (pyogene Arthritis, PG, Akne)-Syndrom, PASH (PG, Akne, Hidradenitis suppurativa)-Syndrom oder PAPAASH (PG, Akne, Arthritis, Hidradenitis suppurativa)-Syndrom.

Grundsätzlich werden chronische von akuten Krankheitsverläufen unterschieden, in seltenen Fällen werden Spontanheilungen beobachtet.

Die Prävalenz der Erkrankung wird auf 3 bis 10 pro 1 Mio. geschätzt mit einer leichten Dominanz des weiblichen Geschlechts [10].

Pathogenese

Aufgrund der häufigen Assoziationen mit unterschiedlichen Systemerkrankungen gilt das PG als polyätiologisches Krankheitsbild. Eine fehlgeleitete Aktivierung entzündlicher und gewebedestruierender Signalkaskaden wird seit vielen Jahren als zugrunde liegender Pathomechanismus diskutiert [7]. Neuere Untersuchungen beschreiben eine Dysfunktion neutrophiler Granulozyten [9, 11], eine abnorme T-Zell-Funktion und eine gestörte Expression unterschiedlicher, hochpotenter Immunmodulatoren, wie z. B. des TNF (Tumor-Nekrose-Faktor)- α , IL (Interleukin)-8, IL-6, IL-17 [6, 12, 13]. Aktuell konnten bei Patienten mit PG auch Genmutationen wie beispielsweise im JAK (Januskinase)/STAT („signal transducers and activators of transcription“)-Signalweg identifiziert werden. In Verbindung mit dem Einfluss von G-CSF (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) bieten diese aktivierenden Mutationen interessante pathomechanistische Erklärungsansätze für die überschießende Entzündungsreaktion (Abb. 1; [10]).

» Das PG gilt als polyätiologisches Krankheitsbild

Eine wichtige und interessante Entwicklung in der pathomechanistischen Aufklärung erfährt das PG aktuell durch den therapeutischen Einsatz innovativer und spezifischer Immunmodulatoren (Abb. 2; Tab. 1). In kleineren Fallbeobachtungen wurde über den erfolgrei-

chen Einsatz unterschiedlicher Biologika berichtet. Zu diesen gehören im wesentlichen Substanzen, die in mittlerweile mechanistisch gut verstandene entzündliche Signalkaskaden inhibierend eingreifen, so z. B. Inhibitoren von TNF- α , IL-1, IL-17, IL-7R, IL-12/23, IL-6R, JAK/STAT (■ **Abb. 2**; [6]) Interessanterweise wird auch ein teilweises Ansprechen des PG bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung und Therapie mit dem Inhibitor für das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin beschrieben [14]. Das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin wird v. a. auf Zellen des mononukleären Systems im Darm beschrieben und wurde als relevanter Faktor bei entzündlichen Darmerkrankungen identifiziert. Es wird zukünftig interessant sein zu verstehen, welche Patientengruppe mit PG von einer Therapie mit Inhibitoren für $\alpha 4\beta 7$ -Integrin profitieren wird.

Bisher ist kein spezifisches Medikament für die Behandlung des PG zugelassen. Jedoch sind moderne Immunmodulatoren für die Therapie der zugrunde liegenden Systemerkrankung meist zugelassen, und deren Einsatz führt häufig auch zu einer erfolgreichen Abheilung des PG. Diese Beobachtungen verdeutlichen die besondere Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit von Dermatologen mit Rheumatologen, Gastroenterologen und Onkologen in der Diagnostik und Therapie des PG.

Diagnostik

Die Diagnosestellung basiert auf dem klinischen Erscheinungsbild und dem charakteristischen Verlauf der Erkrankung [16]. Pathognomonische Laborparameter, eine spezifische Histologie oder wegweisende molekulare Faktoren existieren nicht, was die Erstellung eines standardisierten Protokolls zur Diagnostik erschwert. Primär entscheidend sind die detaillierte Anamnese (z. B. häufiges Entstehen nach Bagateltrauma, wie z. B. nach Insektenstich oder Stoßtraumata, vorliegende assoziierte Vorerkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), myeloproliferative Erkrankungen oder Paraproteinämie), der klinische Verlauf der Erkrankung sowie die Morphologie der Läsion (■ **Abb. 3**). Hier sind z. B.

Hautarzt 2020 · 71:880–886 <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04697-x>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

R. Rongisch · P. Koll · S. A. Eming

Pyoderma gangraenosum: durch zielgerichtete Therapieansätze besser verstehen und behandeln können

Zusammenfassung

Die Immunantwort stellt einen zentralen Prozess der Wundheilung dar. Fehlsteuerungen führen häufig zu chronischer Entzündung, Barrierestörung und Ulzerationen der Haut. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind komplex und Gegenstand aktueller dermatologischer Forschung. Die Versorgung von Wundheilungsstörungen ist immer noch unzureichend und bedarf dringend verbesserter Therapiekonzepte. Die Entwicklung moderner Immunmodulatoren ermöglicht seit einigen Jahren die gezielte Regulation spezifischer Signalkaskaden, und ihre Wirksamkeit in der Behandlung von Wundheilungsstörungen wird durch zahlreiche Fallstudien belegt. Somit führt ihr Einsatz nicht nur zu effizienteren

Therapieansätzen sondern gibt auch Aufschluss über die pathomechanistische Bedeutung spezifischer Signalwege bei bisher wenig verstandenen entzündlichen und degenerativen Erkrankungen der Haut. Das Pyoderma gangraenosum, eine Erkrankung aus dem autoinflammatorischen Formenkreis, bietet ein gutes Beispiel, um den Fortschritt in Therapie und pathomechanistischem Verständnis durch die Anwendung neuer Immunmodulatoren zu verdeutlichen, und soll im folgenden Beitrag näher erläutert werden.

Schlüsselwörter

Entzündung · Wundheilung · Biologika · Immunmodulatoren · Autoinflammation

Targeted therapies in Pyoderma gangrenosum: deciphering pathophysiology and improving disease management

Abstract

The immune response is a central process during wound healing. Malfunctions often lead to chronic inflammation, barrier disorders, and ulcerations of the skin. The underlying pathomechanisms are complex and the subject of current dermatological research. The care of wound healing disorders is still inadequate and urgently needs improved therapy concepts. For several years now, the development of modern immunomodulators has enabled the targeted regulation of specific signaling cascades, and their effectiveness in the treatment of wound healing disorders has been proven in numerous case studies. Thus, their use not only leads to more efficient therapeutic

approaches, but also provides deeper insight into the pathomechanistic importance of specific signaling pathways in inflammatory and degenerative diseases of the skin, which are poorly understood so far. Pyoderma gangrenosum, an autoinflammatory disease, provides a good example to illustrate the progress in therapy and pathomechanistic understanding through the use of new immunomodulators and is explained in more detail in the following article.

Keywords

Inflammation · Wound healing · Biologics · Immunomodulators · Autoinflammatory diseases

ein rascher Gewebeerfall, Befundverschlechterung nach chirurgischem Débridement und fehlendes Ansprechen auf antibiotische Therapie, aber positives Ansprechen auf Immunsuppressiva charakteristisch. Klinische Scores können bei der Diagnosefindung hilfreich sein [17].

Eine histologische Untersuchung und die Kontrolle von Laborparametern dienen dem Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen, sind jedoch nicht

beweisend für ein PG. In der Histologie wird am Ulkusgrund perivaskulär sowie interstitiell ein dichtes gemischtzelliges entzündliches Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Fremdkörperriesenzellen beschrieben [18]. In der direkten Immunfluoreszenz wurden Ablagerungen von Ig(Immunglobulin)G und IgM sowie C3-Komplexen an den Gefäßwänden beschrieben.

Tab. 1 Aktuelle Studien, deren Ergebnisse z. T. noch nicht veröffentlicht wurden (Auswahl einiger Studien). (Aus [15])

Nr	Substanz	Zielstruktur	Studiendesign	N	Status	Primärer Endpunkt	Rekrutierungszeitraum	Ort	Sponsor/Trial ID
1	Adalimumab	TNF-Antikörper	Phase III, einarmig, multizentrisch	22	Abgeschlossen	Verkleinerung der Wundfläche nach 26 Wochen	10/2017 – 04/2020	Japan	AbbVie NCT03311464
2	Canakinumab	IL-1 β -Antikörper	Phase II, einarmig, multizentrisch	5	Abgeschlossen	Wirksamkeit – Investigator Global Assessment (IGA)	02/2011 – 08/2014	Universität Zürich	Universität Zürich NCT01302795
3	Etrasimod (APD334)	Sphingosine-1-phosphate-1(S1P1)-Rezeptorantagonist	Phase IIa, einarmig, „single center“	2	Vorzeitig beendet	Wirksamkeit – Investigator Global Assessment (IGA)	07/2017 – 05/2018	Australien, Neuseeland	Arena Pharmaceuticals NCT03072953
4	Gevokizumab	IL-1 β -Antikörper	Phase-III-Studie, einarmig, multizentrisch	15	Vorzeitig beendet	Sicherheit und „adverse events“	11/2014 – 02/2016	United States	XOMA (US) LLC NCT02318914
5	Gevokizumab	IL-1 β -Antikörper	Phase III, RCT (vs. Placebo), doppelverblindet, 3. Studienarm „open label“, multizentrisch	16 + 9	Vorzeitig beendet	Anteil der Probanden an Tag 126 mit vollständigem Verschluss des PG-Zielulcus	12/2014 – 03/2016	United States	XOMA (US) LLC NCT02315417 NCT02326740
6	Gevokizumab	IL-1 β -Antikörper	Phase-II-Studie, einarmig, multizentrisch	8	Abgeschlossen	Wirksamkeit – Investigator Global Assessment (IGA)	06/2013 – 02/2016	United States	XOMA (US) LLC NCT01882504
7	IFX-1	Anti-C5a (Komplement)-Antikörper	Phase IIa, einarmig, multizentrisch	Geplant 12	Rekrutierung	Sicherheit und „adverse events“	03/2019 – 04/2021	Canada, United States	InflaRx GmbH NCT03971643
8	Ixekizumab	IL-17A-Antikörper	Phase II, einarmig, „single center“	5	Abgeschlossen	Wirksamkeit – Investigator Global Assessment (IGA)	02/2017 – 12/2018	United States, Ohio	Ohio State University/Lilly NCT03137160
9	Secukinumab	IL-17A-Antikörper	Phase IIa, einarmig, „single center“	Geplant 9	Angemeldet	Wirksamkeit – Investigator Global Assessment (IGA)	08/2020 – 10/2021	Wake Forest University Health Sciences	Wake Forest University Health Sciences/Novartis NCT04274166
10	Secukinumab	IL-17A-Antikörper	Phase II, einarmig, „single center“	8	Rekrutierung abgeschlossen	Wirksamkeit – Investigator Global Assessment (IGA)	04/2016 – 12/2020	TU München	TU München/Novartis NCT02733094
11	Xilonix	IL-1-Antikörper	Phase-II-Studie, einarmig, multizentrisch	10	Vorzeitig beendet	Verbesserung der Wundverhältnisse	10/2013 – 12/2016	United States, Florida	XBiotech, Inc. NCT01965613

IL Interleukin, RCT randomisiert kontrollierte Studie, PG Pyoderma gangraenosum

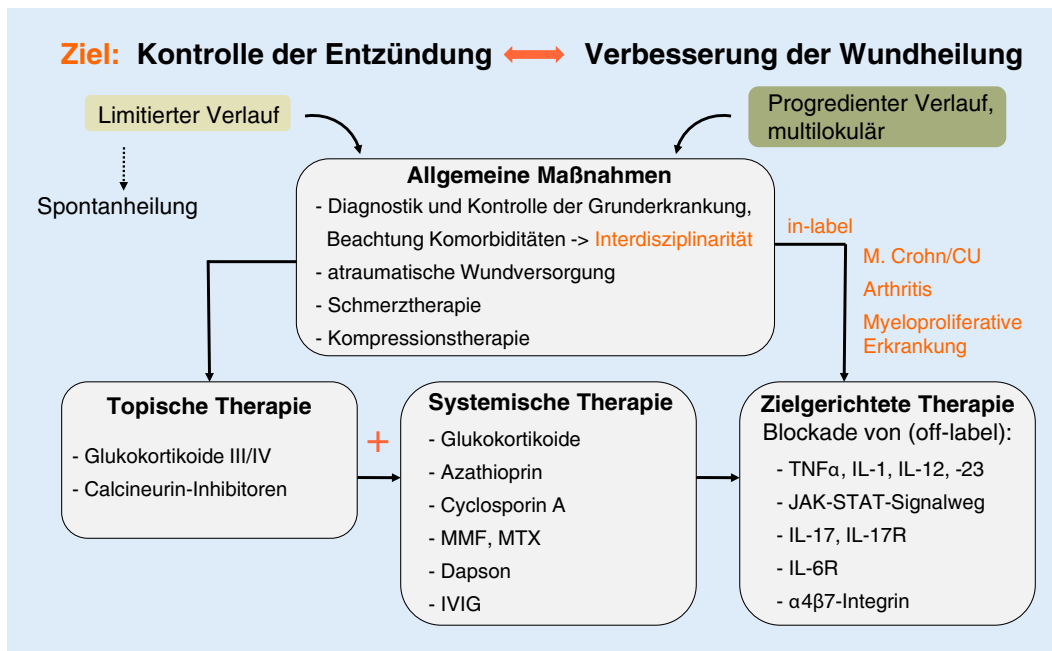


Abb. 3 ◀ Algorithmus, Vorgehen und Therapie bei Pyoderma gangraenosum (PG). MMF Mycophenolat-Mofetil, MTX Methotrexat, IVIG intravenöse Immunglobuline, CU Colitis ulcerosa, TNF Tumor-Nekrose-Faktor, IL Interleukin, JAK-STAT Januskinase-„signal transducers and activators of transcription“

Eine Besonderheit in der Diagnostik stellt das Pathergiephänomen dar. Dies beschreibt die Auslösung eines spezifischen, pathologischen Entzündungsmusters der Haut nach lokalem Trauma. Die intrakutane Injektion von 0,1 ml Kochsalzlösung 0,9% verläuft im gesunden Zustand blande und führt nicht zu einer relevanten Immunantwort. Bei Vorliegen einer autoinflammatorischen Erkrankung, wie z. B. dem PG, kann die Injektion nach 48 h die Ausbildung einer Papel bzw. Pustel mit neutrophilenreichem Infiltrat verursachen. Diese Reaktion wird als positives Pathergiephänomen bezeichnet, ist pathologisch und spiegelt die überschießende und fehlerhaft regulierte Immunantwort, v. a. des angeborenen Immunsystems wider.

Differenzialdiagnosen

Abzugrenzen sind Wundheilungsstörungen in der Folge anderer häufiger Grunderkrankungen. Hierzu zählen Ulzera im Rahmen von Gefäßerkrankungen wie der chronisch venösen Insuffizienz (CVI), der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie Vasculitiden, Vaskulopathien und Kalziphyliaxie. Darüber hinaus sind Weichteilinfektionen/eine bakterielle Pyodermie, weitere autoinflammatorische Erkrankungen einschließlich der Necrobiosis

lipoidica, eine ulzerierende Neoplasie oder auch Artefakte auszuschließen [19–21].

Therapeutisches Vorgehen

In der Therapie des PG existiert bisher keine allgemein zugängliche Leitlinie. Die Fertigstellung einer S1-Leitlinie ist durch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft abgeschlossen worden, ihre Veröffentlichung durch die AWMF steht aus. Bisher wurden nur in wenigen Studien unterschiedliche Therapieansätze systematisch untersucht und randomisiert miteinander verglichen (▣ Abb. 3); ausgewählte aktuelle Studien haben wir in ▣ Tab. 1 zusammengestellt. Prinzipiell ist festzuhalten, dass eine immunsuppressive Behandlung aufgrund der autoinflammatorischen Pathogenese der Erkrankung im Vordergrund steht [8–10, 20, 22]; Spontanheilungen des PG sind nur selten zu beobachten.

Lokale Therapie

Kleinere Läsionen mit chronisch vegetierendem Verlauf und geringer Größenprogredienz können topisch mit potenten Kortikosteroiden, Tacrolimus oder Cyclosporin A behandelt und kontrolliert werden [23]. Die lokale Immunsuppression wird durch eine atraumatische Wund-

versorgung nach dem T.I.M.E.-Prinzip („Tissue“: Wundgewebe vital oder nekrotisch; „Inflammation und Infektion“: Kontamination oder klinisch relevante Infektion; „Moisture“: Austrocknung vs. Exsudation vs. Mazeration; „Edge“: Wundrand ekzematisiert, mazeriert, entzündet) der chronischen Wundversorgung und einer angepassten Schmerztherapie begleitet. Die Anwendung von lokal wirksamen Antiseptika sollte kritisch überdacht werden und nur bei klinischen Zeichen einer bakteriellen (Super)Infektion erfolgen. Die Abheilung eines PG am Unterschenkel wird durch eine Kompressionstherapie unterstützt.

Systemische Therapie

Systemische Immunsuppressiva kommen bei rasch progredienten lokalen und/oder multilokulären Befunden zum Einsatz. Als Erstlinienpräparate werden insbesondere Kortikosteroide oder Cyclosporin A mit vergleichbarem Ergebnis eingesetzt [24]. Häufig wird bei initial ausreichend hoch dosierter Gabe von Prednisolonäquivalent (1–2 mg/KG [Körpergewicht]/Tag über 4 bis 7 Tage) eine Besserung innerhalb der ersten Woche klinisch sichtbar. Bei der Heilung setzen Prozesse der regulären Wundheilung ein, es bildet sich Granulationsgewebe am Wundgrund, und

die Epithelisierung setzt am Wundrand ein. Zur Vermeidung von Rezidiven ist jedoch längerfristig der Einsatz steroidsparender Immunsuppressiva erforderlich. Hier kommen Azathioprin, Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Cyclosporin A in Betracht und sollten je nach Nebenwirkungsspektrum und Risikoprofil angepasst werden. Die Entscheidung für eine bestimmte systemische Therapie wird zusätzlich durch das Vorliegen einer spezifischen Grunderkrankung bestimmt, deren ursächliche Behandlung häufig im Vordergrund steht.

» Als Erstlinienpräparate werden Kortikosteroide oder Cyclosporin A eingesetzt

Bei fulminanten oder disseminierten, großflächigen oder therapieresistenten Verläufen sind zusätzlich intravenöse Immunglobuline (IVIG, z. B. 2 g/kgKG verteilt über 2–5 Tage) erfolgreich [25]. Weitere systemische Therapieansätze, die in Fallstudien oder Studien mit geringerer Patientenzahl beschrieben wurden, beinhalten unterschiedliche Biologika (z. B. Inhibitoren von TNF- α , IL-1, IL-17, IL-7R, IL-12/23, IL-6R, JAK/STAT, α 4 β 7-Integrin), die bei Assoziation mit einer entzündlichen Grunderkrankung meist „in label“ gegeben werden können [21, 26, 27]. Lediglich eine dieser Studien ist eine randomisierte kontrollierte Studie [28], und die Durchführung weiterer kontrollierter Studien ist dringend erforderlich. Chirurgische Maßnahmen sind zunächst aufgrund des Pathergiephänomens kontraindiziert und kommen nur bei Therapieresistenz eines lokal begrenzten, chronischen PG unter laufender Immunsuppression unter strenger Indikationsstellung in Ausnahmefällen zum Einsatz [29, 30]. Bei chronisch rezidivierendem Verlauf kann eine immunsuppressive Therapie über mehrere Monate erforderlich sein. Bei stabilem Wundschluss sollte die Immunsuppression ausgeschlossen und schlussendlich abgesetzt werden.

Krankheitsverlauf und Prognose

Aufgrund der häufigen Assoziation zu internistischen Erkrankungen, ist langfristig für ein erfolgreiches und umfassendes Therapiekonzept des PG eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Rheumatologie, Gastroenterologie und/oder Onkologie erforderlich. Die Entscheidung für eine spezifische Therapie wird dabei vom Verlauf, der Lokalisation, Größe und der zugrunde liegenden Grunderkrankung und dem individuellen Risikoprofil bestimmt. Trotz häufig initial guten Ansprechens auf eine immunsuppressive Therapie sollte der Patient über mögliche Rezidive und ggf. auch Auftreten der Erkrankung an anderen Körperstellen aufgeklärt werden.

Schlussfolgerung und offene Fragen

Auch wenn das pathomechanistische Verständnis des PG in den letzten Jahren verbessert werden konnte, ist der zugrunde liegende molekulare Mechanismus der scheinbar ungebremsten und überschießenden Immunantwort nicht geklärt. Gänzlich offen ist auch die Frage nach den Faktoren, welche die klinische Ausprägung und Dynamik eines PG und die Assoziation mit den unterschiedlichen Grunderkrankungen bestimmen. In den meisten Fällen ist das PG auf Weichteilgewebe der Haut beschränkt; unklar ist, ob prinzipiell auch angrenzende Bindegewebe wie Sehnen, Faszien oder Muskel betroffen sein können.

Fazit für die Praxis

- Das Pyoderma gangraenosum (PG) spiegelt ein pathologisches Reaktionsmuster der Haut auf Verletzung/zelluläre Stressfaktoren wider, das histologisch durch einen Neutrophilenreichtum und klinisch durch einen raschen Gewebeerfall gekennzeichnet ist.
- Ein therapeutisch zum Teil sehr gutes Ansprechen auf Biologika, die überwiegend Faktoren der Typ-1-Immunität blockieren, weist auf

die wichtige pathomechanistische Bedeutung dieser Mediatoren hin.

- Das PG stellt häufig ein interdisziplinäres Krankheitsbild dar; es bestehen häufig Assoziationen zu entzündlichen internistischen Grunderkrankungen, die mit neuen Immunmodulatoren „in label“ effektiv behandelt werden können und auch zur Abheilung des PG führen. Das Nebenwirkungsspektrum der modernen Immunmodulatoren ist häufig geringer im Vergleich zu den traditionellen, breiter wirkenden Immunsuppressiva.
- Aufgrund der möglichen paraneoplastischen Genese sollten (hämato-)onkologische Grunderkrankungen ausgeschlossen werden.
- Die Zulassung moderner Immunmodulatoren für die Therapie des PG wäre ein wichtiger Meilenstein in der Weiterentwicklung der Therapiekonzepte in der Entzündungsdermatologie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. A. Eming

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
sabine.eming@uni-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

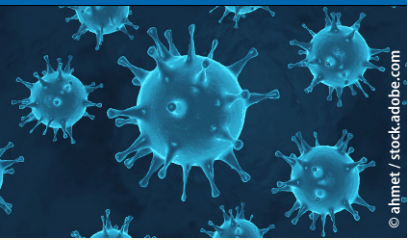
Interessenkonflikt. R. Rongisch, P. Koll und S.A. Eming geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Shaw TJ, Martin P (2016) Wound repair: a showcase for cell plasticity and migration. *Curr Opin Cell Biol* 42:29–37
2. Boothby IC, Cohen JD, Rosenblum MD (2020) Regulatory T cells in skin injury: at the crossroads of tolerance and tissue repair. *Sci Immunol*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaz9631>
3. Eming SA, Koch M, Krieger A et al (2010) Differential proteomic analysis distinguishes tissue repair

- biomarker signatures in wound exudates obtained from normal healing and chronic wounds. *J Proteome Res* 9:4758–4766
4. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M (2014) Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 6:265sr6
 5. Lu JD, Hobbs MM, Huang WW et al (2020) Identification and evaluation of outcome measurement instruments in pyoderma gangraenosa: a systematic review. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.19027>
 6. Herberger K, Dissemond J, Brüggelstrat S et al (2019) Biologika und Immunglobuline für die Therapie des Pyoderma gangraenosa – Analyse von 52 Patienten. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:32–42
 7. Hobbs MM, Ortega-Loyaza AG (2020) Pyoderma gangraenosa: from historical perspectives to emerging investigations. *Int Wound J*. <https://doi.org/10.1111/iwj.13389>
 8. Ahn C, Negus D, Huang W (2018) Pyoderma gangraenosa: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 14:225–233
 9. Alavi A, French LE, Davis MD et al (2017) Pyoderma gangraenosa: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 18:355–372
 10. DeFilippis EM, Feldman SR, Huang WW (2015) The genetics of pyoderma gangraenosa and implications for treatment: a systematic review. *Br J Dermatol* 172:1487–1497
 11. Madkaikar M, Italia K, Gupta M et al (2015) Leukocyte adhesion deficiency-I with a novel intronic mutation presenting with pyoderma gangraenosa-like lesions. *J Clin Immunol* 35:431–434
 12. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V et al (2010) Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol* 162:100–107
 13. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I et al (2017) Autoinflammation in pyoderma gangraenosa and its syndromic form (pyoderma gangraenosa, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol* 176:1588–1598
 14. Fleisher M, Marsal J, Lee SD et al (2018) Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 63:825–833
 15. <https://clinicaltrials.gov>, Abgerufen am 9. Aug. 2020
 16. Maverakis E, Le ST, Callen J et al (2019) New validated diagnostic criteria for pyoderma gangraenosa. *J Am Acad Dermatol* 80:e87–e88
 17. Haag C, Hansen T, Hajar T et al (2020) Comparison of three diagnostic frameworks for pyoderma gangraenosa. *J Invest Dermatol* (online ahead of print)
 18. Möckel SMC, Metzke D (2020) Neutrophilic and pustular dermatoses: new autoinflammatory diseases and syndromes. *Pathologie* 41:364–370
 19. Emmert S, Schön MP (2015) Images in clinical medicine. Squamous-cell carcinoma resembling pyoderma gangraenosa. *N Engl J Med* 373:e5
 20. Löhner R, Eming R, Wolfrum N et al (2011) Autoinflammatory diseases as cause of wound healing defects. *Hautarzt* 62:524–533
 21. Kolios AGA, Hafner J, Luder C et al (2018) Comparison of pyoderma gangraenosa and Martorell hypertensive ischaemic leg ulcer in a Swiss cohort. *Br J Dermatol* 178:e125–e126
 22. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG et al (2009) Pyoderma gangraenosa: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:1008–1017
 23. Croitoru D, Naderi-Azad S, Sachdeva M et al (2020) A wound care specialist's approach to pyoderma gangraenosa. *Adv Wound Care*. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1168>
 24. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE et al (2015) Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangraenosa: results of the STOP GAP randomized controlled trial. *BMJ* 350:h2958
 25. Hadaschik E, Eming R, French L et al (2020) Europäische Leitlinien (S1) für die Verwendung von hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie. *Hautarzt* 71:542–552
 26. Wu KK, Dao H Jr (2020) Off-label dermatologic use of IL-17 inhibitors. *J Dermatol Treat* 9:1–7
 27. Palanivel JA, Macbeth AE, Levell NJ (2013) Pyoderma gangraenosa in association with Janus kinase 2 (JAK2V617F) mutation. *Clin Exp Dermatol* 38:44–46
 28. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A et al (2006) Infliximab for the treatment of pyoderma gangraenosa: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 55:505–509
 29. Eisendle K, Thuile T, Deluca J et al (2020) Surgical treatment of pyoderma gangraenosa with negative pressure wound therapy and skin grafting. Including xenografts: personal experience and comprehensive review on 161 cases. *Adv Wound Care* 9:405–425
 30. Schwaiger K, Russe E, Kholosy H et al (2018) Reconstructive microsurgical approach for the treatment of pyoderma gangraenosa. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 71:44–52



Aktuelle Entwicklung zu COVID-19 bei Springer Nature und Springer Medizin

Springer Nature und Springer Medizin unterstützen die globale Reaktion auf die COVID-19-Pandemie, indem ein schneller und direkter Zugang zu den neuesten verfügbaren Forschungsergebnissen und Daten ermöglicht wird.

Auf der Homepage **SpringerMedizin.de** finden Sie ein immer aktuelles Dossier mit Beiträgen, Forschungsarbeiten und Ergebnissen zu SARS-CoV-2 sowie relevanten Links.

Darin z.B. auch die kürzlich publizierte **Empfehlung von DIVI, DGIIN, DGAJ und DGP zur Intensivtherapie von Patienten mit COVID-19.**

Springer Nature arbeitet mit globalen Organisationen zusammen, und verlinkt über **SpringerNature.com/de** auf eine eigene Landingpage mit einer Vielzahl an Information sowie freiem Zugriff auf die COVID-19-Contentplattformen von Nature Research, BioMed Central (BMC) und Springer.

Das Dossier zu Coronavirus / Covid-19 von Springer Medizin finden Sie hier:
www.springermedizin.de/covid-19



SCAN ME