

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP)

Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Biologika und Immunglobuline für die Therapie des Pyoderma gangraenosum – Analyse von 52 Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Sarah Sophia Brüggestrat
aus Witten

Hamburg 2020

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
03.08.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
PD Dr. Christof Iking-Konert**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. Katharina Herberger**

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	III
II. Tabellenverzeichnis	IV
III. Abkürzungsverzeichnis	V
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2 Einleitung	2
2.1 Historische Entwicklung	2
2.1.1 Epidemiologie und Diagnosestellung	2
2.1.2 Therapiegrundlagen	4
2.2 Klinisches Erscheinungsbild	5
2.2.1 Extrakutane Manifestation	6
2.2.2 Komorbiditäten	6
2.3 Pathogenese	8
2.4 Diagnostik	12
2.5 Therapie	17
2.6 Eingesetzte Medikamente	21
2.6.1 Glukokortikosteroide	23
2.6.2 Calcineurin-Inhibitoren	23
2.6.3 Weitere eingesetzte Medikamente	24
2.6.4 Biologika	24
2.6.5 TNF-alpha-Antagonisten	25
2.6.6 Interleukin-Inhibitoren	26
2.6.7 Intravenöse Immunglobuline	29
2.7 Fragestellung	30
2.8 Zielsetzung	30
3 Material und Methoden	31
3.1 Studiendesign	31
3.1.1 Einschlusskriterien	31
3.1.2 Ausschlusskriterien	31
3.1.3 Vorstudie: Retrospektive multizentrische Analyse von 121 Patienten	31
3.1.4 Patientenrekrutierung	33
3.2 Erstellung der Datenmaske	33
3.2.1 Allgemeine soziodemographische Daten	33
3.2.2 Komorbiditäten	34
3.2.2.1 Erläuterungen	35
3.2.3 Therapiedaten	35
3.2.4 Erfassung der Schmerzintensität	37
3.3 Datenerhebung und Dateneingabe	37
3.3.1 Datenschutz	38
3.4 Outcome-Parameter	38
3.5 Statistische Auswertung	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Allgemeine soziodemographische Daten	40
4.2 Komorbiditäten	41

4.3	Therapeutisches Regime	45
4.3.1	Vortherapien bei Biologika und IVIG Therapie	46
4.4	Therapeutisches Outcome	47
4.4.1	Therapiedaten: Abheilungen	48
4.4.2	Therapiedaten: Verbesserung ohne Abheilung	50
4.5	Wundeigenschaften der Outcomegruppen	51
4.5.1	Einfluss auf die Wundgröße	51
4.5.2	Einfluss auf die Schmerzintensität	52
4.6	Kombinationstherapien	53
4.7	Subgruppenanalyse der Therapie mit Glukokortikosteroiden	54
4.8	Rezidive	56
4.9	Therapiesicherheit	58
5	Diskussion	60
5.1	Soziodemographische Daten	62
5.2	Komorbiditäten	64
5.3	Kombinationstherapien	66
5.4	Therapieregime	67
5.5	Einsatz von Biologika und IVIG	70
5.6	Nebenwirkungen	72
5.7	Methodendiskussion	74
5.8	Ausblick und Schlussfolgerung	75
6	Zusammenfassung	79
7	Summary	80
8	Literaturverzeichnis	81
8.1	Weitere Quellen	94
9	Publikationen	95
10	Danksagung	96
11	Lebenslauf	97
12	Eidesstattliche Versicherung	98

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die multifaktorielle Pathogenese bei Pyoderma gangraenosum modifiziert nach Braswell et al.	9
Abbildung 2: Die Wirkung von TNF-alpha auf verschiedene Zellen des menschlichen Körpers	11
Abbildung 3: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie	21
Abbildung 4: Mechanismus der Biologikawirkung in Anlehnung an Vitale et al. und Cabanillas et al.	28
Abbildung 5: Allgemeine Verteilung der Komorbiditäten (n = 52 Patienten)	42
Abbildung 6: Anzahl der Komorbiditäten pro Patient (n = 52 Patienten)	43
Abbildung 7: Outcome der Systemtherapien bei 275 Therapieversuchen	48
Abbildung 8: Verteilung der abgeheilten Wunden nach Medikamenten	49

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Mayo Klinik	13
Tabelle 2: Die Diagnosekriterien des PARACELsus-Score	15
Tabelle 3: Differentialdiagnosen des Pyoderma gangraenosum	16
Tabelle 4: Wirkweisen der bei Pyoderma gangraenosum traditionell eingesetzten Medikamente	22
Tabelle 5: Zielmoleküle der Biologika und intravenösen Immunglobuline	25
Tabelle 6: Stammdatenblatt der Datenerhebung	33
Tabelle 7: Datenblatt zur Erfassung der Komorbiditäten	34
Tabelle 8: Datenblatt zur Erfassung der Therapiedaten	35
Tabelle 9: Basisdaten der Patientenkohorte (n = 52)	40
Tabelle 10: Klassifikation des BMI nach WHO	41
Tabelle 11: Weitere Komorbiditäten der Patienten	44
Tabelle 12: Verteilung der verordneten Therapien (n = 275)	46
Tabelle 13: Therapeutisches Outcome der Patientenkohorte.	47
Tabelle 14: Mittlere Medikationsdauer bis zur Abheilung in Monaten	50
Tabelle 15: Verteilung der verbesserten Wundepisoden nach Medikamenten	50
Tabelle 16: Wundeigenschaften der unterschiedlichen Outcomegruppen	51
Tabelle 17: Reduktion der Wundgröße während der Studie unter den jeweils aufgeführten Medikamenten	52
Tabelle 18: Absolute Reduktion von Schmerz	53
Tabelle 19: Initial- sowie Erhaltungsdosis der Glukokortikosteroide in mg	54
Tabelle 20: Abgeheilte Wundepisoden, Angaben über die Begleitmedikation mit Glukokortikosteroiden	55
Tabelle 21: Subgruppenanalyse der Abheilungen unter Glukokortikosteroiden, Überblick über die kombinierten Medikamente	56
Tabelle 22: Patienten, die eine Abheilung während der Studie zeigten (n = 31)	56
Tabelle 23: Komorbiditäten derjenigen Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben (n = 17)	57
Tabelle 24: Angaben über das Medikament/Wirkstoff, welches zur ersten Abheilung mit anschließendem Rezidiv führte (n = 17)	58
Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse der Systemtherapie bei PG	59

III. Abkürzungsverzeichnis

ADA	Adalimumab
ANA	Anakinra
AZ	Allgemeinzustand
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CSA	Ciclosporin A
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
CYC	Cyclophosphamid
ETA	Etanercept
FSE	Fumaderm
GCS	Glukokortikosteroide
GOL	Golimumab
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF	Infliximab
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
MMF	Mycophenolatmofetil
MMP	Matrix-Metalloproteinasen
MTX	Methotrexat
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PG	Pyoderma gangraenosum
SD	Standardabweichung
SECU	Secukinumab
SSA	Sulfasalazin
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TOC	Tocilizumab
TVT	Tiefe Venenthrombose
UST	Ustekinumab
VAS	Visuelle analoge Skala
WHO	World Health Organization

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Das Pyoderma gangraenosum ist eine seltene, entzündliche, ulzerierende, nicht-infektiöse und nekrotisierende neutrophile Dermatose (Brunsting LA, 1930, Powell et al., 1985, von den Driesch, 1997).

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist auch mehr als 100 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung noch nicht vollständig verstanden. Angaben über die Prävalenz schwanken zwischen 3-10/1.000.000 pro Jahr, Pyoderma gangraenosum (PG) zählt somit zu den orphan disease (Quist and Kraas, 2017).

Aktuell verfügbare Daten bezüglich Ätiologie, Pathophysiologie, Komorbiditäten, Therapieoptionen, Erkrankungsformen und Heilungsraten basieren nur auf Erkenntnissen aus Case Reports, Fallserien und einzelnen Studien. Es mangelt derzeit eindeutig an strukturiert erhobenen Registerdaten und prospektiven Studien.

Die Diagnosestellung richtet sich gegenwärtig nach dem im Jahre 2018 veröffentlichten PARACELUS-Score (Jockenhofer et al., 2018), während das Therapieregime sich hauptsächlich an Reviewempfehlungen und Fallserien orientiert. Insgesamt ist die Datenlage bezüglich des PG zum jetzigen Zeitpunkt, insbesondere hinsichtlich der Therapiedaten, daher lückenhaft und unbefriedigend.

Es werden topische und intraläsionale sowie in den meisten Fällen systemische Therapien angewendet (Su et al., 2004). Momentan besteht die First-Line-Therapie aus Glukokortikosteroiden (GCS) und Ciclosporin A (CSA). Diese sind in vielen Fällen nebenwirkungsreich und weisen hohe Rezidivraten auf. Weitere Therapiesäulen sind die Schmerztherapie sowie die Behandlung der oftmals vorliegenden Komorbiditäten.

Demnach besteht ein großer Bedarf an Therapiealternativen. Vor allen Dingen zu den in den letzten Jahren vermehrt im Off-Label-Use angewendeten Biologika und intravenösen Immunglobulinen (IVIG) liegen zum jetzigen Zeitpunkt bedauerlicherweise nur wenige fundierte Daten vor (Reichrath et al., 2005, Ormerod et al., 2015). Vor diesem Hintergrund lag der Fokus dieser Arbeit auf der Analyse der Sicherheit, Effektivität und Verträglichkeit von Biologika und IVIG in der Therapie des PG.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lautet: Kann der Einsatz von Biologika und IVIG, insbesondere bereits während eines frühen Krankheitsstadiums, zu einer verbesserten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapien bei PG führen?

Grundlage für diese Untersuchung ist unsere retrospektive, bizenrische Kohortenstudie. Eine detaillierte Beschreibung der untersuchten Fragestellung findet sich in Kapitel 2.7.

2 Einleitung

2.1 Historische Entwicklung

Im Jahre 1916 beschrieb der französische Dermatologe Louis Brocq eine neue dermatologische Erkrankung, welche er damals 'geometric phagedenism' nannte. Er wählte diese Bezeichnung aufgrund der geometrisch anmutenden Wundränder ('geometric'), der schnellen Ausbreitung und der auftretenden Nekrosen ('phagedenism': vom griechischen Gott Phageton: Essen, Verzehr) (Gameiro et al., 2015). Louis Brocq beschrieb zudem erstmals drei charakteristische Komponenten der Wunden (Farhi, 2008).

Brocq bemerkte einen Rand, der sich bereits zu Beginn der Erkrankung meist in geometrischen oder zirkulären Anordnungen zeigt. Zweitens beschrieb er einen die Läsion umgebenden, meist schmerzhaften, erythematösen Bereich, der sich stetig ausbreitet. Als drittes Charakteristikum schilderte er die Unterminierung des inneren Randes. In den histologischen Untersuchungen fanden sich nekrotische, entzündliche Infiltrate, welche hauptsächlich neutrophile Zellen enthalten. Zudem zeigte sich, dass die Ulzerationen die Subkutis mitbetreffen. Als wichtigste Differentialdiagnose nannte er damals die infektiöse Cellulitis (Farhi et al., 2008). Die bis heute gültige Bezeichnung Pyoderma gangraenosum wurde erstmals im Jahre 1930 von Brunsting et. al. verwendet. Der Begriff Pyoderma nimmt Bezug auf die eitrige, infektiöse Komponente der Wunden, während gangraenosum die nekrotisierende Komponente und die rapide Ausbreitungsgeschwindigkeit beschreibt (Farhi et al., 2008). Zusätzlich wurde bereits von Brunsting et al. ein negativer Einfluss des Debridements und Hauttransplantationen auf die Entstehung und den Verlauf der PG-Wunden angenommen (Perry and Brunsting, 1957).

2.1.1 Epidemiologie und Diagnosestellung

Das PG kann in jedem Lebensalter auftreten. Beschrieben ist ein mittleres Erkrankungsalter zwischen 48,4 bis 59,7 Jahren (Langan et al., 2012, Binus et al., 2011, Bennett et al., 2000, Mlika et al., 2002). Jedoch sind auch Fälle betroffener Kinder beschrieben, diese bilden einen Anteil von etwa 4-5 % (Bennett et al., 2000, Powell and Perry, 1984, Wollina, 2007). Die Zahlen bezüglich der Geschlechterverteilung variieren. Es werden ein ausgeglichenes Verhältnis sowie ein deutlich vermehrtes Auftreten bei Frauen (im Verhältnis bis hin zu 3,8:1) beschrieben (Pereira et al., 2013, Hasselmann et

al., 2007, von den Driesch, 1997). Die Mehrheit der Daten legt allerdings eine erhöhte Zahl an betroffenen Frauen dar.

Im Jahre 1997 veröffentlichte von den Driesch Daten von 44 Patienten, welche innerhalb der Jahre 1985 bis 1996 die Diagnose PG erhalten hatten. Von den Driesch ordnete das PG erstmals neu ein. Zuvor war PG lediglich als Komplikation einer zugrundeliegenden Erkrankung gesehen worden.

„These data suggest that Pyoderma gangrenosum should be considered to be an independent disease and not a purely cutaneous complication in most patients.“

(von den Driesch, 1997)

Diese Einschätzung wird auch heute noch geteilt, da sich in vielen Fällen keine Assoziation zwischen einer systemischen Begleiterkrankung und dem Auftreten der Wunden zeigt (Vidal et al., 2004). In den letzten Jahren verdichtet sich zudem die Erkenntnis, dass es sich bei dem PG um eine kutane Manifestation einer systemischen inflammatorischen Reaktion handelt (Al Ghazal and Dissemond, 2015).

Von den Driesch wendete als Einschlusskriterien zwei Majorkriterien und drei Minorkriterien an. Diese Kriterien wurden über die Jahre hinweg weiter modifiziert bis im Jahre 2004 Su et. al aus der Mayo Klinik (Rochester, USA) Diagnosekriterien veröffentlichten, welche lange Zeit Anwendung fanden. Dabei handelt es sich um zwei Major- und vier Minorkriterien. Nach wie vor finden diese in der Praxis Anwendung (Su et al., 2004). Aufgrund des variablen Erscheinungsbildes, der zahlreichen Komorbiditäten und dem Fehlen eindeutiger Histologie- und Laborbefunde ist die Diagnosestellung jedoch schwierig. Weenig et al. veröffentlichten 2002 retrospektiv erhobene Daten, die in 95 von 240 (38 %) Fällen eine Fehldiagnose offenbarten (Weenig et al., 2002). Falsche Therapien können erheblichen Schaden, wie beispielsweise die Exazerbation der Wunden, anrichten. Aus diesem Grunde muss weiterhin an präzisen Diagnosekriterien gearbeitet werden. Ein neuer Ansatz ist der 2018 veröffentlichte PARACELsus-Score, welcher Erkrankungseigenschaften, je nach bisher klinisch beobachteter Häufigkeit mit Punkten bewertet und auf diese Weise eine weniger fehlerhafte Diagnostik ermöglichen soll (Jockenhofer et al., 2018). Die Praxistauglichkeit und Effektivität gilt es in den nächsten Jahren zu validieren. Detaillierte Erläuterungen und Definitionen hinsichtlich der diagnostischen Vorgehensweise sind unter Kapitel 2.4 Diagnostik beschrieben.

2.1.2 Therapiegrundlagen

Im Jahre 1948 setzten Kendall und Hench erstmals extrahiertes Cortison therapeutisch bei rheumatoider Arthritis ein. Es zeigte sich eine deutliche Besserung der Symptomatik, sodass dies der erste Hinweis auf eine antiinflammatorische und therapeutisch nutzbare Wirkung des Cortisons darstellt (Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1964). Die in diesen Fällen erprobte therapeutische Wirksamkeit wurde bei an PG erkrankten Patienten erfolgreich angewandt. Die Therapie des PG änderte sich somit fundamental. Als First-Line-Therapie werden bis heute GCS und CSA eingesetzt. Weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin (AZA), Cyclophosphamid (CYC), Dapson, Mycophenolatmofetil (MMF), Methothrexat (MTX) und Fumaderm (FSE) wurden initial zur Behandlung verschiedener Erkrankungen wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) verordnet. Wiederholt zeigte sich zusätzlich ein positiver Einfluss auf die begleitend vorliegenden PG-Wunden. Angesichts dieser Erfahrung werden die zuvor genannten Immunsuppressiva in der Therapie des PG eingesetzt (Al Ghazal and Dissemond, 2015).

Seit den siebziger Jahren wurde immer mehr der neuen Theorie nachgegangen, dass Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung inflammatorischer Prozesse spielt. Um Heilungsmöglichkeiten zu bieten, wurde folglich die Entwicklung von TNF-alpha-Antagonisten vorangetrieben. Seit der ersten Zulassung in den neunziger Jahren werden weltweit zahlreiche Patienten mit den TNF-alpha-Antagonisten Infliximab (INF), Adalimumab (ADA) und Etanercept (ETA) mit guten Erfolgen therapiert (Sfikakis, 2010).

Bei Patienten, welche an einem PG erkrankt sind, konnten inflammatorische Vorgänge, die für Erkrankungen wie Psoriasis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen beschrieben sind, ebenfalls beobachtet werden. Dies führte zu dem Versuch TNF-alpha-Antagonisten auch bei PG-Patienten einzusetzen (von Hundelshausen, 2013, Muller-Ladner et al., 2009). In den bisher durchgeführten Analysen der Effektivität und Sicherheit zeigten sich vielversprechende Ergebnisse. Bei therapierefraktären und multimorbiden Patienten kommen häufig IVIG zum Einsatz. Hier beschränken sich die Erfahrungen auf einzelne Fallberichte und -serien, die zumeist eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit zeigen (Cafardi and Sami, 2014). Es fehlen allerdings leider prospektive Studiendaten diesbezüglich.

2.2 Klinisches Erscheinungsbild

Charakteristisch für die Erkrankung ist ein plötzliches Auftreten steriler Pusteln, welche klassischerweise rasch an Größe zunehmen und schließlich als äußerst schmerzhafte Ulzerationen mit aufgeworfenem, unterminiertem Randsaum sowie nekrotischen Belägen imponieren (Brunsting, 1954, Powell et al., 1985). Aufgrund der langwierigen Krankheitsverläufe und der mit der Erkrankung verbundenen Schmerzen sind die Patienten oft sehr belastet und in ihrem Alltag stark eingeschränkt.

Eine zügige Diagnosestellung kann teilweise jedoch durch das variable klinische Erscheinungsbild erschwert sein. Zudem liegen keine eindeutigen Labor- oder Histologiekriterien vor. Die Anzahl der Läsionen variiert, ebenso wie die Lokalisation. Klassisch ist das Auftreten am Unterschenkel, insbesondere prätibial. Letztlich kann das PG jedoch an allen Körperteilen auftreten (Su et al., 2004).

Zu Beginn der Erkrankung liegt bei 20-46 % der Patienten ein kleines Trauma vor, dies können ein Insektenstich, ein Tierbiss, ein Nadelstich, kleinere operative Eingriffe oder ähnliche Verletzungen sein (Cabalag et al., 2015, Ashchyan, 2018, Su et al., 1986). Diese anfänglich kleinen Wunden beginnen schnell zu ulzerieren und an Größe zuzunehmen. Die Neuentstehung oder Verschlechterung einer Wunde nach einem Minimaltrauma ist definiert als Pathergiephänomen (Bennett et al., 2000, Perry, 1969, Callen, 1998). Das Pathergiephänomen gibt somit einen Hinweis darauf, warum die Wunden häufig durch chirurgisches Debridement weiter getriggert werden und an Größe zunehmen. Auch hinsichtlich der Ausbreitungsgeschwindigkeit zeigt sich die Erkrankung mannigfaltig, zum Teil lässt sich auch ein langsames Voranschreiten beobachten. Ebenso heterogen ist die Anzahl der Wunden (Patel et al., 2015).

Im weiteren Verlauf kommt es zu nekrotisierenden, eitrigen Ulzerationen. Es tritt zudem ein ödematöser, bläulich-livider, aufgeworfener, unterminierter Wundrand auf. Akute Wunden verlaufen oft fulminant, mit starker Größenzunahme. Die schnelle Zerstörung von Hautgewebe ist charakteristisch für das PG. Zudem bildet sich oftmals ein 1-2 cm großer erythematöser Bereich, welcher die Wunde umgibt. Es wird vermutet, dass dieser ein Zeichen für bereits betroffenes Gewebe ist, welches noch nicht nekrotisiert ist. Des Weiteren tritt eine zentrale Nekrose auf. Die Läsionen sind schon zu Beginn extrem schmerzhaft. Die Intensität der Schmerzen steht in keiner Korrelation zur Größe der Wunde (Su et al., 2004).

Es werden von Powell et al. vier verschiedene Formen des PG beschrieben: die Ulzerative, die Pustulöse, die Bullöse und die Vegetative. Im klinischen Alltag spielt

diese Unterteilung allerdings kaum eine Rolle, oftmals überlappen sich die verschiedenen Formen zudem (Teagle and Hargest, 2014).

2.2.1 Extrakutane Manifestation

In sehr seltenen Fällen kann eine extrakutane Manifestation beobachtet werden (Bennett et al., 2000, Gameiro et al., 2015). Es können Gelenke, das Herz, der Gastrointestinaltrakt, die Niere, die Leber, die Augen oder das zentrale Nervensystem betroffen sein. Am häufigsten wird eine extrakutane Manifestation jedoch in der Lunge beschrieben, charakterisiert durch unregelmäßige, sterile, neutrophile Infiltrate oder eine interstitielle Lungenentzündung (Reichrath et al., 2005). Vereinzelt wurde auch eine okuläre Manifestation beobachtet, welche die Augenlider, Cornea oder Sklera betrafen (Wilson et al., 1999). Behandelt werden sollten diese extrakutanen Manifestationen systemisch, beispielsweise mit GCS oder CSA. Auf diese Weise lässt sich zumeist zügig eine Besserung bewirken (Rose et al., 2003, Miserocchi et al., 2002).

Eine genitale Manifestation betrifft meistens die Vulva, den Penis oder das Skrotum. In diesen Fällen ist eine genaue Diagnosefindung wichtig, um die Läsionen von einem zugrundeliegenden Morbus Behçet abzugrenzen (Ruocco et al., 2009, Bhat, 2012). Bei betroffenen Kindern zeigen sich die Wunden generalisierter und häufiger die Genitalregion einbeziehend (Bennett et al., 2000, Powell and Perry, 1984, Wollina, 2007).

Darüber hinaus kann das PG vereinzelt auch als Konsequenz einer Medikamenteneinnahme entstehen. Beobachtet wurden bislang Fälle nach Einnahme von Propylthiouracil – ein Mittel, welches bei Hyperthyreose eingesetzt wird (Gungor et al., 2006). Pegfilgrastim – ein Granulozyten-stimulierender Wachstumsfaktor, welcher die Bildung von Leukozyten stimuliert (White et al., 2006). Gefitinib – ein Chemotherapeutikum, welches hauptsächlich zur Behandlung von Lungenkarzinomen eingesetzt wird (Sagara et al., 2006). Ebenso wurde eine PG-Induktion nach der Einnahme von Interferonen (alpha-2-interferon/interferon-alpha) (Sanders et al., 2002, Montoto et al., 1998) sowie nach Sulpirid – einem atypischen Neuroleptikum (Srebrnik et al., 2001) und nach Isotretinoin-Einnahme (Bhat, 2012) beobachtet. Hierbei handelt es sich jedoch um Einzelfälle.

2.2.2 Komorbiditäten

Insbesondere eine umfangreiche Anamnese und gezielte Diagnostik ermöglicht es, Komorbiditäten zu identifizieren. Vor dem Hintergrund, dass 18-84 % der Patienten an

einer solchen leiden, wird die Notwendigkeit der Erkennung dieser sehr deutlich (Pereira et al., 2013, Bennett et al., 2000, Hasselmann et al., 2007, Vidal et al., 2004). Zu den klassischen Komorbiditäten zählen chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, Diabetes mellitus, Arthritis (rheumatoide Arthritis, seronegative Arthritis, Morbus Bechterew) und maligne Erkrankungen, darunter gehäuft hämatologische Erkrankungen (Myelome, Leukämie, Myelodisplasien, Lymphome, Polycystemia vera, monoklonale Gammopathie) (Gameiro et al., 2015, Bennett et al., 2000). Die Komorbiditäten können beim erstmaligen Auftreten des PG bereits bestehen, parallel erstmalig auftreten oder erst im Nachhinein ausbrechen (Pereira et al., 2013). Der Verlauf der Wunden ist nicht zwangsläufig gleichförmig mit der Intensität der Komorbidität. Neuere Studien legen eine enge Assoziation zum metabolischen Syndrom nahe. In einer 2016 durchgeführten Erhebung wiesen 94,8 % der 1227 erfassten Patienten Aspekte des metabolischen Syndroms auf (Jockenhofer et al., 2016c). Vacas et al. beschrieben, dass in einem Großteil der Fälle das Auftreten einer assoziierten systemischen Erkrankung innerhalb von zwei Jahren nach einer PG-Diagnose zu beobachten war. Möglicherweise wäre diesbezüglich ein Follow-Up Prozedere hilfreich (Vacas et al., 2017).

2.3 Pathogenese

Der genaue pathophysiologische Mechanismus, der zum Entstehen der Wunden führt, ist bislang nicht geklärt. Anfangs wurde von Brocq angenommen, dass es sich um eine infektiöse Erkrankung mit Beteiligung von Bakterien und deren Toxinen handelt (Farhi, 2008). Auch zirkulierende Autoantikörper und die Shwartzman-Reaktion standen im Verdacht, die Ursache für das PG zu sein. Inzwischen geben eine Vielzahl von Studien und Case Reports Hinweise darauf, dass neutrophile Dysfunktionen, genetische Faktoren und abnormale Immunreaktionen an der Pathogenese des PG beteiligt zu sein scheinen (Ahronowitz et al., 2012, Braswell et al., 2015).

Das PG wird aufgrund des Vorhandenseins eines neutrophilen Infiltrates zu den neutrophilen Dermatosen gezählt. Neutrophile Dermatosen sind definiert durch histologisch nachgewiesene Neutrophileninfiltrate ohne Nachweis einer Vaskulitis oder Infektion (Kühl et al., 2010, Ahronowitz et al., 2012, Villarreal-Villarreal et al., 2016, Herberger, 2016). Eine neutrophile Dysfunktion hat eine gestörte Migration, Chemotaxis, Phagozytose und Bakterienabwehr zur Folge (Braswell et al., 2015).

Es sind darüber hinaus Sonderformen mit genetischer Grundlage beschrieben worden. Es konnten familiäre Fälle von PG beobachtet werden. Ergänzend ist bekannt, dass es sich beim PAPA-Syndrom, welches oft mit dem PG assoziiert auftritt, um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung handelt. Bei dieser Erkrankung ist eine Mutation im PSTPIP1(CD2BP1)-Gen auf Chromosom 15q zu finden. Es wird vermutet, dass diese Mutation entzündliche Prozesse begünstigt (Wise et al., 2002, Braun-Falco et al., 2012). Ein weiterer Hinweis auf eine fehlgeleitete Immunreaktion der Patienten ist die Assoziation zu autoinflammatorischen Systemerkrankungen, wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der rheumatoiden Arthritis. Ebenso sind einige genetische Erkrankungen, welche das Immunsystem betreffen mit PG assoziiert (Patel et al., 2015). Als weiteres Indiz ist das Ansprechen auf immunmodulierende Medikamente zu werten (Braswell et al., 2015). Die Assoziation zum Pathergiephänomen erlaubt ebenso Rückschlüsse auf eine abnormale immunologische Reaktion (Bhat, 2012, Hasselmann et al., 2007).

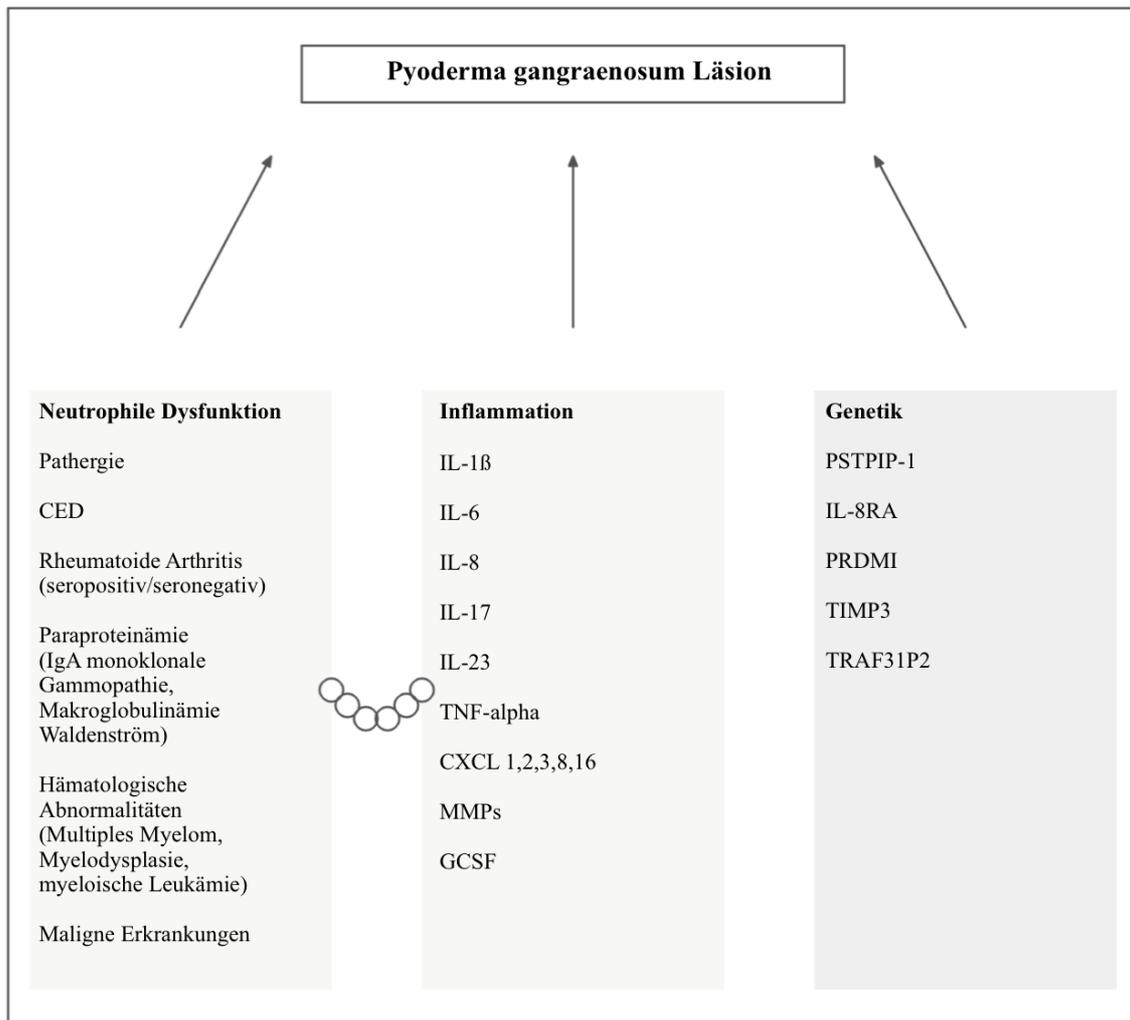


Abbildung 1: Die multifaktorielle Pathogenese bei Pyoderma gangraenosum modifiziert nach Braswell et al.

CXCL: Chemokines; GCSF: granulocyte-colony stimulating factor; IL: interleukin; IL-8RA: human gene for interleukin 8 receptor alpha; MMPs: matrix metalloproteinases; PRDMI: PR domain- containing protein; PSTPIP: proline-serine-threonine-phosphatase interactive protein; TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinases; TNF: tumor necrosis factor; TRAF31P2: TRAF3- interacting protein 2 (Braswell et al., 2015).

„The etiology of pyoderma gangrenosum is not well understood, but it is generally considered to be an aberrant immune response characterized by a dermal neutrophilic infiltrate.“ (Patel et al., 2015)

Normalerweise folgt auf das Auftreten einer Wunde der Start der Gerinnungskaskade, Thrombozyten werden aktiviert, Wachstumsfaktoren und Chemokine ausgeschüttet und auf diese Weise Makrophagen und Neutrophile angelockt. Daraufhin sezernieren diese weitere Wachstumsfaktoren. Es beginnt eine Entzündungsreaktion, welche der Reparatur

des Gewebes dient. Es wird Elastan und Kollagen produziert, die extrazelluläre Matrix wieder aufgebaut und im weiteren Verlauf geht die Zahl der Entzündungszellen zurück (Tarnuzzer and Schultz, 1996). Bei an dem PG erkrankten Patienten ist dieses System aus dem Gleichgewicht geraten. Als Reaktion auf ein Trauma läuft eine überschießende Antwort des zellulären Systems ab, welche Ulzerationen zur Folge hat.

Eine zentrale Rolle bei der Entzündungsreaktion scheint eine erhöhte Zytokinfreisetzung zu spielen. Zytokine haben Einfluss auf Wachstum und Differenzierung von Zellen und somit Einfluss auf immunologische Reaktionen und Entzündungsprozesse. Es konnte eine Überexpression von Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-17 (IL-17), TNF-alpha, der Chemokine 1,2,3 und 16 sowie der Matrix-Metalloproteinasen 2 und 9 (MMP 2/9) nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde ein erhöhter Spiegel an Interleukin-1 β (IL-1 β) beobachtet, ein Zytokin, welches eine zentrale Rolle in der inflammatorischen Immunreaktion und bei Fieber spielt (Kastner et al., 2010). Die Freisetzung von IL-1 β erfolgt, nachdem der Inflammasomkomplex durch Toxine (z.B. Bakterien, Pilze, Viren) oder Faktoren wie intrazellulärer Stress, Cholesterinkristalle oder Umweltpathogene aktiviert wird (Feldmeyer et al., 2007, Kastner et al., 2010). Eine Dysfunktion dieser Kaskade kann zum Auftreten von PG-Wunden führen (Kastner et al., 2010).

Interleukin-8, ein hochpotentes chemotaktisches und proinflammatorisches Zytokin, scheint Einfluss bei der Entstehung der Wunden bei PG zu haben. Eine Überexpression in PG-Ulzerationen konnte beobachtet werden, ebenso wie eine Abnahme des IL-8 Spiegels bei erfolgreicher Therapie (Marzano et al., 2014). Dermale Fibroblasten könnten ebenfalls an der gesteigerten IL-8 Ausschüttung beteiligt sein (Remick, 2005, Patel et al., 2015). Die Ausschüttung erfolgt nach Stimulus durch IL-1 oder TNF-alpha sowie durch Lipopolysacchariden und weiteren Zytokinen, durch Neutrophile oder Makrophagen.

IL-8 fördert im Wesentlichen die Chemotaxis, steigert die Expression von Adhäsionsmolekülen, die letztlich die Wirkung neutrophiler Granulozyten ermöglichen und hat einen pro-angiogenetischen Effekt (Li et al., 2003).

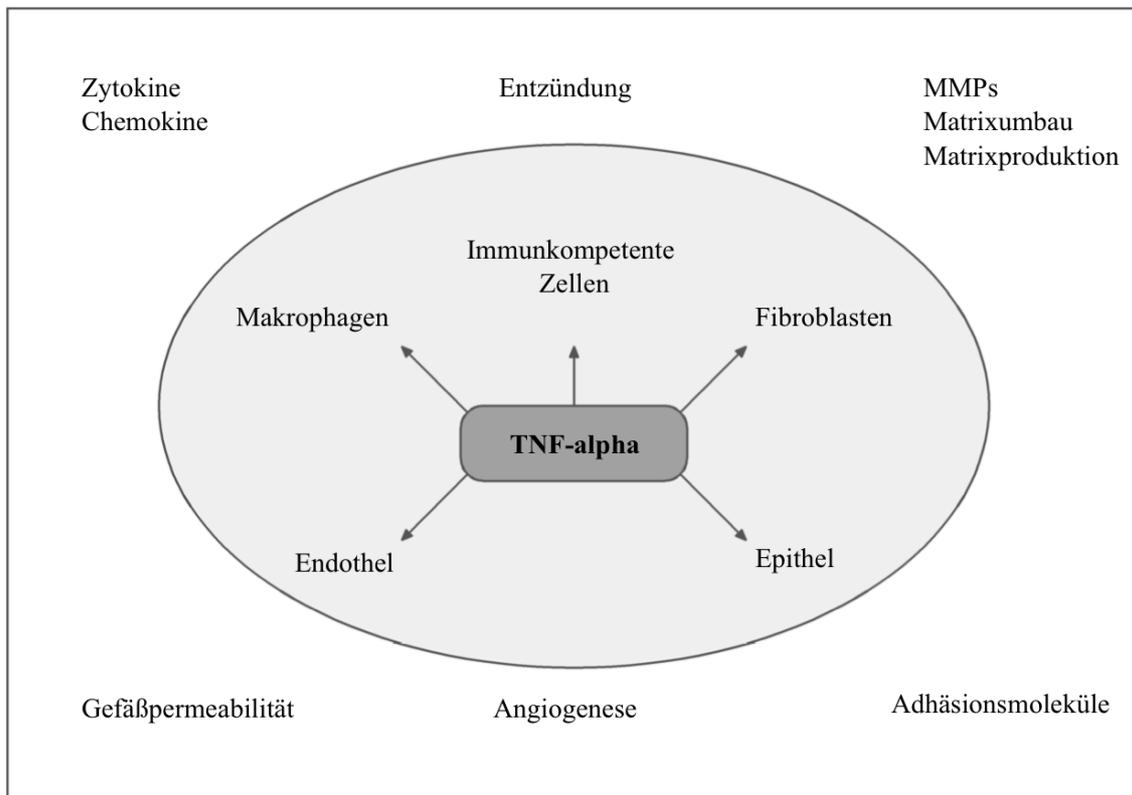


Abbildung 2: Die Wirkung von TNF-alpha auf verschiedene Zellen des menschlichen Körpers

(Muller-Ladner et al., 2009)

Eine Fehlsteuerung der TNF-alpha-Produktion wird ebenfalls zahlreich diskutiert, erhöhte TNF-alpha-Werte wurden bei PG-Patienten beschrieben (Marzano et al., 2014). TNF-alpha wird in der Haut hauptsächlich durch Keratinozyten und T-Zellen ausgeschüttet (Patel et al., 2015). Dies könnte weitergedacht ein Indiz für die Theorie der fehlgesteuerten T-Zell-Funktion sein. IL-1 wird von den Makrophagen nach TNF-alpha-Stimulus sezerniert. Insbesondere in Assoziation mit dem PAPA-Syndrom übernimmt die Überexpression eine zentrale Rolle in der Entstehung des PG. In diesem Falle ist eine Behandlung mit Anakinra (ANA) einem IL-1-Inhibitor möglich (Patel et al., 2015). Makrophagen und neutrophile Granulozyten stimulieren die Produktion von TNF-alpha. TNF-alpha wiederum sorgt gemeinsam mit IL-1 für eine erhöhte Ausschüttung von IL-8, welches dann erneut vermehrt neutrophile Granulozyten aktiviert (Oka et al., 2000, Muller-Ladner et al., 2009).

Des Weiteren scheinen T-Zellen eine Rolle im Entzündungsprozess zu spielen, so wurden oligoklonale T-Zellen im Wundrand mit den dazu passenden oligoklonalen T-Zellen im Blut der jeweiligen Patienten gefunden (Brooklyn et al., 2007). Die Balance zwischen

T-Zellen und T-Effektorzellen ist gestört, die Reaktion der T-Zellen erscheint dysreguliert (Herberger, 2016, Jockenhofer et al., 2016b, Jockenhofer et al., 2016a, von Hundelshausen, 2013). Patel et al. äußerten die Theorie, dass sich die infiltrierenden T-Zellen gegen ein verändertes Autoantigen richten, welches jedoch noch zu identifizieren wäre (Patel et al., 2015).

2.4 Diagnostik

Für die Diagnosestellung ist das klassische Erscheinungsbild (siehe Kapitel 2.2) nicht ausreichend. Wie bereits erwähnt, existieren keine beweisenden Labor- oder Histologiebefunde. Zudem gibt es zahlreiche weitere Erkrankungen mit ähnlichen Hautläsionen. Aus diesem Grunde handelt es sich bei PG um eine Ausschlussdiagnose. Ein wichtiger Teil der Diagnosefindung ist die Entnahme einer Hautbiopsie. Relevant ist die Entnahme am Wundrand und der, die Wunde umgebenden, Haut, vorzugsweise inklusive subkutanen Fettes um Vaskulitiden, Pannikulitiden und maligne Erkrankungen auszuschließen (Powell et al., 1996, Patel et al., 2015, Herberger, 2016, Jockenhofer et al., 2016c). Hauptsächlich sollen auf diesem Wege Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden und der mögliche Nachweis von Bakterien, Pilzbefall oder atypischen Mykobakterien erfolgen (Su et al., 2004, Gameiro et al., 2015). Trotz der Gefahr einer Verschlechterung der Wunden durch das Pathergiephänomen ist die Entnahme zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen unausweichlich (Pereira et al., 2013).

„We propose that the need to rule out an alternative disease should override the fear of exacerbating the conditions by performing a biopsy.“ (Weenig et al., 2002)

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass nach der Biopsieentnahme an der manipulierten Stelle ein nekrotischer Zerfall auftreten kann. Um ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, sollte eine Immunsuppression erst nach Biopsieentnahme gestartet werden. Die Frühphase der Erkrankung zeigt sich histologisch häufig durch eingewanderte neutrophile Granulozyten im Bereich der Dermis. Die Vermehrung kleiner Gefäße und eine Intimaproliferation in Gefäßen lassen sich ebenfalls häufig nachweisen (Brunsting LA, 1930, Percival, 1957, Hickman, 1983). Mikroabszesse, welche bis in die Subkutis reichen, sind möglich. Weiterhin können Infiltrate inflammatorischer Zellen, insbesondere im Bereich der Nekrose, zu finden sein, wobei neutrophile Zellen in der Überzahl sind. Im Bereich des erythematösen Randsaumes finden sich histologische Befunde einer lymphozytischen Vaskulitis (Su et

al., 1986). Wird zusätzlich eine direkte Immunfloreszenz durchgeführt, können Ablagerungen von Immunglobulin M (IgM), Komplementfaktor 3 (C3) und Fibrin sichtbar gemacht werden (Powell et al., 1985, Su et al., 1986). Insgesamt bleibt festzuhalten, dass keiner der histologisch erhobenen Befunde eindeutig pathognomonisch für PG ist, sondern dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen dient.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Mayo Klinik

(Su et al., 2004)

Majorkriterien	
1.	Rapide ¹ Ausbreitung einer schmerzhaften ² , nekrotischen Ulzeration ³ der Haut mit unregelmäßigem, bläulich-lividem und erhabenem Randsaum.
2.	Andere Ursachen der Hautulzerationen wurden ausgeschlossen ⁴ .
	¹ Definiert als eine Wundvergrößerung um 1 bis 2 cm pro Tag oder eine Wundgrößenzunahme um 50 % innerhalb eines Monats
	² Die Schmerzstärke steht in keinem Zusammenhang mit der Wundgröße
	³ Meist aus einer Papel, Pustel oder Knötchen entstanden
	⁴ In den meisten Fällen per Hautbiopsie, für eine Auflistung der wichtigsten Differentialdiagnosen siehe Tabelle 3
Minorkriterien	
1.	Pathergie ¹
2.	Eine systemische Begleiterkrankung, welche mit Pyoderma gangraenosum assoziiert ist ² .
3.	Histologische Befunde in Form von sterilen neutrophilen Infiltrationen in der Dermis, Zeichen einer lymphozytischen Vaskulitis, Akkumulation von Immunglobulinen und/oder Komplement im Bereich der Gefäße
4.	Rasches Ansprechen auf die Therapie mit Glukokortikosteroiden ³ .
	¹ Die Ulzeration entsteht nach einem kleinen Trauma
	² Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Arthritis, IgA Gammopathie oder eine maligne Erkrankung
	³ Ansprechen auf eine Dosierung von 1 mg/kg bis 2 mg/kg pro Tag, mit einer mindestens um 50 % abnehmenden Wundgröße

Die in Tabelle 1 beschriebenen Diagnosekriterien wurden über viele Jahre hinweg immer weiter modifiziert. Erste Beschreibungen klassischer Erkrankungskomponenten sind bereits bei Brunsting, Goeckerman und O'Leary im Jahre 1930 zu finden (Brunsting LA, 1930). Von den Driesch publizierte im Jahre 1997 eine Untersuchung mit 44 Patienten und beschrieb deren epidemiologische Daten, das klinische Erscheinungsbild der Wunden, die vorliegenden Komorbiditäten sowie Therapieansätze. Als

Einschlusskriterien nutze er eine Diagnosetabelle, welche zwei Majorkriterien und drei Minorkriterien enthält. Alle beobachteten Patienten erfüllten beide Majorkriterien sowie mindestens zwei der Minorkriterien. Lediglich das Pathergiephänomen hatte van den Driesch, im Unterschied zu den 2004 veröffentlichten Kriterien der Mayo Klinik, noch nicht in die Diagnosekriterien aufgenommen (von den Driesch, 1997).

Alle zuvor genannten Kriterien sind lediglich dann als Diagnosemittel zielführend einzusetzen, wenn jedes einzelne Major- und Minorkriterium überprüft wird. Eine PG-Diagnose erfordert das Vorliegen von beiden Majorkriterien und mindestens zwei der Minorkriterien. Da diese Kriterien nie systematisch evaluiert wurden, erfolgt die Diagnostik zumeist nicht einheitlich.

Jockenhöfer et. al. veröffentlichten 2018 den PARACELsus-Score, welcher die Diagnostik des PG vereinheitlichen soll. Dafür wurden 60 Patienten, bei denen das PG diagnostiziert wurde, mit 50 Patienten, welche an chronischen Ulzerationen der Unterschenkel leiden, verglichen. Anhand eines zuvor entwickelten, 10 Punkte umfassenden, Scoring-Bogens wurden die Erkrankungseigenschaften analysiert und verglichen. Nach Analyse der erhobenen Daten ergaben sich drei Majorkriterien, vier Minorkriterien und drei Zusatzkriterien, welche jeweils mit einer Punktzahl von 1 bis 3 bewertet werden. Ab einer Gesamtzahl von über 10 Punkten gilt eine PG-Diagnose als wahrscheinlich, unter 10 Punkten als unwahrscheinlich.

Tabelle 2: Die Diagnosekriterien des PARACELsus-Score

(Jockenhofer et al., 2018)

Paracelsus-Score	
Majorkriterien (je 3 Punkte)	
P	Progressing disease, definiert als eine Ulzeration, welche sich innerhalb der letzten 6 Wochen entwickelt hat
A	Assesment der relevanten Differentialdiagnosen
R	Rötlich-violette Wundränder
Minorkriterien (je 2 Punkte)	
A	Amelioration (Verbesserung) unter immunsuppressiver Therapie
C	Charakteristische, unregelmäßige Form der Ulzerationen
E	Extremer Schmerz >4/10 auf der visuellen analog Skala (VAS)
L	Lokalisation der Wunde an der Stelle eines Traumas
Zusatzkriterien (je 1 Punkt)	
S	Suppurative (eitrige) Inflammation in der Histopathologie
U	Unterminierte Wundränder
S	Systemische Erkrankungen assoziiert

Eine genaue Untersuchung der Ulzerationen und der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen sind essentiell für eine präzise Diagnosestellung sowie um eine Fehldiagnose zu vermeiden. Die im Folgenden aufgelistete Übersicht wurde von Weenig et al. zusammengestellt. Sie umfasst die Diagnosen, welche initial diagnostiziert wurden oder irrtümlich als PG therapiert wurden sowie Differentialdiagnosen, die ausgeschlossen werden müssen. Der Ausschluss dieser Differentialdiagnosen ist notwendig, um ein zielführendes Therapiekonzept zu erstellen. Einige Therapien können bei Fehldiagnose ineffizient oder im schlimmsten Falle schädlich für die Patienten sein (Weenig et al., 2002, Su et al., 2004).

Tabelle 3: Differentialdiagnosen des Pyoderma gangraenosum

(Gameiro et al., 2015, Herberger, 2016, Weenig et al., 2002)

Vaskulopathien	Immunologische Wunden
Antiphospholipid-Syndrom Livedovaskulopathie Chronisch venöse Insuffizienz Kippel-Trénaunay-Weber Syndrom Periphere arterielle Verschlusskrankheit Kryoglobulinämie Typ 1 Endangitis obliterans	Granulomatose mit Polyangiitis Polyarteritiis nodosa Kryoglobulinämie Vaskulitis Takayasu-Arteriitis Leukozytoklastische Vaskulitis Systemischer Lupus erythematodes Morbus Behçet Rheumatoide Arthritis Pannikulitis
Hautbeteiligung bei malignen Erkrankungen	Infektionen
Angiozentrisches T-Zell-Lymphom (AITL) Anaplastisches-großzelliges-Lymphom (ALCL) Mykosis fungoides bullosa Unspezifische Lymphome Leukaemia cutis Langerhans-Zell-Histiozytose Basaliom Melanom Spinaliom Metastasen anderer Organe	Sporotrichose Aspergillose Kryptokokkose Herpes simplex Kutane Tuberkulose Amöbiasis cutis Zygomycose Talaromyces marneffeii Staphylogene Pyodermie
Medikamenten- und exogeninduzierte Hautverletzungen	Andere inflammatorische Erkrankungen
Hydroxyurea-induzierte Ulzeration Bromoderma, Jododerma Kontakt vulvitis Medikamenteninduzierter Lupus Nekrose nach Biss einer braunen Einsiedlerspinne Drogenabusus per Injektion, sekundäre Infektion Münchhausen-Stellvertretersyndrom Bullöse Kontaktdermatitis Artefakt	Kutane Manifestation des Morbus Crohn Ulzerative necrosis lipoidica

Bei Verdachtsmomenten können zusätzlich auch die Untersuchung des Urins, ein Hämocult-Test, eine Immunelektrophorese oder Kontrastmitteluntersuchungen hinzugezogen werden (Bennett et al., 2000).

In der Anamnese sind insbesondere Aspekte wie das Abfragen der klassischen Komorbiditäten, das Erfragen eines vorangegangenen Traumas, eine umfassende Medikamentenanamnese, familiäre Vorbelastungen und psychische Erkrankungen von besonderem Interesse. Zudem muss der genaue Verlauf der Wunden inklusive der Schmerzintensität akkurat dokumentiert werden (D. S. Mowlds, 2013, Su et al., 2004).

Die Blutuntersuchung sollte folgenden Parameter beinhalten:

- Großes Blutbild
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Leber- und Nierenparameter
- Serumproteine
- Bestimmung der Kryoglobuline
- Blutgerinnungsparameter (aPTT, Quick, INR, Thrombozytenzahl) (Su et al., 2004)
- Antiphospholipid (aPL)-, antinukleäre- (ANA) und antineutrophile, zytoplasmatische Antikörper (ANCA) (Callen, 1998)

Als weitergehende Diagnostik können eine Röntgenaufnahme des Thorax (zum Ausschluss extrakutaner Manifestationen und zum Ausschluss einer Neoplasie), eine Koloskopie (zum Ausschluss chronisch entzündlicher Darmerkrankungen) und eine arterielle und venöse Funktionsprüfung durchgeführt werden. Die Durchführung dieser Untersuchungen richten sich nach der Schwere der Erkrankung und der individuellen Anamnese.

2.5 Therapie

Die derzeit angewendeten Therapien basieren auf den Erfahrungen aus einzelnen Case Reports, kleineren Fallserien, klinischen Erfahrungen und zwei randomisiert-kontrollierten Studien. Bisläng hängt der Therapieansatz hauptsächlich von der Erfahrung und Therapieweise des behandelnden Arztes ab. Als großes Problem erweist sich die Tatsache, dass lediglich GCS für die Therapie des PG zugelassen ist. Die Durchführung weiterer Studien ist dringend notwendig. Eine Leitlinie für das Therapieregime ist unbedingt wünschenswert, lag bis dato aufgrund der mangelnden Studienlage aber noch nicht vor.

In der von Ormerod et al. durchgeführten randomisierten kontrollierten STOP GAP-Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen CSA und GCS festgestellt werden. Es traten jedoch bei etwa zwei Drittel der Patienten unerwünschte Nebenwirkungen auf. In der Gruppe der mit GCS behandelten Patienten zeigten sich vermehrt starke Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen. Eine Heilung konnte lediglich bei 47 % der Patienten beobachtet werden (Ormerod et al., 2015). Brooklyn et al. untersuchten über sechs Wochen die Therapie mit Infliximab bei idiopathischen und mit CED assoziiertem PG. Die Ansprechrate nach sechs Wochen lag bei 69 %, während 21 % der Patienten eine komplette Remission zeigten. Als Einschränkung ist zu nennen, dass dabei nur Patienten, die zusätzlich unter einer CED leiden, eingeschlossen wurden (Brooklyn et al., 2006).

Grundsätzlich lässt sich die Therapie des PG in vier Säulen gliedern (Reichrath et al., 2005):

1. Die Reduktion der entzündlichen Aktivität
2. Die Behandlung der systemischen Grunderkrankung
3. Eine stadienadaptierte, feuchte, atraumatische Wundbehandlung
4. Eine effiziente Schmerztherapie nach World Health Organization (WHO)-Stufenschema

1. Reduktion der entzündlichen Aktivität

Als First-Line-Therapie werden aktuell GCS (Initiale Dosierung 0,5-1 mg/kg/Tag) und CSA (initiale Dosierung 5 mg/kg/Tag) eingesetzt (Reichrath et al., 2005). Außer GCS erfolgt der Einsatz aller weiteren Medikamente im Off-Label-Use.

Die Anwendung kann lokal (GCS und Tacrolimus, selten CSA) oder systemisch erfolgen, je nach Schweregrad der Wunden und Gesundheitszustand des Patienten. Randomisierte Studien zur lokalen Therapie der PG liegen aktuell nicht vor. In der Mehrheit der Fälle wird eine Kombination aus topischer und systemischer immunmodulatorischer Therapie angewandt (Al Ghazal and Dissemond, 2015). Aus verschiedenen Case Reports und retrospektiven Studien lässt sich entnehmen, dass bei vielen der Patienten bereits während der ersten 24 Stunden eine Verbesserung eintritt. Eine längerfristige Gabe dieser Mittel bis hin zu einem langsamen Ausschleichen, ist häufig zur Stabilisierung der Wundverhältnisse notwendig. Weniger stark ausgeprägte Wunden sollten der

Empfehlung nach mit intraläsionalen oder topischen GCS behandelt werden. Diese zeigen jedoch oftmals nur bei milden Verläufen einen Heilungserfolg (Reichrath et al., 2005).

Bei Versagen der First-Line-Therapie, therapierefraktären PG-Wunden, ausgeprägten Nebenwirkungen, vorliegenden Kontraindikationen oder sobald tiefer gelegene Strukturen wie Muskeln und Sehnen betroffen sind, werden wirksamere alternative Therapieoptionen benötigt (Reichrath et al., 2005). Diese umfassen Mittel wie Cyclophosphamid, Azathioprin, Dapson, Mycophenolatmofetil, Methothrexat und Fumaderm, aber auch die Biologika Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab (GOL), Anakinra und Ustekinumab (UST) sowie intravenöse Immunglobuline. Die Evidenz dieser Therapien basiert ausschließlich auf Fallberichten und retrospektiven Kohortenanalysen (Patel et al., 2015, Reichrath et al., 2005, Cummins et al., 2007, Hasselmann et al., 2007, Bennett et al., 1999, Ehling et al., 2004). Lediglich die Therapie mit Infliximab wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie untersucht (Brooklyn et al., 2006).

Neben der besseren Wirksamkeit haben diese Mittel einen steroidsparenden Effekt. Die eingesetzten Immunsuppressiva werden häufig mit GCS kombiniert.

2. Die Behandlung der systemischen Grunderkrankung

Eine weitere Behandlungssäule stellt die Therapie der zugrundeliegenden systemischen Erkrankungen, sofern vorhanden, dar. Fallberichte konnten zeigen, dass der Verlauf der Wunden durch die Therapie der Grunderkrankung positiv beeinflusst werden kann (Reichrath et al., 2005). Konkret bedeutet dies bei CED beispielsweise eine Kolostomie, bei hämatologischen Erkrankungen kann unter anderem eine Plasmapherese oder eine Granulozyten-Apherese hilfreich sein. Bei vorliegendem myelodysplastischen Syndrom kann Thalidomid als Therapie eingesetzt werden (Powell et al., 1985, Gameiro et al., 2015).

Infliximab weist zusätzlich eine gute Wirksamkeit bei CED auf, Anakinra wird auch zur Behandlung des PAPA-Syndroms eingesetzt. Etanercept zeigt hingegen keine Wirksamkeit bei CED (Gameiro et al., 2015).

3. Eine stadienadaptierte, feuchte, atraumatische Wundbehandlung

Bezogen auf die Wundbehandlung ist es entscheidend, dass diese atraumatisch erfolgt,

um eine Verschlechterung durch Pathergie zu vermeiden. Im Weiteren wird Polyhexanid eingesetzt, um die Wunden feucht zu halten und eine Infektion zu vermeiden. Insbesondere bei Patienten mit systemischer Immunsuppression besteht die erhöhte Gefahr einer bakteriellen Infektion der Wunden. Evidenzbasiert kann insbesondere bei chronischen Wunden eine feuchte Wundbehandlung Komplikationen verhindern, die Heilung begünstigen und die Lebensqualität der Patienten spürbar verbessern (Dissemond et al., 2014). Eine feuchte Wundbehandlung zeigte sich zudem in Bezug auf die Schmerzintensität, die Induktion der Kollagenproduktion sowie der Gefäßneubildung als auch der Vereinfachung des Wunddebridements überlegen (Miller et al., 2010). Entscheidend für optimale Wundverhältnisse ist die Balance zwischen feuchter Wundumgebung und ausreichender Aufnahme des Wundexudates. Dieses kann im schlimmsten Falle, durch Schädigung der gesunden Haut, die Heilung weiter verzögern (Fonder et al., 2008). Um die gesunde Haut, welche die Wunde umgibt, zusätzlich zu schützen, kann beispielsweise Zinksalbe eingesetzt werden (Miller et al., 2010, Fonder et al., 2008). Als lokale Therapien eignen sich auch GCS und Tacrolimus, wobei Tacrolimus selektiver wirkt und die Haut nicht ausdünnert. Eingesetzt werden sollten diese antientzündlich wirkenden Salben vorrangig an den Wundrändern und nicht in der Wunde (Herberger, 2016).

Kontrovers diskutiert wird die Rolle der chirurgischen Intervention. Aufgrund des Pathergiephänomens besteht ein hohes Risiko der Verschlechterung der Wundverhältnisse sowie neu auftretender Wunden (West et al., 2010, Cabalag et al., 2015). Insbesondere peristomal wird dies häufig beobachtet. Diskutiert wird der Einsatz immunsuppressiver Medikamente bei operativen Eingriffen, um eine Exazerbation zu vermeiden (Tolkachjov et al., 2015). Diese Kombination, ausgeweitet um die hyperbare Sauerstofftherapie, könnte Langzeitfolgen wie Vernarbungen, vermeiden. Ebenso könnten die unerwünschten Langzeitnebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente eingeschränkt werden (Cabalag et al., 2015).

4. Eine effiziente Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema

Das PG ist eine außerordentlich schmerzhafte Erkrankung und bedarf daher einer adäquaten Schmerztherapie. Diese erfolgt nach dem WHO-Stufenschema (Reichrath et al., 2005).

Dabei wird eine Basistherapie verabreicht, die je nach Stufe aus Nicht-Opioid-Analgetika (Stufe 1), niedrigpotenten Opioid-Analgetika (Stufe 2) oder hochpotenten

Opioid-Analgetika (Stufe 3) besteht. Meist werden retardierte Präparate eingesetzt, die nach einem festen Schema eingenommen werden. Zusätzlich erfolgt die Gabe einer adäquaten Bedarfsmedikation. Hierfür werden meist unretardierte Analgetika eingesetzt, um Schmerzspitzen wirksam therapieren zu können. Als weitere Komedikation können spezielle Mittel gegen neuropathische Schmerzen, Hirndruck und Knochenschmerzen verabreicht werden. Diese Medikamente kommen jedoch vorrangig in der Tumorthherapie zum Einsatz und sind demnach, für an PG erkrankten Patienten, weniger relevant.

Um mögliche Nebenwirkungen wie Übelkeit, Verstopfungen oder die Entwicklung eines Magengeschwürs zu verhindern, werden zusätzlich Laxantien, Antiemetika und Protonenpumpenhemmer eingesetzt. Stellt sich keine ausreichende Wirkung ein, muss auf die nächsthöhere Stufe umgestellt werden (Moormann, 2013).

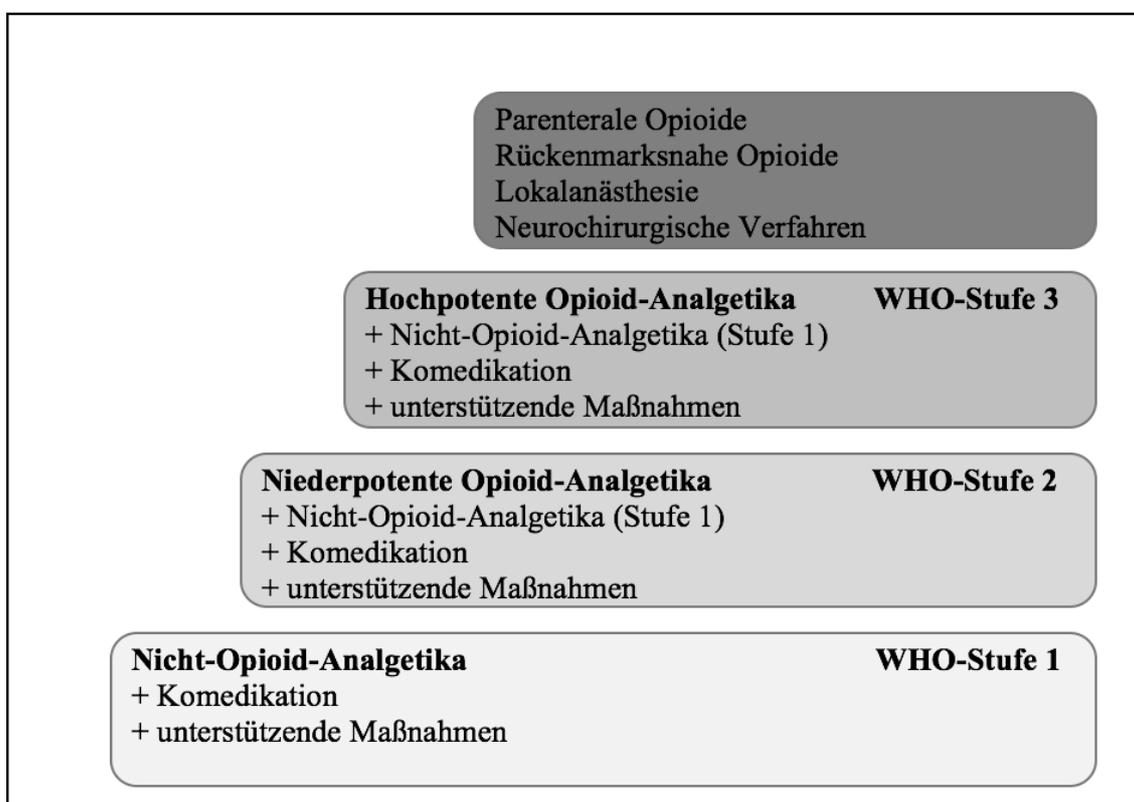


Abbildung 3: WHO-Stufenschema der Schmerztherapie
(Moormann, 2013)

2.6 Eingesetzte Medikamente

Zur Reduktion der entzündlichen Aktivität werden verschiedene Medikamente in der systemischen Therapie eingesetzt (Reichrath et al., 2005, Quist and Kraas, 2017, Alavi et al., 2017). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die bisherige First-Line-Therapie sowie über weitere alternativ eingesetzte, traditionelle

Immunsuppressiva. Einen Überblick über die inzwischen in größer werdenden Umfang eingesetzten Biologika und intravenösen Immunglobuline gibt die Tabelle 5.

Tabelle 4: Wirkweisen der bei *Pyoderma gangraenosum* traditionell eingesetzten Medikamente

(Fleming, 1997, Mrowietz et al., 2018, Braswell et al., 2015, Plosker and Croom, 2005), Moll I. (2016), Duale Reihe - Dermatologie. Thieme; Auflage: 8, 13. April 2016.

Wirkstoff	Wirkprinzip
First-Line-Therapie	
Glukokortikosteroide	Antiproliferativ, antiinflammatorisch, immunsuppressiv, Wirkung auf T-Zellen
Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus/Ciclosporin A	Hemmung der CD4-Lymphozyten, Wirkung auf T-Zellen
Weitere häufig eingesetzte immunsuppressive Medikamente	
Azathioprin	Prodrug, Metabolit blockiert die DNA- und RNA-Synthese, Hemmung der T- und B-Zellsynthese
Cyclophosphamid	Prodrug, Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien, potentes Immunsuppressivum Metabolit führt zu DNA-Doppelstrangbrüche, Hemmung der CD-4 Zellen
Dapson	Antiinflammatorisch, antibakteriell (bakteriostatisch), Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese
Fumarsäureester	Immunmodulatorisch, antioxidativ Inhibition inflammatorischer Mediatoren
Methotrexat	Folsäureantagonist, u.a. werden aktivierte Lymphozyten gehemmt
Mycophenolatmofetil	Inhibition der Synthese Guanin-enthaltenden Nukleotide, dies führt zu einer selektiven Hemmung der Lymphozyten
Sulfasalazin	Prodrug, Metabolit wirkt antiinflammatorisch, antiproliferativ, Inhibition von Prostaglandinen und Leukotrienen, Inhibition von inflammatorischen Zytokinen

2.6.1 Glukokortikosteroide

GCS werden in der Therapie des PG sowohl topisch als auch systemisch häufig eingesetzt. Aktuell sind sie auch das einzige zugelassene Medikament in der PG-Therapie. Alle weiteren Medikamente stellen einen Off-Label-Use dar.

Insbesondere zu Therapiebeginn tritt bei vielen Patienten eine rasche Besserung ein. Das schnelle Ansprechen auf GCS wird in den Minorkriterien der Mayo Klinik aufgeführt (siehe Kapitel 2.4 Diagnostik). Es zeigt sich eine antiinflammatorische, immunsuppressive Wirkung (Becker, 2013). Diese kann durch die Wirkung auf den Zellstoffwechsel erklärt werden, es lässt sich eine Wirkung auf T-Zellen beobachten (Braswell et al., 2015). Der Heilung zuträglich ist zudem die vasokonstriktorische Wirkung.

Empfohlen ist eine Therapiedauer nicht länger als drei Wochen bei topischer Anwendung, dringend beachtet werden muss das Ausschleichen der Medikation. Systemisch sollte die Therapie ebenfalls nicht über einen langen Zeitraum erfolgen, insbesondere muss die Cushing-Schwelle beachtet werden, welche sich je nach Wirkstoff unterscheidet. Auch bei systemischer Applikation sollte die Medikation ausgeschlichen werden (Dinsen et al., 2013). Systemisch erfolgt meist eine Dosierung von 0,5-1,5 mg/kg/Tag (Bakelants et al., 2014). Topisch angewendet werden bei PG größtenteils stärker wirksame Glukokortikosteroide der Klasse 3 und 4 (nach Niedner) (Al Ghazal and Dissemond, 2015).

Durch die Hemmung der Fibroblasten kann es zu einer Verdünnung (Atrophie) der Haut kommen, ebenso können Striae und Teleangiektasien auftreten. Diese Symptome bilden sich bereits nach kurzer Therapiedauer heraus. Allergische Reaktionen, Erythem, Schmerzen, Brennen, Purpura oder Hypertrichose können lokal auftreten. Bei der systemischen Applikation kann es zu einem Diabetes, Hyperglykämie, Osteoporose, Muskelatrophie, Katarakt, Glaukom oder einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kommen. Eine rein topische Anwendung kann, bei großflächiger und dauerhafter Applikation, jedoch ebenfalls zu systemischen Nebenwirkungen führen.

2.6.2 Calcineurin-Inhibitoren

Des Weiteren werden in der Therapie des PG die Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Ciclosporin A verwendet. Wobei die systemische Anwendung von CSA zu den First-Line-Therapien zählt. Tacrolimus wird meist in einer Dosis von 0,03-0,1 % topisch eingesetzt, wohingegen CSA vermehrt in der systemischen Applikation (Dosis

4,5 mg/kg/Tag) Anwendung findet (Bakelants et al., 2014). Calcineurin ist im menschlichen Körper an einer Signalkaskade beteiligt, die zur Bildung von Interleukinen führt. Durch Inhibition von Calcineurin nimmt demnach die Bildung der Interleukine ab. Tacrolimus zeigt gegenüber GCS den Vorteil, dass es zu keiner Hautatrophie kommt. Zudem kann der Wirkstoff nicht in die gesunde Haut eindringen, diese ist somit größtenteils vor ungewünschten Nebenwirkungen und Schädigungen geschützt. Zu beachten bleibt jedoch, dass der Wirkstoff in die Blutbahn übergehen kann. Lokale Nebenwirkungen wie Rötung, Juckreiz, Brennen, Infektionen oder Warzen können während der Tacrolimustherapie beobachtet werden (Vidal and Alomar, 2004).

CSA zeigt bei systemischer Anwendung häufig Nebenwirkungen in Form von Nierenschädigung, Hypertension, Tremor, einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen und Hypertrichiose (Bennett et al., 2000). Eine weitere Komplikation ist die reversible Myopathie. Die Verabreichung von CSA bedarf daher einer engen Kontrolle, inklusive der Überwachung der Laborwerte, insbesondere des Kreatininwertes (Teagle and Hargest, 2014).

2.6.3 Weitere eingesetzte Medikamente

Weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Dapson und Sulfasalazin (SSA) werden, überwiegend basierend auf historischen Daten und Empfehlungen in Reviews, als Therapiealternativen bei Wirkungslosigkeit, bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen GCS oder CSA oder unter dem Gesichtspunkt der Steroideinsparung eingesetzt. Die Wirkung ist oftmals sehr unterschiedlich (Teagle and Hargest, 2014, Patel et al., 2015, Reichrath et al., 2005).

2.6.4 Biologika

In den letzten Jahren wurden gute Erfahrungen mit Biologika und intravenösen Immunglobulinen in der Therapie des PG gemacht. Zahlreiche Fallberichte sowie die von Brooklyn et al. durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie geben Hinweise auf eine beachtliche Wirksamkeit bei einem insgesamt guten Nebenwirkungsprofil (Brooklyn et al., 2006). Daraus ergibt sich ein neuer, vielversprechender Therapieansatz, welchen es in weiteren Studien zu untersuchen gilt.

Tabelle 5: Zielmoleküle der Biologika und intravenösen Immunglobuline

(Hoffmann and Enk, 2017, Kolios et al., 2015, Vitale et al., 2013, Guenova et al., 2011, Bruin et al., 2017)

Wirkstoff	Wirkprinzip
Adalimumab	Bindung von freiem und membranständigen TNF-alpha
Etanercept	Bindung von freiem TNF-alpha
Infliximab	Bindung von freiem und membranständigen TNF-alpha
Anakinra	Blockade des IL-1 Rezeptors
Canakinumab	Bindung von IL-1 β
Tocilizumab	Blockade des IL-6 Rezeptors
Secukinumab	Bindung von IL-17A
Ustekinumab	Blockade der p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23
Intravenöse Immunglobuline	Wirkung auf das Komplementsystem und inflammatorische Mediatoren

2.6.5 TNF-alpha-Antagonisten

TNF-alpha übernimmt im menschlichen Körper verschiedene Funktionen. Es gehört zur Gruppe der Zytokine und aktiviert Akute-Phase-Proteine, welche für die Entstehung von Entzündungsprozessen verantwortlich sind. Adalimumab, Infliximab und Etanercept binden TNF-alpha und blockieren somit dessen Wirkung auf der Zelloberfläche der Zielzellen. Auf diese Weise werden die Signalkaskaden, welche die überschießende inflammatorische Reaktion bedingen, unterbrochen (Vitale et al., 2013).

Bei Adalimumab handelt es sich um einen monoklonalen TNF-alpha-Antagonisten, welcher sowohl freies als auch membranständiges TNF-alpha bindet und dessen IgG1 Antikörper komplett menschlichen Ursprunges ist (Traczewski and Rudnicka, 2008). Adalimumab wird in der Therapie der rheumatoiden Arthritis, bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, bei Psoriasis, Morbus Bechterew, axialer Spondyloarthritis und weiteren Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Die Sicherheit des Medikamentes in der Therapie der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis ist in zwei großen randomisierten, placebo-kontrollierten Studien analysiert worden (Menter et al., 2008, Saurat et al., 2008).

Infliximab ist ein chimärer monoklonaler TNF-alpha-Antagonist, welcher neben menschlichen Anteilen (der konstante IgG1 Teil) auch Anteile aus Mäusen (variable TNF-alpha-Bindungsstelle) enthält (Karampetsou et al., 2010). Die Zulassung erfolgte im Jahr 1998 (Ben Abdallah et al., 2019). Insbesondere in der Psoriasisstherapie als auch

in der Therapie des Morbus Crohn wird Infliximab eingesetzt. Weitere Indikationen stellen Colitis ulcerosa, ankylosierende Spondylitis und polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis dar (Muller-Ladner et al., 2009). Die schnelle und effektive Wirksamkeit sowie die Möglichkeit, Kinder mit dem Wirkstoff zu therapieren, verdeutlichen die Bedeutung in der Therapie autoimmuner Krankheiten (Mrowietz and Reich, 2009).

Etanercept wird ebenfalls im Off-Label-Use bei dem PG eingesetzt. Zugelassen ist Etanercept bei ankylosierender Spondylitis, Plaque Psoriasis, polyartikuläre, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis Arthritis und bei rheumatoider Arthritis. Eine Kombinationstherapie mit Methotrexat ist möglich. Es handelt sich um ein genetisch hergestelltes Fusionsprotein, welches eine Ligandenbindungstelle des humanen TNF-alpha-Rezeptors besitzt. Diese Stelle bindet neben TNF-alpha auch das Lymphotoxin TNF-beta, welches ebenfalls proinflammatorisch wirkt (Charles et al., 2007). Bis zum Wirkeintritt können zwei bis drei Wochen vergehen. Der volle Effekt zeigt sich meist erst nach zwei bis drei Monaten. Mehrere Case Reports zeigten eine gute Wirksamkeit bei refraktären Wunden ohne das gravierende Nebenwirkungen auftraten (Roy et al., 2006, Charles et al., 2007).

Hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen sind sich die drei soeben genannten Medikamente ähnlich. Mögliche Nebenwirkungen sind Infektionen, allergische Reaktionen, Diarrhö und Kopfschmerzen. Weniger häufig zeigen sich Infektionen des Respirationstraktes, Fieber und Hautausschlag. Erhöhte Raten maligner Erkrankungen, deren Rezidivrate sowie eine erhöhte Mortalität der behandelten Patienten sind bisher nicht nachzuweisen. Es wird allerdings diskutiert, ob TNF-alpha-Antagonisten das Erkrankungsrisiko für Lymphome steigern. Diesbezüglich sind Langzeitstudien erforderlich. Vor Beginn einer Therapie sollte ein Tuberkulose Test durchgeführt werden, um die Reaktivierung oder Verschlechterung dieser zu verhindern. (Sfikakis, 2010).

2.6.6 Interleukin-Inhibitoren

Anakinra blockiert den IL-1 Rezeptor und verhindert auf diesem Wege die Induktion verschiedener entzündlicher Prozesse. Haupteinsatz dieses Medikamentes sind Cryopyrinopathien, rheumatoide Arthritis und das PAPA-Syndrom. In der Regel zeigt sich ein gutes Nebenwirkungsprofil. In einzelnen Fallberichten ist bereits eine gute Wirksamkeit bei PG beschrieben, insbesondere im Zusammenhang mit dem

PAPA-Syndrom (Brenner et al., 2009).

Bei Canakinumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, welcher selektiv IL-1 β bindet. Durch eine längere Halbwertszeit unterscheidet sich Canakinumab vom ebenfalls IL-1 β bindenden Anakinra. Bezüglich des Einsatzes bei PG liegen bislang zu wenige Daten vor. Kolios et al. therapierten fünf Patienten mit refraktären Wunden mit zwei bis drei Dosen des Wirkstoffes. Nach 16 Wochen zeigten 80 % der Patienten eine Verbesserung der Wundsituation, 60 % eine Abheilung. Bei zwei von fünf traten Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Verschlechterung des Wundzustandes auf (Kolios et al., 2015).

Tocilizumab (TOC) wird selten bei PG eingesetzt. Es handelt sich um einen humanen Antagonisten des Interleukin-6 Rezeptors. Interleukin-6 wiederum induziert zahlreiche immunologische Reaktionen, daher führt eine Blockierung des Rezeptors zu einer Reduktion von Zytokinen und akute-Phase-Proteinen. Erhöhte IL-6-Werte wurden in verschiedenen PG Fällen nachgewiesen, zudem zeigt Tocilizumab eine gute Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis, welche häufig assoziiert ist (Lee et al., 2017).

Ustekinumab blockiert die p40-Untereinheit von IL-12 und IL-23 und damit die Entwicklung von Th17- und Th1-Zellen. Th17-Zellen produzieren IL-17, welches wiederum neutrophile Zellen anlockt (Goodarzi et al., 2012). In vielen Fällen konnte eine Besserung bis hin zur Abheilung der Wunden durch die Therapie mit Ustekinumab erzielt werden.

Secukinumab (SECU) dockt an das Zytokin Interleukin-17A an und verhindert auf diese Weise die Bindung an den Interleukin-17 Rezeptor. Dies führt zu einer reduzierten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen. Bei dem Medikament handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG1-Antikörper (Blauvelt, 2016).

Auch den Interleukin-Inhibitoren sind Nebenwirkungen wie Infektionen, allergische Reaktionen, Übelkeit und Kopfschmerzen gemein.

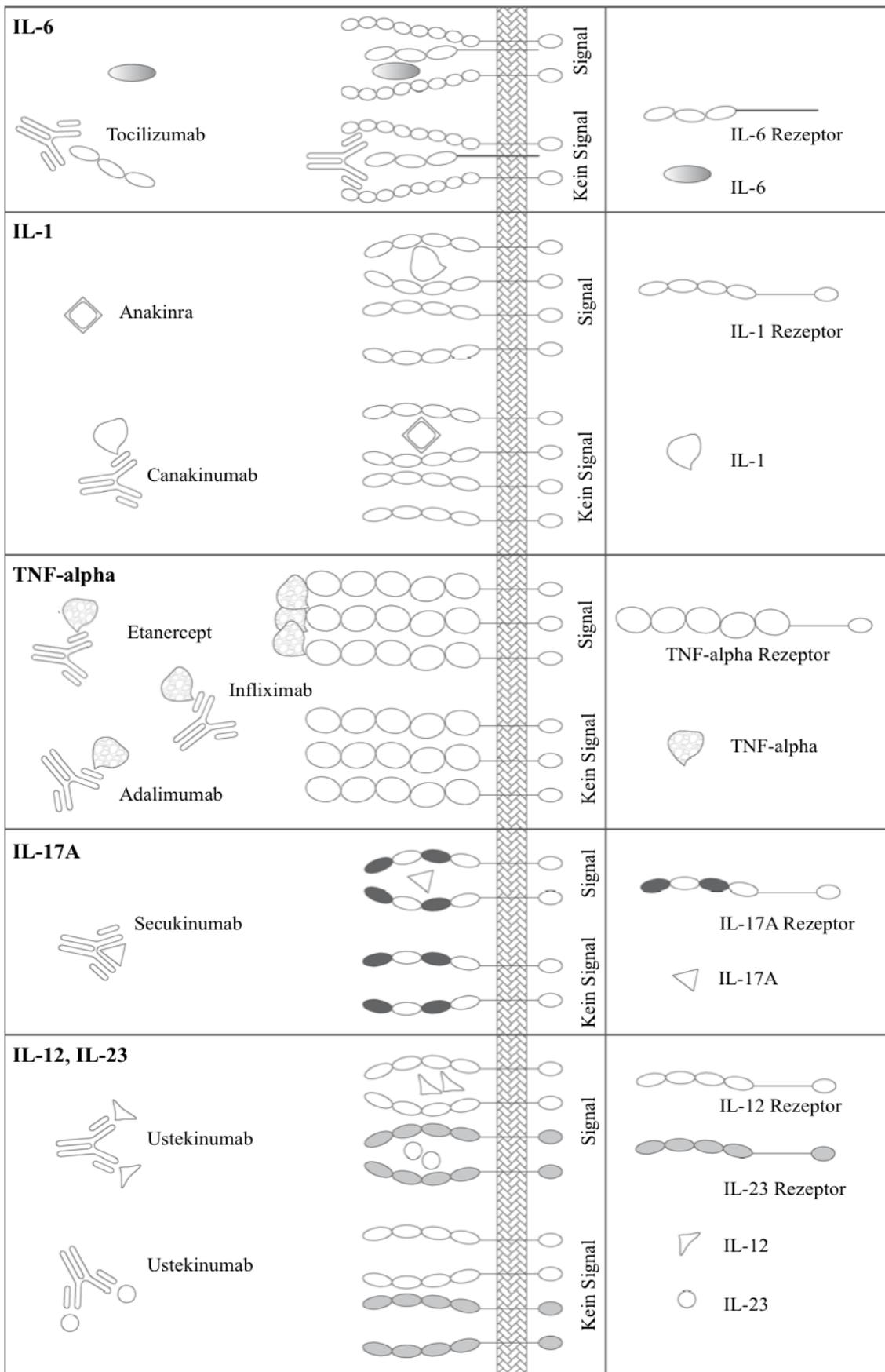


Abbildung 4: Mechanismus der Biologikawirkung in Anlehnung an Vitale et al. und Cabanillas et al.

(Vitale et al., 2013, Cabanillas et al., 2017)

2.6.7 Intravenöse Immunglobuline

Insbesondere bei therapierefraktären Wunden und schwer erkrankten Patienten kommen IVIG zum Einsatz (Cummins et al., 2007). Die Infektabwehr wird nicht eingeschränkt, daher ist ein Einsatz auch bei komplizierten Fällen möglich. Nur durch regelmäßige Applikation kann der protektive Spiegel überschritten werden. Dies bedeutet für die Patienten meist monatliche Infusionen. Es sind verschiedene Ansätze hinsichtlich der Dosierung beschrieben. Sowohl der Ansatz mit einer niedrigeren Dosierung (0,5 g/kg) als auch die Verabreichung höherer Dosierungen (2 g/kg) führen zu guten Heilungsraten (Cafardi and Sami, 2014). Es bleibt zu klären, welche Dosierung hinsichtlich der Effektivität und Kosten präferiert werden sollte, da eine Therapie mit IVIG ausgesprochen aufwendig und kostenintensiv ist (Kreuter et al., 2008).

Der genaue Wirkungsmechanismus ist aktuell noch nicht vollständig bekannt. Insbesondere das Komplementsystem wird durch die modulierende Wirkung auf das Immunsystem beeinflusst (Balthasar Hug, 2005). IVIG entfalten zudem eine Wirkung auf inflammatorisch wirksame Mediatoren wie IL-1 β , TNF-alpha, T-Zellen und die Leukozytenmigration (Braswell et al., 2015). Diskutiert werden eine Neutralisation zirkulierender Antikörper, die Blockierung der Fc-Rezeptoren, die Inhibition der komplementvermittelten Entzündungsreaktion sowie die Modulation der Zytokinproduktion (Hagman et al., 2001). In vielen Fällen zeigt sich eine schnelle Reduktion der Schmerzintensität, auch dieser Mechanismus ist bislang nicht eindeutig geklärt. Diesbezüglich werden eine Inhibition des Thromboxan A₂ und des Endothelin vermutet, welche eine starke Vasokonstriktion bewirken. Des Weiteren scheint eine Erhöhung der Prostacyclin Sekretion eine Rolle zu spielen (Kreuter et al., 2008).

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofiles sind intravenöse Immunglobuline gut verträglich. Die in manchen Fällen innerhalb der ersten 30 Minuten der Infusion auftretenden Nebenwirkungen wie Schüttelfrost, Myalgien, Übelkeit, Erbrechen, Athralgien und Kopfschmerzen werden mit der Aktivierung des Komplementsystems in Verbindung gebracht (Balthasar Hug, 2005).

2.7 Fragestellung

Aus den zuvor geschilderten Informationen wird deutlich, dass es sich bei dem Pyoderma gangraenosum aktuell um eine nicht vollständig verstandene, schwerwiegende Erkrankung handelt. Daher sind weitere Forschungen in Bezug auf Diagnostik, Pathophysiologie und Therapie der Erkrankung unabdingbar. Die derzeit eingesetzte First-Line-Therapie mit GCS und CSA ist nebenwirkungsreich und oftmals nicht ausreichend wirksam. Insbesondere der Einsatz von Biologika und IVIG bedarf einer intensiveren Betrachtung. Die Fragestellungen für die an unserem Institut durchgeführte retrospektive bizenrische Kohortenstudie setzte auf dem so zu beschreibenden Stand der Forschung auf.

Unsere Analyse basierte auf folgenden Fragen:

- Welche gemeinsamen Merkmale weisen die am Pyoderma gangraenosum erkrankte Patienten auf?
- Welche Komorbiditäten liegen vor?
- Welche Medikamente werden bei den an dem Pyoderma gangraenosum erkrankten Patienten eingesetzt?
- Wie lange wurden die jeweiligen Therapien durchgeführt?
- Wie wirksam ist die Therapie mit Biologika und intravenösen Immunglobulinen?
- Welche Medikamentenkombinationen wurden eingesetzt?
- Wie sicher ist die Anwendung von Biologika und intravenösen Immunglobulinen?
- Inwieweit treten Rezidive der Erkrankung auf?
- Welche Nebenwirkungen treten auf?

2.8 Zielsetzung

- Erkenntnisse über die Effektivität der Medikamente
- Erkenntnisse über die Sicherheit und Nebenwirkungen der Medikamente
- Erkenntnisse über die derzeitige Medikationspraxis insbesondere in Bezug auf die möglichen Kombinationstherapien
- Informationen über Komorbiditäten
- Einen weiteren Beitrag zur genaueren Erstellung eines Patientenprofiles, um die Diagnose genauer werden zu lassen
- Dies sollte eine Neueinführung eines erweiterten Therapiekonzeptes zur Folge haben
- Die Erkenntnisse sollten in eine Behandlungsleitlinie einfließen und die Grundlage für weitere prospektive randomisierte Studien darstellen

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Kohortenstudie wurde retrospektiv und bizenrisch am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und am Universitätsklinikum Essen durchgeführt. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgte die Durchführung am Comprehensive Wound Center. In Essen erfolgte die Zusammenarbeit mit der Hautklinik Essen. Erfasst wurden Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2015 behandelt worden sind.

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer bestätigten Diagnose Pyoderma gangraenosum ICD-10 L 88 unter Bezugnahme auf die Diagnosekriterien der Mayo-Klinik. Als zweites Einschlusskriterium musste während des Beobachtungszeitraumes mindestens eine Therapie mit einem Biologikum oder intravenösen Immunglobulinen erfolgt sein.

Folgende Biologika wurden dabei berücksichtigt:

- Etanercept
- Ustekinumab
- Adalimumab
- Infliximab
- Anakinra
- Secukinumab
- Tocilizumab
- Weitere Biologika

Die Therapie mit einem Biologikum oder intravenösen Immunglobulinen muss aufgrund der Pyoderma gangraenosum Erkrankung erfolgt sein.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren PG-Diagnose zweifelhaft war. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen das Biologikum oder die IVIG nicht vorrangig zur Therapie des PG eingesetzt wurden, sondern aufgrund einer anderen Erkrankung.

3.1.3 Vorstudie: Retrospektive multizentrische Analyse von 121 Patienten

Im Jahre 2011 erfolgte die Erhebung der ausführlichen Therapiedaten von an PG

erkrankten Patienten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Essen und der Helios Klinik Duisburg. Die Anzahl der Therapieepisoden mit Biologika und IVIG fiel in dieser Studie gering aus. Zu dieser Zeit erfolgte der Einsatz von Biologika und IVIG bei PG nur in geringem Umfang. Damals flossen die Daten von 121 Patienten, welche in den Jahren 1999 bis 2011 diagnostiziert und therapiert wurden, in die Analyse ein.

Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren, 68 % waren weiblich. Lokalisiert waren 72 % der Wunden am Unterschenkel mit einer durchschnittlichen Wundgröße von 67 cm². Bis zur ersten Konsultation eines Dermatologen vergangen im Schnitt drei Monate.

Hinsichtlich der Therapie zeigte sich, dass 88 % eine immunsuppressive Therapie erhielten, in 66 % der Fälle kombiniert mit einer topischen Therapie. Lediglich 12 % der Patienten erhielten eine rein topische Therapie. Die Gabe von systemischen GCS erfolgte bei 86 % (104/121) der Patienten, CSA bei 25 % (30/121) der Patienten und AZA bei 23 % (28/121) der Patienten. Insgesamt 18 Patienten (15 %) erhielten eine Therapie mit einem Biologikum oder IVIG. Diese Patienten erhielten im Durchschnitt 3,3 (SD 1,3) verschiedene Therapien. Eine alleinige Therapie mit GCS erzielte meist keine Heilung, sondern es war ein weiteres Medikament notwendig. Im Durchschnitt wurden zwei (SD 1) verschiedene systemische Therapien verabreicht. Bei 73 % der Patienten heilte das PG ab, bei 14 % nach lokaler topischer Therapie, bei 20 % nach systemischer Therapie und bei 66 % nach kombinierter Therapie (topisch plus systemisch). Die meisten Nebenwirkungen zeigten sich unter AZA, gefolgt von CSA.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass GCS als Initialtherapie gute Ergebnisse zeigt, für eine endgültige Heilung jedoch in den meisten Fällen eine weitere systemische Therapie notwendig ist. Der Anteil der Therapieepisoden mit Biologika und IVIG ist verhältnismäßig gering, da es sich um neuere Medikamente handelt (Herberger et al., 2016). Insgesamt war das Therapieergebnis unter den Biologika und Immunglobulinen vielversprechend, diese Daten lieferten die Basis für den Ansatz der jetzigen Studie.

Aufgrund der unzureichenden Wirkung und des nicht zufriedenstellenden Sicherheitsprofils der bisher etablierten Therapien zeigt sich jedoch die Notwendigkeit, neue Therapieansätze zu verfolgen. Damit ist die 2011 durchgeführte Studie der Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit beschriebene Untersuchung.

3.1.4 Patientenrekrutierung

Zu Beginn der Patientenrekrutierung erfolgte die Sichtung der für die Vorstudie 2011 genutzten Patientenliste. Die jeweiligen Patientenakten wurden hinsichtlich des weiteren Verlaufes der Erkrankung per Handrecherche gesichtet und bei vorliegender Biologika oder IVIG Therapie in die Studie eingeschlossen. Es folgte die Durchsicht der aktuellen Sprechstundenlisten und -aufzeichnungen, um weitere an PG erkrankte, mit Biologika oder IVIG behandelte Patienten, einschließen zu können. Nach Rücksprache mit den zuständigen Ärzten entstand die finale Patientenliste.

3.2 Erstellung der Datenmaske

Vor Beginn der Datenerhebung wurde, basierend auf den oben genannten Fragestellungen, in Zusammenarbeit mit dem 'Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie' (CVDerm) ein Excel-Datenblatt entworfen. Es erfolgte die Erfassung der im folgenden aufgelisteten Daten.

3.2.1 Allgemeine soziodemographische Daten

Tabelle 6: Stammdatenblatt der Datenerhebung

Merkmal		Einheit
Patienten-ID	Zugeteilt	Zahl
Geburtsdatum		Datum: TT.MM.JJJJ
Geschlecht		0 = männlich 1 = weiblich
Beginn Wunde	Seit wann ist/sind die Wunde(n) offen?	Datum: TT.MM.JJJJ
Ende Wunde	Abheilung der Wunde	Datum: TT.MM.JJJJ
Wunddauer	Wird berechnet	Monate
Patientenalter Erstauftreten	Wird berechnet	Jahre
Auftreten		1 = Erstmanifestation 2 = Rezidiv
Wundgröße	Summe aller Wundgrößen	Quadratcentimeter (cm ²)
Wundanzahl Beginn	Wundanzahl bei Erstdokumentation	Zahl
Wundanzahl Ende	Wundanzahl bei Ende der Erfassung	Zahl
Lokalisation der Wunde		Text
Körpergröße		Zentimeter (cm)
Körpergewicht		Kilogramm (kg)
BMI	Wird berechnet	kg/cm ²

3.2.2 Komorbiditäten

Tabelle 7: Datenblatt zur Erfassung der Komorbiditäten

Erkrankung	Definition	
Diabetes mellitus	Erhöhung des HbA1c-Wertes oder bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Arterielle Hypertonie	Bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Niereninsuffizienz	Erhöhung des Serumkreatinin oder bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Herzinsuffizienz	Bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Anämie	Erniedrigung des Serumhämoglobin ♀: unter 12 g/dl ♂: unter 13 g/dl	0 = nein 1 = ja
Arthritis	Bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Andere Autoimmunerkrankungen	Bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa	0 = nein 1 = ja
Maligne Erkrankungen	Bestehende Diagnose	0 = nein 1 = ja
Leberinsuffizienz	Bestehende Diagnose oder erhöhte Leberenzyme: Gamma-GT, GPT, GOT	0 = nein 1 = ja
Andere Komorbiditäten	Sonstige Komorbiditäten	0 = nein 1 = ja

3.2.2.1 Erläuterungen

Definition Diabetes: HbA1c-Wert über 6,5 % (über 48 mmol/mol)

Definition Hypertonus: Blutdruckwerte systolisch höher als 140 mmHg und diastolisch über 90 mmHg

Niereninsuffizienz: Erhöhung des Serumkreatininwertes: ♀ über 1,0 mg/dl bzw. 44,3-88,2 µmol/l, ♂ über 1,2 mg/dl bzw. 53,1-106,2 µmol

Herzinsuffizienz: Diagnose ist innerhalb der Patientenakte dokumentiert, basierend auf der aktuellen ESC-Leitlinie und der vorliegenden klinischen Erfahrung (Adrian Lucas, 2017).

Anämie: Verminderter Hämoglobinwert: ♀ unter 12 g/dl; ♂ unter 13 g/dl

Weitere autoimmune Erkrankungen:

- Morbus Bechterew
- Polymyalgia rheumatica
- Vaskulitiden
- systemische Lupus erythematodes
- systemische Sklerose
- Myositiden
- Lyme-Borreliose
- Sjögren-Syndrom
- Fibromyalgiesyndrom
- Kollagenosen

Leber: Leberenzymerrhöhung: Gamma-Glutamyltransferase: ♀ über 40 U/l; ♂ über 60 U/l, Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminas GPT): ♀ über 35 U/l; ♂ über 50 U/l, Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT): ♀ über 35 U/l; ♂ über 50 U/l

Andere Komorbiditäten: alle weiteren dokumentierten Erkrankungen

3.2.3 Therapiedaten

Tabelle 8: Datenblatt zur Erfassung der Therapiedaten

ADA: Adalimumab, ETA: Etanercept, INF: Infliximab, UST: Ustekinumab, GOL: Golimumab, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, GCS: Glukokortikosteroide, CSA: Ciclosporin A, MMF: Mycophenolatmofetil, AZA: Azathioprin, CYC: Cyclophosphamid, MTX: Methotrexat, SEC: Secukinumab, TOC: Tocilizumab

Erläuterung		
Wirkstoff	1 ADA 2 ETA 3 INF 4 UST 5 Anakinra 6 GOL 7 IVIG 8 weitere Antikörper 9 GCS 10 CSA 11 MMF 12 AZA 13 CYC 14 Dapson 15 MTX 16 Fumaderm 17 SEC 18 TOC 19 Sulfasalazin	
Beginn	Therapiestart	TT.MM.JJJJ
Ende	Therapieende	TT.MM.JJJJ
Schmerztherapie	Gleichzeitige Gabe von Schmerzmitteln	0 = nein 1 = ja
Schmerzreduktion	Reduktion der Schmerzen zwischen Beginn und Ende der Therapie	Positive/negative Zahl
Glukokortikosteroide	Gleichzeitige Gabe von GCS	0 = nein 1 = ja
Glukokortikosteroide initial	Initiale Dosis der GCS	Zahl in mg
Glukokortikosteroide Erhaltungsdosis	Erhaltungsdosis der GCS	Zahl in mg
Alter der Wunde bei Therapiestart	Wird berechnet	Monate
Therapiedauer	Wird berechnet	Monate
Wundgröße	Summe der Wundgröße zu Therapiebeginn	cm ²
Wundanzahl Beginn	Anzahl der Wunden zu Therapiebeginn	Zahl
Wundanzahl Ende	Anzahl der Wunden am Therapieende	Zahl
Abbruch	Begründung Therapieende	1 Heilung 2 Besserung/ Wundverkleinerung 3 Unerwünschte Nebenwirkungen 4 Rezidiv 5 Unzureichende Wirkung 6 Sonstige
Unerwünschte Nebenwirkungen		Text
Letzter Datenpunkt	Wenn Therapie nicht beendet	TT.MM.JJJJ
Letzte Wundgröße	Wenn Therapie nicht beendet	cm ²
Ansprechintervall	1. Ansprechen innerhalb der ersten 12 Wochen 2. Sistieren der immunologischen Aktivität, klinische Beurteilung der Wundsituation, keine weitere Wundvergrößerung	0 = nein 1 = ja 2 = unklar

Erfassung der Wundgröße

Die Wundgröße wurde den Patientenakten entnommen. Hierbei wurden die von den Behandlern dokumentierten Zentimetermaße genommen, um die Wundfläche zu berechnen.

Ansprechintervall:

Die Beschreibung bezogen auf das Ansprechintervall wurde nur für Biologika und intravenösen Immunglobuline erfasst. Die Definition des Ansprechintervalls wurde basierend auf den in der Fachliteratur beschriebenen Eigenschaften, welche auf einen Rückgang der Aktivität schließen lassen sowie in Rücksprache mit erfahrenen Behandlern entwickelt.

3.2.4 Erfassung der Schmerzintensität

Die Schmerzen wurden anhand der visuellen analog Skala (VAS) bemessen, welche sich von 0 = keinerlei Schmerzen bis 10 = unvorstellbare Schmerzen erstreckt. Diese Angaben bezüglich der Schmerzintensität wurden den Patientenakten entnommen.

3.3 Datenerhebung und Dateneingabe

Auf Basis dieses Datenblattes wurden nun anhand der zuvor erstellten Patientenliste die Patientenakten durchgearbeitet. Die Anfertigung des Datenblattes erfolgte unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur, der Erfahrung in der Behandlung erkrankter Patienten und den Erkenntnissen aus der im Jahre 2011 durchgeführten Vorstudie: Retrospektive multizentrische Analyse von 121 Patienten (Erläuterung siehe Kapitel 3.1.3).

Begonnen wurde mit der Aufstellung der Patientenliste im April 2015, des Weiteren wurde in Zusammenarbeit mit den Statistikern im Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVDerm) im Mai 2015 die Excel-Datenmaske erstellt. Im Zeitraum von Juni 2015 bis November 2015 wurden die Daten erhoben. Am Universitätsklinikum Essen erfolgte die Erhebung im August 2015. Genutzt wurde Microsoft Excel für Mac 2015.

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde im Jahre 2009 das Krankenhausinformationssystem (KIS) mit Soarian® Clinicals und Soarian® Health Archive eingeführt. Die meisten der vor 2009 erhobenen Befunde wurden im großen Maße digitalisiert und dort eingefügt. Fehlende Einträge lagern in Papierform nach wie vor im Zentralarchiv. Aus dieser Quelle wurden ebenfalls Daten herangezogen. Für die

Datenerhebung wurden alle im Soarian© und Zentralarchiv verfügbaren Daten genutzt. Diese umfassen neben am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhobene Daten auch Fremdbefunde in Form von Arztbriefen, Röntgen- und Fotoaufnahmen. Am Universitätsklinikum Essen erfolgte die Datenerhebung anhand der Ambulanzakten in Papierform sowie elektronisch mit Hilfe der Medico© Software.

Beendet wurde die Datenerhebung am 29. Oktober 2015. Für alle zu diesem Zeitpunkt noch in Therapie befindlichen Patienten wurde die Wundgröße und -anzahl sowie das Datum der letzten Vorstellung dokumentiert. Im Anschluss wurden die Daten durch die Statistiker im CVderm ausgewertet und lagen im März 2016 vollständig vor. Weitere Informationen bezüglich der statistischen Auswertung siehe Kapitel 3.5 Statistische Auswertung.

3.3.1 Datenschutz

Zur Sicherung des Datenschutzes wurden die Daten mit Hilfe von zugeteilten Patienten-IDs pseudonymisiert. Als Identifikationsgröße dient eine zugeteilte Patientenummer. Aus Datenschutzgründen liegt der Schlüssel zur Zuordnung von Patient zur entsprechenden Patientenummer nur der Doktorandin vor. Alle weiteren an der Studie beteiligten Personen haben lediglich Kenntnis über die Identifikationsgröße Patientenummer.

3.4 Outcome-Parameter

Die Analyse der Therapieverläufe erfolgte auf drei verschiedenen Ebenen. Der Verlauf wurde auf der Patienten-, der Therapie- und der Medikamentenebene erfasst. Dies ermöglicht die Gewinnung von Informationen über das Ansprechen der einzelnen Medikamente als auch über den Therapieverlauf der jeweiligen Patienten. Die Wundebene ermöglicht eine genauere Betrachtung der einzelnen Wundverläufe.

Zur Beurteilung des Wundverlaufes wurden folgende Kriterien definiert:

1. Abheilung (Wundschluss zu 100 %)
2. Verbesserung ohne Abheilung (Wundschluss von mindestens 50 % bis zu 99 %) oder Arzturteil „klinisches Ansprechen“
3. Unwirksamkeit

Es erfolgte eine detaillierte Erfassung der Therapieepisoden mit GCS. Hierfür erfolgte die zusätzliche Erfassung der jeweiligen Dosierung und inwieweit das Medikament

parallel zu einer anderen systemischen Therapie verabreicht worden ist. Überdies sind Aspekte wie der zeitliche Verlauf, die Komorbiditäten sowie die Medikamentenhistorie der von Rezidiven betroffenen Patienten analysiert worden. Weitere erfasste Daten sind Bewertung der Schmerzen, die Zeit bis zur Abheilung der Wunde und die auftretenden Nebenwirkungen.

Die Anzahl und Dauer der Vortherapien vor Biologika und IVIG wurden ausgewertet. Basisdaten der Patientenkohorte wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Anzahl und Lokalisation der Wunden sind dokumentiert und analysiert worden.

3.5 Statistische Auswertung

Die deskriptive statistische Analyse erfolgte mit SPSS 23 für Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Es erfolgte eine deskriptive Analyse hinsichtlich der Ausgangssituation, epidemiologischen Daten und dem Verlauf der Erkrankung. Beschrieben wurden die Charakteristika Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median oder absolute und relative Häufigkeit. Zur Bestimmung der relativen Wundgrößenverkleinerung wurde jeweils die gesamte Wundfläche in Relation zur Ausgangsgröße herangezogen.

Im Weiteren wurde per explorativer Analyse ein Vergleich zwischen verschiedenen Subgruppen durchgeführt. Zum Vergleich kontinuierlicher Daten zwischen den Medikationsgruppen wurde aufgrund nicht normalverteilter Daten der H-Test als nicht-parametrisches Testverfahren herangezogen. Es gingen jeweils alle dokumentierten Therapien in die Analyse ein, auch bei unvollständiger Beobachtungszeit. Fehlende Werte wurden dabei nicht ersetzt.

Für die Fallzahlplanung muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,3-1,0/100.000 handelt. Die Patienten werden überwiegend in spezialisierten dermatologischen Wundambulanzen behandelt.

4 Ergebnisse

Um die grundlegenden Untersuchungsfragen, welche in Kapitel 2.7 beschrieben sind, beantworten zu können, wurden die folgenden Datenanalysen durchgeführt. Es wurden dafür Therapieverläufe von an PG erkrankten Patienten erfasst. Diese wurden hinsichtlich Effektivität und Sicherheit untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Analyse der Therapien mit Biologika und IVIG. Diesbezüglich fehlen aktuell noch fundierte Studiendaten. Aus diesem Grunde wurden nur Patienten mit der ICD 10 Diagnose L 88: Pyoderma gangraenosum eingeschlossen. Das zweite Kriterium war mindestens ein stattgefundener Therapieversuch mit einem Biologikum oder IVIG.

Nach Sichtung der Patientendaten konnten aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 33 Patienten und aus dem Universitätsklinikum Essen 19 Patienten eingeschlossen werden. Daraus ergibt sich die Gesamtzahl der 52 Patienten, deren Daten im Folgenden näher betrachtet werden.

4.1 Allgemeine soziodemographische Daten

In unsere Analysen sind die Daten von 52 Patienten eingeflossen. Diese waren im Mittel 58,4 Jahre alt und zu 61,5 % weiblich (32/52). Durchschnittlich lagen zwei Wunden mit einer mittleren Größe von 53,2 cm² vor (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Basisdaten der Patientenkohorte (n = 52)

SD = Standardabweichung

Anmerkung: Daten über Körpergewicht und Körpergröße lagen nicht für alle Patienten vor.

	n	Mittelwert	Min.	Max.	SD
Patientenalter	52	58,4	24,0	85,0	16,6
Wundanzahl	52	2,0	1,0	6,0	1,2
Wundgröße in cm ²	49	53,2	0,3	360,0	73,9
Body Mass Index (BMI)	49	27,3	16,8	45,0	5,8
Körpergewicht (kg)	49	79,5	43,0	130,0	20,2

Bei der Erfassung der allgemeinen soziodemographischen Daten wurden zudem Größe und Gewicht der Patienten dokumentiert. Aus diesen Daten wurde im Weiteren der Body Mass Index (BMI) errechnet. Durchschnittlich lag dieser bei 27,3 $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ (Min. 16,8 $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$; Max. 45,0 $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$). Männliche Patienten wiesen mit 27,9 $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ im Durchschnitt einen geringfügig höheren BMI auf, als die weiblichen Patienten mit 27,0 $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ im Mittel (siehe Tabelle 9).

Der BMI ist folgendermaßen definiert: Körpergewicht dividiert durch die Körpergröße

zum Quadrat. Die WHO hat verschiedene Bereiche festgelegt um Unter-, Normal- und Übergewicht zu klassifizieren (siehe Tabelle 10). Demnach liegen die im Durchschnitt bei den Patienten festgestellten Werte im Bereich der Präadipositas. Ein BMI von über 25 geht laut aktueller Studienlage mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Diabetes mellitus Typ 2 und dem metabolischen Syndrom einher (Eckel et al., 2018, Malone and Hansen, 2019).

Tabelle 10: Klassifikation des BMI nach WHO

Klassifikation	BMI
Extremes Untergewicht	<16
Untergewicht	16-18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad 1	30-34,9
Adipositas Grad 2	35-39,9
Adipositas Grad 3	>40

Neben der Erfassung von Größe und Anzahl der Wunden sind die Aufzeichnungen bezüglich der Lokalisation bei Studienbeginn ausgewertet worden. Der Großteil der Wunden befindet sich an der unteren Extremität, insbesondere am Unterschenkel (36/52, 69 %). In neun Fällen traten die Wunden am Oberschenkel auf (9/52, 17,3 %).

4.2 Komorbiditäten

Basierend auf den in der Literatur beschriebenen Komorbiditäten erfassten wir bei unserer Erhebung die in Tabelle 7 aufgelisteten Komorbiditäten (Crowson et al., 2003). Insgesamt litten 51,9 % unter einer der bereits in Kapitel 2.2.2 als klassische Komorbiditäten beschriebenen Erkrankungen. Dabei zeigt sich folgende Verteilung: 15,4 % (8/52) der Patienten litten an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED), ein Fünftel (21,2 %; 11/52) an Diabetes mellitus, die Hälfte (51,9 %; 27/52) an arteriellem Hypertonus. Bei einer großen Anzahl der Patienten lagen somit Teilaspekte des metabolischen Syndroms vor; arterieller Hypertonus (51,9 %), Diabetes mellitus (21,2 %) und ein erhöhter BMI.

Der Anteil der von einer malignen Erkrankung betroffenen Patienten liegt bei 19,2 % (10/52), es handelt sich dabei um folgende Erkrankungen: Bronchial-CA, Colon-CA, Nierenzell-CA, Mamma-CA, Cervix-CA und Prostata-CA. An rheumatoider Arthritis erkrankt sind 9,6 % (5/52). Auffällig ist die hohe Anzahl der Patienten mit Anämie, dieser

lag bei 67,3 % (35/52). Organdysfunktionen fanden sich ebenfalls zahlreich. Eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) lag zusätzlich bei 19,2 % (10/52) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei 15,4 % (8/52) der Patienten vor. Insbesondere die hohe Anzahl der Patienten bei denen eine pAVK oder eine CVI diagnostiziert wurde, ist bemerkenswert. Dieser hohe Anteil kann dafürsprechen, dass auch unsere Patienten in der Vorgeschichte bereits eine Fehldiagnose erhalten haben. In unserem Zentrum ist eine sorgfältige Abklärung der vorliegenden Beschwerden durchgeführt worden und in diesem Zuge konnten zusätzlich vorliegende Gefäßerkrankungen diagnostiziert werden. Eine ausführliche Abklärung der vorliegenden Beschwerden inklusive einer umfassenden Gefäßdiagnostik sollte bei unklarer Symptomatik standardmäßig durchgeführt werden. Da chronische venöse oder arterielle Ulzerationen die häufigsten Fehldiagnosen bei an PG erkrankten Patienten darstellen (von den Driesch, 1997, Weenig et al., 2002).

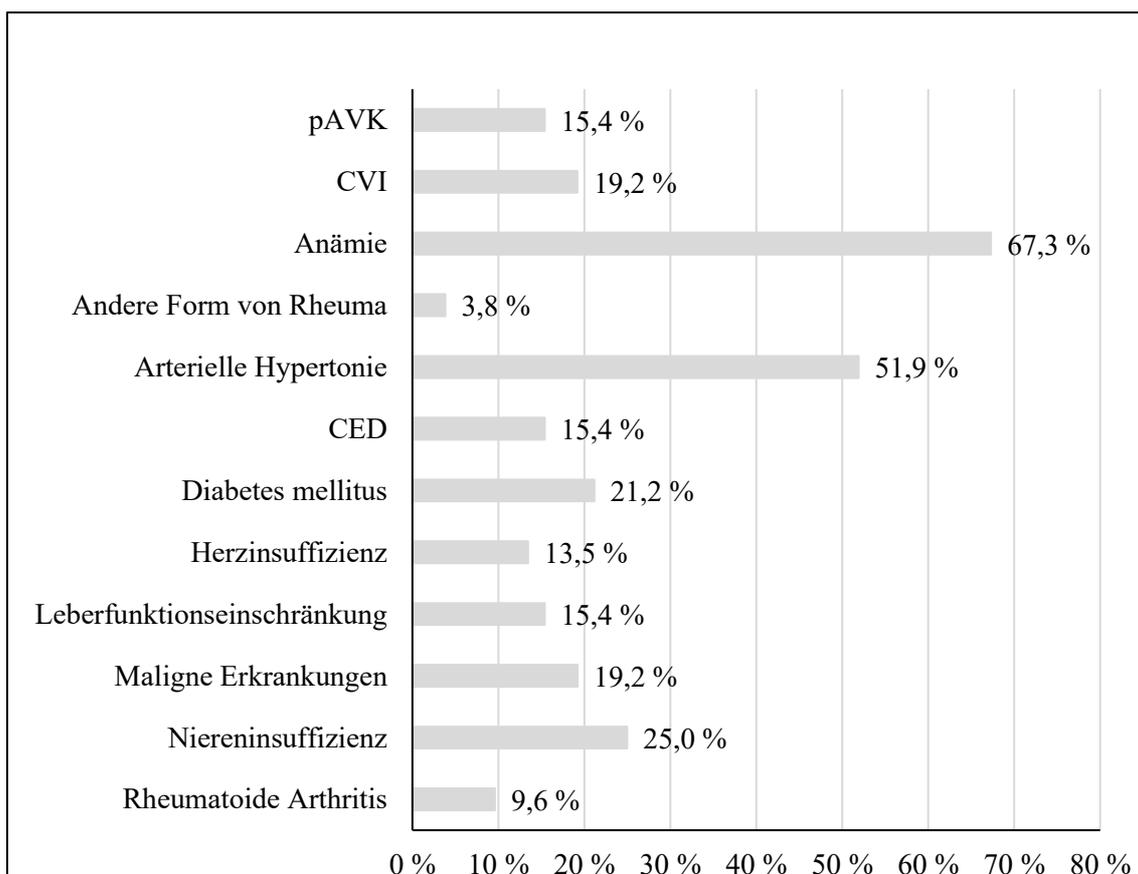


Abbildung 5: Allgemeine Verteilung der Komorbiditäten (n = 52 Patienten)

Die Abbildung 6 veranschaulicht, dass es sich um ein besonders krankes Patientenkollektiv handelt. Lediglich ein Patient litt unter keiner Komorbidität, während alle anderen unter mindestens einer bis hin zu fünf Komorbiditäten litten.

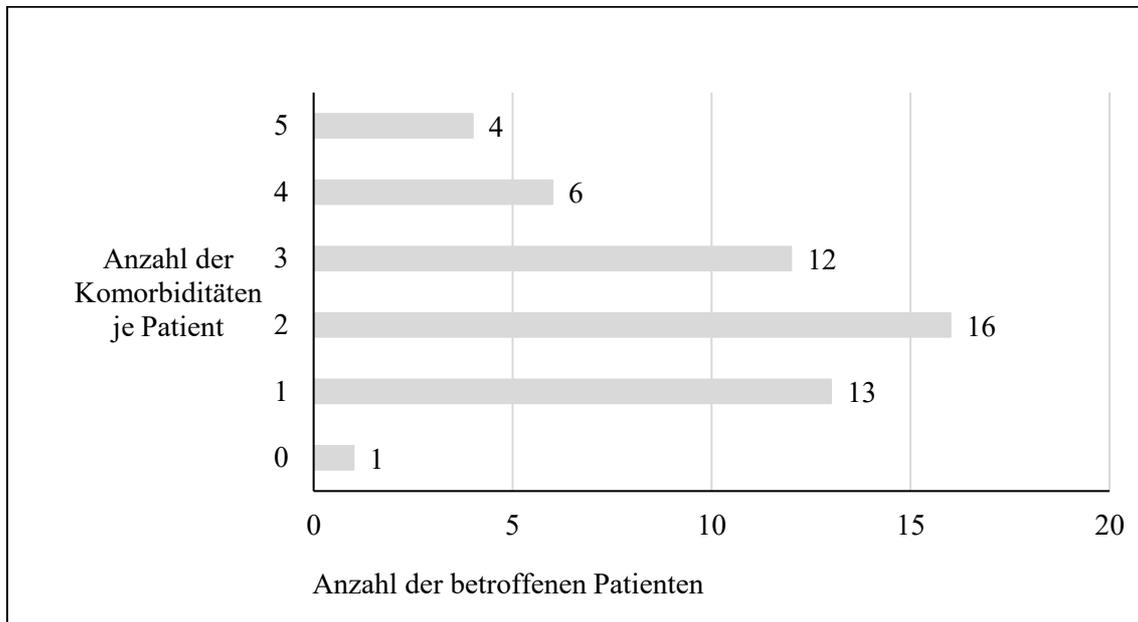


Abbildung 6: Anzahl der Komorbiditäten pro Patient (n = 52 Patienten)

Wie in Abbildung 5 veranschaulicht litten viele der Patienten unter den klassischen, bisher zahlreich in der Literatur beschriebenen Komorbiditäten. Es zeigten sich darüber hinaus weitere, nicht in dem Maße gehäufte Erkrankungen. Diese sind in Tabelle 11 näher beschrieben.

Ein Substanzmissbrauch von Alkohol, Zigaretten oder Kokain lag bei 13,3 % der erkrankten Patienten vor. Endokrinologische Erkrankungen, Erkrankungen des Respirationstraktes, Lymphödem und weitere Erkrankungen der Haut zeigte sich jeweils mit einem Prozentsatz von 9,5 %, dies entspricht jeweils fünf beobachteten Patienten. Bei allen weiteren dokumentierten Erkrankungen handelt es sich um Einzelfälle.

Tabelle 11: Weitere Komorbiditäten der Patienten

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, TVT: tiefe Venenthrombose

Erkrankung	n	%
Psychische Erkrankungen	3	5,7
Depression	2	3,8
Weitere	1	1,9
Endokrinologische Erkrankungen	5	9,5
Hypothyreose	3	5,7
Cushing-Syndrom	2	3,8
Erkrankungen des Gefäßsystems	4	7,6
TVT	4	7,6
Lungenembolie	2	3,8
Varikosis	1	1,9
Erkrankungen des Respirationstraktes	4	7,6
Asthma bronchiale	2	3,8
Schlafapnoesyndrom	1	1,9
COPD	1	1,9
Abusus	7	13,3
Nikotin	5	9,5
Alkohol	1	1,9
Kokain	1	1,9
Lymphödem	5	9,5
Weitere Erkrankungen der Haut	5	9,5
Akne inversa	1	1,9
Handrückenphlegmone	1	1,9
Erysipel	1	1,9
Rosacea	1	1,9
Seborrhoisches Ekzem	1	1,9
Weitere Erkrankungen	7	13,3
Parkinson	1	1,9
Morbus Behçet	1	1,9
Migräne	1	1,9
Epilepsie	1	1,9
Osteoporose	1	1,9
Monoklonale Gammopathie	1	1,9
Raynaud Syndrom	1	1,9

4.3 Therapeutisches Regime

Erhoben wurden alle Therapien, die den Patienten jemals aufgrund ihrer PG-Erkrankung verabreicht wurden. Die Gesamtzahl beläuft sich für die 52 Patienten auf 275 Therapieepisoden bei 75 Wundepisoden.

Der überwiegende Teil der Patienten erhielt während der Therapiezeit GCS (92,3 %, 48/52). Dieses Medikament wird sowohl als Initial-, Begleit- und Ausschleichmedikation verabreicht und ebenso wie CSA als derzeitige First-Line-Therapie angewendet. CSA war das am zweithäufigsten verabreichte Medikament, bei 51,9 % (27/52) der Patienten, AZA wurde von 44,2 % (23/52) Patienten eingenommen. Alle weiteren konventionellen Immunsuppressiva wurden seltener verordnet (Tabelle 12). Bezogen auf Biologika und IVIG zeigt sich, dass Adalimumab bei der Hälfte der Patienten (50 %; 26/52) und Infliximab bei 55,8 % der Patienten (29/52), Etanercept bei 12 % (6/52) eingesetzt wurde; damit handelt es sich bei den TNF-alpha-Antagonisten um die am häufigsten applizierte Kategorie der Biologika. Mit einem Anteil von 25 % (13/52 Patienten) schließen sich die intravenösen Immunglobuline an (siehe Tabelle 12).

Die Dosierung der Biologika erfolgte nach den in den S3-Leitlinien für Psoriasis vulgaris angegebenen Schemata (Nast et al., 2015). Die intravenösen Immunglobuline wurden über insgesamt vier Tage in einer Dosierung von 2 g/kg Körpergewicht infundiert (Cummins et al., 2007). Da aktuell noch keine Zulassung dieser Medikamente für das PG vorliegt, erfolgten die Therapien als Off-Label-Use auf Basis von Einzelfallgenehmigungen durch die Krankenkassen. Die im Mittel pro Patient angewendeten Therapien belaufen sich auf 5,3 (min. 1, max. 12, SD 2,6) (Herberger et al., 2019).

Tabelle 12: Verteilung der verordneten Therapien (n = 275)

Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Medikament	Häufigkeit	%	bei n Patienten	%
Adalimumab	28	10,2	26	50,0
Etanercept	7	2,5	6	11,5
Infliximab	33	12,0	29	55,8
Secukinumab	1	0,4	1	1,9
Tocilizumab	1	0,4	1	1,9
Ustekinumab	9	3,3	8	15,4
Anakinra	4	1,5	4	7,7
IVIG	15	5,5	13	25,0
Glukokortikosteroide	78	28,4	48	92,3
Ciclosporin	35	12,7	27	51,9
Azathioprin	25	9,1	23	44,2
Cyclophosphamid	8	2,9	7	13,5
Dapson	3	1,1	3	5,8
Fumaderm	1	0,4	1	1,9
Methotrexat	13	4,7	10	19,2
Mycophenolatmofetil	12	4,4	11	21,2
Sulfasalazin	2	0,7	2	3,8

Die mittlere Therapiedauer bezogen auf alle Medikamente lag bei 12,1 Monaten (SD 21,1), die mittlere Therapiedauer der einzelnen Medikamentengruppen variierte zwischen zwei und 83 Monaten. Sie unterschied sich zwischen den Biologika, IVIG und den konventionellen Immunsuppressiva jedoch nicht signifikant voneinander ($p = 0,543$). Nur in drei Fällen wurde vor dem Einsatz von Biologika keine Vortherapien mit GCS oder CSA angewandt.

4.3.1 Vortherapien bei Biologika und IVIG Therapie

Viele der Patienten wiesen eine Vielzahl verschiedener Vortherapien auf, bevor der Therapieversuch mit einem Biologikum oder intravenösen Immunglobulinen erfolgte. In Abbildung 8 ist die Anzahl der verschiedenen Vortherapien aufgeführt. Im Durchschnitt 4,4 (SD 2,8) verschiedene Vortherapien wurden vor dem Einsatz intravenöser Immunglobuline verabreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt verging im Mittel die Zeit von 47,1 Monaten, also von fast vier Jahren.

Bei den Biologika sind im Mittel 31,3 Monate, dementsprechend etwa zweieinhalb Jahre, bis zum Therapiebeginn vergangen. In diesem Zeitintervall wurden durchschnittlich 2,6 (SD 1,6) verschiedene Therapien verabreicht.

4.4 Therapeutisches Outcome

Insgesamt 24 Patienten wurden am Ende des Beobachtungszeitraums noch behandelt. Eine Abheilung konnte bei 31 der 52 Patienten (59,62 %) erreicht werden. Weitere 18 Patienten zeigten eine Verbesserung der Wundverhältnisse (34,62 %). Verbesserung wurde im Studiendesign wie folgt festgelegt:

1. Wundschluss von 50-99 %
2. Arzturteil klinisches Ansprechen

Tabelle 13: Therapeutisches Outcome der Patientenkohorte.

Betrachtung auf Wund- und Patientenebene. 75 Wundepisoden bei 52 Patienten, Verteilung auf die Outcomegruppen in absoluten und relativen Zahlen.

Outcomegruppe	Anzahl	%	Patientenanzahl	%
Abheilung während der Studie	45	60	31	59,6
Verbesserung ohne Abheilung	26	34,7	18	34,6
Unwirksamkeit	4	5,3	3	5,8
Gesamt	75	100	52	100

Lediglich 3 Patienten (5,8 %) zeigten keinerlei Verbesserung oder Abheilung. Zur genaueren Analyse der Faktoren, welche zur Abheilung oder Verbesserung der jeweiligen Wunden führten, nutzen wir für die Auswertung die Wundebene. Diese ist hinsichtlich der Medikamentenzuordnung genauer, da viele Patienten unter mehreren Wunden litten, welche nicht alle im gleichen Maße heilten. Durch den Wechsel auf Wundebene kann jede einzelne Wunde hinsichtlich des Verlaufes analysiert werden.

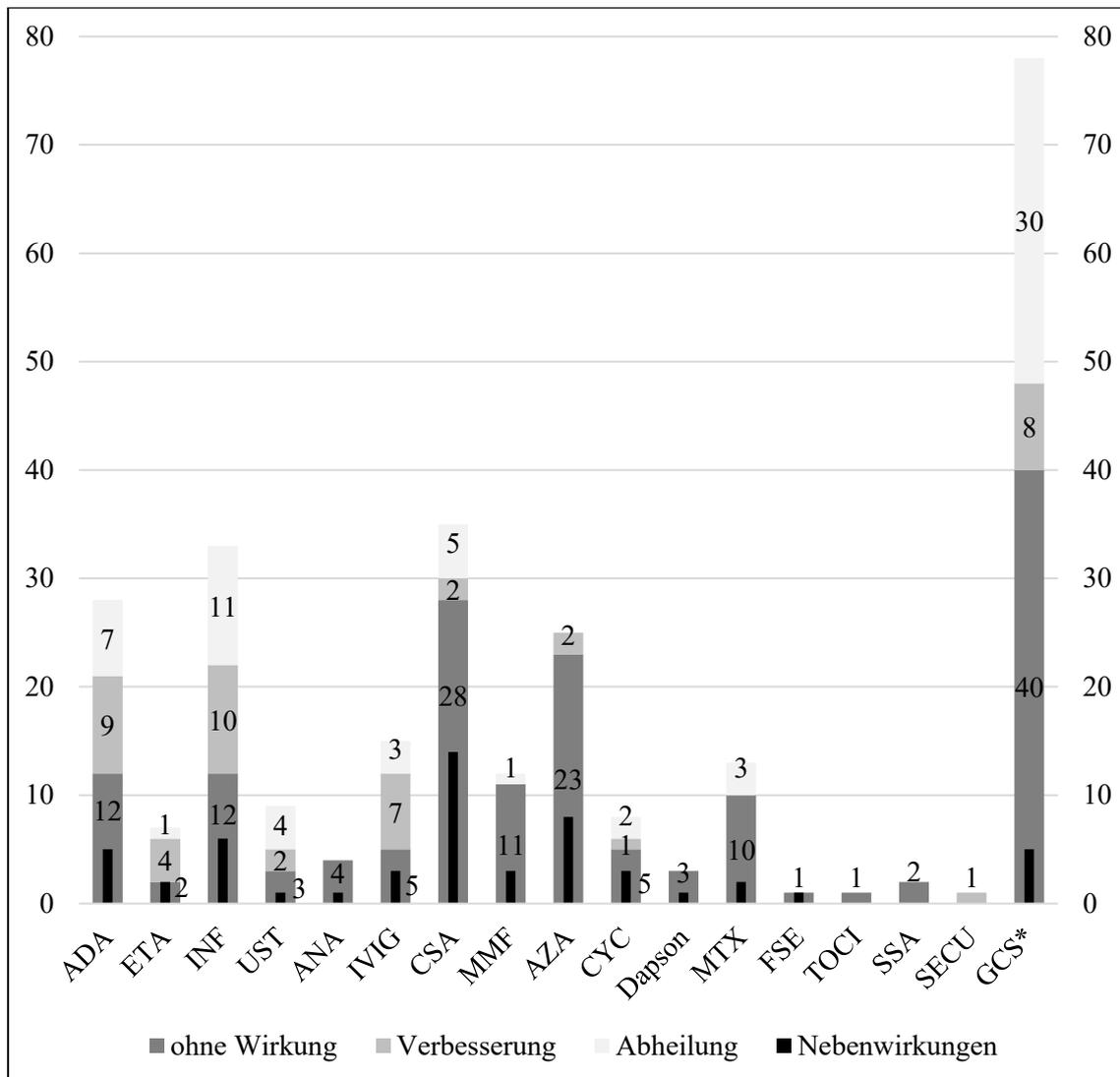


Abbildung 7: Outcome der Systemtherapien bei 275 Therapieversuchen

Anmerkung: *GCS: in 17 Fällen der Abheilung erfolgte zeitlich die Gabe eines weiteren immunsuppressiven Medikamentes

ADA: Adalimumab, AZA: Azathioprin, CSA: Ciclosporin A, CYC: Cyclophosphamid, ETA: Etanercept, FSE: Fumaderm, GCS: Glukokortikosteroide, INF: Infliximab, IVIG: intravenöse Immunglobuline, MMF: Mycophenolatmofetil, MTX: Methotrexat, SECU: Secukinumab, SSA: Sulfasalazin, TOCI: Tocilizumab, UST: Ustekinumab

4.4.1 Therapiedaten: Abheilungen

Eine Abheilung konnte bei 31 der 52 (59,6 %) Patienten erreicht werden.

Der zentrale Aspekt unserer Erhebung ist die Frage, welche Medikamente zu einer Abheilung der Wunden führen. Abbildung 8 veranschaulicht eine Übersicht dieser Medikamente.

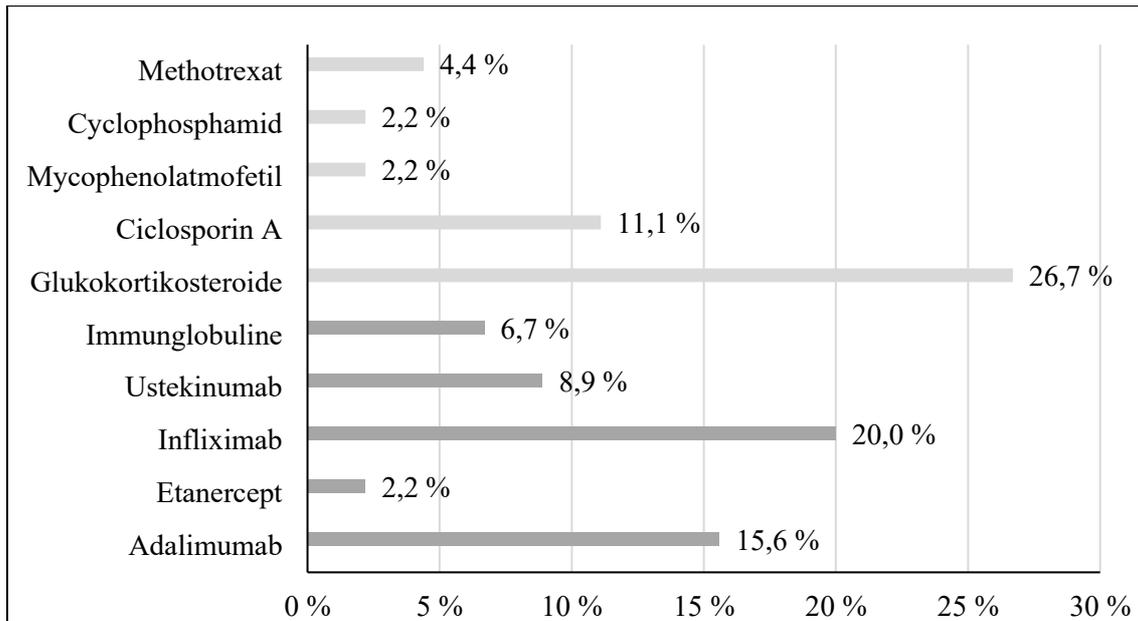


Abbildung 8: Verteilung der abgeheilten Wunden nach Medikamenten

n = 45 Wunden, insgesamt 75 Wundepisoden bei 52 Patienten.

Der größte Teil der Therapien wurde mit GCS über einen gewissen Zeitraum kombiniert. Dies erfolgte in unterschiedlicher Dauer und Dosierung. Detaillierte Analysen zur Verabreichung von GCS werden unter Punkt 4.7 beschrieben.

Adalimumab zeigte die schnellsten Heilungserfolge (6,9 Monate, SD 4,3). Die IVIG und Infliximab bewegen sich in einem mittleren Zeitraum von 9,5 Monaten (SD 6,5) und 9 Monaten (SD 5,4). Ustekinumab wurde im Mittel 7,7 Monate (SD 3,9) verabreicht. In Bezug auf die konventionellen Immunsuppressiva ergeben sich ähnliche Werte (siehe Tabelle 14). Lediglich die Therapiezeit von Methotrexat und Etanercept unterscheidet sich deutlich mit einer Dauer von 35,4 Monaten (SD 38,4) und 37 Monaten.

Tabelle 14: Mittlere Medikationsdauer bis zur Abheilung in Monaten

Angabe der Standardabweichung (SD), n = 45, Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Medikament	n	Durchschnittliche Medikationsdauer	SD
Adalimumab	7	6,9	4,3
Etanercept	1	37	-
Infliximab	9	19,4	5,4
Ustekinumab	4	7,7	3,9
Immunglobuline	3	9,5	6,5
Glukokortikosteroide	12	10	19,4
Ciclosporin A	5	9,6	5
Mycophenolatmofetil	1	7,3	-
Cyclophosphamid	1	9,5	-
Methotrexat	2	35,4	38,4

4.4.2 Therapiedaten: Verbesserung ohne Abheilung

Analysiert wurden zudem die Therapieepisoden in denen es zu einer Verbesserung der Wundsituation ohne Abheilung kam. Definiert ist eine Verbesserung durch das Arzturteil „klinisches Ansprechen“ oder einen Wundschluss von mindestens 50% ohne das es zu einem vollständigen Wundschluss kam. Bei 46 der 275 Therapieepisoden kam es zu einer solchen Verbesserung. Ein Anteil von 71,7 % (33/46) der Verbesserungen lässt sich auf die Verabreichung von Biologika oder IVIG zurückführen. Sowohl Etanercept (57,1 %, 4/7), Secukinumab (100 %, 1/1) als auch die intravenösen Immunglobuline (46,7 %, 7/15) wiesen dabei Verbesserungsraten von über 40 % auf (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung der verbesserten Wundepisoden nach Medikamenten

Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Wirkstoff	Therapie-episoden gesamt		Gesamt		Klinisches Ansprechen		50 %-Wundverkleinerung	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Infliximab	33	12,0	10	30,3	10	57,6	3	9,1
Adlimumab	28	10,2	9	32,1	9	32,1	0	0
Etanercept	7	2,5	4	57,1	4	57,1	0	0
Ustekinumab	9	3,3	2	22,2	1	11,1	1	11,1
Secukinumab	1	0,4	1	100	1	100	0	0
IVIG	15	5,5	7	46,7	7	46,7	1	6,7
Glukokortokisteroide	78	28,4	8	10,3	0	0	8	10,3
Ciclosporin A	35	12,7	2	5,7	0	0	2	5,7
Azathioprin	25	9,1	2	8,0	1	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	8	2,9	1	12,5	0	0	1	12,5

4.5 Wundeigenschaften der Outcomegruppen

Um die Wirkung der Medikamente weiter zu verifizieren, wurde die absolute Reduktion von Schmerz und Wundgröße analysiert.

Tabelle 16: Wundeigenschaften der unterschiedlichen Outcomegruppen

Outcomegruppe		n	Mittelwert in cm ²	Min. in cm ²	Max. in cm ²
Abheilung während der Studie	Summe der Wundgröße bei Therapiestart	31	120,7	0	1200
	Anzahl der Wunden bei Therapiebeginn	31	2,4	0	5
Verbesserung ohne Abheilung	Summe der Wundgröße bei Therapiestart	17	132,5	5	666
	Anzahl der Wunden bei Therapiebeginn	17	1,8	1	5
Unwirksamkeit	Summe der Wundgröße bei Therapiestart	3	265,2	50,5	660
	Anzahl der Wunden bei Therapiebeginn	3	2	1	3

Beim Vergleich der Wundeigenschaften innerhalb der Outcomegruppen zeigt sich, dass die Wunden in der Patientengruppe mit Abheilung bei Therapiestart die geringste Größe aufweisen ($\bar{\varnothing}$ 120,7 cm²). Eine ähnliche Durchschnittsgröße wiesen die Wunden in der Gruppe der Verbesserung auf ($\bar{\varnothing}$ 132,5 cm²). Bezüglich der dritten Gruppe, in der sich keine Wirksamkeit zeigte, kommt es zu einem deutlichen Sprung ($\bar{\varnothing}$ 265,2 cm²). Bei der durchschnittlichen Wundanzahl sind die Unterschiede zwischen den Outcomegruppen weniger stark ausgeprägt, siehe Tabelle 16.

4.5.1 Einfluss auf die Wundgröße

Die Wirkung der Medikamente auf die Größe der Wunden ist zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit sehr bedeutsam. Aus diesem Grunde wurde erfasst, inwiefern sich die Wundgrößen während der Medikamentenexposition verändern. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 17 festgehalten.

Tabelle 17: Reduktion der Wundgröße während der Studie unter den jeweils aufgeführten Medikamenten

Angaben in cm², Angabe der Standardabweichung (SD).

Anmerkung: Auflistung in absteigender Reihenfolge, Beginn mit dem Medikament, welches den größten Einfluss auf die Wundgrößenreduktion hat, Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Wirkstoff	n	Mittelwert in cm ²	Min. in cm ²	Max. cm ²	SD
Ustekinumab	6	-110,4	0,0	-400	151,6
Adalimumab	21	-38,1	32,5	-375	107,8
Glukokortikosteroide	56	-29,8	177,5	-400	89,3
Infliximab	25	-24,5	80,0	-200	61,3
Etanercept	4	-20,1	53,8	-100	69,8
Tociliciumab	1	-24	24,0	24,0	-
Anakinra	3	-12,9	36,0	12,9	20,0
Methotrexat	10	-6,2	132,0	-208,9	84,8
Dapson	3	-4,0	3,0	-9	6,2
Mycophenolatmofetil	10	5,2	107,5	-48,1	46,6
Ciclosporin A	30	10,1	180,0	-120	53,7
Fumaderm	1	15,0	15,0	15,0	-
IVIG	8	35,4	326,5	-210	159,4
Cyclophosphamid	8	36,4	471,5	-127	181,3
Azathioprin	22	37,3	472,0	-221,8	119,4
Sulfasalazin	1	44,0	44,0	44,0	-
Secukinumab	0	-	-	-	-
Gesamt	209	-10,3	472,0	-400	97,4

Nach Betrachtung der Werte fällt auf, dass die Biologika ausnahmslos zu einer Reduktion der Wundgröße geführt haben. Neben den Biologika zeigen auch GCS, MTX und Dapson im Mittel eine Abnahme der Wundgröße. Allen anderen Medikamenten ist gemein, dass die Wundgröße im Durchschnitt zugenommen hat (siehe Tabelle 17).

4.5.2 Einfluss auf die Schmerzintensität

Relevant ist ebenfalls die Schmerzintensität. PG ist in den meisten Fällen äußerst schmerzhaft, aus diesem Grunde ist die Abnahme der Schmerzintensität ein wichtiges Kriterium hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie. Alle Patienten wurden während der Sprechstundenbesuche dazu aufgefordert, ihre Schmerzen anhand der VAS-Skala (Erläuterung siehe 3.2.4 Erfassung der Schmerzintensität) zu kategorisieren. Alle Angaben wurden erfasst und den jeweiligen Therapieepisoden zugeordnet. Auf diese Weise zeigten sich letztlich die besten Werte für Ustekinumab (Abnahme um 4,3 im

Mittel; SD 4), Glukokortikosteroide (3,4; SD 3,7), IVIG (2,6; SD 2,3), Infliximab (2,3; SD 3,9) und Anakinra (2,3; SD 0,5). Lediglich zwei Medikamente wiesen im Durchschnitt eine Schmerzzunahme auf, Etanercept (-1,6; SD 5,3) und Fumaderm (-2; SD -) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Absolute Reduktion von Schmerz

Alle Zahlen beziehen sich auf die Patienteneinschätzungen anhand der VAS-Skala. Angabe der Standardabweichung (SD)

Anmerkung: Auflistung in absteigender Reihenfolge, Beginn mit dem Medikament, welches den größten Einfluss auf die Schmerzreduktion hat, Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Wirkstoff	n	Mittelwert	Min.	Max.	SD
Tocilizumab	1	5,0	5	5	-
Ustekinumab	7	4,3	0	10	4,0
Glukokortikosteroide	56	3,4	-10	10	3,7
Intravenöse Immunglobuline	11	2,6	0	8	2,3
Infliximab	29	2,3	-8	10	3,9
Anakinra	4	2,3	2	3	0,5
Adalimumab	22	2,1	-2	9	2,8
Methotrexat	12	1,6	-2	8	2,8
Ciclosporin A	25	1,5	-10	7	3,6
Mycophenolatmofetil	8	1,0	-2	4	2,1
Cyclophosphamid	6	0,5	0	2	0,8
Dapson	2	0,5	0	1	0,7
Etanercept	5	-1,6	-10	4	5,3
Fumaderm	1	-2	-2	-2	-

4.6 Kombinationstherapien

Die Mehrzahl der Systemtherapien wurde initial kombiniert mit GCS. Dabei erfolgten 58 % Prozent (57/98) aller erfolgreichen Therapieversuche in Kombination mit GCS. Die mittlere Initialdosis betrug 72,5 mg Prednisolonäquivalent. Die mittlere GCS-Erhaltungsdosis lag bei 12,2 mg. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Biologika, IVIG und den konventionellen Immunsuppressiva ($p = 0,096$).

Die durchschnittliche Dauer der Begleittherapie mit GCS unterscheidet sich hingegen deutlich. Bei den konventionellen Immunsuppressiva wurde die begleitende GCS Therapie im Mittel 39,1 Monate verabreicht. In der Gruppe, der mit Biologika und IVIG therapierten Patienten lag die Dauer der GCS Begleitmedikation im Mittel bei 17,5 Monaten.

4.7 Subgruppenanalyse der Therapie mit Glukokortikosteroiden

GCS spielen eine wichtige Rolle in der Therapie des PG. In den meisten Fällen werden GCS als Initialmedikation gegeben, da es zu einem schnellen Wirkeintritt kommt.

GCS werden aber nicht nur als Initialmedikation eingesetzt, sondern auch als Begleitmedikament bei zahlreichen weiteren eingesetzten Medikamenten. Nicht zuletzt werden GCS auch als Ausschleichmedikation genutzt. Viele Patienten werden nach Absetzen des Haupttherapeutikums noch mit GCS weiterbehandelt, um ein schnelles Wiederauftreten der Wunden zu verhindern.

Als Initialdosis wird in vielen Fällen eine Dosierung von 1 mg/kg/Tag gewählt, die Erhaltungsdosis liegt im Weiteren deutlich niedriger (siehe Tabelle 19).

Durch die zahlreichen Therapieoptionen, die Glukokortikosteroide bieten, erklärt sich der Einsatz über einen langen Zeitraum. In Tabelle 19 sind die Daten, der 52 im Rahmen unserer Studie untersuchten Patienten, veranschaulicht. 48 der 52 Patienten erhielten eine Therapie mit GCS, insgesamt erhielten diese Patienten 78 Therapieintervalle.

Tabelle 19: Initial- sowie Erhaltungsdosis der Glukokortikosteroide in mg

Dauer der GCS Medikation in Monaten. 48 Patienten mit 78 Therapieintervallen.

Anmerkung: Nicht für alle 78 Therapieintervalle waren Initial- und Erhaltungsdosis dokumentiert.

	n	Mittelwert	Min.	Max.	SD
GCS Initialdosis in mg	77	72,5	5	150	31,5
GCS Erhaltungsdosis in mg	76	12,2	0	75	15
GCS Dauer in Monaten	65	11,9	0,5	149,8	21

Wie bereits beschrieben, bestätigen diese Daten, dass GCS häufig über einen langen Zeitraum verabreicht werden. Im Mittel 11,9 Monate, im Maximum sogar 149,8 Monate. Dies entspricht einer Dauer von 12,5 Jahren. Dabei handelt es sich allerdings um eine Seltenheit, denn diese Form der Dauertherapie wird möglichst vermieden.

Die Daten der Gruppe der Wundepisoden, welche eine Abheilung während des Studienzeitraumes zeigten, sind in Tabelle 20 dargestellt. Immerhin wurden bei 60 % (27/45) der abgeheilten Wundepisoden gleichzeitig GCS eingesetzt. Niedrigere Erhaltungsdosierungen waren während der Therapie mit ADA (Ø 5 mg), MTX (Ø 4,5 mg) und UST (Ø 3,8 mg) notwendig. Während der Therapie mit CYC (Ø 32,5 mg), IVIG (Ø 17 mg), INF (Ø 14,8 mg) und CSA (Ø 12,2 mg) wurden höhere Dosierungen eingesetzt.

Tabelle 20: Abgeheilte Wundepisoden, Angaben über die Begleitmedikation mit Glukokortikosteroiden

Daten über Initial- und Erhaltungsdosis sowie Dauer der GCS Begleitmedikation.

Angaben der Initial- und Erhaltungsdosis in mg, Angabe der Therapiedauer in Monaten, MW = Mittelwert.

Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Medikament / Wirkstoff	Häufigkeit		Gleich- zeitig GCS		Initialdosis GCS		Erhaltungs- dosis GCS		Dauer GCS	
	n	%	n	%	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Adalimumab	7	15,6	6	85,7	52,5	36,3	5	2,7	10,1	10,1
Etanercept	1	2,2	0	0	-	-	-	-	-	-
Infliximab	9	20	7	77,8	46,8	26,9	14,8	15,9	35,5	56,6
Ustekinumab	4	8,9	4	100	77,5	26,3	3,8	1,4	12,2	16,4
IVIG	3	6,7	3	100	38,3	33,3	17	12,5	12,3	8,2
Ciclosporin	5	11,1	3	60	70	17,3	12,2	10,3	80,2	98,3
Mycophenolat- mofetil	1	2,2	1	100	30	-	7	-	7,3	-
Cyclo- phosphamid	1	2,2	1	100	62,5	53	32,5	38,9	13	13,7
Methotrexat	2	4,4	2	100	45	7,1	4,5	0,7	55,9	-
Total	45	100	27	60	-	-	-	-	-	-

Bei nahezu zwei Drittel (56,7 %, 17/30) der Abheilungen unter GCS erfolgte eine Kombinationstherapie mit einem zweiten Immunsuppressivum. Eine Monotherapie erfolgte in 27 % (8/30) der Fälle. In 11 Fällen (36,7 %, 11/30) handelt es sich um die Behandlung eines Rezidives, da zuvor Abheilungen unter einem anderen Medikament dokumentiert sind. In 20 % (6/30) der Therapieversuche führte eine zuvor eingesetzte Therapie zu einer Verbesserung der Wundverhältnisse und wurde aus diesem Grunde vor endgültigem Wundschluss abgesetzt (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Subgruppenanalyse der Abheilungen unter Glukokortikosteroiden, Überblick über die kombinierten Medikamente

Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Therapieregime	n	Kombinationspräparat	Anzahl	Ausgang der Vor-/Begleittherapie	
				Verbesserung	Abheilung
Kombinationstherapie	17	Infliximab	6	2	4
		Adalimumab	2	1	1
		Etanercept	1	1	
		Ustekinumab	1		1
		Immunglobuline	3	2	1
		Ciclosporin A	2		2
		Methotrexat	1		1
		Cyclophosphamid	1		1
		Monotherapie	8		
Keine Angabe	5				
Gesamt	30		17	6	11

4.8 Rezidive

Eine weitere Schwierigkeit in der Therapie des PG ist, dass es in vielen Fällen zu Rezidiven der Wunden kommt. Diese sind nicht zwangsläufig an der gleichen Stelle lokalisiert, ein Wiederauftreten an bereits abgeheilter Stelle ist möglich. Wie bereits unter Kapitel 4.4 Therapeutisches Outcome beschrieben, zeigte sich bei insgesamt 31 der 52 Patienten eine Abheilung. 17 (54,8 %) dieser Patienten entwickelten während des Studienzeitraumes ein Rezidiv. Ohne Rezidiv blieben 14 Patienten (45,2 %) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Patienten, die eine Abheilung während der Studie zeigten (n = 31)

Anteil derjenigen, die ein Rezidiv erlitten sowie derjenigen, die rezidivfrei blieben. Angaben der Häufigkeit und des prozentualen Anteils.

Outcome	n	%
Mit Abheilung während der Studie	31	59,6
Ohne Rezidiv	14	45,2
Mit Rezidiv	17	54,8

Um weitere Erkenntnisse darüber zu gewinnen, welche Eigenschaften möglicherweise

die Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu erleiden erhöhen, wurden die Komorbiditäten der betroffenen Patienten betrachtet. Dabei zeigt sich, dass etwa drei Viertel (76,5 %; 13/17) unter einer Anämie leiden, etwa die Hälfte der Patienten (52,9 %; 9/17) unter arteriellem Hypertonus. Weitere häufige Komorbiditäten waren Diabetes mellitus (35,3 %; 6/17) und maligne Erkrankungen (29,4 %; 5/17). Erneut weist das betroffene Patientenkollektiv in einem hohen Anteil Aspekte des metabolischen Syndromes auf. Weitere Auflistungen sind in Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Komorbiditäten derjenigen Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben (n = 17)

Anmerkung: Mehrere Komorbiditäten pro Patient sind möglich.

Begleiterkrankung	Häufigkeit	%
Anämie	13	76,5
Arterielle Hypertonie	9	52,9
Diabetes mellitus	6	35,3
Maligne Erkrankungen	5	29,4
Leberfunktionseinschränkungen	4	23,5
Herzinsuffizienz	2	11,8
Arthritis	2	11,8
Andere Autoimmunerkrankungen	1	5,9
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	1	5,9

Es zeigte sich, dass durchschnittlich 30,2 Monate, entsprechend 2 Jahren und 6 Monaten, vergingen bis ein Rezidiv auftrat. Das kürzeste Zeitintervall lag bei 1,5 Monaten, das längste rezidivfreie Zeitintervall bei 116,8 Monaten, dies entspricht 9 Jahren und 8 Monaten (SD = 28,3).

Im Weiteren wurden die applizierten Medikamente, welche zu einer Abheilung geführt hatten bevor das Rezidiv auftrat, betrachtet. Etwa die Hälfte der Rezidive trat nach der Therapie mit einem der aktuell als First-Line-Therapie eingesetzten Mittel (GCS (23,5 %, 4/17), CSA (23,5 %, 4/17)), auf. Die genaue Auflistung über Häufigkeit und prozentualen Anteil ist Tabelle 24 zu entnehmen.

Tabelle 24: Angaben über das Medikament/Wirkstoff, welches zur ersten Abheilung mit anschließendem Rezidiv führte (n = 17)

Angaben über die Häufigkeit und den prozentualen Anteil.

Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt.

Wirkstoff	n	%
Glukokortikosteroide	4	23,5
Ciclosporin A	4	23,5
Infliximab	4	23,5
Mycophenolatmofetil	1	5,9
IVIG	1	5,9
Adalimumab	1	5,9
Etanercept	1	5,9
Gesamt	17	100

4.9 Therapiesicherheit

Ein weiterer entscheidender Aspekt unserer Analyse stellt die Dokumentation der Nebenwirkungen dar. Im Gesamtdurchschnitt lag die Rate der Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Medikation führte, bei 22,6 % (55/243). In der Gruppe der Biologika konnte ein Durchschnittswert von 18,1 % (15/83) beobachtet werden, für die intravenösen Immunglobuline von 20 % (3/15). Im Bereich der First-Line-Therapie lag die Rate unerwünschter Ereignisse bei 22,9 % (19/83), die weiteren eingesetzten konventionellen Immunsuppressiva weisen eine Rate von 29 % (18/62) auf.

Die höchste Rate an Nebenwirkungen ist während der Therapie mit CSA zu beobachten (40 %, 14/35), gefolgt von CYC (38 %, 3/8) und AZA (32 %, 8/25). Insgesamt weisen die Biologika und IVIG allesamt mit der Ausnahme von MTX (15,4 %, 2/13) und GCS (6,4 %, 5/48) geringere Nebenwirkungsraten auf als die konventionellen Immunsuppressiva. Einen Überblick über die aufgetretenen Nebenwirkungen der jeweiligen Medikamente ist in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Unerwünschte Ereignisse der Systemtherapie bei PG

Anmerkung: Biologika und IVIG grau hinterlegt, AZ: Allgemeinzustand

Wirkstoff	Anzahl unerwünschter Ereignisse	%	Beschreibung	Häufigkeit
Adalimumab	5/28	17,9	Infekte	3
			Krampfanfall	1
			Leukozytoklastische Vaskulitis	1
Etanercept	2/7	28,6	Herzinsuffizienz	1
			Sepsis	1
Infliximab	6/33	18,2	Allergische Reaktion	3
			Infektion	1
			Schmerzen	1
			Erbrechen	1
Ustekinumab	1/11	11,1	Schmerzen	1
Anakinra	1/4	25	Leukopenie	1
IVIG	3/15	20	AZ-Verschlechterung	1
			Kopfschmerzen, Dyspnoe	1
			Sepsis	1
Glukokortikosteroide	5/48	6,4	Cushing Symptomatik	1
			Gewichtszunahme	1
			Sepsis	1
			Steroidinduzierte Nebenwirkungen	1
Ciclosporin A	14/35	40	Nierenfunktionseinschränkungen	9
			Depression	1
			Kreislaufbeschwerden, Übelkeit	2
			Hypertensive Krise	1
			Keine Angabe	1
Mycophenolat mofetil	3/12	25	Akutes Abdomen, Peritonitis	1
			B-Symptomatik, Colitis ulcerosa	1
			Pneumonie	1
Azathioprin	8/25	32	Leberwerterhöhung	3
			Hämoglobinabfall	1
			Opportunistische Infekte	1
			Übelkeit, Schmerz, Exazerbation PG	1
			Unverträglichkeit	2
Cyclophosphamid	3/8	38	Sepsis	2
			Psychose, Leukopenie	1
Dapson	1/3	33,3	Sehstörungen	1
Methotrexat	2/13	15,4	Hämoglobinabfall, Panzytopenie	1
			Lymphopenie	1
Fumaderm	1/1	100	Luftnot, Exazerbation PG	1

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität und Sicherheit von Biologika und intravenösen Immunglobulinen in der Therapie des Pyoderma gangraenosum untersucht. Mit den erhobenen Daten und Schlussfolgerungen soll dazu beigetragen werden, einen an PG erkrankten Patienten gezielter, wirkungsvoller und nebenwirkungsärmer zu behandeln. Zum aktuellen Zeitpunkt stellt die Wahl der Therapie eine große Herausforderung dar; es mangelt insbesondere an Daten hinsichtlich der bislang lediglich im Off-Label-Use eingesetzten Biologika und intravenösen Immunglobulinen. Unsere Studie ist die bislang größte, die Therapiedaten von Biologika und intravenösen Immunglobulinen bei PG auch unabhängig vom Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erfasst.

Es liegen aktuell weder standardisierte Diagnosekriterien noch einheitliche Therapieleitlinien vor. Bisherige Studiendaten offenbaren eine Vielzahl verschiedener Ansätze (Quist and Kraas, 2017, Partridge et al., 2018, Ormerod et al., 2015, Miller et al., 2010). Die jeweils gewählte Therapie hängt dabei stark von der Erfahrung und den Präferenzen des Therapeuten ab (Al Ghazal and Dissemond, 2015, Ben Abdallah et al., 2019). Wie bereits in der Einleitung erläutert, werden Biologika und IVIG erst in den vergangenen Jahren vermehrt eingesetzt.

Die von uns beobachtete Kohorte zeigt einen weit verbreiteten Einsatz von GCS (92,3 % (48/52) aller Patienten) und CSA (51,9 % (27/52) aller Patienten). Dies entspricht den Empfehlungen des 2005 von Reichrath et al. (Reichrath et al., 2005) veröffentlichten Reviews, welches für die systemische Therapie CSA und hochdosierte GCS als First-Line-Therapien vorschlägt. Welche jedoch in vielen Fällen wirkungsarm und nebenwirkungsreich sind (Ormerod et al., 2015). Die von Al Ghazal et al. mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens gewonnenen Daten über die Therapiegewohnheiten aus 41 verschiedenen Zentren in Deutschland bestätigen, ebenso wie unsere Daten, die Anwendung dieser Empfehlungen auch mehr als 10 Jahre nach deren Veröffentlichung. In allen Zentren erfolgt eine regelmäßige Therapie mit GCS, 74 % der Patienten werden regelmäßig mit CSA therapiert. 11 % der Patienten erhielten lediglich eine rein topische Therapie, 22,7 % ausschließlich eine systemische Therapie. Etwa zwei Drittel der Patienten wurde eine Kombination aus topischer und systemischer Therapie verabreicht (Al Ghazal and Dissemond, 2015).

Bei 26 % (7/27) in unserer Studie mit CSA behandelter Patienten lag eine Niereninsuffizienz vor, während 15 % (4/27) unter einer malignen Erkrankung litten. CSA kann insbesondere bei Niereninsuffizienz problematisch sein. Aber auch kurze Zeit nach oder bei dem Vorliegen einer malignen Erkrankung, bei Übergewicht und bei einer Lebererkrankung muss der Einsatz von CSA kritisch abgewogen werden (Ryan et al., 2010).

Bei 52 % unserer Patienten lag eine arterielle Hypertonie vor, bei 21,2 % ein Diabetes mellitus. Trotzdem kamen bei insgesamt 92,3 % (48/52) der erfassten Patienten GCS zum Einsatz. GCS entfalten ihre Wirkung auf nahezu alle Organsysteme, insbesondere das Neuaufreten oder die Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus stellen neben der erhöhten Gefahr von Infektionen ein großes Problem dar (Spies et al., 2011). Auch bei 17 % der Patienten innerhalb der STOP GAP-Studie, welche der Prednisolon Gruppe angehörten, lag bereits vor Therapiebeginn ein Diabetes mellitus vor. Nichtsdestotrotz wurde Prednisolon verabreicht (Ormerod et al., 2015).

Die Tatsache, dass die Medikamente trotz des Vorliegens von relativen Kontraindikationen zahlreich eingesetzt werden, offenbart den derzeitigen Mangel an Alternativen und die Schwere der Erkrankung, welche eine immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie gebietet. Aus diesem Grunde kann der Einsatz neuerer Medikamente wie Biologika und IVIG neue Therapiewege aufzeigen.

In der vorliegenden Kohorte bestätigt sich mit 275 Therapieepisoden, durchschnittlich 5,3 (Min. 1, Max. 12, SD 2,6) Therapien und 17 verschiedenen eingesetzten Medikamenten bei 52 Patienten die Heterogenität des aktuell angewendeten Therapieregimes. Außerdem zeigt es die Komplexität der Therapie, die oftmals über einen langen Zeitraum frustriert verläuft, bis eine Therapie einen langfristigeren Erfolg unter Ausbleiben von Nebenwirkungen erbringen kann. Bei 78 Therapieversuchen wurden GCS (48/52 Patienten; 92 %) eingesetzt, bei 35 Therapieversuchen CSA (27/52; 52 %), gefolgt von INF bei 29 Therapieepisoden (29/52; 56 %), ADA bei 28 Therapieepisoden (26/52; 50 %) und AZA mit 25 Therapieversuchen (23/52; 9 %).

Zahlreiche Studien bestätigen den Einsatz weiterer Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Methotrexat sowie einer seit der Zulassung zunehmenden Anzahl von Therapien mit Biologika und IVIG (Binus et al., 2011, Hasselmann et al., 2007, Agarwal and Andrews, 2013, Cafardi and Sami, 2014). Diese Medikamente werden

jedoch meist erst nach Versagen der First-Line-Therapie angewendet. Insbesondere Biologika und IVIG werden erst eingesetzt, wenn neben der First-Line-Therapie weitere Therapien versagen, bei therapierefraktären Wunden, bei vorliegenden Kontraindikationen und bei schwer kranken Patienten (Al Ghazal and Dissemond, 2015, Vacas et al., 2017, Regueiro et al., 2003).

Eine Beobachtung, die sich auch bei den in unserer Studie eingeschlossenen Patienten bestätigt. Bei 49 der 52 (94,2 %) Patienten wurde die Therapie mit Biologika und IVIG erst nach Versagen oder bei dem Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber GCS oder CSA eingesetzt.

Vor dem Einsatz eines Biologikum erfolgten im Schnitt 2,6 (Min. 0, Max. 7, SD 1,6) verschiedene Therapieversuche und es vergingen im Mittel 31,3 Monate (Min. 2,2, Max. 94,2, SD 27,1). IVIG werden aktuell als Rescue-Therapie bei hoher Infektionsgefahr, schnellem Krankheitsprozess, dem Vorliegen einer malignen Erkrankung und bei massiven Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit vorangegangener Therapien eingesetzt (Cafardi and Sami, 2014, Cummins et al., 2007, Hagman et al., 2001, Kreuter et al., 2008). Dementsprechend liegt die Anzahl der Vortherapien mit durchschnittlich 4,4 (Min. 1, Max. 8, SD 2,8) noch einmal höher. Im Mittel sind hier sogar 47,1 Monate (Min. 2,1, Max. 199,7, SD 54,8) vor dem Therapiestart vergangen.

Zusammengefasst zeigt sich, dass der Einsatz von Biologika und IVIG besonders anspruchsvoll ist sowie leider erst spät erfolgt. Ein Grund ist die bislang fehlende Therapiezulassung und die hohen Kosten der Medikamente. Zusätzlich wird die Wirksamkeit der Therapien negativ durch die Problematik beeinflusst, dass die Patienten nach einer derart langen Zeit in welcher verschiedenste Medikamente angewendet wurden, bereits körperlich und psychisch stark beeinträchtigt sind.

5.1 Soziodemographische Daten

Für eine präzise Einordnung der Therapieergebnisse ist eine Betrachtung der soziodemographischen Baselinedaten relevant. Unsere 52 Patienten waren im Durchschnitt 58,4 Jahre alt und zu 61,5 % weiblich. Fälle von PG bei Kindern kamen in unserer Kohorte nicht vor.

Das mittlere Erkrankungsalter deckt sich mit den bisher in der Literatur beschriebenen Angaben. Im Großteil der Fälle, wie auch bei der vorliegenden Kohorte, sind die

Patienten bei Erkrankungsbeginn älter als 50 Jahre (Tolkachjov et al., 2015, Pereira et al., 2013).

Wie auch bei dem vorliegenden Patientenkollektiv scheint das PG sowie die neutrophilen Dermatosen im Allgemeinen vermehrt das weibliche Geschlecht zu betreffen (von den Driesch, 1997, Hasselmann et al., 2007, Pereira et al., 2013, Jockenhofer et al., 2014). Der genaue Mechanismus hinter diesem Zusammenhang ist aktuell nicht geklärt.

Östrogene sowie Androgene beeinflussen die immunologische Antwort durch Interaktion mit den Hormonrezeptoren auf den Immunzellen. Frauen reagieren auf Infektionen, Impfungen und Traumata mit einer gesteigerten Produktion von Antikörpern und der vermehrten Ausschüttung von T-Helferzellen (Th-2). Männer hingegen reagieren mit der Ausschüttung von Th-1-Zellen (Fairweather et al., 2008).

Unter den in unserer Kohorte abgeheilten Patienten überwiegt der Anteil der Frauen (19/31; 61,3 %), zudem erlitten Frauen deutlich seltener ein Rezidiv (47 % (9/19) im Vergleich zu 66 % (8/12) bei den Männern). Ähnliche Daten erfassten Ye et al. Insgesamt wurden 23 (16 Frauen, 7 Männer) an PG erkrankte Patienten beobachtet. Fünf starben aufgrund von Komplikationen und Multimorbidität während des Klinikaufenthaltes. Von den 18 Patienten, die abheilten, kam es bei 11 Patienten nicht zu einem Rezidiv, 10 waren weiblichen Geschlechtes (Ye and Ye, 2014).

Es entsteht der Eindruck, dass das weibliche Geschlecht gefährdeter für das Auftreten von einem PG zu sein scheint, auf der anderen Seite jedoch mehr von den angewendeten Therapien profitiert. Ein verbessertes Outcome in Assoziation mit dem weiblichen Geschlecht ist bereits von Herberger et al. beschrieben (Herberger et al., 2016).

Möglicherweise beeinflusst die hormonelle Ausgangslage demnach die Entstehung, den Verlauf und die Heilung autoimmuner Erkrankungen. Diskutiert werden sollte auch der Einfluss des Lebensstiles und der vorliegenden Komorbiditäten. Weitere Forschung hinsichtlich der genauen Zusammenhänge zwischen Hormonen, Immunzellen und deren Ausschüttung von Botenstoffen wären wünschenswert. Auf diese Weise könnten womöglich geschlechterspezifische Therapiekonzepte erstellt werden, die unterschiedliche Botenstoffe der inflammatorischen Reaktion adressieren. In den bisher vorliegenden Studien ist lediglich das Geschlechterverhältnis zu Beginn der Erkrankung angegeben. Es finden sich nur selten Daten über das Geschlechterverhältnis der abgeheilten Patienten. Daher ist kein aussagekräftiger Vergleich möglich.

5.2 Komorbiditäten

Unsere Daten zeigen, dass ein besonders krankes Patientenkollektiv vorliegt. Bei 51 der 52 (98 %) Patienten lag mindestens eine Komorbidität vor. Durchschnittlich sind 2,4 verschiedene Komorbiditäten dokumentiert. Diese Zahlen liegen deutlich über den bisher beschriebenen, welche Angaben zwischen 18-84 % machen (Pereira et al., 2013, Bennett et al., 2000, Hasselmann et al., 2007).

Die am häufigsten auftretende Begleiterkrankung war die Anämie mit 67,3 % (35/52), gefolgt von der arteriellen Hypertonie bei 51,9 % der Patienten (27/52), Diabetes mellitus bei 21,2 % (11/52), eine maligne Erkrankung lag bei 19,2 % (10/52) vor. Der Anteil an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen lag bei 15,4 % (8/52), rheumatoide Arthritis bei 9,6 % (5/52).

Bezüglich der vorliegenden Erkrankungen decken sich unsere Zahlen zum größten Teil mit bisher veröffentlichten Analysen (Langan et al., 2012, Pereira et al., 2013). Wobei der Anteil derjenigen mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in unserem Patientenkollektiv niedriger ausfällt. Bisher durchgeführte Analysen wurden in einer Vielzahl der Fälle ausschließlich bei Patienten mit einer assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhoben. Dies ist ein Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Studie, da wir die größte bisher dokumentierte mit Biologika und IVIG behandelte Kohorte darstellen konnten, ohne dass eine chronisch entzündliche Darmerkrankung assoziiert sein muss.

Eine von Kridin et al. durchgeführte Metaanalyse betrachtete Studien mit insgesamt 2611 Patienten aus dem Zeitraum 1985 bis 2017. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind mit 17,6 % am häufigsten vertreten. Die berichteten Daten bewegen sich dabei zwischen 4,8 % und 42,3 %. Es folgen die rheumatoide Arthritis (12,8 %), hämatologische Erkrankungen (8,9 %) und maligne Erkrankungen (7,4 %) (Kridin et al., 2018). Der Anteil maligner Erkrankungen lag mit 19,2 % in unserer Erhebung deutlich höher. Kridin et al. erfassten keine Daten hinsichtlich arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Anämie oder Organdysfunktionen, ein Vergleich ist demnach nicht möglich. Vacas et al. erkannten, dass in vielen Fällen die systemische Erkrankung in den ersten zwei Jahren nach der Diagnosestellung auftrat; insbesondere bei Patienten unter 50 Jahren. Demnach scheint es sinnvoll, die Patienten in den zwei Jahren nach Erstdiagnose in ein Follow-Up Konzept einzubinden und entsprechende Untersuchungen durchzuführen (Vacas et al., 2017).

Ebenso sollten Faktoren, die nicht direkt den entzündlichen Teil der Wunde betreffen, sondern Einfluss auf die Heilung haben, betrachtet werden (Patel et al., 2015). Es ist bekannt, dass Diabetes, Übergewicht und Ödeme sich negativ auf die Wundheilung auswirken können.

Mit einem durchschnittlichen BMI von $27,3 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ und einem Anteil von 9,6 % an Diabetes erkrankten Patienten weisen auch die Patienten unserer Kohorte Faktoren auf, die die Wundheilung negativ beeinflussen. Insgesamt lagen zudem bei einer großen Zahl von Patienten Teilaspekte des metabolischen Syndroms vor.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Jockenhöfer et al. beschrieben. Mindestens eine Komponente des metabolischen Syndroms wiesen dabei 94,8 % der beobachteten Patienten auf (Jockenhofer et al., 2016c).

Makrophagen können einen Phänotyp ausbilden, welcher proinflammatorische Zytokine wie IL-1, TNF-alpha und die MMP-9 produziert. Die Ausprägung dieses proinflammatorischen Phänotyps scheint durch Hyperglykämien, wie sie bei Diabetikern häufiger vorkommen, gefördert zu werden. Daraus resultiert ein erhöhter oxidativer Stress und eine verzögerte Wundheilung (Mirza et al., 2014, Salazar et al., 2016, Mirza and Koh, 2015, Aljada et al., 2006).

Zudem zeigen unsere Daten bei 25 % der Patienten eine vorliegende Niereninsuffizienz und bei 13,5 % eine vorliegende Herzinsuffizienz - beides sind Erkrankungen, die die Entstehung von Ödemen fördern. Die Behandlung von Ödemen hat eine große Relevanz bei der Verbesserung der Wundheilung (Dissemond et al., 2018).

Es gilt zudem die Rolle der bei 63,7 % der Patienten bestehenden Anämie zu klären. Insbesondere unter Beachtung des Faktes, dass bei 76,5 % der Patienten, die ein Rezidiv erlitten, eine Anämie vorlag. Es ist bekannt, dass eine bestehende Anämie, ähnlich wie eine Infektion, die Wundheilung verlangsamen kann (Fonder et al., 2008).

Eine Einschränkung der Beurteilung liegt an dieser Stelle vor, da bei der Datenerhebung nicht erfasst wurde, über welchen Zeitraum die Anämie vorlag und um welche Form der Anämie es sich handelt, da lediglich der HB-Wert ausschlaggebend war. Eine nähere Betrachtung dieses Aspektes bei Folgestudien wäre wünschenswert. Außerdem sollte neben dem Einsatz von topischer und systemischer Therapie zusätzlich die Mitbehandlung der bestehenden metabolischen Erkrankungen beachtet werden. Es wird deutlich, dass bei dem beobachteten Patientenkollektiv zahlreiche Faktoren vorliegen, die

die Wundheilung erschweren. Bei der Bewertung der Therapieergebnisse ist dies definitiv ein Aspekt, den es zu beachten gilt.

5.3 Kombinationstherapien

Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung von 0,3-1/100.000 stellt die Rekrutierung von Patienten eine große Herausforderung dar. Die bisher vorliegenden Daten basieren meist auf retrospektiv erhobenen Daten sowie Einzelfallberichten (Jockenhofer et al., 2016b, Partridge et al., 2018). Unsere Studie ermöglicht mit einem langen Beobachtungszeitraum über 10 Jahre eine spezifische Analyse der Therapiedaten von Biologika und IVIG. Auf diese Weise lassen sich präzise Informationen über die soziodemographischen Daten sowie der Patientenverläufe gewinnen. Des Weiteren können Vor- und Kombinationstherapien detailliert identifiziert werden. Bisher liegen nur einzelne Daten hinsichtlich möglicher Kombinationstherapien bei PG vor.

Bei 60 % der abgeheilten Patienten wurden GCS als Begleitmedikation eingesetzt. Mit 56,6 % der Patienten zeigt sich eine ähnliche Quote bei den Patienten, deren Wunden eine Verbesserung aufwiesen. Die verabreichte Erhaltungsdosis lag bei Adalimumab und Ustekinumab am niedrigsten mit 5 mg (Min. 2 mg, Max. 10 mg, SD 2,7) beziehungsweise 3,8 mg (Min. 2,5 mg, Max. 5 mg, SD 1,4). Die Erhaltungsdosis innerhalb der Therapie mit CSA lag im Vergleich dazu bei 12,2 mg (Min. 5 mg, Max. 24 mg, SD 10,3) und damit oberhalb der Cushing-Schwelle.

Wie bereits beschrieben, ist die Therapie mit GCS weit verbreitet und die am häufigsten angewendete Kombination. Dies bestätigt sich bei der beobachteten Kohorte. Die Glukokortikosteroidgabe kann als Initial-, Begleit- oder Ausschleichmedikation erfolgen (Patel et al., 2015, Regueiro et al., 2003, Pomerantz et al., 2007, Rogge et al., 2008, Charles et al., 2007).

Insgesamt sind bisher nur wenige Daten über die Wirksamkeit möglicher Kombinationstherapien veröffentlicht worden. Insbesondere in Bezug auf Biologika und IVIG fehlen Daten. Die präzise Erfassung kombinierter Therapien würde in Zukunft Chancen zu neuen Therapieoptionen eröffnen. Goodarzi et al. vermuteten bereits, dass eine durchdachte Kombinationstherapie zielführender ist als der ständige Wechsel der Medikation (Goodarzi et al., 2012). Diese These erscheint valide und ist weiter zu verfolgen, da sich bei unserer Untersuchung ein Durchschnitt von 5,3 unterschiedlichen Therapien pro Patient zeigte.

5.4 Therapieregime

Aktuell liegen zwei randomisierte und kontrollierte Studien vor, welche einerseits 30 (Brooklyn et al.) und andererseits 112 Patienten (Ormerod et al., 2015) betrachten.

Brooklyn et al. analysieren dabei die Wirksamkeit von Infliximab gegenüber der Gabe eines Placebos über einen Zeitraum von sechs Wochen. Wohingegen Ormerod et al. einen Vergleich der aktuellen First-Line-Medikation über einen Zeitraum von sechs Monaten vornimmt. In der 2015 veröffentlichten STOP GAP-Studie konnten Heilungsraten von 47 % für CSA und GCS nach sechs Monaten ermittelt werden. Demnach war kein Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Therapien zu erkennen.

Unsere Daten beschreiben Heilungsraten von 14,3 % (5/35) für CSA und 38,5 % (30/78) für GCS. Allerdings muss die bei uns beobachtete Heilungsrate von 38,5 % unter GCS aufgrund der bestehenden Therapiegewohnheiten kritisch betrachtet werden. Denn es kommt zu einer Überzeichnung der eigentlich für die Verbesserung und Heilung verantwortlichen Medikation. In 17 der 30 Fälle wurden GCS lediglich als Ausschleichmedikation bis zum finalen Wundschluss verabreicht, das für die Heilung verantwortliche Medikament wurde zuvor bei guten Wundverhältnissen bereits abgesetzt. Zudem müssen GCS stets langsam ausgeschlichen werden. Da jedoch GCS die letzte verschriebene Medikation waren, wurde der Heilungserfolg den GCS zugeschrieben.

Bereits bei der in den Jahren 1999-2011 analysierten Kohorte von 121 Patienten fiel auf, dass oftmals eine Heilung erst durch Hinzunahme eines weiteren Immunsuppressivum erreicht werden konnte (Herberger et al., 2016).

Im Mittel erhielten die Patienten unserer Kohorte 51,4 mg Prednisolon als Initialtherapie. Begleitend zur jeweiligen Systemtherapie wurde eine Erhaltungsdosis von durchschnittlich 16,7 mg Prednisolon verabreicht. Dieser Wert liegt deutlich über der Cushing-Schwelle. Demnach ist mit dem Auftreten der für eine iatrogen erzeugte Cushing-Symptomatik typischen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Osteoporose, Pergamenthaut und Diabetes mellitus, in vielen Fällen zu rechnen.

Hinzu kommt, dass unsere Daten eine mittlere Therapiedauer der GCS von 14,6 Monaten (SD 21,5), mit einem Maximum von 149,8 Monaten, dies entspricht mehr als 14 Jahren, zeigen. Eine solche Langzeittherapie erhöht das Risiko von Nebenwirkungen deutlich. Es ist davon auszugehen, dass zahlreiche auftretende Nebenwirkungen im klinischen Alltag

meist nicht ausreichend dokumentiert werden. Eine genauere Dokumentation wäre wünschenswert (Alavi et al., 2017).

In der vorliegenden Kohorte heilten 33 % der mit Infliximab therapierten Patienten ab, die Wundgröße nahm im Durchschnitt um $24,5 \text{ cm}^2$ (Min. -80 cm^2 , Max. 200 cm^2 , SD 61,3) ab. In der von Brooklyn et al. durchgeführten Studie lagen die Heilungsraten für Infliximab bei 21 % nach 6 Wochen. Die Zahlen sind jedoch aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeit nur bedingt vergleichbar. Die Heilungsraten unter Infliximab variieren in der Literatur zwischen 33-100 % (Ljung et al., 2002, Poritz et al., 2008, Wu et al., 2013, Partridge et al., 2018). Wobei die von Regueiro et al. beschriebene Fallserie von 13, mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung assoziierten PG-Fällen, deutlich von den weiteren Veröffentlichungen abweicht. Es wird die komplette Heilung aller 13 beobachteten Patienten beschrieben, 10 von ihnen benötigten Infliximab Infusionen bis zur Heilung über einen Zeitraum von bis zu einem drei viertel Jahr. GCS waren in den meisten Fällen die zuvor eingesetzte Therapie, welche nach kurzer Dauer der Therapie mit Infliximab jedoch abgesetzt werden konnte (Regueiro et al., 2003).

Die im Vergleich deutlich niedrigere Heilungsrate der von uns beobachteten Kohorte unter Infliximab lässt sich verstehen bei Betrachtung der Anzahl an Vortherapien und der Wunddauer. Insgesamt handelt es sich hinsichtlich der Wundgrößen und Komorbiditäten bei Regueiro et al. um ein weniger krankes Patientenkollektiv. Diese Daten geben dennoch einen Hinweis darauf, dass insbesondere Patienten, die neben PG auch an einer chronisch entzündlichen Begleiterkrankung leiden, vom Einsatz von Infliximab zu profitieren scheinen (Partridge et al., 2018, Regueiro et al., 2003).

Mit einer Ansprechrate von 57,1 % und einer Reduktion der Wundgröße von durchschnittlich $38,1 \text{ cm}^2$ (Min. $-32,5 \text{ cm}^2$, Max. 375 cm^2 , SD 107,8) offenbart sich zusätzlich eine vielversprechende Wirksamkeit von Adalimumab bei dem vorliegenden Patientenkollektiv.

Insgesamt scheint Adalimumab bei Patienten mit einer assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung gut zu wirken und insbesondere hilfreich zu sein um steroidsparend zu therapieren (Sagami et al., 2015).

Eine reduzierte Wirksamkeit von GCS konnten auch Arguelles-Arias et al. beobachten; lediglich 10 % der Patienten mit einer assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung heilten ab. Eine Heilung konnte erst durch den Einsatz von Infliximab und Adalimumab erreicht werden (Arguelles-Arias et al., 2013).

GCS sind oftmals ungenügend wirksam bei Patienten mit CED und PG. Deutlich höhere Dosen und ein früher Therapiestart sind hier für ein ausreichendes Ansprechen notwendig (Partridge et al., 2018).

Mit einer Ansprechrate von 71,4 % unter Etanercept sind in der von uns analysierten Kohorte die Daten hinsichtlich der Wirksamkeit bei therapierefraktären Wunden vielversprechend. Es kam dabei zu einer durchschnittlichen Wundgrößenreduktion von 20,1 cm² (Min. 53,8 cm²; Max. -100 cm²; SD 69,8). Etanercept scheint bei PG assoziiert mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung hingegen nur eingeschränkt wirksam zu sein (Reguai and Grange, 2007), bei therapierefraktären Wunden allerdings eine gute Wirksamkeit zu entfalten (McGowan et al., 2004). Charles et al. beschrieben in ihrer retrospektiven Analyse eine Ansprechrate von 100 %, selbst bei Patienten bei denen zuvor Infliximab ohne Wirkung geblieben war (Charles et al., 2007). Zahlreiche Case Reports berichten über Ansprechraten von bis zu 100 % sowie ein gutes Sicherheitsprofil (Pastor et al., 2006, Roy et al., 2006, Rogge et al., 2008, Goldenberg and Jorizzo, 2005). In vielen Fällen handelt es sich allerdings nur um Berichte über einzelne Patienten.

Ustekinumab zeigte in unserer Analyse mit 66,6 % ebenfalls eine ausgesprochen gute Ansprechrate. Der positive Einfluss auf die Wundgröße war mit Abstand der Größte mit einer durchschnittlichen Verkleinerung der Wundfläche um 110,4 cm² (Min. 0 cm²; Max. 400 cm²; SD 151,6). Einzelne Case Reports beschreiben ebenfalls eine gute Wirksamkeit, insbesondere bei bis dato therapierefraktären Wunden (Greb et al., 2016, Goldminz et al., 2012, Guenova et al., 2011). Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils erscheint Ustekinumab ein vielversprechendes Therapeutikum zu sein. Weitere Analysen sind hier dringend notwendig, da die Fallzahlen bisher gering sind.

Die gute Wirksamkeit von Infliximab und Adalimumab bei CED assoziiertem PG sollte bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die vorliegenden Daten verdeutlichen, dass Etanercept und Ustekinumab bei therapierefraktären Wunden einen aussichtsreichen Effekt haben. Die von uns ermittelten Ansprechraten werden durch die Schwere der

Erkrankung von der unsere Patienten betroffen sind, beeinflusst. Ein besseres Ansprechen wäre bei frühzeitigem und gezieltem Einsatz der Medikation gegebenenfalls möglich. Unsere Ergebnisse weisen zusätzlich daraufhin, dass die Wundgröße bei Therapiebeginn Einfluss auf die Heilungsraten haben kann. Eine größere Wundgröße geht mit einem deutlich schlechteren Outcome einher.

5.5 Einsatz von Biologika und IVIG

Die eingesetzten TNF-alpha-Antagonisten weisen Ansprechraten zwischen 57,1-71,4 % auf, während jeweils etwa zwei Drittel der Patienten unter Ustekinumab und IVIG ein Ansprechen zeigten. Die Ansprechraten der GCS liegt im Vergleich dazu bei 48,8 %, die von CSA lediglich bei 20 %. Alle weiteren Medikamente bewegen sich im Bereich zwischen 8 % und 37,5 % und dementsprechend deutlich niedriger als die TNF-alpha-Antagonisten, Ustekinumab und IVIG.

Die von Arguelles-Arias erfassten Therapiedaten deuten darauf hin, dass ein frühzeitiger Einsatz von Biologika die Wirksamkeit steigern. Mit Heilungsraten von 92 % für Infliximab und 100 % für Adalimumab unterscheiden sich die Daten von unseren, unter GCS lagen die Heilungsraten bei 38 %, welche damit unter der unserer liegt. Jedoch wurden die Biologika deutlich eher im Krankheitsverlauf eingesetzt.

Die durchschnittliche Anzahl verschiedener Therapien betrug lediglich 1,6. Dem gegenüber stehen 5,3 bei unseren Patienten. Zusätzlich vergingen lediglich ein bis drei Monate zwischen dem Start der First-Line-Therapie und dem Ansetzen der Second-Line-Therapie (Arguelles-Arias et al., 2013). Unsere Patienten erhielten im Schnitt 2,4 beziehungsweise 4,4 verschiedene Therapien über einen deutlich längeren Zeitraum bevor Biologika und IVIG eingesetzt wurden. Es ist jedoch zu beachten, dass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist, da Arguelles-Arias et al. die immunsuppressive Therapie in erster Linie zur Behandlung der zugrundeliegenden CED einsetzten.

Bei den 15 Patienten, die mit IVIG therapiert worden sind, heilten drei (20 %) ab und sieben (46,7 %) zeigten verbesserte Wundverhältnisse. Dies entspricht einer Ansprechraten von 66,7 %. Auch die drei Therapieintervalle, welche mit GCS kombiniert worden sind, zeigten vor Abheilung unter GCS eine Abheilung oder Besserung in allen Fällen. Unter dem Gesichtspunkt der überaus langen Krankheitsgeschichte der betroffenen Patienten ist dies ein durchaus vielversprechendes Ergebnis.

Ähnliche Erkenntnisse, nämlich eine durchschnittliche Therapieanzahl von 2,6 vor dem Beginn der Therapie mit IVIG, berichten auch Song et al.. In dem Review über 49 behandelte Patienten ergaben sich Heilungsraten von 88 % in der Therapie mit IVIG.

Auch hier ist zu bemerken, dass es sich insgesamt um ein ausgesprochen krankes und älteres Patientenkollektiv handelte (Song et al., 2018). IVIG gelten als Rescue-Therapie, insbesondere bei sehr kranken multimorbiden Patienten (Cafardi and Sami, 2014, Cummins et al., 2007, Kreuter et al., 2008).

Insgesamt schränkt die zum Teil niedrige Fallzahl die Beurteilung und den Vergleich der Medikamente untereinander ein. Nichtsdestotrotz scheinen insbesondere bei therapierefraktären Wunden und einem schwer erkrankten Patientenkollektiv Biologika und IVIG eine passende Therapieoption darzustellen (Vacas et al., 2017, Al Ghazal and Dissemond, 2015). Obwohl es sich bei den von Arguelles-Arias beobachteten 67 Patienten um CED assoziierte PG-Fälle handelt, verdeutlichen die Resultate, dass der frühzeitige Einsatz von Biologika die Heilungsraten entscheidend erhöhen kann. Zudem wird die Aussagekraft unserer Erhebung deutlich, die mit einer Fallzahl von 52 Patienten fundierte und umfassende Therapiedaten nicht nur für CED assoziierte PG-Fälle liefert.

Die Bewertung und Vergleichbarkeit der Therapiehäufigkeit und Wirksamkeit aller Therapien ist eingeschränkt, da der Einsatz von Biologika und IVIG erst in den vergangenen Jahren relevant geworden ist (Al Ghazal and Dissemond, 2015, Herberger et al., 2016). Arguelles-Arias et al. konnten mit ihren Daten Hinweise dafür liefern, dass der Einsatz von Biologika zunimmt. Mehr als drei viertel der vor dem Jahre 2000 therapierten Patienten erhielten GCS, etwa die Hälfte Infliximab oder Adalimumab. Bei den nach 2000 therapierten Patienten stieg die Rate der Therapien mit Infliximab oder Adalimumab auf 74 % (Arguelles-Arias et al., 2013). Für unsere Daten gilt diese eingeschränkte Vergleichbarkeit insbesondere aus dem Grunde, dass für die Auswertungen der vorliegenden Arbeit lediglich Patienten eingeschlossen worden sind, die Biologika oder IVIG erhalten haben. Dies führt auch dazu, dass ein eindeutiger Vergleich des Therapieansprechens mit der First-Line-Therapie nur bedingt möglich ist. Aktuell werden Biologika und IVIG im Off-Label-Use eingesetzt. Dies führt dazu, dass die Patienten oft bereits diverse, über einen längeren Zeitraum verteilte Therapien erhalten haben. Eine Beurteilung der Wirksamkeit von Biologika und IVIG ist aus diesem Grunde nur eingeschränkt möglich, obwohl eine positive Wirkung bei frühzeitigem Einsatz zu erwarten ist (Low and Mar, 2018). Brooklyn et al. beschrieb einen signifikanten Unterschied in den Heilungsraten der mit Infliximab therapierten Patienten, deren Erkrankung bereits länger als 12 Wochen vor Therapiestart bestand.

Ein längerer Therapiezeitraum spricht für das Vorliegen einer hartnäckigen, schwerer zu therapierenden PG-Erkrankung. Aus diesem Grunde wären prospektive Studien, welche den Einsatz von Biologika und IVIG bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Krankengeschichte untersuchen, dringend notwendig. Durch den retrospektiven Charakter unserer Datenerhebung sind Bias nicht ausgeschlossen.

5.6 Nebenwirkungen

Vier unserer Patienten erlitten eine Sepsis, jeweils einer unter Cyclophosphamid, Etanercept, intravenösen Immunglobulinen und Glukokortikosteroiden. Die Therapien waren jeweils mit der Gabe von GCS begleitet worden. Bei den betroffenen Patienten lag jeweils keine chronisch entzündliche Darmerkrankung vor. Insgesamt lag die Rate der Nebenwirkungen bei den konventionellen Immunsuppressiva, außer bei Methotrexat (15,4 %) und den Glukokortikosteroiden (6,4 %) höher als die der Biologika und IVIG. Für Biologika und IVIG lag die Rate der Nebenwirkungen zwischen 11,1-28,6 %. Insbesondere Ustekinumab zeigte sich gut verträglich, lediglich bei einem von 11 Patienten (11,1 %) führten starke Schmerzen zum Absetzen der Medikation. Die von Low et al. veröffentlichte Fallserie offenbart ebenfalls ein vielversprechendes Sicherheitsprofil hinsichtlich Ustekinumab (Low and Mar, 2018).

Infektionen und allergische Reaktionen waren die bei Biologika und IVIG am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung. Bei den konventionellen Immunsuppressiva standen die typischen Nebenwirkungen im Vordergrund. Beispielsweise kam es bei 12 % (3/25) der Patienten unter AZA zu einer Erhöhung der Leberwerte, bei 26 % (9/35) der Patienten unter CSA zu einer Nierenfunktionseinschränkung.

Als deutlich unterberichtet ist allerdings die Rate von 6,4 % (5/48) der Nebenwirkungen bei den GCS zu bewerten. Dem gegenüber steht eine Rate von 66 % unerwünschter Nebenwirkungen in der prospektiv durchgeführten STOP GAP-Studie. Für CSA unterscheiden die Werte sich ebenfalls. Zeigte sich bei der vorliegenden Kohorte eine Rate von 40 %, waren es innerhalb der STOP GAP-Studie 68 % (Ormerod et al., 2015). Während der Durchführung der Studie wurden die Patienten jedoch engmaschiger überwacht als die an unserem Institut beobachteten Patienten. Zudem bietet die prospektive Ausrichtung die Möglichkeit, Nebenwirkungen genauer zu erfassen.

Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Cushing-Symptomatik und Blutzuckerentgleisungen, wie sie für GCS typisch sind, werden im klinischen Alltag oft nicht präzise genug erfasst. Hier wäre eine genauere Dokumentation wünschenswert.

Vermutlich liegt der Anteil von 6,4 % an Nebenwirkungen in der Therapie mit GCS höher.

Da bei systemischen Therapien nicht ausschließlich die Wunde therapiert werden kann, stellen Nebenwirkungen bei diesen Therapien ein Problem dar. Es kommt in vielen Fällen zu systemischen Nebenwirkungen. Besonders gefürchtet ist das Auftreten einer Sepsis bei immunsupprimierten Patienten. Diese Gefahr ist insbesondere erhöht, wenn bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Medikamente mit GCS kombiniert werden (Colombel et al., 2010). Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, wie sich die Therapiesicherheit bei der Kombination von Biologika oder IVIG mit GCS verhält.

Teilweise wird der prophylaktische Einsatz einer antibiotischen, antifungalen und antiviralen Therapie bei stark immungeschwächten Patienten begleitend zur TNF-alpha-Gabe diskutiert (Quist and Kraas, 2017). Hinsichtlich der bereits bestehenden Multimedikation ist dies jedoch kritisch zu hinterfragen und darf nur nach einer ausführlichen Risiko-Nutzen Abwägung stattfinden.

Verhältnismäßig mild ausgeprägt waren die in unserer Erhebung erfassten Nebenwirkungen in zwei der drei Fälle, die zum Absetzen der IVIG geführt haben. Es handelte sich dabei um die Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei einem multipel vorerkrankten Patienten sowie um Kopfschmerzen und Dyspnoe bei einem anderen Patienten. Eine Erkenntnis, die sich mit dem bisher beschriebenen Nebenwirkungsprofil deckt. Mit einer Anzahl von 20 % (3/15) liegt die Rate der Nebenwirkungen in unserer Kohorte geringfügig niedriger als die bislang beschriebenen 24-36 % (Katz et al., 2007, Song et al., 2018).

Bei den 49 von Song et al. beschriebenen Patienten zeigten sich insgesamt bei 24,5 % der Patienten Nebenwirkungen, allerdings lediglich bei einem Patienten in einem Ausmaß, dass die Therapie abgebrochen werden musste. Im Großteil der Fälle handelte es sich um milde Nebenwirkungen wie Übelkeit (12 %) und Kopfschmerzen (4 %) (Song et al., 2018). Auch hier besteht die Möglichkeit eines verbesserten Sicherheitsprofils bei einem frühzeitigeren Einsatz der Medikation.

Eine allergische Reaktion und ein aufgetretener Sonnenbrand waren die von Regueiro et al. beobachteten Nebenwirkungen in der Beobachtung von 13 mit Infliximab therapierten Patienten. Keiner der Patienten musste allerdings aus diesem Grunde die Medikation absetzen (Regueiro et al., 2003). Über ein vielversprechendes Sicherheitsprofil berichtet

eine 2015 durchgeführte Analyse von insgesamt 118 Patienten, welche mit TNF-alpha-Antagonisten therapiert worden sind. Insgesamt kam es bei 9 % zu Nebenwirkungen, bei den vier an PG erkrankten Patienten, welche mit Adalimumab (zwei Patienten), Etanercept (ein Patient) und Infliximab (ein Patient) therapiert worden sind, kam es zu keinerlei Nebenwirkungen (Sand and Thomsen, 2015).

Es gilt zu bedenken, dass die Therapien mit Biologika und IVIG erst nach einer langen Zeit mit diversen Vortherapien und in vielen Fällen in Kombination mit anderen Medikamenten verabreicht werden. Hier ist also eine klare Ursachen-Wirkung-Abgrenzung nur bedingt möglich. Auch bezüglich des Sicherheitsprofils könnte der frühzeitige Einsatz von Biologika und IVIG demnach mehr Klarheit schaffen. Insbesondere das gute Nebenwirkungsprofil der IVIG erscheint hoffnungsvoll. Die hohen Kosten und die aufwendige Applikationsweise stellen hier aktuell noch eine einschränkende Herausforderung dar.

5.7 Methodendiskussion

Das retrospektive Design der Studie stellt eine Problematik dar. Fehlende Daten konnten nicht nachträglich erhoben werden. Die Patienten konnten zudem nicht persönlich hinsichtlich ihrer Therapieerfahrung befragt werden. Ebenso ist die genaue Erfassung von Nebenwirkungen nachträglich nicht möglich, insbesondere was die in der Therapie mit GCS auftretenden Nebenwirkungen angeht. Die Erfassung der Therapie mit GCS ist als verbesserungswürdig anzusehen. Eine noch detailliertere Erfassung des Therapieergebnisses wäre wünschenswert, um zu erkennen, welches Medikament letztlich die Heilung erreicht hat. Oftmals werden GCS hier nur zum Ausschleichen angewendet, während die Wunde bereits unter einem zuvor abgesetzten Medikament abgeheilt ist.

In Hinblick auf die Bewertung des Therapieansprechens muss sich auf die dokumentierten Informationen verlassen werden. Diese sind letztlich auch durch persönliche Erfahrungen und Einschätzungen beeinflusst. Ein zentrales Problem in der Bewertung und Einschätzung der Ergebnisse stellt der Therapiealgorithmus dar. Die zahlreichen Vortherapien, welche vor Biologika und IVIG verabreicht wurden, erschweren die Einschätzung der Therapieergebnisse.

Ebenso wäre es hilfreich bei zukünftigen Erhebungen die Komorbiditäten genauer zu erfassen. Hinsichtlich der Themen Anämie, Leber- und Nierenfunktionsstörungen wäre

eine Darstellung des Verlaufes aufschlussreicher als die einmalige Momentaufnahme. Bias können aufgrund des Studiendesigns und der Interpretation der zugrundeliegenden Literatur nicht ausgeschlossen werden.

5.8 Ausblick und Schlussfolgerung

Neben der stark eingeschränkten Lebensqualität zeigen verschiedene Studien eine bis zu dreifach erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei Assoziation mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung steigt das Risiko noch einmal weiter an (Langan et al., 2012, Teagle and Hargest, 2014). Es besteht demnach ein großer Bedarf an geeigneten Therapiemöglichkeiten. Es wäre wünschenswert, wenn in den kommenden Jahren prospektive, kontrollierte Studien bezüglich der Effektivität und Verträglichkeit von Biologika und intravenösen Immunglobulinen durchgeführt werden würden. Insbesondere ein Vergleich mit der derzeitigen First-Line-Therapie wäre hilfreich. Bis dahin sind Leitlinienempfehlungen basierend auf den derzeit verfügbaren Daten von großer Bedeutung, da ansonsten eine zu lange Zeit vergeht in der die betroffenen Patienten nicht suffizient therapiert werden. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sind aufgrund der großen Fallzahl besonders wertvoll. Die Daten entsprechen der momentanen Versorgungsrealität und sind für die Behandlungsempfehlungen von großer Bedeutung. Sie sind in die inzwischen erstellte und vor der Veröffentlichung stehende Leitlinie für das Diagnose- und Therapieregime des PG eingeflossen.

Ein Aspekt, welcher nicht außer Acht gelassen werden darf, ist die Thematik der Komorbiditäten. Es mehren sich die Berichte über die Zunahme des metabolischen Syndroms. Noch ist unklar inwieweit der beeinträchtigte Stoffwechsel die Entstehung und den Verlauf von PG beeinflusst. Dennoch ist in der Literatur bereits zahlreich beschrieben, dass das metabolische Syndrom Einfluss auf das Immunsystem hat und autoimmune Erkrankungen fördern kann (Andersen et al., 2016). Ähnliche Erkenntnisse sind in Bezug auf Psoriasis bekannt. Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Anteil der Patienten am metabolischen Syndrom leidet, einen erhöhten BMI aufweist und an kardiovaskulären Begleiterkrankungen leidet (Hugh and Weinberg, 2018, Rendon and Schakel, 2019). Hinsichtlich der Pathogenese und der betroffenen Patienten zeigen sich zahlreiche Parallelen zu den an PG erkrankten Patienten. Es gilt daher zu testen, inwieweit eine gesunde Lebensführung, welche eine ausgewogene Ernährung, genug Bewegung und ein angemessenes Stressniveau beinhaltet, die Heilung positiv beeinflussen kann. Studien haben gezeigt, dass chronisch entzündliche Prozesse durch

eine gesunde Lebensführung reduziert werden können (Ruiz-Nunez et al., 2013). Dies wäre in Bezug auf die inflammatorische Komponente von PG ein weiter zu verfolgender Ansatz.

Viele der Patienten leiden an einer Anämie, diese ist vermutlich durch die chronische Entzündung ausgelöst. Es sollte betrachtet werden, welchen Einfluss auf den Krankheitsverlauf die Therapie dieser haben könnte und inwieweit die Entstehung der Anämie durch gezielte Therapien vermieden werden kann. Zusätzlich sollte über eine Empfehlung eines Follow-Up Konzeptes nachgedacht werden, um neu auftretende, beziehungsweise das Wiederauftreten von PG fördernden Komorbiditäten frühzeitig zu erkennen (Vacas et al., 2017).

Unsere Studie offenbart zahlreiche vielversprechende Ansätze bezüglich einer guten Wirksamkeit von Biologika und IVIG, kombiniert mit einem beachtenswerten Sicherheitsprofil. Es gilt zu erforschen, welche Therapieerfolge möglich sein könnten, wenn diese Medikamente nicht erst als Rescue-Therapie, sondern bereits als First-Line-Therapie eingesetzt werden. Entsprechend müsste auch im Bereich der Diagnostik weitere Forschung betrieben werden, damit Fehldiagnosen und ein dadurch verzögerter Therapiebeginn vermieden werden können. Der vor kurzer Zeit veröffentlichte PARACELSUS-Score bietet eine gute Orientierung (Jockenhofer et al., 2018). Es wäre wichtig, einheitliche Standards zu etablieren. Gleiches gilt für das Therapieregime, auch hier wäre eine Leitlinie wünschenswert.

Dies würde ebenfalls dazu führen, dass eine Verabreichung der ausgesprochen teuren Biologika und IVIG vereinfacht würde. Aktuell stellt die Kostenübernahme aufgrund der fehlenden Therapiezulassung für PG ein großes Problem dar, einhergehend mit einem verzögerten Therapiebeginn und der Anwendung weniger wirksamer Vortherapien. Hieraus ergibt sich eines der zentralen Probleme: bislang erhalten die Patienten zahllose Vortherapien vor Einsatz eines Biologikum oder IVIG. Auf diese Weise werden die bei Studien erhobenen Therapieergebnisse verzerrt, da nicht klar ist, wie sich die Wirksamkeit bei frühzeitigem Einsatz verhalten hätte.

Eine neue Chance könnte zusätzlich das Auslaufen vieler Patente bei den Biologika sein. Dadurch könnten die Therapiekosten in Zukunft sinken und zusätzlich unterstützt von weiteren Studiendaten die Anzahl der Verordnungen steigen (Mekkes, 2015, Taylor, 2003, Derbyshire, 2019). Zudem werden die immens hohen Kosten der Therapie mit intravenösen Immunglobulinen auch in Zukunft Probleme bereiten. Die

Applikationsweise ist zudem sehr aufwendig, oftmals werden die Patienten nach einer gewissen Zeit auf orale Medikamente umgestellt. Dies gilt es bei der Betrachtung der in der Literatur beschriebenen Heilungsraten stets zu bedenken. Eine Leitlinie basierend auf den aktuell vorliegenden Daten würde helfen, um erfolgreicher mit den Krankenkassen bezüglich einer Kostenübernahme verhandeln zu können. Auf diese Weise wäre eine optimierte, mit weniger Nebenwirkungen verbundene Therapie der erkrankten Patienten möglich. Insgesamt könnte so möglicherweise eine Reduktion der Therapiekosten erreicht werden, da die Therapiezeit und Komplikationen durch Nebenwirkungen reduziert werden können.

Zu beobachten sind ebenfalls die Entwicklung hinsichtlich neuer Medikamente und Therapieverfahren. Insbesondere Canakinumab und Tocilizumab werden inzwischen vermehrt eingesetzt. Hier gilt es weitere Studiendaten abzuwarten, die bisher vorliegenden Einzelfallberichte sind aussichtsreich (Alavi et al., 2017, Lee et al., 2017). Dennoch ist insbesondere eine Aussage über das Sicherheitsprofil aktuell noch schwierig. In der von Kolios et al. durchgeführten Studie traten bei zwei von fünf Patienten Nebenwirkungen während der Therapie mit Canakinumab auf. Auf der anderen Seite zeigten 80 % (4/5) eine Verbesserung der Wundsituation (Kolios et al., 2015).

Des Weiteren wird die hyperbare Sauerstofftherapie eingesetzt. Insbesondere bei refraktären Fällen und um die Dosis der parallel verabreichten Medikamente zu reduzieren, kann diese Form der Therapie Linderung erbringen (Teagle and Hargest, 2014, Mekkes, 2015, Cabalag et al., 2015). Bisher fehlen diesbezüglich noch fundierte und strukturierte Daten. Einen weiteren neuen Ansatz zur Ergänzung der immunsuppressiven Therapie stellt die von Teagle et al. beschriebene Getherapie dar (Teagle et al., 2016).

Die strukturierte und umfassende Erfassung von Registerdaten wäre aufgrund der Seltenheit der Erkrankung hilfreich. Zudem wären prospektive Studien hinsichtlich des Therapieregimes wünschenswert. Es wäre aufschlussreich, Therapiedaten von Patienten zu erheben, welche bei der erstmaligen Gabe von Biologika und IVIG nicht bereits zahlreich vortheraPIert sind. Im gleichen Zuge bestünde die Möglichkeit, Komorbiditäten und Informationen über den Lebensstil der erkrankten Patienten detailliert zu erfassen. Dies bietet die Möglichkeit die Zusammenhänge der auslösenden Faktoren ebenso wie Aspekte, die die Heilung begünstigen können, zu identifizieren. Insbesondere der

Einfluss des in der heutigen Zeit weit verbreiteten metabolischen Syndroms auf das Immunsystem könnte einen Ansatzpunkt für Prävention und die Unterstützung der Therapien darstellen. Eine umfassende Betrachtung des Sicherheitsprofils der Biologika und IVIG wäre bei einer engmaschigen Beobachtung im Rahmen einer prospektiven Studie fundiert möglich. Zudem könnte eine prospektive Studie die Wirksamkeit der konventionellen Immunsuppressiva mit Biologika und IVIG vergleichen. Die Durchführung einer solchen Studie könnte Daten liefern, die hilfreich für eine einheitliche Therapieleitlinie wären. Ein ausreichend langer Beobachtungszeitraum muss gewährleistet sein. Jedoch werden sowohl die Erfassung von Registerdaten als auch prospektive Studien auch in Zukunft bei PG aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der methodischen Strenge eine Ausnahme darstellen. Insgesamt sollte es langfristig das erstrebenswerte Ziel sein, einheitlich Diagnose- und Therapieleitlinien zu etablieren.

Die vorliegende Studie offenbart erfolgreiche Therapieergebnisse der Biologika und IVIG in der Therapie des PG bei einem vielversprechenden Sicherheitsprofil. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der vorliegenden Fallzahl reichen diese Daten noch nicht aus, um generelle Therapieempfehlungen auszusprechen. Dennoch wird deutlich, dass Biologika und IVIG eine Alternative zur oftmals schlecht wirksamen und nebenwirkungsreichen First-Line-Therapie mit GCS und CSA darstellen. Ein früherer Einsatz der Biologika und IVIG sollte unbedingt erwogen werden, um den oftmals sehr kranken Patienten frustrane Therapieverläufe über eine lange Zeit hinweg zu ersparen. Eine weitere Analyse welche Rolle vorliegende Komorbiditäten spielen, wäre ebenso wünschenswert wie prospektive Therapiestudien.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Analyse der Wirksamkeit und Verträglichkeit vom Biologika und intravenösen Immunglobulinen in der Therapie des PG. Aus diesem Grunde führten wir eine retrospektive, bizenrische Kohortenstudie durch.

Das mittlere Patientenalter der 52 erfassten, an PG erkrankten Patienten, lag bei 58,4 Jahren, davon waren 61,5 % (32/52) weiblich. Die mittlere Wundgröße betrug 53,2 cm² und die Wunden befanden sich, wie für PG typisch, überwiegend am Unterschenkel 71,2 % (37/52). Lediglich ein Patient litt unter keiner Komorbidität, bei allen weiteren lag mindestens eine und bis zu fünf Komorbiditäten vor. Insgesamt wurden, aufgrund der in einigen Fällen aufgetretenen Rezidive, 75 Wundepisoden und 275 Therapieepisoden in der Studie näher analysiert. Am häufigsten wurde GCS verabreicht 92,3 % (48/52), gefolgt von CSA mit einem Anteil von 51,9 % (27/52). Bei den Biologika wurde Infliximab bei 55,8 % (29/52) und Adalimumab bei 50 % (26/52) der Patienten am häufigsten verabreicht. IVIG kamen bei 25 % (13/52) zum Einsatz. Insgesamt konnte eine Abheilung bei 31 der 52 (59,6 %) Patienten erreicht werden. Die Abheilungen oder Besserungen zeigten sich bei 63,6 % (21/33) der erfassten Therapieepisoden unter INF, bei 57,1 % (16/28) unter Therapie mit ADA bei 71,4 % (5/7) mit ETA, bei 54,5 % (6/11) mit UST und bei 66,7 % (10/15) mit IVIG. Dem gegenüber steht bei der aktuellen First-Line-Therapie eine Rate von 48,8 % bei GCS und lediglich 20 % bei CSA. Die Rate der unerwünschten Ereignisse, welche zum Absetzen der Medikation führte, lag für die Biologika bei durchschnittlich 18 % (15/83) und für die IVIG bei 20 % (3/15). Für die konventionellen Immunsuppressiva sind mit Ausnahme von GCS (6,4 %) und MTX (15,4 %) höhere Raten dokumentiert (25-100 %). Wobei die Nebenwirkungsrate für GCS unterberichtet zu sein scheint.

Die vorliegende Studie offenbart damit erfolgreiche Therapieergebnisse der Biologika und IVIG in der Therapie des PG bei einem vielversprechenden Sicherheitsprofil. Es wird deutlich, dass Biologika und IVIG eine Alternative zur oftmals schlecht wirksamen und nebenwirkungsreichen First-Line-Therapie mit GCS und CSA darstellen. Ein früherer Einsatz der Biologika und IVIG sollte unbedingt erwogen werden, um den oftmals sehr kranken Patienten frustrane und langwierige Therapieverläufe zu ersparen. Die in dieser Arbeit beschriebenen Daten sind aufgrund der hohen Fallzahl besonders bedeutsam und haben Eingang in die erste, für PG erstellte, Leitlinie gefunden.

7 Summary

The intent of this thesis was to analyze the safety, effectiveness and tolerability of biologics and IVIGs in the treatment of PG. In this retrospective, bizenric cohort study we analyzed the treatment outcome of 52 patients with PG who received biologics and IVIGs.

The patients' mean age was 58.4 years, of which 61.5 % (32/52) were female. The mean wound size was 53.2 cm² and, as it is typical for PG, the wounds were predominantly (71.2 % (37/52)) on the lower leg. Only one patient did not suffer from any comorbidities, all others had at least one and up to five comorbidities. A total of 75 wound episodes and 275 therapy episodes were analyzed in more detail due to the recurrences that occurred in some cases. GCS was administered most frequently in 92.3 % (48/52), followed by CSA with a proportion of 51.9 % (27/52). Among the biologics, infliximab was administered most frequently in 55.8 % (29/52) and adalimumab in 50 % (26/52) of the patients. IVIG was used by 25 % (13/52). Overall, healing was achieved in 31 of the 52 (59.6 %) patients. Healing or improvement was seen in 63.6 % (21/33) of the recorded therapy episodes under INF, in 57.1 % (16/28) under therapy with ADA in 71.4 % (5/7) with ETA 54.5 % (6/11) with UST and 66.7 % (10/15) with IVIG. In contrast, the current first-line-therapy has a rate of 48.8 % for GCS and only 20 % for CSA. The rate of adverse events that led to drug discontinuation averaged at 18 % (15/83) for the biologics and 20 % (3/15) for IVIG. With the exception of GCS (6.4 %) and MTX (15.4 %), higher rates (25-100 %) have been documented for the conventional immunosuppressants. The side effect rate for GCS seems to be underreported.

In conclusion, our data shows successful therapeutic results of biologics and IVIG in the therapy of PG with a promising safety profile. It becomes clear that biologics and IVIG represent an alternative to the current applied first-line-therapy with GCS and CSA, which is often ineffective and often leads to side effects. An earlier use of biologics and IVIG should definitely be considered in order to save the often very sick patients from frustrating and protracted therapy courses. The data described in this thesis are particularly significant due to the large number of cases and was included in the first guideline created for PG.

8 Literaturverzeichnis

- ADRIAN LUCAS, W. C., LAUFS ULRICH 2017. ESC Guidelines 2016 - Heart Failure. *Dtsch Med Wochenschr*, 142, 1123-1127.
- AGARWAL, A. & ANDREWS, J. M. 2013. Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 38, 563-72.
- AHRONOWITZ, I., HARP, J. & SHINKAI, K. 2012. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*, 13, 191-211.
- AL GHAZAL, P. & DISSEMOND, J. 2015. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13, 317-24.
- ALAVI, A., FRENCH, L. E., DAVIS, M. D., BRASSARD, A. & KIRSNER, R. S. 2017. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 18, 355-372.
- ALJADA, A., FRIEDMAN, J., GHANIM, H., MOHANTY, P., HOFMEYER, D., CHAUDHURI, A. & DANDONA, P. 2006. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism*, 55, 1177-85.
- ANDERSEN, C. J., MURPHY, K. E. & FERNANDEZ, M. L. 2016. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr*, 7, 66-75.
- 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-VILLAVARDE, A., GARCIA-SANCHEZ, V., DOMINGUEZ-MUNOZ, E., CAUNEDO-ALVAREZ, A. & HERRERIAS-GUTIERREZ, J. M. 2013. Characteristics and treatment of pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 58, 2949-54.
- ASHCHYAN 2018. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum (vol 154, pg 630, 2018). *Jama Dermatology*, 154, 630-630.
- BAKELANTS, E., VAN DER HILST, J., CORLUY, L., ACHTEN, R., GYSSENS, I. & MESSIAEN, P. 2014. The diagnostic tangle of pyoderma gangrenosum: a case report and review of the literature. *Neth J Med*, 72, 541-4.
- BALTHASAR HUG, J. A. S. 2005. Der klinische Einsatz intravenöser Immunglobuline. *Schweizer Med Forum*, 5, 109-114.

- BECKER, D. E. 2013. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog*, 60, 25-31; quiz 32.
- BEN ABDALLAH, H., FOGH, K. & BECH, R. 2019. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: A semi-systematic review. *Int Wound J*.
- BENNETT, C. R., BRAGE, M. E. & MASS, D. P. 1999. Pyoderma gangrenosum mimicking postoperative infection in the extremities. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am*, 81, 1013-8.
- BENNETT, M. L., JACKSON, J. M., JORIZZO, J. L., FLEISCHER, A. B., JR., WHITE, W. L. & CALLEN, J. P. 2000. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)*, 79, 37-46.
- BHAT, R. M. 2012. Pyoderma gangrenosum: An update. *Indian Dermatol Online J*, 3, 7-13.
- BINUS, A. M., QURESHI, A. A., LI, V. W. & WINTERFIELD, L. S. 2011. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*, 165, 1244-50.
- BLAUVELT, A. 2016. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*, 15, 1413-20.
- BRASWELL, S. F., KOSTOPOULOS, T. C. & ORTEGA-LOAYZA, A. G. 2015. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG): an updated review. *J Am Acad Dermatol*, 73, 691-8.
- BRAUN-FALCO, M., KOVNERYSTYY, O., LOHSE, P. & RUZICKA, T. 2012. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 66, 409-15.
- BRENNER, M., RUZICKA, T., PLEWIG, G., THOMAS, P. & HERZER, P. 2009. 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*, 161, 1199-201.
- BROOKLYN, T. N., DUNNILL, M. G., SHETTY, A., BOWDEN, J. J., WILLIAMS, J. D., GRIFFITHS, C. E., FORBES, A., GREENWOOD, R. & PROBERT, C. S. 2006. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*, 55, 505-9.
- BROOKLYN, T. N., WILLIAMS, A. M., DUNNILL, M. G. & PROBERT, C. S. 2007. T-cell receptor repertoire in pyoderma gangrenosum: evidence for clonal expansions and trafficking. *Br J Dermatol*, 157, 960-6.
- BRUIN, G., LOESCHE, C., NYIRADY, J. & SANDER, O. 2017. Population Pharmacokinetic Modeling of Secukinumab in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Clin Pharmacol*, 57, 876-885.

- BRUNSTING, H. A. 1954. Pyoderma gangrenosum in association with chronic ulcerative colitis. *Ohio Med*, 50, 1150-1.
- BRUNSTING LA, G. W., O'LEARY PA 1930. Pyoderma (echthyma) gangrenosum – clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 22, 655-80.
- CABALAG, M. S., WASIAK, J., LIM, S. W. & RAIOLA, F. B. 2015. Inpatient management of pyoderma gangrenosum: treatments, outcomes, and clinical implications. *Ann Plast Surg*, 74, 354-60.
- CABANILLAS, B., BREHLER, A. C. & NOVAK, N. 2017. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 17, 309-315.
- CAFARDI, J. & SAMI, N. 2014. Intravenous immunoglobulin as salvage therapy in refractory pyoderma gangrenosum: report of a case and review of the literature. *Case Rep Dermatol*, 6, 239-44.
- CALLEN, J. P. 1998. Pyoderma gangrenosum. *Lancet*, 351, 581-5.
- CHARLES, C. A., LEON, A., BANTA, M. R. & KIRSNER, R. S. 2007. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol*, 46, 1095-9.
- COLOMBEL, J. F., SANDBORN, W. J., REINISCH, W., MANTZARIS, G. J., KORNBLUTH, A., RACHMILEWITZ, D., LICHTIGER, S., D'HAENS, G., DIAMOND, R. H., BROUSSARD, D. L., TANG, K. L., VAN DER WOUDE, C. J., RUTGEERTS, P. & GROUP, S. S. 2010. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 362, 1383-95.
- CROWSON, A. N., MIHM, M. C., JR. & MAGRO, C. 2003. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol*, 30, 97-107.
- CUMMINS, D. L., ANHALT, G. J., MONAHAN, T. & MEYERLE, J. H. 2007. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol*, 157, 1235-9.
- D. S. MOWLDS 2013. <D. S. Mowlds, Can J Plast Surg, 2013.pdf>. *Can J Plast Surg*.
- DERBYSHIRE, S. 2019. Patent expiry dates for biologics: 2018 update. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, Volume 8 24-31.
- DINSEN, S., BASLUND, B., KLOSE, M., RASMUSSEN, A. K., FRIIS-HANSEN, L., HILSTED, L. & FELDT-RASMUSSEN, U. 2013. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*, 24, 714-20.
- DISSEMOND, J., AUGUSTIN, M., EMING, S. A., GOERGE, T., HORN, T., KARRER, S., SCHUMANN, H. & STUCKER, M. 2014. Modern wound care - practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12, 541-54.

- DISSEMOND, J., ERFURT-BERGE, C., GOERGE, T., KROGER, K., FUNKE-LORENZ, C. & REICH-SCHUPKE, S. 2018. Systemic therapies for leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges*, 16, 873-890.
- ECKEL, N., LI, Y., KUXHAUS, O., STEFAN, N., HU, F. B. & SCHULZE, M. B. 2018. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6, 714-724.
- EHLING, A., KARRER, S., KLEBL, F., SCHAFFLER, A. & MULLER-LADNER, U. 2004. Therapeutic management of pyoderma gangrenosum. *Arthritis Rheum*, 50, 3076-84.
- FAIRWEATHER, D., FRISANCHO-KISS, S. & ROSE, N. R. 2008. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*, 173, 600-9.
- FARHI, D. 2008. The clinical and histopathological description of geometric phagedenism (pyoderma gangrenosum) by Louis Brocq one century ago. *Arch Dermatol*, 144, 755.
- FARHI, D., WALLACH, D. & AVRIL, M. F. 2008. [Pyoderma gangrenosum is 100 years old. From Louis Brocq to biotherapies]. *Rev Prat*, 58, 457-61.
- FELDMEYER, L., KELLER, M., NIKLAUS, G., HOHL, D., WERNER, S. & BEER, H. D. 2007. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol*, 17, 1140-5.
- FLEMING, R. A. 1997. An overview of cyclophosphamide and ifosfamide pharmacology. *Pharmacotherapy*, 17, 146S-154S.
- FONDER, M. A., LAZARUS, G. S., COWAN, D. A., ARONSON-COOK, B., KOHLI, A. R. & MAMELAK, A. J. 2008. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*, 58, 185-206.
- GAMEIRO, A., PEREIRA, N., CARDOSO, J. C. & GONCALO, M. 2015. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 8, 285-93.
- GOLDENBERG, G. & JORIZZO, J. L. 2005. Use of etanercept in treatment of pyoderma gangrenosum in a patient with autoimmune hepatitis. *J Dermatolog Treat*, 16, 347-9.
- GOLDMINZ, A. M., BOTTO, N. C. & GOTTLIEB, A. B. 2012. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. *J Am Acad Dermatol*, 67, e237-8.
- GOODARZI, H., SIVAMANI, R. K., GARCIA, M. S., WEHRLI, L. N., CRAVEN, H., ONO, Y. & MAVERAKIS, E. 2012. Effective Strategies for the Management of Pyoderma Gangrenosum. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 1, 194-199.

- GREB, J. E., GOTTLIEB, A. B. & GOLDMINZ, A. M. 2016. High-dose ustekinumab for the treatment of severe, recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther*, 29, 482-483.
- GUENOVA, E., TESKE, A., FEHRENBACHER, B., HOERBER, S., ADAMCZYK, A., SCHALLER, M., HOETZENECKER, W. & BIEDERMANN, T. 2011. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol*, 147, 1203-5.
- GUNGOR, K., GONEN, S., KISAKOL, G., DIKBAS, O. & KAYA, A. 2006. ANCA positive propylthiouracil induced pyoderma gangrenosum. *J Endocrinol Invest*, 29, 575-6.
- HAGMAN, J. H., CARROZZO, A. M., CAMPIONE, E., ROMANELLI, P. & CHIMENTI, S. 2001. The use of high-dose immunoglobulin in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*, 12, 19-22.
- HASSELMANN, D. O., BENS, G., TILGEN, W. & REICHRATH, J. 2007. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges*, 5, 560-4.
- HERBERGER, K. 2016. [Pyoderma gangrenosum]. *Hautarzt*, 67, 753-63.
- HERBERGER, K., DISSEMOND, J., BRUGGESTRAT, S., SORBE, C. & AUGUSTIN, M. 2019. Biologics and immunoglobulins in the treatment of pyoderma gangrenosum - analysis of 52 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17, 32-41.
- HERBERGER, K., DISSEMOND, J., HOHAUS, K., SCHALLER, J., ANASTASIADOU, Z. & AUGUSTIN, M. 2016. Treatment of Pyoderma Gangrenosum - Retrospective Multicenter Analysis of 121 Patients. *Br J Dermatol*.
- HICKMAN, J. G. 1983. Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol*, 1, 102-13.
- HOFFMANN, J. H. O. & ENK, A. H. 2017. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatological autoimmune diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15, 1211-1226.
- HUGH, J. M. & WEINBERG, J. M. 2018. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*, 102, 6-12.
- JOCKENHOFER, F., GOLLNICK, H., HERBERGER, K., ISBARY, G., RENNER, R., STUCKER, M., VALESKY, E., WOLLINA, U., WEICHENTHAL, M., KARRER, S., KUEPPER, B., ROESCH, A. & DISSEMOND, J. 2014. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J*.
- JOCKENHOFER, F., GOLLNICK, H., HERBERGER, K., ISBARY, G., RENNER, R., STUCKER, M., VALESKY, E., WOLLINA, U., WEICHENTHAL, M.,

- KARRER, S., KUEPPER, B., ROESCH, A. & DISSEMOND, J. 2016a. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J*, 13, 821-8.
- JOCKENHOFER, F., HERBERGER, K., SCHALLER, J., HOHAUS, K. C., STOFFELS-WEINDORF, M., GHAZAL, P. A., AUGUSTIN, M. & DISSEMOND, J. 2016b. Tricenter analysis of cofactors and comorbidity in patients with pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14, 1023-1030.
- JOCKENHOFER, F., KLODE, J., KROGER, K., ROESCH, A., AL GHAZAL, P. & DISSEMOND, J. 2016c. Patients with pyoderma gangrenosum - analyses of the German DRG data from 2012. *Int Wound J*, 13, 951-6.
- JOCKENHOFER, F., WOLLINA, U., SALVA, K. A., BENSON, S. & DISSEMOND, J. 2018. The PARACELTUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*.
- KARAMPETSOU, M. P., LIOSSIS, S. N. & SFIKAKIS, P. P. 2010. TNF-alpha antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM*, 103, 917-28.
- KASTNER, D. L., AKSENTIJEVICH, I. & GOLDBACH-MANSKY, R. 2010. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell*, 140, 784-90.
- KATZ, U., ACHIRON, A., SHERER, Y. & SHOENFELD, Y. 2007. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev*, 6, 257-9.
- KOLIOS, A. G., MAUL, J. T., MEIER, B., KERL, K., TRAILD-HOFFMANN, C., HERTL, M., ZILLIKENS, D., ROCKEN, M., RING, J., FACCHIANO, A., MONDINO, C., YAWALKAR, N., CONTASSOT, E., NAVARINI, A. A. & FRENCH, L. E. 2015. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 173, 1216-23.
- KREUTER, A., REICH-SCHUPKE, S., STUCKER, M., ALTMAYER, P. & GAMBICHLER, T. 2008. Intravenous immunoglobulin for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 158, 856-7.
- KRIDIN, K., COHEN, A. D. & AMBER, K. T. 2018. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19, 479-487.
- KÜHL, E., WOLTER, M., LÖSER, C. & DIPPEL, E. 2010. Reaktive neutrophile Dermatosen. *Aktuelle Dermatologie*, 36, 165-170.
- LANGAN, S. M., GROVES, R. W., CARD, T. R. & GULLIFORD, M. C. 2012. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol*, 132, 2166-70.

- LEE, W. S., CHOI, Y. J. & YOO, W. H. 2017. Use of tocilizumab in a patient with pyoderma gangrenosum and rheumatoid arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31, e75-e77.
- LI, A., DUBEY, S., VARNEY, M. L., DAVE, B. J. & SINGH, R. K. 2003. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol*, 170, 3369-76.
- LJUNG, T., STAUN, M., GROVE, O., FAUSA, O., VATN, M. H. & HELLSTROM, P. M. 2002. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol*, 37, 1108-10.
- LOW, Z. M. & MAR, A. 2018. Treatment of severe recalcitrant pyoderma gangrenosum with ustekinumab. *Australas J Dermatol*, 59, 131-134.
- MALONE, J. I. & HANSEN, B. C. 2019. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite? *Pediatr Diabetes*, 20, 5-9.
- MARZANO, A. V., FANONI, D., ANTIGA, E., QUAGLINO, P., CAPRONI, M., CROSTI, C., MERONI, P. L. & CUGNO, M. 2014. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol*, 178, 48-56.
- MCGOWAN, J. W. T., JOHNSON, C. A. & LYNN, A. 2004. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drugs Dermatol*, 3, 441-4.
- MEKKES, J. R. 2015. Treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*, 350, h3175.
- MENTER, A., TYRING, S. K., GORDON, K., KIMBALL, A. B., LEONARDI, C. L., LANGLEY, R. G., STROBER, B. E., KAUL, M., GU, Y., OKUN, M. & PAPP, K. 2008. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*, 58, 106-15.
- MILLER, J., YENTZER, B. A., CLARK, A., JORIZZO, J. L. & FELDMAN, S. R. 2010. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 62, 646-54.
- MIRZA, R. E., FANG, M. M., WEINHEIMER-HAUS, E. M., ENNIS, W. J. & KOH, T. J. 2014. Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice. *Diabetes*, 63, 1103-14.
- MIRZA, R. E. & KOH, T. J. 2015. Contributions of cell subsets to cytokine production during normal and impaired wound healing. *Cytokine*, 71, 409-12.
- MISEROCCHI, E., MODORATI, G., FOSTER, C. S. & BRANCATO, R. 2002. Ocular and extracutaneous involvement in pyoderma gangrenosum. *Ophthalmology*, 109, 1941-3.

- MLIKA, R. B., RIAHI, I., FENNICHE, S., MOKNI, M., DHAOUI, M. R., DESS, N., DHAHRI, A. B. & MOKHTAR, I. 2002. Pyoderma gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol*, 41, 65-8.
- MONTOTO, S., BOSCH, F., ESTRACH, T., BLADE, J., NOMDEDEU, B. & NONTERRAT, E. 1998. Pyoderma gangrenosum triggered by alpha2b-interferon in a patient with chronic granulocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 30, 199-202.
- MOORMANN, O. 2013. Therapie nach dem WHO-Stufenschema. *Im Focus Onkologie*, 16, 45-51.
- MROWIETZ, U., MORRISON, P. J., SUHRKAMP, I., KUMANOVA, M. & CLEMENT, B. 2018. The Pharmacokinetics of Fumaric Acid Esters Reveal Their In Vivo Effects. *Trends Pharmacol Sci*, 39, 1-12.
- MROWIETZ, U. & REICH, K. 2009. Ten years of infliximab: its role in dermatology. *Eur J Pharmacol*, 623 Suppl 1, S10-6.
- MULLER-LADNER, U., ALTEN, R., HEILIGENHAUS, A., KEKOW, J., KOLETZKO, S., MROWIETZ, U., OCHSENKUHN, T., RADKE, M., REICH, K., RUDWALEIT, M. & SCHREIBER, S. 2009. ["TRECID", TNFalpha related chronic inflammatory diseases - a new multiple diseases bridging concept]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134, 2132-6.
- NAST, A., GISONDI, P., ORMEROD, A. D., SAIAG, P., SMITH, C., SPULS, P. I., ARENBERGER, P., BACHELEZ, H., BARKER, J., DAUDEN, E., DE JONG, E. M., FEIST, E., JACOBS, A., JOBLING, R., KEMENY, L., MACCARONE, M., MROWIETZ, U., PAPP, K. A., PAUL, C., REICH, K., ROSUMECK, S., TALME, T., THIO, H. B., VAN DE KERKHOF, P., WERNER, R. N. & YAWALKAR, N. 2015. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29, 2277-94.
- OKA, M., BERKING, C., NESBIT, M., SATYAMOORTHY, K., SCHAIDER, H., MURPHY, G., ICHIHASHI, M., SAUTER, E. & HERLYN, M. 2000. Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest*, 80, 595-604.
- ORMEROD, A. D., THOMAS, K. S., CRAIG, F. E., MITCHELL, E., GREENLAW, N., NORRIE, J., MASON, J. M., WALTON, S., JOHNSTON, G. A., WILLIAMS, H. C. & TEAM, U. K. D. C. T. N. S. S. G. 2015. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*, 350, h2958.
- PARTRIDGE, A. C. R., BAI, J. W., ROSEN, C. F., WALSH, S. R., GULLIVER, W. P. & FLEMING, P. 2018. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *British Journal of Dermatology*, 179, 290-295.

- PASTOR, N., BETLLOCH, I., PASCUAL, J. C., BLANES, M., BANULS, J. & SILVESTRE, J. F. 2006. Pyoderma gangrenosum treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Clin Exp Dermatol*, 31, 152-3.
- PATEL, F., FITZMAURICE, S., DUONG, C., HE, Y., FERGUS, J., RAYCHAUDHURI, S. P., GARCIA, M. S. & MAVERAKIS, E. 2015. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol*, 95, 525-31.
- PERCIVAL, G. H. 1957. Pyoderma gangrenosum: the histology of the primary lesion. *Br J Dermatol*, 69, 130-6.
- PEREIRA, N., BRITES, M. M., GONCALO, M., TELLECHEA, O. & FIGUEIREDO, A. 2013. Pyoderma gangrenosum--a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol*, 52, 938-45.
- PERRY, H. O. 1969. Pyoderma gangrenosum. *South Med J*, 62, 899-908.
- PLOSKER, G. L. & CROOM, K. F. 2005. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 65, 1825-49.
- POMERANTZ, R. G., HUSNI, M. E., MODY, E. & QURESHI, A. A. 2007. Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*, 157, 1274-5.
- PORITZ, L. S., LEBO, M. A., BOBB, A. D., ARDELL, C. M. & KOLTUN, W. A. 2008. Management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Am Coll Surg*, 206, 311-5.
- POWELL, F. C. & PERRY, H. O. 1984. Pyoderma gangrenosum in childhood. *Arch Dermatol*, 120, 757-61.
- POWELL, F. C., SCHROETER, A. L., SU, W. P. & PERRY, H. O. 1985. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med*, 55, 173-86.
- POWELL, F. C., SU, W. P. & PERRY, H. O. 1996. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*, 34, 395-409; quiz 410-2.
- QUIST, S. R. & KRAAS, L. 2017. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15, 34-40.
- REGUEIRO, M., VALENTINE, J., PLEVY, S., FLEISHER, M. R. & LICHTENSTEIN, G. R. 2003. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 1821-1826.
- REGUIAI, Z. & GRANGE, F. 2007. The role of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in Pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Dermatol*, 8, 67-77.

- REICHRATH, J., BENS, G., BONOWITZ, A. & TILGEN, W. 2005. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*, 53, 273-83.
- REMICK, D. G. 2005. Interleukin-8. *Crit Care Med*, 33, S466-7.
- RENDON, A. & SCHAKEL, K. 2019. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*, 20.
- ROGGE, F. J., PACIFICO, M. & KANG, N. 2008. Treatment of pyoderma gangrenosum with the anti-TNFalpha drug - Etanercept. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 61, 431-3.
- ROSE, G. E., BARNES, E. A. & UDDIN, J. M. 2003. Pyoderma gangrenosum of the ocular adnexa: a rare condition with characteristic clinical appearances. *Ophthalmology*, 110, 801-5.
- ROY, D. B., CONTE, E. T. & COHEN, D. J. 2006. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol*, 54, S128-34.
- RUIZ-NUNEZ, B., PRUIMBOOM, L., DIJCK-BROUWER, D. A. & MUSKIET, F. A. 2013. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem*, 24, 1183-201.
- RUOCCO, E., SANGIULIANO, S., GRAVINA, A. G., MIRANDA, A. & NICOLETTI, G. 2009. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23, 1008-17.
- RYAN, C., AMOR, K. T. & MENTER, A. 2010. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol*, 63, 949-72; quiz 973-4.
- SAGAMI, S., UENO, Y., TANAKA, S., NAGAI, K., HAYASHI, R. & CHAYAMA, K. 2015. Successful Use of Adalimumab for Treating Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis under Corticosteroid-tapering Conditions. *Intern Med*, 54, 2167-72.
- SAGARA, R., KITAMI, A., NAKADA, T. & IJIMA, M. 2006. Adverse reactions to gefitinib (Iressa): revealing sycosis- and pyoderma gangrenosum-like lesions. *Int J Dermatol*, 45, 1002-3.
- SALAZAR, J. J., ENNIS, W. J. & KOH, T. J. 2016. Diabetes medications: Impact on inflammation and wound healing. *J Diabetes Complications*, 30, 746-52.
- SAND, F. L. & THOMSEN, S. F. 2015. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther*, 28, 158-65.
- SANDERS, S., BUSAM, K., TAHAN, S. R., JOHNSON, R. A. & SACHS, D. 2002. Granulomatous and suppurative dermatitis at interferon alfa injection sites: report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol*, 46, 611-6.

- SAURAT, J. H., STINGL, G., DUBERTRET, L., PAPP, K., LANGLEY, R. G., ORTONNE, J. P., UNNEBRINK, K., KAUL, M., CAMEZ, A. & INVESTIGATORS, C. S. 2008. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*, 158, 558-66.
- SFIKAKIS, P. P. 2010. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun*, 11, 180-210.
- SONG, H., LAHOOD, N. & MOSTAGHIMI, A. 2018. Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systematic review of cases and case series. *British Journal of Dermatology*, 178, 363-368.
- SPIES, C. M., STREHL, C., VAN DER GOES, M. C., BIJLSMA, J. W. & BUTTGEREIT, F. 2011. Glucocorticoids. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25, 891-900.
- SREBRNIK, A., SHACHAR, E. & BRENNER, S. 2001. Suspected induction of a pyoderma gangrenosum-like eruption due to sulpiride treatment. *Cutis*, 67, 253-6.
- SU, W. P., DAVIS, M. D., WEENIG, R. H., POWELL, F. C. & PERRY, H. O. 2004. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*, 43, 790-800.
- SU, W. P., SCHROETER, A. L., PERRY, H. O. & POWELL, F. C. 1986. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol*, 13, 323-30.
- TARNUZZER, R. W. & SCHULTZ, G. S. 1996. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen*, 4, 321-5.
- TAYLOR, P. C. 2003. Anti-TNFalpha therapy for rheumatoid arthritis: an update. *Intern Med*, 42, 15-20.
- TEAGLE, A. & HARGEST, R. 2014. Management of pyoderma gangrenosum. *J R Soc Med*, 107, 228-236.
- TEAGLE, A. R., BIRCHALL, J. C. & HARGEST, R. 2016. Gene Therapy for Pyoderma Gangrenosum: Optimal Transfection Conditions and Effect of Drugs on Gene Delivery in the HaCaT Cell Line Using Cationic Liposomes. *Skin Pharmacol Physiol*, 29, 119-129.
- TOLKACHJOV, S. N., FAHY, A. S., WETTER, D. A., BROUGH, K. R., BRIDGES, A. G., DAVIS, M. D., EL-AZHARY, R. A., MCEVOY, M. T. & CAMILLERI, M. J. 2015. Postoperative pyoderma gangrenosum (PG): the Mayo Clinic experience of 20 years from 1994 through 2014. *J Am Acad Dermatol*, 73, 615-22.

- TRACZEWSKI, P. & RUDNICKA, L. 2008. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol*, 66, 618-25.
- VACAS, A. S., TORRE, A. C., BOLLEA-GARLATTI, M. L., WARLEY, F. & GALIMBERTI, R. L. 2017. Pyoderma gangrenosum: clinical characteristics, associated diseases, and responses to treatment in a retrospective cohort study of 31 patients. *Int J Dermatol*, 56, 386-391.
- VIDAL, D. & ALOMAR, A. 2004. Successful treatment of periostomal pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. *Br J Dermatol*, 150, 387-8.
- VIDAL, D., PUIG, L., GILABERTE, M. & ALOMAR, A. 2004. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features. *J Dermatolog Treat*, 15, 146-52.
- VILLARREAL-VILLARREAL, C. D., OCAMPO-CANDIANI, J. & VILLARREAL-MARTINEZ, A. 2016. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr*, 107, 369-78.
- VITALE, A., RIGANTE, D., LUCHERINI, O. M., CASO, F., MUSCARI, I., MAGNOTTI, F., BRIZI, M. G., GUERRINI, S., PATTI, M., PUNZI, L., GALEAZZI, M. & CANTARINI, L. 2013. Biological treatments: new weapons in the management of monogenic autoinflammatory disorders. *Mediators Inflamm*, 2013, 939847.
- VON DEN DRIESCH, P. 1997. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol*, 137, 1000-5.
- VON HUNDELSHAUSEN, V. P. 2013. Chronische Entzündung und Atherosklerose. *Dtsch Med Wochenschr*, 123, 1839–1844.
- WEENIG, R. H., DAVIS, M. D., DAHL, P. R. & SU, W. P. 2002. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med*, 347, 1412-8.
- WEST, C. C., MORRITT, A. N. & RALSTON, D. R. 2010. Pyoderma gangrenosum in burns: a report of 3 cases and review of the literature. *Burns*, 36, e56-9.
- WHITE, L. E., VILLA, M. T., PETRONIC-ROSIC, V., JIANG, J. & MEDENICA, M. M. 2006. Pyoderma gangrenosum related to a new granulocyte colony-stimulating factor. *Skinmed*, 5, 96-8.
- WILSON, D. M., JOHN, G. R. & CALLEN, J. P. 1999. Peripheral ulcerative keratitis--an extracutaneous neutrophilic disorder: report of a patient with rheumatoid arthritis, pustular vasculitis, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome with an excellent response to cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol*, 40, 331-4.
- WISE, C. A., GILLUM, J. D., SEIDMAN, C. E., LINDOR, N. M., VEILE, R., BASHIARDES, S. & LOVETT, M. 2002. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet*, 11, 961-9.

- WOLLINA, U. 2007. Pyoderma gangrenosum--a review. *Orphanet J Rare Dis*, 2, 19.
- WU, X. R., MUKEWAR, S., KIRAN, R. P., REMZI, F. H., HAMMEL, J. & SHEN, B. 2013. Risk factors for peristomal pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 7, e171-7.
- YE, M. J. & YE, J. M. 2014. Pyoderma gangrenosum: a review of clinical features and outcomes of 23 cases requiring inpatient management. *Dermatol Res Pract*, 2014, 461467.

8.1 Weitere Quellen

MLA style: Edward C. Kendall – Facts. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019.

Mon. 7 Jan 2019. Online im Internet.

URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/kendall/facts/>

From *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964

Abgerufen am 07.01.2019, 14:15 Uhr.

Buch: Moll I. (2016), Duale Reihe - Dermatologie. Thieme; Auflage: 8, 13. April 2016.

9 Publikationen

Herberger, K., Dissemond, J., Brüggestrat, S., Sorbe, C. & Augustin, M. 2019.

Biologics and immunoglobulins in the treatment of pyoderma gangrenosum – analysis of 52 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*, 17, 32-41.

10 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. med. Katharina Herberger. Ich bin dankbar für die Bereitstellung des Themas, die enge und gute Zusammenarbeit, die fachlich kompetente Betreuung, die zielorientierte Anleitung und die zu jederzeit zeitnahe und konstruktive Rückmeldung auf Fragen und Probleme. Vielen Dank für das Vertrauen in meine Arbeit, die stetigen Ermutigungen und die Möglichkeit der Präsentation der Studie auf dem deutschen Wundkongress der EWMA in Bremen. Ich habe nicht nur fachlich, sondern auch persönlich viel von Dir lernen können und dürfen.

Ein herzliches Dankeschön richte ich auch an Frau Christina Sorbe für die tolle Zusammenarbeit. Vielen Dank für die Hilfsbereitschaft und die konstruktiven Anregungen von der Erstellung der Datenmaske bis hin zur Besprechung der ausgewerteten Daten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Vater Reiner für die unermüdliche Unterstützung und Ermutigungen, für all die Male des Korrekturlesens, die hilfreichen und zielführenden Anmerkungen und den festen Glauben an mein Können und die Fertigstellung dieser Arbeit. Ich danke meiner Mutter Mechtild für die zahlreichen inspirierenden Gespräche, die positive Bestärkung sowie die liebevolle und bedingungslose Unterstützung zu jeder Zeit während meines Studiums und der Arbeit an der vorliegenden Dissertation. Ich danke meinem Partner Christoph, der immer an meiner Seite ist, an mich glaubt und jederzeit geduldig bereitstand um die auftretenden technischen Herausforderungen zu bewältigen. Danken möchte ich außerdem meinem Bruder Julian und all meinen Freunden, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben.

11 Lebenslauf

Sarah Sophia Brüggestrat

*17.12.1990 in Witten, Deutschland

Der vollständige Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: