



Pyoderma gangrenosum: something old, something new

M.L.M. van Baar¹, L.A.A. Gerbens², J.R. Mekkes²

Pyoderma gangrenosum (PG) is een ernstige ulcererende huidziekte, die gekenmerkt wordt door een neutrofiel infiltraat en proinflammatoire cytokines die tot overexpressie komen in de ulcera. Er is in ongeveer de helft van de patiënten een associatie met onderliggende interne ziekten zoals inflammatoire darmziekten (IBD), reumatoïde artritis of myeloproliferatieve aandoeningen. Bij de andere helft is het idiopathisch. Het kan op elke leeftijd voorkomen, maar wordt met name tussen de 20-50 jaar vastgesteld, iets meer bij vrouwen dan bij mannen. Vaak is er sprake van een grote negatieve impact op de kwaliteit van leven. [1]

Het stellen van de diagnose is moeilijk; er is sprake van ongeveer 39% misdiagnoses. [2] De differentiaal diagnose is zeer uitgebreid, waaronder veneuze ulcera, infectieuze ulcera, vasculitis en tumoren. [3] De diagnose klassieke PG wordt gesteld op het klinisch beeld: een progressief centrifugaal uitbreidend ulcus, met paarse ondermijnde wondranden en weefselverval, dat kan worden uitgelokt door een trauma. Dit pathergiefenomeen wordt beschouwd als één van de diagnostische criteria. Er zijn verschillende criteria in gebruik, waaronder de Delphi criteria en de PARACELTUS-score. Deze laatste heeft de hoogste specificiteit en sensitiviteit. [4] Beide scoresystemen zijn voornamelijk gebaseerd op klinische kenmerken, maar ook de aanwezigheid van een neutrofiel infiltraat is in beide opgenomen.

De behandeling van PG leidt in de praktijk vaak tot een uitdaging. Vaak wordt gestart met prednison of ciclosporine. Bij sommige patiënten werken de gebruikelijke middelen helemaal niet, en het is niet te voorspellen of een therapie werkt bij een specifieke patiënt.

De therapiekeuze is moeilijk omdat er weinig hoog-kwalitatief onderzoek is verricht. Uniforme meetinstrumenten en richtlijnen ontbreken, en mede daarom zijn er geen EMA/FDA goedgekeurde medicijnen.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige stand van zaken wat betreft de systemische behandeling van PG. [5]

BEHANDELING

In recente overzichtsartikelen van Dissemond et al. (2023) en Maronese et al. (2022) worden flowcharts beschreven waarin de verschillende therapieën zijn ingedeeld o.b.v. mate van ernst van de PG en mate van bewijs (zie figuur 1, gebaseerd op deze 2 artikelen). [2,5] Bij milde PG kan gestart worden met

lokale of intralaesionale corticosteroiden. Bij onvoldoende effect op deze therapieën of bij ernstige PG wordt gestart met prednison en/of ciclosporine. Bij onvoldoende effect na 2 tot 4 weken of bij snelle progressie worden de conventionele middelen gecombineerd met of vervangen door TNF-remmers of andere biologicals (anti-IL-1, anti-IL-17, anti-C5a, anti-IL-12/13, anti-IL-23, anti-IL-36). Bij recalcitrante ulcera is het aanbevelen om immunomodulerende middelen zoals dapson, mycofenolaatmofetil (MMF) of colchicine toe te voegen. Als één van de laatste opties in dit schema wordt ook IVIG genoemd. Hieronder bespreken we de individuele 'oude' en 'nieuwe' therapieën inclusief de mate van bewijs voor hun effectiviteit (zie tabel 1).

LOKALE EN ONDERSTEUNENDE THERAPIEËN

Lokale therapie

Lokale en intralaesionale corticosteroiden en calcineurineremmers kunnen worden ingezet bij kleine ulcera (< 8 cm²) waarbij er geen betrokkenheid is van dieper gelegen structuren (zie figuur 1). In de observationele prospectieve cohortstudie STOPGAP werd bij 20 van de 47 patiënten van de clobetasol propionaat 0,05% groep een complete respons gevonden na 6 maanden. De meerderheid liet echter geen genezing zien. [2] Uiteraard is wondbeleid van belang, echter er is weinig bewijs voor de effectiviteit van verschillende wondbedekkers. Vanwege het risico op een wondinfectie bij systemische immuunsuppressie is het verstandig om antiseptische wondbedekkers te kiezen.

Antibiotica

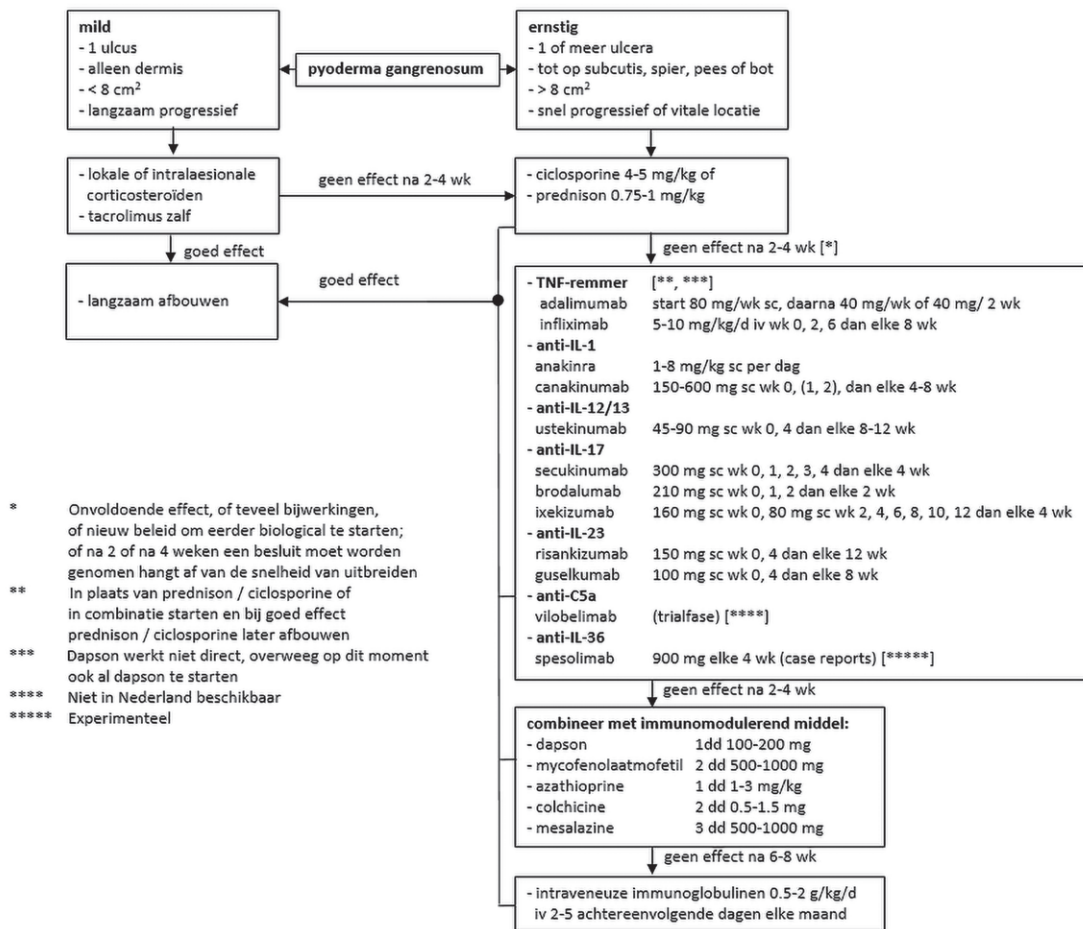
PG ulcera kunnen secundair gecontamineerd zijn. Bacteriële infecties moeten zoveel mogelijk vermeden worden gezien het bijdraagt aan de inflammatie. Als de wondgenezing stagneert, is het zinvol om wondkweken af te nemen en antibiotica toe te voegen aan de behandeling.

Ondersteunende behandelingen

Vaak is een multidisciplinaire aanpak vereist: pijnteam, wondverpleegkundigen, MDL-arts en vaatchirurg zijn vaak bij PG patiënten betrokken. Ook is er plaats voor vacuum-assisted closure (VAC therapie) en hyperbare zuurstof. [3]

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Amsterdam UMC en Huid Medisch Centrum



Figuur 1. Flowchart behandelalgoritme pyoderma gangrenosum, gebaseerd op Dissemond en Maronese et al. [2,5] en aangepast op basis van praktijkervaring.

II. CONVENTIONELE THERAPIEËN (FIGUUR 1 EN TABEL 1)

Prednison of ciclosporine

Er is één gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) uitgevoerd waarbij prednison werd vergeleken met ciclosporine: na een half jaar was in beide groepen 47% van de ulcera dicht. [6] Prednison werkt iets sneller en heeft een lichte voorkeur bij snel uitbreidende ulcera. Ook kan het worden gecombineerd met MMF of azathioprine. Verder wordt de keuze vooral bepaald door comorbiditeiten (diabetes mellitus, hypertensie, leverfunctiestoornissen en nierinsufficiëntie) van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van het beoogde geneesmiddel.

Dapson

Dapson werd voor het eerst in 1937 als antimicrobieel middel onderzocht. Daarnaast werkt het anti-inflammatoir en remt weefselschade veroorzaakt door neutrofielen. Een Amerikaanse retrospectieve studie onderzocht de respons van dapson op PG. Zij includeerden 27 patiënten tussen 2000 en 2015 en concludeerden dat na behandeling met dapson 50-100 mg/dag 13% van de patiënten een complete respons had, 81% een partiële respons en 3% geen respons. De gemiddelde behandelduur was 14,3 maanden. [7]

Mycofenolaatmofetil

In een retrospectieve studie bij 26 patiënten werd bij 85%

klinische verbetering geobserveerd, 50% had een complete respons na 1 jaar. [8] Alle patiënten kregen naast MMF gelijktijdig prednison en een deel kreeg andere immunosuppressiva. In een recente review zijn nog eens 14 patiënten beschreven waarbij 93% klinisch verbeterde binnen 12 maanden. [9]

IVIG

IVIG kan gebruikt worden bij gedissemineerde of matig-ernstige PG bij patiënten die contra-indicaties hebben voor andere systemische behandelingen. In een retrospectieve case serie is een volledige respons bij 53% van de patiënten en een gedeeltelijke respons bij 88% beschreven. De meeste patiënten werden gelijktijdig met systemische steroïden behandeld. [5]

Azathioprine

Azathioprine is een purine antagonist, waarvan de activiteit wordt toegeschreven aan de metabooliet van 6-mercaptopurine (6-MP). Azathioprine heeft een steroïdsparend effect en wordt als een goede therapeutische optie gezien bij patiënten met een onderliggende IBD. [5]

Colchicine

Colchicine is werkzaam gebleken bij diverse neutrofiele dermatosen. Er zijn enkele case reports gepubliceerd waarbij bij zes patiënten het effect van low dose (1 tot 2 mg dagelijks)

Tabel 1. Overzicht systemische therapieën pyoderma gangrenosum met werkingsmechanisme en bewijskracht.

Therapie	Werkingsmechanisme	Bewijslast
Corticosteroiden	Bindt aan glucocorticoid receptoren; effect op transcriptiefactoren en remt proinflammatoire cytokines zoals IL-1 and TNF α .	1B
Ciclosporine	Remt de calcineurine/nuclear factor of activated T cells (NFAT)-route, waardoor de IL-2-productie wordt verminderd en remt lymfocytactivatie.	1B
Mycofenolaatmofetil	Na absorptie ontstaat mycofenolzuur (MPA). MPA inhibeert het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH) dat een rol speelt in de de novo synthese van guanosidenucleotiden. Lymfocyten zijn voor hun proliferatie van deze nucleotiden afhankelijk. Inhibitie van IMPDH leidt tot een selectieve remming van B- en T-lymfocyten proliferatie.	2B
Dapson	Remt de neutrofiële migratie naar ontstekingshaarden, de binding van antilichamen aan neutrofielen, de neutrofiële myeloperoxidase activiteit en het vrijkomen van radicalen tijdens de 'oxidatieve burst'. Vangt vrije radicalen op die geproduceerd worden door neutrofielen, en remt de activiteit van neutrofiële lysosomale enzymen.	2B
IVIg	Remt Fc γ Rs activatie, remming van complementactivatie, verstoren van de auto-reactieve T cellen/antigeen presenterende cel interacties, de productie van proinflammatoire cytokinen verminderen en anti-inflammatoire cytokinen bevorderen.	3A
Azathioprine	Het inhibeert proliferatie en activatie van B- en T-lymfocyten en heeft een effect op antilichaamproductie.	4
Colchicine	Inhibitie van de activatie en rekrutering van neutrofielen en andere proinflammatoire cytokines.	4
Infliximab	Tumornecrosefactor- α -blokker: remming van inflammatie	1B
Adalimumab	Tumornecrosefactor- α -blokker: blokkeert de interactie van TNF- α met de p55- en p75-TNF-receptoren op het celoppervlak, leidt tot remming van inflammatie.	2B
Anakinra	IL-1 receptor blokker: gaat competitie aan met IL-1 α en IL-1 β . Keratinocyten brengen IL-1 α tot expressie bij celschade.	3A
Canakinumab	IL-1 β inhibitor: bindt met hoge affiniteit specifiek aan de IL-1 β receptor en voorkomt de productie van ontstekingsmediatoren.	2B
Secukinumab	Anti-IL-17A: inhibitie van cytokines en chemokines die neutrofielen activeren en mobiliseren.	2B
Vilobelimab	Anti-C5a: inhibitie van een belangrijke chemoattractant voor neutrofielen.	2B
Ustekinumab	Anti-IL-12/13: blokkeert de p40 subunit van IL-12 en IL-23 waardoor respectievelijk de Th1 en Th17 pathway worden geblokkeerd.	3A
Guselkumab	Anti-IL-23: grijpt aan op de p19 subunit van IL-23.	4
Risankizumab	Anti-IL-23: grijpt aan op de p19 subunit van IL-23.	4
Spesolimab	Anti-IL-36: voorkomt activering van proinflammatoire cytokines en daarmee rekrutering van neutrofielen.	4

Bewijslast 1A: Systematische review van gerandomiseerde gecontroleerde trials; 1B: Individuele gerandomiseerde gecontroleerde trials; 2A: Systematische review (met homogeniteit) van cohortstudies; 2B: Individueel cohortonderzoek (inclusief gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van lage kwaliteit, bijv. < 80% follow-up); 3A: Systematische review (met homogeniteit) van case-control studies; 3B: Individuele case-control studies; 4: Caseseries (cohort- en case-controlonderzoek van slechte kwaliteit); 5: Expert opinion

colchicine (monotherapie of in combinatie met systemische corticosteroiden) is beschreven. Snelle regressie van de ulcera trad op binnen enkele weken tot 3 maanden. [10]

III. NIEUWE THERAPIEËN

TNF-remmers

Infliximab is het meest onderzochte middel. In een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde RCT bij 30 patiënten is een significant verschil in de infliximab groep na 2 weken aange-toond. [11] In de praktijk blijkt dat het vaak nodig is om een hogere dosering te geven (5-10 mg/kg) en/of het interval te verkleinen naar 4-6 weken. (5) Ook de andere TNF-alfa remmers (adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept) zijn effectief, mits hoog genoeg gedoseerd.

IL-1 antagonisten

PG komt voor als onderdeel van medische syndromen zoals PAPA (Pyogene Arthritis, Pyoderma gangrenosum, en Acne) en PASH (Pyoderma gangrenosum, Acne, Hidradenitis suppurati-

va) die geassocieerd zijn met een mutatie in het PSTPIP1 (proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1) gen. Bij deze mutatie wordt er een verhoogde productie van IL-1 β gevonden. Een therapeutisch aangrijpingspunt in de behandeling van PG bij deze patiëntengroep kan IL-1 inhibitie zijn. Anakinra is een IL-1 receptor blokker. Er zijn in de literatuur 29 patiënten beschreven waarbij 59% een significante klinische verbetering toonde. [12]

Er is een fase II multicenter pilotstudie naar het effect van canakinumab (IL-1 β inhibitor) op de klinische verbetering van PG ulcera gedaan. Zij includeerden 5 patiënten. In een later verschenen case serie zijn nog eens 6 patiënten beschreven; 60% bereikte een complete respons, 10% een partiële respons. [12] Nieuwe monoklonale antilichamen die verder worden onderzocht zijn gevokizumab (IL-1 β inhibitor) en bermekimab (IL-1 α inhibitor).

Anti-IL-17

IL-17 en de IL-17 receptor komen verhoogd tot expressie in

PG. Er is een kleine fase I-II studie gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van secukinumab (anti-IL-17A) monotherapie: hierbij ondervonden alle 7 patiënten een verbetering in pijn, maar slechts 29% had een klinische verbetering van het ulcus na 32 weken. [5]

Brodalumab en ixekizumab zijn succesvol beschreven in respectievelijk 3 en 4 patiënten, die binnen 12 weken genezing bereikten.

Er zijn in de literatuur ook gevallen bekend van PG ontstaan na anti-IL17 therapie, waarschijnlijk berustend op een paradoxale IL-23 upregulatie reactie. [5]

Anti-C5a

De verhoogde aanwezigheid van C5a en bijbehorende receptoren C5aR1 en C5aR2 in PG ulcera suggereren een potentieel aangrijpingspunt.

In een fase IIa studie naar de veiligheid en effectiviteit van vilobelimab (IFX-1) werd bij de groep (n=7) die 2400 mg i.v. kreeg bij 86% een complete respons bereikt met een Physician's Global Assessment (PGA) score van ≤1 (gesloten wond). [2,5]

Anti-IL-12/13

In PG ulcera is histopathologisch overexpressie van IL-23 aangetoond. Proinflammatoire cytokines (IL-2, TNF-α, IFN-γ, IL-17, en IL-22) die onder andere zorgen voor de rekrutering van neutrofielen worden door anti-IL-12/23 onderdrukt.

In een semi systematische review is bij 34 patiënten het effect van ustekinumab op PG beschreven; 71% bereikte een complete remissie. [12]

Anti-IL-23

Interleukine 23 is belangrijk voor Th17 en daarmee de productie van IL-17 en rekrutering van neutrofielen. Blokkade van IL-23 leidt dus tot een vermindering van het neutrofiel infiltraat.

In een review artikel zijn de resultaten van enkele case reports beschreven over het positieve effect van guselkumab en risankizumab. [5]

Anti-IL-36

IL-36 is een proinflammatoir cytokine dat vrijkomt uit keratinocyten bij celschade.

In de literatuur zijn 2 patiënten beschreven waarbij spesolimab 900 mg (in 2022 geregistreerd in Nederland voor gegeneraliseerde pustulaire psoriasis) met een 4 wekelijks interval werd toegevoegd aan prednison, ciclosporine, hydroxychloroquine en intraveneuze immunoglobulinen (IVIG). Beide patiënten reageerden binnen 72 uur na de infusie en klinisch verbeterden de ulcera verder over een periode van 16 weken. [13]

PROFYLAXE BIJ IMMUNOSUPPRESSIVA

Bij patiënten die hoge doseringen immunosuppressiva gebruiken voor langere tijd, of meerdere tegelijkertijd, is te overwegen om profylactisch cotrimoxazol 1 dd 480 mg voor te schrijven ter voorkoming van *Pneumocystis jirovecii* pneumonie (PCP) (zie tabel 2). Dit is een gist die longontsteking kan veroorzaken bij immuungecompromitteerde patiënten. Amerikaanse richt-

Tabel 2. Indicaties voor PCP profylaxe

Indicaties voor PCP profylaxe	
Corticosteroiden in combinatie met cyclofosfamide	
Behandeling met hoge dosis corticosteroiden (≥ 20 mg prednison of equivalent per dag gedurende 4 weken) in combinatie met:	Baseline lymfocytopenie (< 1.2) of CD-4 lymfocytopenie (< 0.3)
	Biologicals (rituximab, TNF-alfa remmers) of andere immunosuppressiva (met name methotrexaat en mycofenolaatmofetil, maar ook ciclosporine)
	Startdosering van prednison ≥ 60 mg, of chronisch corticosteroid gebruik na een methylprednison stootkuur

lijnen adviseren 960 mg, de Nederlandse Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) richtlijn stelt dat 480 mg voldoende is. Profylaxe is geïndiceerd tot 4 weken nadat corticosteroiden zijn afgebouwd tot < 20 mg prednison of equivalent per dag. Het is goed om te weten dat dapson ook kan worden voorgeschreven voor PCP profylaxe. Het wordt beschouwd als tweede keus middel, alleen of in combinatie met trimethoprim (bij patiënten die geen sulfapreparaten verdragen). [14]

TOEKOMSTVISIE

Om de patiënt in de toekomst beter te kunnen helpen is het belangrijk dat er meer onderzoek gedaan wordt. Momenteel wordt internationaal gewerkt aan een core outcome set van uitkomstenmaten en meetinstrumenten (UPGRADE) om toekomstige onderzoeken gestandaardiseerd te laten uitvoeren. Daarnaast wordt internationaal gewerkt aan een core dataset voor een PG register (PyGaTe registry), met het doel om real-world data te genereren en hopelijk een gouden standaard qua behandeling te ontwikkelen. Zie c3outcomes.org/upgrade.

CONCLUSIE

PG is een zeldzame en therapeutisch uitdagende huidziekte. Voor de huidige therapeutische opties is er beperkt bewijs. Er zijn geen EMA/FDA goedgekeurde medicijnen, geen richtlijnen, geen uniforme uitkomstmaten. Derhalve geeft dit artikel handvatten middels een behandelalgoritme gebaseerd op de huidige wetenschappelijke literatuur. Bij snel progressieve of matig ernstige ulcera moet eerder gedacht worden aan het toevoegen van biologicals en/of conventionele therapieën. Nieuwe therapieën zijn op komst, evenals nieuwe initiatieven om de zorg voor PG patiënten vooruit te helpen.

LITERATUUR

1. Ighani A, Al-Mutairi D, Rahmani A, Weizman AV, Piguat V, Alavi A. *Pyoderma gangrenosum and its impact on quality of life: a multi-centre, prospective study*. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):672-3.
2. Dissemond J, Marzano AV, Hampton PJ, Ortega-Loayza AG. *Pyoderma gangrenosum: treatment options*. *Drugs*. 2023;83(14):1255-67.
3. Mekkes JR. *Pyoderma gangrenosum: een diagnostische en therapeutische uitdaging*. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 31(9)2021. p. 15-9.
4. Min MS, Kus K, Wei N, Kassamali B, Faletsky A, Mostaghimi A,

SAMENVATTING

Pyoderma gangrenosum is een zeldzame en ernstige ulcererende huidziekte. Het is in de helft van de gevallen geassocieerd met interne ziekten. Behandeling is vaak moeizaam. De eerste keus systemische behandelopties bij matig ernstige of snel progressieve ziekte zijn prednison of ciclosporine. Bij onvoldoende effect kunnen de conventionele middelen gecombineerd worden met of vervangen door TNF-remmers of andere biologicals (anti-IL-1, anti-IL-17, anti-C5a, anti-IL-12/13, anti-IL-23, anti-IL-36). Bij recalcitrante ulcera kunnen immunomodulerende middelen zoals dapson, mycofenolaatmofetil (MMF) of colchicine worden toegevoegd. Gezien de zeldzaamheid van het ziektebeeld is er voor de meeste genoemde middelen weinig bewijs.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige literatuur wat betreft behandeling van pyoderma gangrenosum met een blik op de toekomst.

SUMMARY

Pyoderma gangrenosum is a rare and serious ulcerating skin disease. It is associated with internal diseases in half of the cases, and often difficult to treat. The first line

systemic treatment options for moderate to severe or rapidly progressive disease are prednisone or ciclosporin. If these are not effect effective, conventional agents can be combined with or replaced by TNF inhibitors or other biologicals (anti-IL-1, anti-IL-17, anti-C5a, anti-IL-12/13, anti-IL-23, anti-IL-36). In recalcitrant ulcers, immunomodulatory agents such as dapsone, mycophenolate mofetil (MMF) or colchicine may be prescribed. Given the rarity of the disease, there is little evidence for most of the prescribed drugs. This article provides an overview of the current literature regarding the treatment of pyoderma gangrenosum.

TREFWOORDEN

Pyoderma gangrenosum - behandeling pyoderma gangrenosum - biologicals bij pyoderma gangrenosum

KEYWORDS

Pyoderma gangrenosum - treatment of pyoderma gangrenosum - biologicals for pyoderma gangrenosum

BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

- Lebwohl MG. Evaluating the role of histopathology in diagnosing pyoderma gangrenosum using Delphi and PARACELSUS criteria: a multicentre, retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2022;186(6):1035-7.
- Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(5):615-34.
 - Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;350:h2958.
 - Din RS, Tsiaras WG, Li DG, Mostaghimi A. Efficacy of systemic dapsone treatment for pyoderma gangrenosum: a retrospective review. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(10):1058-60.
 - Li J, Kelly R. Treatment of pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):565-9.
 - Hrin ML, Bashyam AM, Huang WW, Feldman SR. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy to corticosteroids for the treatment of pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Int J Dermatol.* 2021;60(12):e486-e92.
 - Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Gregoriou S, Zakopoulou N. Treatment of Pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology.* 2004;209(3):233-6.
 - Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006;55(4):505-9.
 - Ben Abdallah H, Fogh K, Vestergaard C, Bech R. Pyoderma gangrenosum and interleukin inhibitors: a semi-systematic review. *Dermatology.* 2022;238(4):785-92.
 - Guenin SH, Khattri S, Lebwohl MG. Spesolimab use in treatment of pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep.* 2023;34:18-22.
 - Corallo CE, Coutsouvelis J, Morgan S, Morrissey O, Avery S. Dapsone for pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis - applying theory to clinical practice with a focus on drug interactions. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(3).

CORRESPONDENTIEADRES

Jan Mekkes

E-mail: j.r.mekkes@amsterdamc.nl