

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200949

Pyoderma gangraenosum

Ewa Anna Burian¹, Tonny Karlsmark^{1,2}, Karsten Fogh³ & Rikke Bech³

1) Dermato-Venerologisk Afdeling og Videncenter for Sårheling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 3) Hud- og Kønssygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V12200949

HOVEDBUDSKABER

- Pyoderma gangraenosum er en diagnostisk og terapeutisk udfordring.
- Nye diagnostiske kriterier kan underbygge diagnosen. Der er mest evidens for behandling med glukokortikoider, ciclosporin eller tumornekrose alfa-hæmmere.
- Diagnostik og behandling bør styres af dermatologer eller på højtspecialiseret sårcentre.

Pyoderma gangraenosum (PG) er en alvorlig inflammatorisk hudsygdom, der er karakteriseret ved smertefuld sårdannelse. Sårene har typisk violetfarvede sårkanter og vokser sig hurtigt større [1-4]. Selvom PG er sjælden med en incidens på seks nye tilfælde pr. 1 mio. indbyggere [5], er det en vigtig differentialdiagnose til f.eks. nekrotiserende fasciitis, vaskulitis, Martorells sår og cancersår. I svære tilfælde kan ubehandlet PG vokse med flere centimeter om dagen og give anledning til svær sygelighed samt medføre død [6, 7].

PG er et immunologisk betinget sår, der er karakteriseret ved neutrofil infiltration i huden og ingen infektion (en neutrofil dermatose). PG er formentlig drevet af autoinflammation pga. neutrofil dysfunktion, inflammatoriske mediatorer og genetisk prædisposition [1, 3, 8]. Man finder en stærk association til andre immunologiske sygdomme, i særdeleshed inflammatorisk tarmsygdom (IBD) samt reumatologiske og hæmatologiske sygdomme [9, 10]. Overekspression af interleukin (IL) 1-beta, IL-8, IL-17 og tumornekrosefaktor (TNF)-alfa er beskrevet [8].

KARAKTERISTIKA

PG starter oftest som en violet papel eller pustel, som hurtigt udvikler sig til et smertefuldt og hurtigt ekspanderende sår med en rødviolet og undermineret sårkant (**Figur 1** og **Figur 2**) [3, 4, 11]. Det kliniske forløb kan variere betydeligt [1]. Såret kan variere i størrelse fra et par mm til over 30 cm [4], men når sjældent dybere end til subcutis. Dybere læsioner ned til sener og muskler kan dog ses [2]. Det vil typisk ske ved samtidig venøs og eller arteriel insufficiens. PG kan opstå på hele hudoverfladen, men huden på benene er hyppigst afficeret [4]. Ekstrakutan manifestation, f.eks. i lungerne, er beskrevet [1]. Det histologiske billede er ikke specifikt, men ofte finder man et neutrofilt infiltrat, neutrofile pustler og abscesformation [11]. Hos 70% finder man ved sårpodning ikke bakteriel infektion [4]. Ved opheling af PG vil der ofte opstå såkaldt kribriform (si-agtig) ardannelse [6]. PG opstår hyppigst hos patienter i 50-65-årsalderen og ses oftest hos kvinder [4, 10].

FIGUR 1 Klassisk ulcerativ pyoderma gangraenosum i forværring. **A.** Baseline. **B.** To måneder fra baseline. **C.** Fire måneder fra baseline. **D.** Fem måneder fra baseline. Billederne bringes med patientens tilladelse.



Patergi

PG kan opstå eller forværres som følge af patergi, som er et fænomen, hvor et mekanisk traume kan udløse svær progression af sår dannelsen eller nye sår. Debut af PG er tilskrevet patergi hos 16-43% af patienterne [9, 10]. Patergi er ikke patognomisk for PG og ses f.eks. også ved Behçets syndrom og kalcifylaksi.

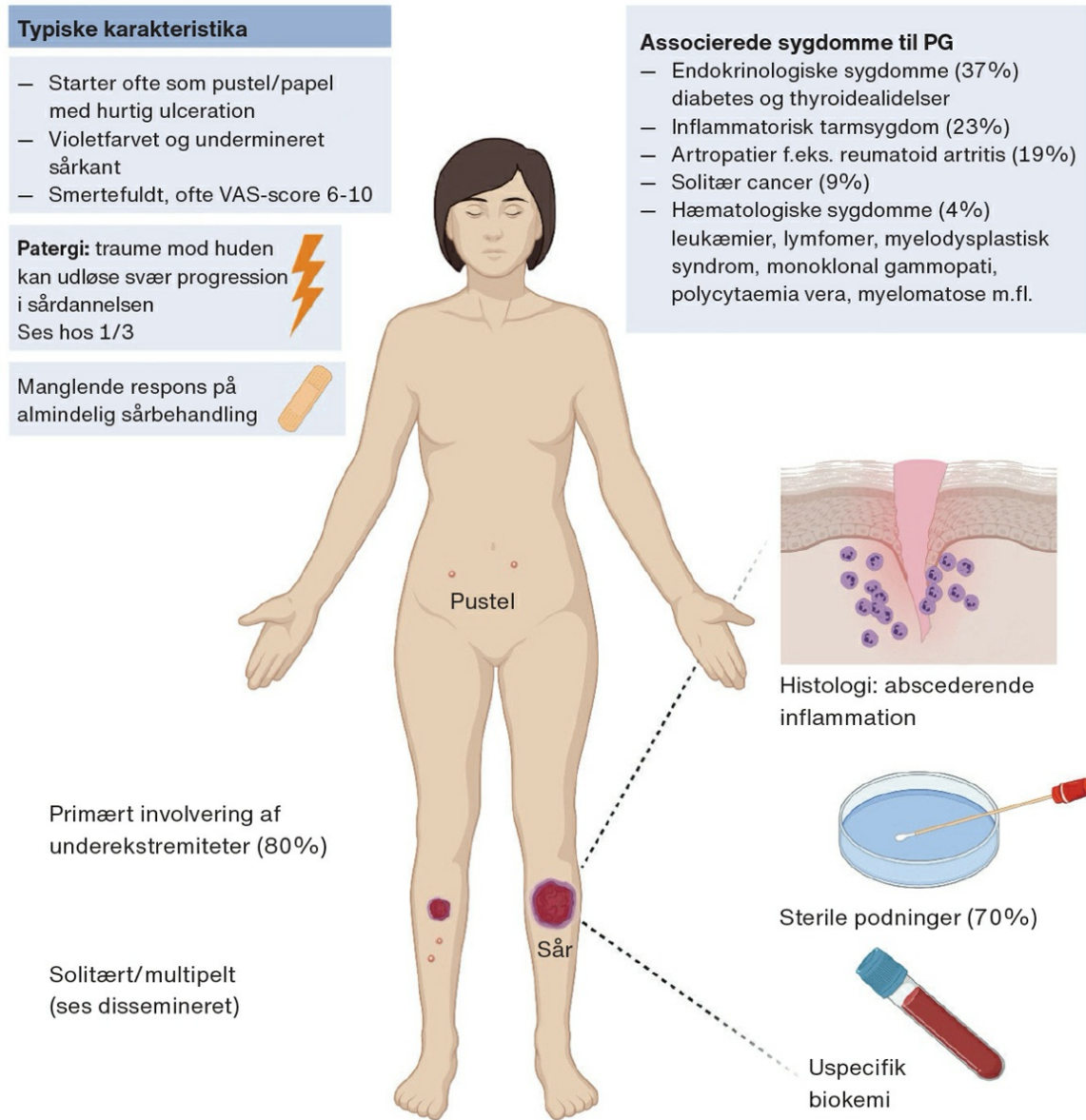
Subtyper

Klassisk ulcerativ PG ses hyppigst (85%). Der findes også undertyper, såsom bulløs, vegetativ, pustulær og peristomal PG [1, 11]. Sidstnævnte udvikles hos 0,6% af patienterne med stomi [12]. Risikoen for peristomal PG er størst hos patienter, som også har IBD [13].

Associerede sygdomme

Mere end halvdelen af patienterne med PG har endokrinologiske sygdomme, IBD, arthritis, cancer eller hæmatologisk sygdom [9, 10] (Figur 2). Som oftest er IBD aktiv på diagnosetidspunktet for PG, men sårene kan også debutere i perioder med remission i IBD [14]. Debut af PG er rapporteret at ske fra to måneder til 25 år efter stomianlæggelse [14].

FIGUR 2 Karakteristika for pyoderma gangraenosum.
Figuren er oprindeligt skabt med Biorender.com.



VAS = visuel analog skala; PG = pyoderma gangraenosum.

DIAGNOSE

PG har længe været en eksklusionsdiagnose. Der er flere bud på diagnostiske kriterier, herunder hos *Su et al* [6] samt *Maverakis et al* [3], og Paracelsus-score kan benyttes [15] (Tabel 1). De diagnostiske kriterier adskiller sig bl.a. ved vægtningen af histologien. Blandt PG-specialister er der ikke konsensus om valg af diagnostiske kriterier. Dette kan være udtryk for et heterogent sygdomsbillede og den manglende afklaring af patogenesen. Brugen af diagnostiske kriterier kan dog føre til færre fejldiagnoser [3] og være en hjælp for klinikerens.

TABEL 1 Diagnostiske kriterier for pyoderma gangraenosum: de oprindelige kriterier fra 2004 og to nye ekspertvaliderede diagnostiske kriterier.

	Oprindelige kriterier	Nye ekspertvaliderede diagnostiske kriterier	
	Su et al, 2004 [6], modificeret	Jockenhöfer et al, 2019 [15] (point)	Maverakis et al, 2018 [3]
Majorkriterier	Hurtig progression af en smertefuld, nekrotisk ulceration med en irregulær, violetfarvet og undermineret sårkant Andre årsager til ulceration er udelukket	Progredierende sygdom (3) Differentialdiagnoser udelukket (3) Rød-violet sårkant (3)	Histologi med neutrofil infiltrat
Minorkriterier	Historie med patergi eller kliniske tegn på kribriformt arvæv Systemisk sygdom associeret til PG Histopatologi: steril dermal neutrofil ± mixed inflammation ± lymfocytær vaskulitis Behandlingsrespons: hurtig effekt af systemisk steroidbehandling	Bedring af immunsuppression (2) Irregulær sårform (2) Svære smerter: > VAS-score = 4 (2) Traumadløst sår: patergi (2)	Eksklusion af infektion Patergi Sygehistorie med inflammatorisk tarmsygdom eller inflammatorisk artritt Sygehistorie med papel, pustel eller vesikel der ulcererer inden for 4 dage Perifert erytem, underminerede sårkanter og tenderness i relation til såret Multiple ulcerationer ≥ 1 på anteroere crus Kribriformt arvæv eller »wrinkled paper« på helede områder Mindsket sårstørrelse inden for 1 md. af initiering af immunsuppression
Støttekriterier	-	Histologi med suppurativ inflammation (1) Underminerende sårkanter (1) Associeret systemisk sygdom (1)	-
Diagnosen kræver	Diagnosen kræver begge majorkriterier og ≥ 2 minorkriterier	≥ 10 point: stor sandsynlighed for PG < 10: lille sandsynlighed for PG	Diagnosen kræver at majorkriteriet er opfyldt og ≥ 4 af minorkriterierne

PG = pyoderma gangraenosum; VAS = visuel analog skala.

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser til PG ses i **Tabel 2** og er vigtige at overveje, især Martorells sår, vaskulitter, infektioner og cancer [7, 11, 16]. Fejldiagnose og dermed påbegyndelse af immunsuppression kan have alvorlige konsekvenser for patienter, som har en underliggende infektion og/eller cancer [7]. Ved progredierende sår dannelse efter kirurgi bør man overveje PG (patergi). Overvej postkirurgisk-PG ved kraftige smerter og ikkehelende sår, der udvikles 7-11 dage efter kirurgi [17], violetfarvet sårkant, hurtig udvikling, manglende respons på antibiotisk behandling, manglende bedring/forværring efter debridement samt ved negative sårpodninger.

TABEL 2 Differentialdiagnoser til pyoderma gangraenosum.

Differentialdiagnose	Eksempler	Kommentarer
Infektioner	Bakterielle: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , cellulitis, nekrotiserende fasciitis, kutan tuberkulose, mykobakterier f.eks. Buruli ulcer, ektyma, postoperative sårinfektioner Virale: herpes simplex Svampe: sporotrikose, aspergillose Parasitter: leishmaniasis	Som regel mindre smertefulde Vævsdyrkning og PCR kan være vejledende Farvning ved histologi f.eks. syrefaste stave Obs. suprainfektion eller infektion som udløsende årsag til PG
Vaskulære og okklusive sygdomme	Martorells sår: hypertensivt iskæmisk Kalcifylaksi Arterielle/venøse sår Livedoid vaskulopati Embolier eller tromber	Martorells sår: vigtig differentialdiagnose til PG Alle patienter har hypertension, ofte dysreguleret Sår posterolateralt på crus ved akillesenen Lokaliseret subkutan iskæmi Histologi med mediahyperplasi og forkalkning Responderer godt på kirurgi Kalcifylaksi: primært nyretransplanterede eller i hæmodialyse Sår kan også reagere med patergi Histologi svær at skelne fra Martorells sår
Vaskulitis og autoimmune sygdomme	Vaskulitis: granulomatose med polyangitiis: Wegner, polyarteritis nodosa, reumatoid vaskulitis, essentiel kryoglobulinæmisk vaskulitis, leukocytoklastisk vaskulitis Øvrige autoimmune sygdomme: antifosfolipidsyndrom Lupus Ulcerativ necrobiosis lipidica Behçets sygdom Sweets syndrom Kutan Crohns sygdom	Oftest systemisk involvering Evt. positive antistoffer: ANA, ANCA, antikardiolipin m.fl. Biopsi kan være vejledende
Cancer	Spinocellulært karcinom Kutant lymfom Leukaemia cutis	Som regel mere langsomt forløb Biopsi
Andre	Medicinudløste: hydroxyurea, warfarinudløste, heparin Münchhausens syndrom Hidradenitis suppurativa Insektstik	-

ANA = antinukleære antistoffer; ANCA = antineutrofile cytoplasmatiske antistoffer; PCR = polymerasekædereaktion; PG = pyoderma gangraenosum.

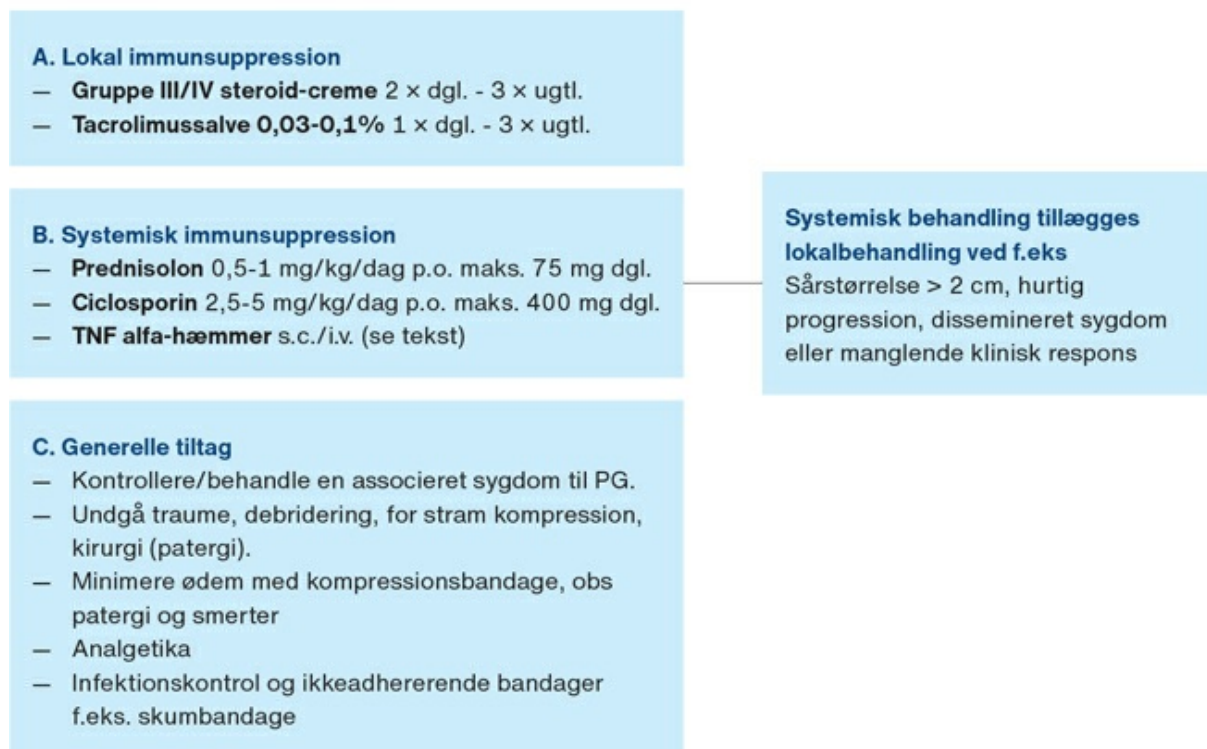
Udredning

PG er en klinisk diagnose, men det vil ofte være relevant at tage en hudbiopsi for at be- eller afkræfte diagnosen. Risikoen for patergi ved biopsi er rapporteret til at være 2,9% [18], og det skal naturligvis tages i betragtning. En hudbiopsi skal inkludere den inflammerede sårkant ned til subcutis [3, 7, 16]. Man kan med fordel foretage en bred blodprøvescreening [11] for bl.a. at undersøge for associerede komorbiditeter.

BEHANDLING

Evidensen for behandling af PG er sparsom og primært baseret på retrospektive studier, små caseserier og to randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) [19]. Det primære behandlingsmål er at mindske den inflammation, der fører til ulceration [1, 2, 19, 20], undgå patergi og sikre god sårheling (Figur 3). Dette opnås ved kyndig sårpleje, immunsuppression og behandling af den underliggende årsag til PG, når denne kendes (f.eks. behandling af IBD).

FIGUR 3 Behandlingsstrategi for pyoderma gangraenosum. A-C bør overvejes hos alle patienter.



i.v. = intravenøst; s.c. = subkutant; p.o. = peroralt; PG = pyoderma gangraenosum; TNF = tumornekrosefaktor.

Behandlingsvalget afhænger af sårenes størrelse, antal, lokalisering og progression samt komorbiditeter og behandlingens bivirkningsprofil [11, 20]. Mild PG kan behandles med topikal immunsuppression i form af kortikosteroidcremer eller tacrolimussalve. Ved aggressiv PG suppleres der med systemisk immunsuppression [2, 16, 20]. Et nyligt publiceret systematisk review viser, at der er bedst evidens for anvendelse af systemiske kortikosteroider, ciclosporin og/eller TNF-alfa-hæmmere [19]. Der mangler guidelines for prioritering af de tre behandlinger, men førstevalg er som regel peroralt givet prednisolon [1, 16] efterfulgt af ciclosporin og TNF-alfa-hæmmere som anden- og tredjevalgsbehandling (off label-brug) [1].

Lokal immunsuppression

Ved mindre sår er det tilstrækkeligt at anvende topikale kortikosteroider [1, 21]. I et prospektivt studie (n = 49) med en baselinesårstørrelse på 4,4 cm² undersøgte man effekten af clobetasolpropionat 0,05%. Hos 43% af patienterne heledede sårene inden for seks måneder, og en tredjedel havde behov for systemisk behandling [21]. Vores erfaring er, at patienterne har gavn af applikation af creme/salve i både sårkant og sårbund. Trods anbefalinger om brugen af intralæsionelle kortikosteroidinjektioner [20] er der rapporter om, at dette kan medføre forværring pga. patergi [13, 22].

Tacrolimussalve (0,03% eller 0,1%) er evalueret i et par mindre studier og kan være attraktivt ved kortikosteroidresistente sår eller hos patienter, som ikke tåler kortikosteroider [1, 21-23].

Systemisk behandling

Prednisolon og ciclosporin

Kortikosteroider og ciclosporin er de bedst karakteriserede stoffer til behandling af PG, og de er pga. den hurtige effekt gode valg ved behov for systemisk behandling [2]. Ved behandling med kortikosteroider kan der opnås smertelindring i såret inden for 24-72 timer, stop af progression og mindre erytem [6]. Som regel initieres der behandling med højdosisprednisolon 0,5-1 mg/kg/dag eller ciclosporin 2,5-5 mg/kg/dag [1, 20]. Hurtig opstart af behandling kan være vigtig [19]. Behandlingen varer ofte i mange måneder uden anbefalinger om, hvornår den bør afsluttes. Som regel nedtrappes medicinen forsigtigt for at undgå recidiv [2].

Ciclosporin hhv. prednisolon er ligeværdige behandlinger på en række parametre. I en RCT med 121 patienter med PG undersøgte man effekten af prednisolon (0,75 mg/kg/dag, maks. 75 mg) og sammenlignede med ciclosporin (4 mg/kg/dag, maks. 400 mg). Man fandt ingen forskel i behandlingseffekten; sårene hos 47% af patienterne i begge grupper helede på seks måneder. Bivirkninger var desværre hyppige og forekom hos to tredjedele i hver gruppe; heraf var 12% alvorlige bivirkninger. Alvorlige infektioner var hyppigst for prednisolon. Bivirkninger af ciclosporin omfatter risiko for nyrefunktionspåvirkning og hypertension, mens prednisolon øger risikoen for diabetes, osteoporose og vægtøgning samt som ovenfor nævnt infektioner [24].

Tumornekrosefaktor alfa-hæmmere

Der er voksende evidens for brugen af TNF-alfa-hæmmere ved behandling af PG [11]. Der er rapporteret om lovende resultater i et dobbeltblindet RCT (n = 30) med randomisering til intravenøst givet infliximab 5 mg/kg eller placebo. Efter to uger havde 46% i interventionsgruppen klinisk effekt vs. 6% i placebogruppen, p = 0,025. Efter seks uger sås et godt klinisk respons hos 69% af de patienter, der blev behandlet med infliximab, mens en tredjedel ikke responderede. To alvorlige bivirkninger blev rapporteret. En patient fik hjertesvigt med hurtig atrieflimren, mens en anden døde af komplikationerne i forbindelse med en methicillinresistent *Staphylococcus aureus*-bakteriæmi efter behandling med infliximab (patienten fik samtidig prednisolon og methotrexat) [25].

Der er ikke signifikant forskel på effekten af TNF-alfa-hæmmerne infliximab, adalimumab og etanercept til behandling af PG [26]. Der mangler guidelines for dosis, men adalimumab i psoriasisdoser, dvs. 40 mg hver anden uge, er rapporteret at være effektiv og have en god bivirkningsprofil [1]. TNF-alfa-hæmmere er associeret med hjertesvigt, multipel sklerose og reaktivering af tuberkulose.

Anden systemisk behandling

Der er fundet effekt på PG af anti-IL-12/23, anti-IL-17, anti-IL-17R og anti-IL-1-beta (anakinra, canakinumab og gevokizumab) [1, 2, 11]. Canakinumab blev afprøvet i et prospektivt studie med fem patienter med PG. Efter 16 uger havde 80% en forbedring og 60% komplet klinisk remission med få bivirkninger [27]. Anekdotisk er der effekt af intravenøst givet pulsbehandling med kortikosteroider, dapson, azathioprin, tacrolimus, sulfasalazin, mycophenolatmofetil, cyclophosphamid og immunoglobuliner [1, 14, 20]. Kombinationsbehandling for PG er ofte nødvendig, ikke sjældent som steroidbesparende behandling med f.eks. ciclosporin, TNF-alfa-hæmmere eller nogen af de førnævnte immunosuppressiva [2, 6, 19, 20, 28].

Generelle tiltag

Det er vigtigt at undgå patergi med minimering af kirurgi og forsigtighed ved debridement [1, 13, 20]. Sårbehandling skal ske med fokus på minimering af irritation og maceration af såromgivelserne, f.eks. med nonadherente bandager [13]. Analgetika er essentielle [1], og der er ofte behov for opioider samt neuroleptika

[14]. Vi har erfaring for, at sårbandager med ibuprofen eller morfingel kan give god smertelindring. Der er ingen studier vedrørende brugen af kompression ved PG, men vores erfaring er, at langt de fleste patienter med sår har gavn af kompression [16].

Pyoderma gangraenosum og kirurgi

Kirurgi ved PG er kontroversielt pga. risikoen for patergi. Patergi er rapporteret hos 15,1% af patienterne og øges ved mere invasive operationer [18]. Oprensning af nekroser i såret kan dog være nødvendig for at undgå infektion og kan med forsigtighed udføres, når patienten er immunsupprimeret [29]. Vores erfaring er, at især manipulering af sårkanterne er følsomt. I et systematisk review konkluderede man, at hudtransplantationer kan udføres med god succes og lille risiko, når patienten er i systemisk immunsuppression. Hudtransplantation kan overvejes ved stabil PG [30], f.eks. ved fravær af inflammation i sårkanten [16, 29]. Elektiv kirurgi kan være uundgåelig, og i disse tilfælde kan perioperative systemiske kortikosteroider initieres [17].

PROGNOSE OG FORLØB

Behandlingsresultaterne for PG er desværre skuffende for både topikal og systemisk behandling. Der ser ud til at være en sammenlignelig effekt af prednisolon, ciclosporin og infliximab på 15-21% efter seks uger [24, 25]. Relaps er angivet at forekomme hos 24-70% af patienterne [14], og livskvaliteten hos disse patienter er sammenlignelig med livskvaliteten hos patienter, som har mildt til svært hjertesvigt [21]. Dødeligheden er tre gange højere for patienter med PG end for baggrundsbefolkningen og 1,72 gange højere end for patienter med IBD [5]. Vi overvejer, om ikke den ofte langvarige brug af prednisolon kan være en medvirkende årsag til den øgede morbiditet og mortalitet.

KONKLUSION

PG er forbundet med stor lidelse samt øget komorbiditet og mortalitet. Nye diagnostiske kriterier kan underbygge diagnosen, som dog stadig er vanskelig at stille og fordrer højt specialiseret dermatologisk ekspertise. Vi anbefaler hurtig henvisning til en dermatologisk afdeling eller et sårcenter, hvor man har erfaring med diagnostik og behandling af PG. Der er bedst evidens for behandling med systemiske kortikosteroider, ciclosporin og/eller TNF-alfa-hæmmere. Imidlertid er ingen af disse behandlinger meget effektive. Vi opfordrer til, at man overvejer påbegyndelse af kortikosteroidbesparende behandling ved behov for systemisk immunsuppression. Der er et stort behov for fremtidige studier af diagnostik og behandling af PG.

Korrespondance. Ewa Anna Burian. E-mail: ewa.anna.burian@regionh.dk

Antaget 12. marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. juni 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200949

SUMMARY

Pyoderma gangrenosum

Ewa Anna Burian, Tonny Karlsmark, Karsten Fogh & Rikke Bech

Ugeskr Læger 2021;183:V12200949

Pyoderma gangrenosum is a diagnostic and therapeutic challenge. A misdiagnosis or delayed diagnosis can lead to increased morbidity and death. A fast workup and initiation of treatment is essential. In this review, we present new diagnostic criteria, which can ease the diagnosis, and we summarise the evidence of different treatment modalities. The evidence points towards local immunosuppressive treatment in mild disease, supplemented by systemic glucocorticosteroids, ciclosporin or tumour necrosis factor-alpha inhibitors in severe cases. Other biologics are emerging.

REFERENCER

1. Alavi A, French LE, Davis MD et al. Pyoderma gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:355-72.
2. Patel F, Fitzmaurice S, Duong C et al. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Acta Derm Venereol* 2015;95:525-31.
3. Maverakis E, Ma C, Shinkai K et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a Delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol* 2018;154:461-6.
4. Binus AM, Qureshi AA, Li VW et al. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol* 2011;165:1244-50.
5. Langan SM, Groves RW, Card TR et al. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2012;132:2166-70.
6. Su WP, Davis MD, Weenig RH et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790-800.
7. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR et al. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347:1412-8.
8. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL et al. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol* 2016;175:882-91.
9. Kridin K, Cohen AD, Amber KT. Underlying systemic diseases in pyoderma gangrenosum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:479-87.
10. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:136.
11. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2019;19:224-8.
12. States V, O'Brien S, Rai JP et al. Pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2020;65:2675-85.
13. Afifi L, Sanchez IM, Wallace MM et al. Diagnosis and management of peristomal pyoderma gangrenosum: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1195-204.
14. Plumptre I, Knabel D, Tomecki K. Pyoderma gangrenosum: a review for the gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2510-7.
15. Jockenhöfer F, Wollina U, Salva KA et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2019;180:615-20.
16. Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J et al. Atypical wounds. *J Wound Care* 2019;28:S1-S92.
17. Tolkachjov SN, Fahy AS, Cerci FB et al. Postoperative pyoderma gangrenosum: a clinical review of published cases. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1267-79.
18. Xia FD, Liu K, Lockwood S et al. Risk of developing pyoderma gangrenosum after procedures in patients with a known history of pyoderma gangrenosum – a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:310-4.
19. Partridge ACR, Bai JW, Rosen CF et al. Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol* 2018;179:290-5.
20. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Pyoderma gangrenosum: a critical appraisal. *Adv Skin Wound Care* 2017;30:534-42.

21. Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE et al. Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: a prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:940-9.
22. Feldman SR, Lacy FA, Huang WW. The safety of treatments used in pyoderma gangrenosum. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:55-61.
23. Abdul-Fattah B, Al-Murieh M, Huang CZ. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther* 2018;31:e12697.
24. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h2958.
25. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.
26. Ben Abdallah H, Fogh K, Bech R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: a semi-systematic review. *Int Wound J* 2019;16:511-21.
27. Kolios AG, Maul JT, Meier B et al. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2015;173:1216-23.
28. Herberger K, Dissemond J, Hohaus K et al. Treatment of pyoderma gangrenosum: retrospective multicentre analysis of 121 patients. *Br J Dermatol* 2016;175:1070-2.
29. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:273-83.
30. Morgenstjerne-Schwenck LET, Knudsen JT, Prasad SC. Efficacy and safety of skin grafting in treatment of vasculitic ulcer and pyoderma gangrenosum – a systematic review. *Wound Repair Regen* 2021;29:240-53.