

Jahrgang 39

Nummer 2/2017

Hidradenitis suppurativa (R.L. Galeazzi) 5

Die Hidradenitis suppurativa ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung der Hautregionen mit apokrinen Drüsen. Die betroffenen Personen sollten Übergewicht und das Rauchen vermeiden, da die Hidradenitis durch diese Faktoren verstärkt wird. Die empfohlenen Therapien sind mit wenigen Ausnahmen nur beschränkt dokumentiert. Leichte und mittelschwere Formen können oft mit Antibiotika behandelt werden. Fortgeschrittene Stadien sind schwierig zu behandeln. Der Stellenwert von Adalimumab ist noch nicht überzeugend dokumentiert.

Synopsis

Hidradenitis suppurativa

R.L. Galeazzi

Zur Hidradenitis suppurativa (auch: Hidrosadenitis suppurativa, Acne inversa, Maladie de Verneuil) sind in den letzten Jahren mehrere Übersichten erschienen;¹⁻⁴ im Folgenden werden die wichtigsten Elemente dieser Texte sowie Einzelheiten zu neueren Studien zusammengefasst.

Die Hidradenitis suppurativa ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung der Hautregionen mit apokrinen Drüsen. Die Diagnose dieser Hautkrankheit wird aufgrund des klinischen Bildes gestellt. Drei Schlüsselemente sind charakteristisch: die *Art der Läsionen*, die *Lokalisation* und die *Rückfall-Tendenz* (siehe Tabelle 1).¹ Am häufigsten sind die Axillen und die Leistenregion betroffen, Läsionen können aber auch unter den Brüsten, in der vorderen Schweissrinne, in der Ano-Genital-Region und am Gesäss sowie auf der Innenseite der Oberschenkel auftreten. Häufig wird die Hidradenitis suppurativa nach der Art der Läsionen und der Ausdehnung in drei Stadien (nach Hurely) eingeteilt,⁵ siehe Tabelle 2. Anfänglich sind es schmerzhafte, entzündete Knoten, Abszessen gleichend, die nicht auf eine übliche antibakterielle Therapie ansprechen. Im späteren Verlauf kann sich das Bild komplizieren, mit Befall mehrerer Regionen und mit Abszedierung, nässend-eitriger Fistelung und indurierter, sehniger Vernarbung. Dieses Stadium bildet sich über mehrere Jahre aus, und ist wegen der Schmerzen und der Verunstaltung der Haut sehr belastend. Eine Verminderung der Lebensqualität kann die Folge sein, oft mit signifikantem Einfluss auf die Arbeit und die persönlichen Beziehungen der betroffenen Personen.

Die *Ursache* der Hidradenitis suppurativa ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass eine abnorme Immunreaktion der Haut von Bedeutung ist.⁶ Rund 30% der Betroffenen haben eine Hidradenitis-Familienanamnese. Es handelt sich primär um eine ent-

zündliche Hautkrankheit; sekundär kommen aber bakterielle Superinfektionen hinzu. Histologische Untersuchungen lassen eine multifokale Erkrankung vermuten, bei der eine initiale Atrophie der Talgdrüsen von einer entzündlichen Reaktion und Hyperkeratose gefolgt sind und es schliesslich zu einer Zerstörung des Haarbalgs und Granulombildung kommt.

Die tatsächliche *Prävalenz* der Erkrankung ist schwierig zu bestimmen; oft wird sie auf etwa 1% geschätzt. Gemäss einer grossen neuen Populationsstudie beträgt sie in den USA aber nur 0,1%.⁷ Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer, Schwarze häufiger als Personen mit weisser Hautfarbe. Meistens tritt die Hidradenitis suppurativa erstmals im frühen Erwachsenenalter auf; die höchste Prävalenz findet sich im vierten Lebensjahrzehnt. Ein Zusammenhang mit Übergewicht und Rauchen wurde festgestellt. Die Häufung in den «reproduktiven» Lebensjahren lässt einen Einfluss der Sexualhormone vermuten; bisher konnte jedoch kein direkter Zusammenhang mit erhöhten Androgenspiegeln gezeigt werden. Begleiterkrankungen sind häufig: Schilddrüsendiffunktionen, Arthropathien, Dyslipidämien, polyzystisches Ovarialsyndrom. Mehrere Studien weisen auf einen Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom hin, das durch Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes und einen erhöhten Bauchumfang charakterisiert ist.^{8,9} In einer Kohortenstudie fand sich für Personen mit Hidradenitis suppurativa ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse und eine erhöhte Mortalität, unabhängig von anderen Variablen wie z.B. Alter und Rauchen.¹⁰ Selten wurde in den chronisch-vernarbenden Läsionen ein Plattenepithelkarzinom beschrieben.

Behandlungsprinzipien

Die Behandlung umfasst insbesondere die folgenden Elemente:

- Medikamentöse und chirurgische Massnahmen zur Reduktion der Hautläsionen
- Behandlung von Begleitsymptomen und -erkrankungen
- Beratung und Unterstützung im Hinblick auf die Modifikation ungünstiger Lebensweisen (z.B. Gewichtsreduktion, Rauchstopp).

Besondere Aufmerksamkeit verdient eine adäquate *Schmerzbehandlung*, da die Schmerzen für die Betroffenen eine starke

Tabelle 1: Klinische Diagnose der Hidradenitis suppurativa (nach Collier et al.¹)

Typische Läsionen

- Schmerzhaft rote Papeln oder Knoten
- Schmerzhaft Abszesse
- Narbenstränge
- Pseudokomedonen («double-ended»)

Charakteristische Verteilung

- **Am häufigsten betroffen:**
- Axillen
- Leistenregion, Innenseite der Oberschenkel, Schambereich
- **Seltener betroffen:**
- Brüste (besonders bei Frauen)
- Perineum und Perianalregion (besonders bei Männern)

Rückfall-Tendenz

- **Aktive Erkrankung:** Eine oder mehrere typische Läsionen in den Axillen oder in der Leistenregion, verbunden mit einer Anamnese von drei oder mehr schmerzhaften oder suppurativen Läsionen in diesen Hautregionen
- **Inaktive Erkrankung:** Keine aktiven Läsionen, aber Anamnese von fünf oder mehr schmerzhaften oder suppurativen Läsionen in den Axillen oder in der Leistenregion

Beeinträchtigung darstellen. Die verschiedenen Analgetika sind jedoch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei Hidradenitis suppurativa nicht genauer untersucht worden. In akuten Situationen lässt sich mit einer Abszesseröffnung und Drainage eine Schmerzlinderung erreichen. Für nässende Wunden sind geeignete Verbände wichtig, da sich so die Schmerzen und auch die Geruchsbildung einschränken lassen.

Auch an die Möglichkeit einer Krankheits-assoziierten *Depression* ist zu denken.

Da häufig junge Frauen betroffen sind, kann die *Kontrazeption* ein wichtiges Thema darstellen. Dies gilt umso mehr, als die bei der Hidradenitis eingesetzten Medikamente in der Schwangerschaft oft kontraindiziert sind. Obwohl die Zusammenhänge nicht genauer untersucht sind, kann eine ungünstige Rolle der androgenen Komponente der Gestagene vermutet werden. Entsprechend wird von einzelnen Fachleuten empfohlen, kombinierte Kontrazeptiva mit Gestagenen wie Desogestrel oder Gestoden zu bevorzugen.

Weitere allgemeine Hinweise sind auch in einer Guideline des «European Dermatology Forum» im Internet zu finden.¹¹

Generell ist festzuhalten, dass die meisten heute empfohlenen Therapien bisher nur in geringem Masse vergleichend geprüft worden sind und die vorhandenen Studien mehrheitlich nur sehr wenige Personen umfassten. Die klinische Praxis stützt sich überwiegend auf Berichte zu Einzelfällen oder kleinen Fallserien. Auch sind die meisten der in der Literatur erwähnten Beurteilungsskalen nicht validiert.

Die Medikamente

Antibiotika

Man nimmt an, dass die Wirksamkeit der Antibiotika auf ihrer entzündungshemmenden Wirkung beruht.

Antibiotika eignen sich in erster Linie für *leichte Formen von Hidradenitis* (Hurley-Stadium I). Meistens wird die lokale Applikation von zweimal täglich Clindamycin 1% (Dalacin T[®], Emulsion oder alkoholische Lösung) und/oder die orale Verabreichung eines Tetrazyklins empfohlen. Lokal appliziertes Clindamycin war in einer kleinen Doppelblindstudie über 3 Monate wirksamer als Placebo.¹² Eine weitere Doppelblindstudie diente dem Vergleich von lokal angewendetem Clindamycin und einem oralem Tetrazyklin; die beiden Optionen erweisen sich als gleichwertig.¹³ In der Schweiz wird als Tetrazyklin üblicherweise Doxycyclin (100 mg/Tag, Vibramycin[®] u.a.) verwendet. Statt eines Tetrazyklins kann wohl auch Erythromycin (Erythrocin[®]) verschrieben werden;¹ eine genauere Dokumentation zu diesem Mittel liegt allerdings nicht vor.

Genügen diese Therapien nicht, so wird – meistens spezialärztlich verschrieben und mindestens für 10 Wochen – die *Kombination von Clindamycin* (zweimal täglich 300 mg oral: Dalacin C[®] u.a.) und *Rifampicin* (zweimal täglich 300 mg oral: Rimactan[®] u.a.) eingesetzt. Diese Kombination ist lediglich in drei retrospektiven Fallserien dokumentiert. Gemäss diesen Berichten bringt die Clindamycin-Rifampicin-Kombination rund 80% der Behandelten eine Besserung (weniger Schmerzen, weniger Eiterung).¹

Bei der Verabreichung von oralem Clindamycin ist an die Möglichkeit einer Clostridium-difficile-Kolitis zu denken, weshalb bei Durchfall eine entsprechende Stuhlkultur durchgeführt werden sollte.

Retinoide

In der erwähnten Guideline des European Dermatology Forum wird *Acitretin* (Acicutan[®], Neo-Tigason[®]) als mögliche Therapieoption bei leichter oder chronischer Hidradenitis genannt,¹¹ während Isotretinoin (Roaccutan[®] u.a.) als unwirksam bezeichnet wird. Die Wirkung von Acitretin soll auf einer Normalisierung der Keratinozyten-Proliferation und einer Entzündungshemmung beruhen. Dokumentiert ist seine Wirkung allerdings nur bei 32 Personen, von denen die Mehrheit auf das Mittel günstig reagiert hätten.

Ein anderes Retinoid, *Alitretinoin* (10 mg/Tag für 24 Wochen: Toctino[®]) war gemäss einer offenen Studie bei 11 von 14 Patientinnen wirksam.¹⁴ (Alitretinoin ist in der Schweiz offiziell nur zur Behandlung eines therapierefraktären Handekzems zugelassen.)

Für alle Retinoide gilt, dass sie *bei Frauen, die schwanger werden könnten, absolut kontraindiziert* sind. Die schweizerische Arzneimittelbehörde Swissmedic hat dazu vor kurzem ein Merkblatt publiziert.¹⁵

TNF-alpha-Hemmer

Adalimumab

Adalimumab (Humira[®]) ist der einzige TNF-alpha-Hemmer, der offiziell zur Behandlung der Hidradenitis suppurativa zuge-

Tabelle 2: Hidradenitis suppurativa: Krankheitsstadien nach Hurley⁵

Stadium I

Einzelne Abszesse ohne Vernarbung oder Fistelgänge

Stadium II

Einzelne oder mehrere, weit auseinanderliegende rezidivierende Abszesse mit Vernarbung und Fistelgängen

Stadium III

Flächiger Befall oder multiple, miteinander verbundene Abszedierungen mit Fistelgängen oder Vernarbungen

lassen ist. Dieses Medikament ist insbesondere in zwei sehr ähnlichen, recht grossen Phase-3-Studien geprüft worden.¹⁶ In diese Studien wurden insgesamt 307 Personen (PIONEER I) bzw. 326 Personen (PIONEER II) mit *mittelschwerer bis fortgeschrittener Hidradenitis* (Hurley-Stadium II oder III) aufgenommen und in einer *ersten Phase* für 12 Wochen mit Adalimumab (initial 160 mg, in der 2. Woche 80 mg, dann 40 mg pro Woche) oder Placebo behandelt. Als primärer Endpunkt war eine mindestens 50%ige Reduktion der entzündlichen Knoten und Abszesse definiert (gegenüber Studienbeginn). Diesen Endpunkt erreichten in PIONEER I 42% unter Adalimumab und 26% unter Placebo und in PIONEER II 59% gegenüber 28%. (Die in PIONEER II Behandelten hatten im Durchschnitt eine weniger starke Ausprägung der Krankheit. Nur bei diesen ergab sich auch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität.)

In beiden Studien folgte eine *zweite Doppelblindphase*, die 24 Wochen dauerte. Nach erneuter Randomisierung wurde dabei – nach einem komplexen Schema in Abhängigkeit von der Vorbehandlung – 40 mg Adalimumab jede oder jede zweite Woche oder Placebo verabreicht. In dieser zweiten Phase nahm die klinische Verbesserung in allen Gruppen wieder ab und es ergaben sich *keine* signifikanten Unterschiede mehr zwischen einer Placebo-Behandlung und den beiden Varianten der Adalimumab-Verabreichung.

Dies bedeutet praktisch, dass eine hochdosierte Adalimumab-Behandlung in den initialen drei Monaten mehr Patientinnen und Patienten hilft als ein Placebo, diese Wirkung jedoch – auch bei fortgesetzter Therapie – nachher wieder abnimmt.

TNF-alpha-Hemmer haben ein Potential für gefährliche *Nebenwirkungen*, insbesondere gehäufte oder bedrohliche Infektionen und Malignome (z.B. T-Zell-Lymphome). Dies gilt auch für Adalimumab, wenn auch in den PIONEER-Studien unerwünschte Wirkungen unter diesem Mittel gesamthaft ähnlich häufig waren wie unter Placebo.

In der zweiten Phase dieser Studien wurden bei etwa 3% der mit Adalimumab Behandelten ein Neuauftreten oder eine verstärkte Manifestation einer Psoriasis beobachtet (9 Personen gegenüber 1 unter Placebo).

Unter Adalimumab sind Einzelfälle von Konvulsionen und einer akuten febrilen Dermatose aufgetreten; die europäische Arzneimittelbehörde hat die Hersteller aufgefordert, besonders auf diese Erkrankungen aufzupassen. TNF-alpha-Hemmer gelten als kontraindiziert in der Schwangerschaft.

Unter der Bezeichnung «Acne Inversa Online» führt die Herstellerfirma von Adalimumab eine Website, wobei es für Laien

nicht wirklich transparent wird, dass es sich um Industriegesponserte Informationen handelt.

Adalimumab (Humira[®]) kostet in der empfohlenen Dosierung – wie in den beschriebenen PIONEER-Studien – innerhalb von 12 Wochen etwa 8000 Franken. Das Medikament ist in der Schweiz unter bestimmten Bedingungen (fachärztliche Verschreibung, genügendes Ansprechen) kassenzulässig.

Weitere TNF-alpha-Hemmer

Andere TNF-alpha-Hemmer sind weit weniger gut dokumentiert. *Infliximab* (Remicade[®] u.a.) ist als Zweitlinien-Behandlung bei Personen verwendet worden, die nicht auf Adalimumab angesprochen hatten. In einer kleinen achtwöchigen Doppelblindstudie bei 33 Personen war Infliximab (3 i.v. Injektionen zu 5 mg/kg) hinsichtlich Schmerzlinderung, Entzündungszeichen und Lebensqualität dem Placebo überlegen, ergab jedoch keinen signifikanten Vorteil bezüglich einer «Severity Index»-Skala.¹⁷ In einer Doppelblindstudie mit *Etanercept* (zweimal wöchentlich 50 mg s.c.: Enbrel[®]) liess sich dagegen gar keine vorteilhafte Wirkung nachweisen.

Andere Medikamente

Dapson (erhältlich in Deutschland: Dapson-Fatol[®]), ein Sulfon mit antibakteriellen und entzündungshemmenden Eigenschaften, ist bei leichten bis mittelschweren Formen möglicherweise eine Option, wenn andere Medikamente nicht geholfen haben. Die Wirksamkeit ist nicht gesichert: gemäss einer retrospektiven Analyse liess sich nur bei 9 von 24 mit Dapson Behandelten eine mindestens teilweise Besserung erreichen.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verabreichung von *Zink*, dem entzündungshemmende und antiandrogene Eigenschaften zugeschrieben werden. Gemäss einer Fallserie ergab hochdosiertes Zinkgluconat (90 mg/Tag) bei 12 von 22 Behandelten eine klinisch relevante Besserung.

Auch *Metformin* (Glucophage[®] u.a.) soll antiandrogene Eigenschaften haben und deshalb bei Hidradenitis suppurativa wirksam sein. In einer offenen Studie erhielten 25 Personen über 24 Wochen Metformin (individuell dosiert, zwischen 1000 und 1700 mg/Tag); bei 18 Behandelten ergab sich eine deutliche Besserung der Hidradenitis-Symptome.¹⁸

Chirurgische Interventionen

Wenn in fortgeschrittenen Stadien ausgedehnte Vernarbungen vorliegen, sollten chirurgische Eingriffe in Betracht gezogen werden, wobei über das Vorgehen individuell entschieden werden muss. Inzisionen mit Drainage sind in der Regel von Rezidiven gefolgt. Eine limitierte Exzision der apokrinen Drüsen hat in den Axillen bessere Chancen als in der Inguinalregion; Rückfälle sind aber möglich.

Zur *Laserchirurgie* gibt es Fallserien mit positiven Resultaten mit CO₂- und Nd:YAG-Laser; die Qualität der entsprechenden Daten entspricht jedoch nicht den üblichen Evidenz-Kriterien.³

Ausgedehnte Exzisionen stellen hohe Ansprüche, mit Schwierigkeiten beim Hautverschluss und dem Risiko von kosmetisch unbefriedigenden Resultaten.

Schlussfolgerungen

Die Hidradenitis suppurativa ist eine relativ seltene Hautkrankheit, die aber sehr hartnäckig und belastend sein kann. Da sie

mit verschiedenen anderen Krankheiten und möglicherweise sogar mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert ist, lohnt es sich, allenfalls bestehenden Risikofaktoren Aufmerksamkeit zu schenken. Für die Betroffenen ist es von besonderer Bedeutung, Übergewicht zu vermeiden (oder zu reduzieren) und auf das Rauchen zu verzichten.

Die Behandlung, in erster Linie auf klinischen Erfahrungen beruhend, ist anspruchsvoll und nicht selten enttäuschend. Keine der aktuell empfohlenen Behandlungen ist wirklich gut dokumentiert, nachhaltig wirksam und gut verträglich.

Bei leichten bis mittelschweren Formen werden Antibiotika lokal appliziert (Clindamycin) und/oder oral verabreicht (meistens ein Tetracyclin). In fortgeschrittenen Fällen wird eine orale Kombination von Clindamycin und Rifampicin empfohlen. Schliesslich sind allenfalls chirurgische Interventionen sinnvoll, in der Regel in Kombination mit der medikamentösen Therapie.

Andere Therapie-Optionen können wohl einmal erwogen werden, sind jedoch meistens nicht sehr erfolgversprechend. Adalimumab ist zwar – im Gegensatz zu allen anderen Behandlungen – explizit bei Hidradenitis suppurativa zugelassen, scheint aber nach den bisher vorliegenden Daten kaum für mehr als drei Monate zu wirken und ist zudem mit Risiken und hohen Kosten verbunden. Metformin, ein bei Hidradenitis bisher noch wenig untersuchtes Mittel, könnte allenfalls eine vergleichsweise wenig riskante Behandlungsmöglichkeit darstellen. Retinoide und Dapson sind nicht ohne Probleme, Zink hat kein klar definiertes Nutzen-Risiko-Profil.

Schliesslich ist nochmals darauf hinzuweisen, dass fast alle diese Mittel in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. Mit Frauen, die schwanger werden könnten, ist deshalb eine zuverlässige Kontrazeption zu planen und zu überwachen.

Literatur

- 1 Collier F et al. BMJ 2013; 346: f2121
- 2 Jemec GBE. N Engl J Med 2012; 366: 158-64
- 3 Ingram JR et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10): CD010081
- 4 Anon. Drug Ther Bull 2016; 54: 102-5
- 5 Hurely HJ in: Roenigh R (ed). Dermatologic surgery. New York: Marcel Dekker, 1989: 729-39
- 6 Dreno B et al. Arch Dermatol 2012; 148: 182-6
- 7 Garg A et al. JAMA Dermatol 2017; online am 10.5. (doi:10.1001/jamadermatol.2017.0201)
- 8 Shlyankevich J, Chen AJ. J Am Acad Dermatol 2014; 71: 1144-50
- 9 Shalom G et al. Br J Dermatol 2015; 173: 464-70
- 10 Egeberg A et al. JAMA Dermatol 2016; 152: 429-34
- 11 European Dermatology Forum. Link zum Download: <https://goo.gl/qbdhRq> (überprüft am 15. Mai 2017)
- 12 Clemmensen OJ. Int J Dermatol 1983; 22: 325-8
- 13 Jemec GBE, Wendelboe P. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 971-4
- 14 Verdolini R et al. G Ital Dermatol Venereol 2015; 150: 155-62
- 15 Merkblatt Swissmedic. Link zum Download: <http://pkweb.ch/2qlcrq7> (überprüft am 15. Mai 2017)
- 16 Kimball AB et al. N Engl J Med 2016; 375: 422-34
- 17 Grant A et al. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 205-17
- 18 Verdolini R et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 1101-8

Hinweis

Eine Replik

Dr.med. Elisabeth Minder (Zürich) hat uns zum Editorial über die Medikamentenpreise (pharma-kritik 2016; 38: 47-8) eine Replik zugestellt, die jetzt online für jedermann (auch ohne Abo) zur Lektüre freigegeben ist.

Webadresse: <http://pkweb.ch/2pSGs6w>

Update

Projekt «Informationsblätter»

Viele Abonentinnen und Abonnenten haben uns einen Beitrag an die Kosten unseres Projektes «Informationsblätter für Patientinnen und Patienten» überwiesen; wir möchten uns nochmals sehr herzlich dafür bedanken.

Die Vorbereitungen für dieses spannende Projekt verlaufen zufriedenstellend. Unser Ziel ist es ja unter anderem, die Information in mehreren, auch «ungewöhnlichen» Sprachen anzubieten. Damit dies – zunächst für voraussichtlich etwa 200 Wirkstoffe – realisiert werden kann, ist es unerlässlich, dass unsere Blätter so organisiert sind, dass sie trotz unterschiedlichen Sprachen jedes Mal ein ähnliches Format erhalten.

Die Informationsblätter sind als Ergänzung, nicht als Ersatz der offiziellen Information zu verstehen. Gerade für Leute, die unsere Landessprachen nicht verstehen, sollten sie jedoch eine im Alltag brauchbare Referenz darstellen.

Wir werden zu den verschiedenen Aspekten der Vorbereitungsarbeiten nächstens einen Blog aufschalten, der weitere Einzelheiten vermittelt.

Etzel Gysling

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 39 (2017): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 044-575-3249

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2017 Infomed Wil. All rights reserved.