

RICHTLIJNEN

Samenvatting richtlijn Hidradenitis suppurativa 2017

A. Lamberts^{*1}, A. van der Sande^{*1}, B. Horváth²

¹ Arts-onderzoeker en richtlijnmedewerker Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Utrecht

² Dermatoloog en opleider, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

* Beide auteurs hebben een gelijke bijdrage aan het artikel.

Correspondentieadres:

Aniek Lamberts

E-mail: m.a.lamberts@umcg.nl

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronisch recidiverende ernstige ontsteking uitgaande van het haartalgkliercomplex, die meestal na de puberteit begint, en waarbij pijnlijke diepgelegen ontstoken laesies ontstaan, meestal in de oksels, liezen, en het anogenitale gebied.¹ HS komt vrij frequent voor, naar schatting bij circa één procent van de populatie in Europese landen.^{2,3} De ziekte gaat gepaard met pijnlijke noduli, abcessen en fistels en in een later stadium verlittekening en contracturen.

HERZIENING 2017

De richtlijn *Hidradenitis suppurativa* maakte tot 2016 deel uit van de multidisciplinaire richtlijn *Acneïforme dermatosen*, waarna deze gesplitst werd in de richtlijnen *Acne*, *Rosacea* en *Hidradenitis suppurativa*. De oorspronkelijke richtlijn dateert uit 2010. De aanleiding voor de herziening van de richtlijn in 2017 was de nieuwe literatuur over de effectiviteit van verscheidene biologicals voor de behandeling van HS, alsmede de registratie van het middel adalimumab voor deze indicatie. Vanuit de patiëntenvereniging werden de onderwerpen pijnbestrijding en huidzorg bij HS aangedragen voor de herziening, vanwege behoefte aan eenduidige adviezen op dit gebied. Het hoofdstuk *Biologicals* werd herzien volgens de GRADE-methode.⁴ De hoofdstukken *Pijn en pijnbehandeling* en *Huidzorg* werden toegevoegd en middels de EBRO-methode geschreven.⁵ Het hoofdstuk *Samenvatting en matrix therapiekeuze* werd vervangen door *Leidraad voor behandeling*. In 2018 zullen de hoofdstukken *Chirurgische behandeling*, *Lasertherapie*, *Kwaliteit van leven* en *Leefmaatregelen*

worden herzien. In deze samenvatting worden enkel de herziene hoofdstukken samengevat.

HUIDZORG

Huidzorg is een belangrijk onderdeel van de zorg voor patiënten met HS. Echter, het inzetten van een adequate behandeling van HS blijft het uitgangspunt en huidzorg van drainerende sinusgangen moet dan ook van tijdelijke aard zijn.

De aangedane huid van HS-patiënten kan gereinigd worden zoals ook normale huid gereinigd wordt. Antiseptica lijken geen belangrijk effect te hebben op het ziektebeloop en worden daarom niet aanbevolen bij iedere HS-patiënt.⁶ Lokale antiseptica kunnen wel van nut zijn bij HS-patiënten die tevens een oppervlakkige folliculitis hebben in de aangedane gebieden.⁷ Het risico op het ontstaan van een contactallergie moet hierbij worden afgewogen (*expert opinion*). Routinematig afnemen van puskweken bij HS-patiënten wordt niet aanbevolen.

Bij het voorschrijven van een wondverband voor patiënten met HS dient men rekening te houden met de verschillende factoren die hierbij een rol spelen, zoals de frequentie van verbandwissel, de flexibiliteit van het verband, geur- en vochtabsorberend vermogen, fixatiemateriaal en de maat van het verband. Op basis van klinische ervaring geeft de werkgroep een voorkeur aan een niet-verklevend en absorberend verband, waarbij met name het patiëntencomfort leidend moet zijn in de keuze (*expert opinion*).

PIJN EN PIJNBEHANDELING

De kwaliteit van leven van HS-patiënten is laag en lijkt het meest beïnvloed te worden door pijn.⁸⁻¹¹ Het is daarom belangrijk om in het behandeltraject van een HS-patiënt aandacht te besteden aan de beleving en behandeling van pijn. Patiëntgerapporteerde ziekte-ernst kan middels de visueel analoge schaal (VAS) of de numerieke rating schaal (NRS) snel en eenvoudig worden geobjectiveerd.

HS-geassocieerde pijn is zowel acuut als chronisch van karakter. Er zijn verschillende types van pijn

beschreven, zoals inflammatoire, non-inflammatoire, nociceptieve, neuropathische, ischemische en pijn gerelateerd aan artritis en depressie.^{12,13} Verschillende studies hebben aangetoond dat de ernst van de pijn bij HS significant hoger is dan bij andere dermatologische aandoeningen, met VAS-pijnscores tussen 4,2 en 4,5 (schaal 0 tot 10; 0 = geen pijn, 10 = ondragelijke pijn).^{6,14} Ring et al. (2016) rapporteerden dat een ernstiger ziektebeeld correleert met een hogere pijnscore. Mechanische frictie (47%), hitte (40%) en psychosociale stress (13%) bleken de belangrijkste pijnverergerende factoren.¹¹

Anti-inflammatoire behandeling van HS kan de pijnklachten verminderen¹⁵⁻¹⁷ en wordt daarom als eerste stap in de pijnbestrijding aanbevolen. Ook lijken lokale Kenacort-injecties en abscesdrainage effectief te zijn in pijnbehandeling bij HS (*expert opinion*). Er bestaan geen prospectieve studies naar het effect van pijnmedicatie bij HS. Het is daarom aanbevolen om de World Health Organization (WHO) pijnladder voor chronische pijn te gebruiken.^{6,18} Bij ernstige en/of complexe pijn bij HS wordt geadviseerd de pijn multidisciplinair en multimodaal te behandelen in een pijnteam. Het gebruik van opiaten in de pijnbehandeling bij HS vereist kennis en ervaring en daarom is samenwerking met een pijnspecialist aangeraden.

BIOLOGICALS

In dit hoofdstuk worden de effectiviteit en veiligheid van de volgende biologicals in de behandeling van HS besproken: adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra en ustekinumab.

Werkwijze

De uitgangsvraag werd volgens de GRADE-methode uitgewerkt. Relevante uitkomstmaten werden door de werkgroep bepaald en vervolgens ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten (tabel 1). Voor elke biological werd een literatuursearch verricht, waarbij er gezocht is naar literatuur over de effectiviteit en veiligheid gemeten aan de hand van de geselecteerde uitkomstmaten.

Inleiding

Het Zorginstituut Nederland heeft in 2008 op grond van literatuuronderzoek de TNF- α -remmers beoordeeld als rationele farmacotherapie bij deze indicatie, hetgeen inhoudt dat de kosten ervan onder bepaalde voorwaarden vergoed worden in Nederland voor patiënten met ernstige therapieresistente HS.¹⁹ In 2015 werd adalimumab als enige biological geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige HS. De werkgroep is van mening dat de behandeling met biologicals in beginsel in combinatie met chirurgische interventie plaatsvindt.

Adalimumab

Adalimumab (TNF- α -remmer) is bestemd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling.²⁰ Het wordt subcutaan toegediend.

Er werden drie RCT's gevonden die de effectiviteit en veiligheid van adalimumab voor HS onderzochten.^{17,21-23} In deze studies werden twee verschillende doseringsschema's, adalimumab 40 mg wekelijks en adalimumab 40 mg om de week, vergeleken met placebo. Een deel van de gemeten uitkomstmaten in de studies kwam overeen, waardoor het mogelijk was deze data te poolen.

In de groep met adalimumab 40 mg wekelijks behaalden significant meer patiënten een *clear/minimal/mild* Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment (HS-PGA) ($p = 0,004$), Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (Hi-SCR) ($p < 0,00001$) en $\geq 30\%$ reductie in pijnscore ($p < 0,00001$) ten opzichte van placebo. Daarnaast was er in deze groep een significante reductie ten opzichte van baseline in de gemiddelde gemodificeerde sartoriusscore en Dermatology Quality of Life Index (DLQI) ($p < 0,00001$ en $p = 0,001$) in vergelijking met placebo.^{17,21,22} Tussen adalimumab wekelijks en adalimumab om de week werden alleen significante verschillen gevonden in de gemiddelde DLQI en het aantal patiënten met Hi-SCR. Er werd een significant lagere gemiddelde DLQI gevonden in de adalimumab wekelijks

Tabel 1. Weging van de uitkomstmaten volgens de GRADE-methode.

Uitkomstmaten	Cruciaal / belangrijk / niet belangrijk
Proportie patiënten dat een clear / mild / minimale HS-PGA behaalt	Belangrijk
Vershil in gemiddelde sartoriusscore ten opzichte van baseline	Belangrijk
Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline	Cruciaal
Vershil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline	Cruciaal
Proportie patiënten dat Hi-SCR behaalt	Belangrijk
Remissieduur	Belangrijk
Proportie patiënten met ten minste één bijwerking	Belangrijk

groep ten opzichte van adalimumab om de week ($p = 0,01$). Tevens behaalden meer patiënten in de adalimumab wekelijks groep Hi-SCR ($p = 0,05$).¹⁷ Er werden geen significante verschillen gevonden in effectiviteit tussen adalimumab om de week en placebo.^{17,22,23} Ook werden er geen significante verschillen gezien in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen de drie groepen.^{17,21-23} Adalimumab 40 mg wekelijks blijkt het meest effectief te zijn en wordt daarom in deze dosering aanbevolen voor de behandeling van volwassen HS-patiënten.

Infliximab

Infliximab (TNF- α -remmer) wordt off-label voorgeschreven voor de behandeling van volwassen HS-patiënten wanneer conventionele therapie gefaald heeft of gecontra-indiceerd is. De aanbevolen dosering voor infliximab is 5 mg/kg i.v. op week 0, 2 en 6 en daarna om de acht weken.²⁴

Er werd één RCT gevonden die de effectiviteit en veiligheid van infliximab 5 mg/kg versus placebo voor HS onderzocht.¹⁶ De uitkomstmaten werden na acht weken gemeten. Patiënten in de infliximab-groep hadden een significant lagere gemiddelde HS-PGA-score ($p < 0,001$), DLQI-score ($p = 0,003$) en VAS-pijnscore ($p < 0,001$) ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo. Er was geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen beide groepen.

Etanercept

Etanercept (TNF- α -remmer) wordt niet aanbevolen als therapie voor patiënten met HS, vanwege het

ontbreken van evidence. Adams et al. (2010) onderzochten in een RCT als enige de effectiviteit en veiligheid van etanercept versus placebo bij twintig volwassen HS-patiënten.²⁵ Er werden geen verschillen gezien in het aantal patiënten dat een *clear* of *mild* HS-PGA behaalde ten opzichte van placebo ($p = 0,99$). Daarnaast was er geen significant verschil in de afname van de DLQI ten opzichte van placebo ($p = 0,12$). Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd, er werden echter geen exacte data gepresenteerd.

Ustekinumab

Off-label ustekinumab (anti-IL12 en anti-IL23) kan worden overwogen als therapie voor patiënten met HS, waarbij conventionele therapie en TNF- α -remmers gefaald hebben. De aanbevolen dosering van ustekinumab voor de behandeling van volwassen HS-patiënten is 45 mg s.c. (bij gewicht >100 kg, 90 mg) op week 0, 4, 16 en 28.²⁶ Er werd slechts één prospectieve open-labelstudie gevonden die de effectiviteit van ustekinumab (45 mg/90 mg (op week 0, 4, 26 en 28; $n = 17$) voor HS onderzocht.²⁷ Ustekinumab bleek effectief in het verlagen van de gemiddelde gemodificeerde sartoriusscore, DLQI en VAS-pijnscore. Daarnaast bereikte 47% van de patiënten Hi-SCR. Alle bijwerkingen werden beschouwd als mild en waren tijdelijk van aard.

Anakinra

Anakinra (IL-1-receptorantagonist) wordt als off-labelbehandeling van volwassen HS-patiënten niet aanbevolen, vanwege het ontbreken van evidence. Tzanetakou et al. (2016) onderzochten in een RCT

Tabel 2. Hurleystadiëring met leidraad voor behandeling.²⁹

	A - mild	B - matig	C - ernstig
Hurley I	Medicatie - Lokaal clindamycine* - Tetracyclines	Medicatie i.c.m. chirurgie - Lokaal clindamycine* - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine	Systemische medicatie - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Acitretine - Andere tweede en derdelijnstherapiën**
Hurley II	Chirurgische behandeling	Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine	Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Tetracyclines - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Andere tweede en derdelijnstherapiën**
Hurley III			Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Andere tweede en derdelijnstherapiën**

* < 3 maanden; ** ustekinumab, dapson, cyclosporine.

NB: acute laesies kunnen worden behandeld met topicale resorcinol of intralesionale corticosteroiden. Abscessen kunnen worden behandeld met incisie en drainage.

de effectiviteit en veiligheid van anakinra 100 mg dagelijks s.c. versus placebo bij twintig volwassen HS-patiënten.²⁸ Er werd een langere remissieduur gezien in de anakinra-groep ten opzichte van placebo ($p = 0,01$). Er werd geen significante daling gevonden in de gemiddelde sartoriusscore, VAS-pijnscore en DLQI-score in de anakinra-groep in vergelijking met placebo. De proportie patiënten die Hi-SCR behaald had was volgens de auteurs significant groter in de anakinra-groep in vergelijking met placebo. Echter toonde onze eigen berekening een net niet significant verschil. Er was geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen de twee groepen.

LEIDRAAD VOOR BEHANDELING

De domeinwerkgroep hidradenitis suppurativa heeft een vernieuwde hurleyclassificering voorgesteld.²⁹ Aan de hand van deze classificering wordt door de werkgroep een leidraad voor behandeling gegeven, weergegeven in tabel 2 (*expert opinion*).

LITERATUUR

1. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;2:985-98.
2. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(2 Pt 1):191-4.
3. Revuz JE, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
4. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A (editors). *The GRADE Working Group, GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Available from www.guidelinedevelopment.org / handbook, Updated October 2013.*
5. Van Everdingen JJE, Dreesens DHH, Burgers JS, Swinkels JA, Barneveld TA, van der Weijden T, *Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Tweede druk. 2014.*
6. Zouboulis CC, et al. *European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619-44.
7. Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S55-61.
8. Onderdijk AJ, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:473-8.
9. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809-13.
10. Riis PT, et al. Disutility in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D. *Acta Derm Venereol* 2016;96:222-6.
11. Ring HC, et al. Self-reported pain management in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2016;174:909-11.
12. Horvath B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S47-51.
13. Scheinfeld N. Treatment of hidradenitis suppurativa associated pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, celecoxib, gabapentin, pregabalin, duloxetine, and venlafaxine. *Dermatol Online J* 2013;19:20616.
14. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014;90:216-21; quiz 220.
15. Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36-40.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

OPROEP

Het verbeteren van de praktijk(voering) is een continu proces. Deze verbeteringen zijn niet alleen handig voor uw eigen praktijk, maar kunnen ook zeer nuttig zijn voor andere praktijken.

Waarom het wiel opnieuw uitvinden? In de rubriek Praktijkvoering van het NTvDV bieden wij de lezers de ruimte om deze verbeteringen te delen met collega's.

Wij hebben al bijdrage gepubliceerd over het gebruik van systemische glucocorticoiden, het gebruik van e-health in de praktijk, anderhalvelijnszorg en het werken volgens de principes van Lean.

Wij doen hierbij een oproep om uw praktijkverbeteringen in de vorm van een artikel aan te bieden. U kunt uw bijdrage inzenden naar laura.fritschy@dchg.nl.