

# Richtlijn hidradenitis suppurativa

## Colofon

### Richtlijn Hidradenitis Suppurativa

© 2017, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823182

E-mail: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.*

*Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.*

*De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.*

# Samenstelling van de werkgroep

---

## Werkgroepleden - versie 2010

Prof. dr. P.C.M. van de Kerkhof	Dermatoloog, voorzitter werkgroep
Mw. J.A. Boer	Huidtherapeut
Drs. R.J. Borgonjen	Ondersteuner werkgroep
Dr. J.J.E. van Everdingen	Dermatoloog
Mw. M.E.M. Janssen	Huidtherapeut
Drs. M. Kerzman	NHG / huisarts
Dr. J. de Korte	Dermato-psycholoog
Drs. M.F.E. Leenarts	Dermatoloog i.o.
Drs. M.M.D. van der Linden	Dermatoloog
Dr. J.R. Mekkes	Dermatoloog
Drs. J.E. Mooij	Promovendus dermatologie
Drs. L. van 't Oost	Dermatoloog i.o.
Dr. V. Sigurdsson	Dermatoloog
Mw. C. Swinkels	Hidradenitis Patiënten Vereniging / patiëntvertegenwoordiger
Drs. H.C. de Vijlder	Dermatoloog i.o.
Drs. H. van der Zee	Dermatoloog i.o.
Drs. E.J. van Zuuren	Dermatoloog

## Werkgroepleden – versie 2017 (herziening)

Dr. B. Horváth	Dermatoloog, voorzitter werkgroep, NVDV
Prof. dr. E.P. Prens	Dermatoloog, NVDV
Dr. R.J.B. Driessen	Dermatoloog, NVDV
Dr. H.H. van der Zee	Dermatoloog, NVDV
Dr. J.R. Mekkes	Dermatoloog, NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	Dermatoloog n.p. directeur NVDV
Prof. dr. J.H.G Klinkenbijn	Chirurg, NVvH
Dr. D.G. van den Broecke	Plastisch chirurg, NVPC
Dr. J.L. Dickinson-Blok	Dermatoloog i.o., NVDV
Dr. I.C. Janse	Dermatoloog i.o., NVDV
Drs. A.R.J.V Vossen	Arts-onderzoeker, NVDV
Drs. A. Lamberts	Richtlijnmedewerker NVDV
Mr. E.D. van Zadel	Voorzitter Hidradenitis Patiënten Vereniging (HPV)
Drs. J. Huizinga	Verpleegkundig specialist, V&VN dermatologie
Mw. B.E. den Boogert	Wondconsulent, V&VN wondexpertise

# HOOFDSTUKINDELING

---

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP .....	2
ALGEMENE INTRODUCTIE (2017) .....	5
AANLEIDING .....	5
DOELSTELLING .....	5
DOELGROEP.....	5
SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP .....	5
WERKWIJZE VAN DE WERKGROEP.....	5
WETENSCHAPPELIJKE BEWIJSVOERING.....	7
PRIMAIRE UITKOMSTMATEN.....	7
TOTSTANDKOMING VAN DE AANBEVELINGEN.....	8
IMPLEMENTATIE EN EVALUATIE .....	8
JURIDISCHE BETEKENIS VAN RICHTLIJNEN .....	8
AUTORISATIE .....	8
HERZIENING.....	9
REFERENTIE .....	9
BELANGENVERKLARINGEN .....	10
UITGANGSVRAGEN (2010 & 2017) .....	12
NIEUWE AANBEVELINGEN (2017).....	13
INLEIDING (2010).....	15
EPIDEMIOLOGIE (2010) .....	17
PATHOFYSIOLOGIE EN HISTOLOGIE (2010) .....	19
KLINISCH BEELD (2010) .....	20
KWALITEIT VAN LEVEN (2010) .....	21
DIAGNOSTIEK (2010 & 2017).....	22
HUIDZORG (2017).....	25
PIJN EN PIJNBEHANDELING (2017) .....	28
LEEFMAATREGELEN (2010).....	34
LOKALE THERAPIEËN (2010).....	36
RESORCINOL .....	36
AZELAÏNEZUUR.....	37
CLINDAMYCINE LOKAAL.....	38
SYSTEMISCHE THERAPIEËN (2010 & 2017) .....	40
SYSTEMISCHE ANTIBIOTICA (2010) .....	40
ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN (2010).....	43
ANTIACNE MIDDELEN (2010) .....	46
HORMONALE BEHANDELING (2010) .....	48
BIOLOGICS (2017) .....	50
CHIRURGISCHE BEHANDELING (2010) .....	84
INCISIE EN DRAINAGE.....	85
DEROOFING.....	86
EXCISIE LOKAAL EN RADICAAL .....	87
CHIRURGIE MET CO <sub>2</sub> -LASER.....	91
OVERIGE THERAPIEËN (2010) .....	93

FOTODYNAMISCHE THERAPIE .....	93
LASERTHERAPIE EN HUIDTHERAPEUTISCHE BEHANDELING .....	94
RADIOTHERAPIE.....	96
BOTULINETOXINE.....	97
<b>LEIDRAAD VOOR BEHANDELING (2017) .....</b>	<b>98</b>
<b>BIJLAGES .....</b>	<b>100</b>
BIJLAGE 1 – ZOEKSTRATEGIEËN .....	100
BIJLAGE 2 – AANVULLENDE TEKSTEN .....	103
BIJLAGE 3 – EVIDENCE TABELLEN .....	107
BIJLAGE 4 – FOREST PLOTS .....	126

# Algemene introductie (2017)

---

## Aanleiding

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie heeft in 2016 een modulaire herziening van de richtlijn hidradenitis suppurativa (HS) geïnitieerd. Wetende dat er veel nieuwe literatuur is over een aantal onderdelen van de richtlijn is gekozen voor een gedeeltelijke herziening. Het updaten van het hoofdstuk TNF- $\alpha$ -remmers (hernoemd tot hoofdstuk 'Biologics') achtte de werkgroep het meest noodzakelijk, mede door de registratie van het middel adalimumab en de nieuwe literatuur over de effectiviteit van etanercept, anakinra, ustekinumab en infliximab. Daarnaast werden de hoofdstukken 'Pijn en pijnbehandeling' en 'Huidzorg' toegevoegd. Het hoofdstuk 'Samenvatting en matrix therapiekeuze' werd vervangen door 'Leidraad voor behandeling'. In 2018 zullen de hoofdstukken 'Chirurgische behandeling' en 'Lasertherapie' worden herzien. Een gedeeltelijke aanpassing heeft als voordelen dat het werk en de benodigde tijd beperkt is. Als nadeel is te noemen dat veranderingen in een hoofdstuk ook gevolgen kunnen hebben voor overige tekst, die op dat moment niet wordt herzien. Door in de richtlijn per hoofdstuk of onderdeel daarvan het jaartal van de herziening te vermelden is aan dit bezwaar zo goed mogelijk tegemoetgekomen.

## Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn en de daarvan afgeleide documenten geven aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met HS en schenken aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting.

## Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische, paramedische en verpleegkundige beroepsgroep. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar op de website van de NVDV ([www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl)).

## Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de eerste richtlijn in 2010 werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen, huisartsen, huidtherapeuten, huidverpleegkundigen en patiënten. Voor de herziening in 2017 werd een nieuwe multidisciplinaire werkgroep in het leven geroepen. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroeplid ontving gunsten met het doel de richtlijn te beïnvloeden. Een overzicht van de belangenverklaringen is te vinden onder de Algemene Introductie op bladzijde 10.

## Werkwijze van de werkgroep

De eerste versie van de richtlijn stamt uit 2010. Voorafgaand werd middels een enquête onder dermatologen een knelpuntanalyse uitgevoerd. Aan de hand van de knelpuntanalyse werden uitgangsvragen geformuleerd. Er werd een systematische search verricht, waarna werkgroepleden deze uitgangsvragen beoordeelden op inhoud en kwaliteit. Teksten werden geschreven middels de EBRO-methode (tabel 1). In februari 2010 kon de conceptrichtlijn worden aangeboden aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen. Commentaren werden vervolgens beoordeeld door de werkgroep en indien juist in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

In 2016 volgde een modulaire herziening. Tijdens de eerste bijeenkomst werden uitkomstvragen tijdens een invitational conference geformuleerd. Hierbij waren vertegenwoordigers van de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen aanwezig. Het hoofdstuk 'Biologics' werd herzien volgens de GRADE-methode (tabel 2), wat inhield dat er

van tevoren cruciale uitkomstmaten werden vastgesteld waarmee de uitgangsvragen konden worden beantwoord.

De hoofdstukken 'Huidzorg' en 'Pijn en pijnbehandeling' werden toegevoegd aan de richtlijn en zijn middels de EBRO-methode geschreven. Alle werkgroepleden hebben een schriftelijke bijdrage geleverd aan de richtlijn. De concepttekst werd tijdens een pressure cooker met de gehele werkgroep beoordeeld. Hierna is de concepttekst ter becommentariëring twee maanden op de D-page geplaatst en naar betrokken werkverenigingen gestuurd. Commentaren werden vervolgens beoordeeld door de werkgroep en indien juist in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

**Tabel 1. EBRO-systeem**

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A1 Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn</li> <li>- A2 Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie</li> <li>- B Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)</li> <li>- C Niet-vergelijkend onderzoek</li> <li>- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.</li> </ul>
Voor artikelen betreffende diagnostiek	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A1 Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau.</li> <li>- A2 Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een gouden standaard) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en goudenstandaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentie test hebben gehad.</li> <li>- B Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, zonder de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.</li> <li>- C Niet-vergelijkend onderzoek.</li> <li>- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.</li> </ul>
Voor artikelen betreffende schade / bijwerkingen, etiologie, prognose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A1 Systematische reviews van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau</li> <li>- A2 Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten</li> <li>- B Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek</li> <li>- C Niet-vergelijkend onderzoek</li> <li>- D Mening van deskundigen.</li> </ul>
Niveau van bewijs van de conclusie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Niveau 1</u>: Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2</li> <li>- <u>Niveau 2</u>: 1 onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B</li> <li>- <u>Niveau 3</u>: 1 onderzoek van niveau B of C</li> <li>- <u>Niveau 4</u>: Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.</li> </ul>

**Tabel 2. GRADE-systeem**

Type bewijs	Gerandomiseerd onderzoek = hoge kwaliteit van bewijs Observationele studie = lage kwaliteit van bewijs Elk ander bewijs = zeer lage kwaliteit van bewijs
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie</li> <li>- Indirectheid van het bewijs</li> <li>- Belangrijke inconsistentie tussen studies</li> <li>- Imprecisie</li> <li>- Grote kans op 'publicatiebias'</li> </ul>
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van &gt; 2 (&lt; 0,5) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1)</li> <li>- Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van &gt; 5 (&lt; 0,2) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2)</li> <li>- Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1)</li> <li>- Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben verminderd (+1)</li> </ul>

\*Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met één stap of bij zeer ernstige beperkingen met twee stappen.

\*\* Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias.

Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013]

### Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Daarbij ligt de nadruk op de behandeling. In de eerste versie van de richtlijn werden zoekacties verricht naar literatuur tot 1 januari 2009. In 2016 werden de zoekacties geüpdatet tot 1 september 2016. Zie bijlage 1 voor een overzicht van de zoekstrategie.

### Primaire uitkomstmaten

In 2010 werden de volgende primaire uitkomstmaten geformuleerd:

- Impact op kwaliteit van leven
- Door patiënt beoordeelde veranderingen van de ernst van HS

Secundaire uitkomstmaten waren:

- Globale beoordeling van de arts
- Aantal en grootte laesies
- Tijd nodig tot verbetering van de laesies en
- Duur van de remissie
- Drop-out rates
- Incidentie van bijwerkingen.

In 2017 werden de uitgangsvragen van het hoofdstuk 'Biologics' middels de GRADE-methode uitgewerkt. Volgens deze methode werden relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens door de werkgroep ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten (tabel 3).

**Tabel 3. Weging van de uitkomstmaten volgens de GRADE-methode**

Uitkomstmaten	Cruciaal / belangrijk / niet belangrijk
Proportie patiënten die een clear/mild/minimale HS-PGA behaalt	Belangrijk
Verskil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline	Belangrijk
Verskil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline	Cruciaal
Verskil in de gemiddelde VAS-pijn ten opzichte van baseline	Cruciaal

Proportie patiënten die Hi-SCR behaalt	Belangrijk
Remissie duur	Belangrijk
Proportie patiënten met ten minste één bijwerking	Belangrijk

### Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties, bijwerkingen of kosten. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s) onder 'overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te vergroten. Dit biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

De hoofdstukken over biologics bevatten zowel instructies voor gebruik als informatie over de effectiviteit en veiligheid. De instructies voor gebruik zijn naar het format van de psoriasisrichtlijn 2016 opgesteld, waarbij gestreefd werd naar zowel uniforme adviezen, als adviezen specifiek geldend bij de behandeling van de hidradenitispatiënt.

### Implementatie en evaluatie

Er is tijdens de richtlijnontwikkeling door de werkgroep zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementeerbaarheid van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt via het internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en in verschillende specifieke vaktijdschriften zal aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de richtlijn geplaatst op de website [www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl).

### Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet [Zvw], Wet langdurige zorg [Wlz], Wet maatschappelijke ondersteuning [Wmo], aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is.

### Autorisatie

De richtlijn uit 2010 is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH).

De herziening van de richtlijn in 2017 is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- V&VN Dermatologie en V&VN Wondexpertise
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).



## Herziening

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn geldt dat er jaarlijks door de werkgroep 'hidradenitis suppurativa' wordt bekeken of er noodzaak tot herziening van hoofdstukken van de richtlijn is. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijds elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden.

## Referentie

- Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A (editors). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [www.guidelinedevelopment.org / handbook](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook).

# Belangenverklaringen

Activiteiten die de leden van de werkgroep hidradadenitis suppurativa in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie (gepeild in 2017).

Werkgroeplid	Firma	Activiteit
Dr. B. Horváth (voorzitter)	Abbvie	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres Cursus
	Janssen-Cilag	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres Cursus
	Novartis	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	UCB	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
Prof. dr. E.P. Prens	Abbvie	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	AstraZeneca	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Amgen	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Baxter	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Celgene	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Janssen-Cilag	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Lilly	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Novartis	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
Dr. R.J.B. Driessen	Sun Pharma	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	UCB	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	Abbvie	Consultatie / advisering

		Congres Wetenschappelijk onderzoek
	Galderma	Consultatie / advisering Congres Wetenschappelijk onderzoek
	Cutanea Life Sciences	Wetenschappelijk onderzoek
Dr. H.H. van der Zee	Abbvie	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
	InflaRx	Consultatie / advisering
Dr. J.R. Mekkes	Abbvie	Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek Congres
Dr. J.J.E. van Everdingen	geen	
Prof. dr. J.H.G. Klinkenbijl	geen	
Dr. D.G. van den Broecke	geen	
Dr. J.L. Dickinson-Blok	AbbVie	Wetenschappelijk onderzoek
	Janssen-Cilag	Wetenschappelijk onderzoek
Drs. A.R.J.V. Vossen	geen	
Drs. A. Lamberts	geen	
Mr. E.D. van Zadel	Abbvie	Activiteiten / meetings patiënten
Drs. J. Huizinga	Abbvie	Consultatie / advisering Congres Spreker
	Novartis	Wetenschappelijk onderzoek
	Lilly	Consultatie / advisering
Mw. B.E. den Boogert	geen	
Dr. I.C. Janse	Abbvie	Wetenschappelijk onderzoek
	Novartis	Wetenschappelijk onderzoek

# Uitgangsvragen (2010 & 2017)

---

In 2010 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

## **Epidemiologie**

- Hoe vaak komt hidradenitis suppurativa (HS) voor?

## **Pathofysiologie en histologie**

- Hoe ontstaat HS?

## **Klinisch beeld**

- Hoe ziet HS eruit?

## **Kwaliteit van leven**

- Wat is de kwaliteit van leven bij HS?

## **Diagnostiek**

- Hoe wordt de diagnose HS gesteld?

## **Therapie**

- Welke plaats hebben lokale therapieën in de behandeling van HS?
- Welke plaats hebben systemische therapieën in de behandeling van HS?
- Welke plaats heeft chirurgisch ingrijpen in de behandeling van HS?
- Welke plaats hebben overige therapieën in de behandeling van HS?
- Welke leefmaatregelen zijn zinvol en worden aanbevolen bij HS?

In 2017 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord

## **Pijn en pijnbehandeling**

- Wat is de ernst van pijnklachten bij HS?  
Wat is het effect van de pijn op de kwaliteit van leven?
- Wat zijn de aangewezen therapieën voor pijn bij patiënten met HS?

## **Huidzorg**

- Welke adviezen met betrekking tot algemene huidzorg en verzorging van recidiverende, drainerende (inflammatoire) nodi, abscessen en / of sinusgangen kunnen aan patiënten met HS worden gegeven?

## **Biologics**

- Wat is er bekend over de effectiviteit van veiligheid van de volgende biologics voor behandeling van patiënten met HS:
  - Adalimumab
  - Etanercept
  - Infliximab
  - Anakinra
  - Ustekinumab

# Nieuwe aanbevelingen (2017)

## Huidzorg

Bij drainerende sinusgangen blijft het inzetten van een adequate behandeling van hidradenitis suppurativa (HS) het uitgangspunt. Huidzorg van drainerende sinusgangen moet van tijdelijke aard zijn.

Het is aanbevolen om bij het voorschrijven van een wondverband voor patiënten met HS 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. Daarnaast is het belangrijk om in samenspraak met de patiënt een keuze voor een wondverband te maken. Het is aanbevolen om over de keuze van het wondverband te overleggen met een zorgverlener die gespecialiseerd is in wondzorg en ervaring heeft met patiënten met HS.

Het is aanbevolen om zorg te dragen voor een adequate lokale behandeling van recidiverende drainerende sinusgangen en geruptureerde abscessen met niet-verklevende absorberende verbanden. Houd bij de keuze van het fixatiemateriaal rekening met de conditie van de huid.

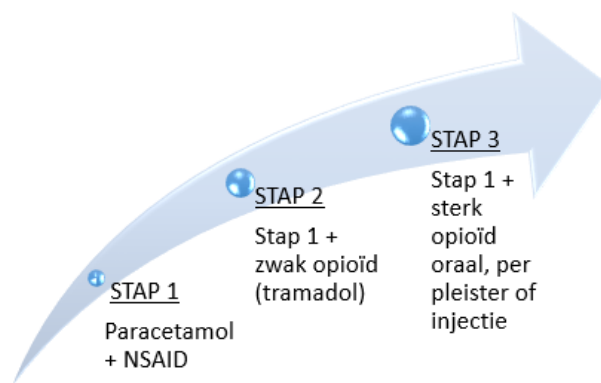
Het is aanbevolen om de aangedane huid te reinigen zoals ook de normale huid gereinigd wordt. Voor het reinigen van de huid zijn geen extra maatregelen noodzakelijk. Het gebruik van antiseptica lijkt geen belangrijk effect te hebben op het ziektebeloop en wordt daarom niet aanbevolen bij iedere HS-patiënt. Een uitzondering is de gelijktijdige aanwezigheid van een folliculitis, dit verbetert vaak wel met lokale antiseptica (mening van de werkgroep). Het routinematig afnemen van puskwegen is niet aanbevolen.

## Pijn en pijnbehandeling

Geadviseerd wordt om in het behandeltraject van een patiënt met HS aandacht te schenken aan de beleving en behandeling van pijn. Middels een pijnscore, bijvoorbeeld VAS of NRS over de afgelopen veertien dagen, kan snel en eenvoudig de patiëntgerapporteerde ziekte-ernst worden geobjectiveerd.

**Figuur 1.** Schematisch overzicht WHO pijnladder

De eerste stap in pijnbehandeling is het starten van een anti-inflammatoire behandeling. Lokale Kenacort-injecties en abscesdrainage zijn effectief in pijnbehandeling bij HS (expert opinion).



Pijnbehandeling bij HS wordt middels de WHO-pijnladder aanbevolen.

Geadviseerd wordt bij ernstige en / of complexe pijn bij HS 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 aanbevolen.

## Biologics

De werkgroep is van mening dat de behandeling met biologics in beginsel in combinatie met chirurgische interventie plaats moet vinden.

*Adalimumab*: Volwassen patiënten met actieve matige tot ernstige HS komen in aanmerking voor behandeling met adalimumab bij ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling. De aanbevolen dosering van adalimumab voor de behandeling van volwassen hidradenitispatiënten is 40 mg wekelijks.

*Infliximab*: Volwassen patiënten met HS komen in aanmerking voor off-labelbehandeling met infliximab indien conventionele therapie gefaald heeft of is gecontra-indiceerd.

*Etanercept*: Etanercept wordt niet aanbevolen als therapie voor patiënten met HS, vanwege het ontbreken van evidence.

*Ustekinumab*: Off-label ustekinumab kan worden overwogen als therapie voor patiënten met HS waarbij conventionele therapie en TNF- $\alpha$ -remmers gefaald hebben. De aanbevolen dosering van ustekinumab voor de behandeling van volwassen hidradenitispatiënten is 45 mg (bij gewicht >100 kg, 90 mg) op week 0, 4, 16 en 28.

*Anakinra*: De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om off-labelbehandeling met anakinra voor volwassen patiënten met HS aan te bevelen.

### **Leidraad voor behandeling**

De domeinwerkgroep HS heeft een vernieuwde Hurley-classificering voorgesteld. Aan de hand van deze classificering wordt door de werkgroep een leidraad voor behandeling gegeven, weergegeven in tabel 14 (expert opinion).

# Inleiding (2010)

---

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronisch inflammatoire invaliderende folliculair gebonden huidontsteking, die meestal na de puberteit begint en waarbij pijnlijke diepgelegen ontstoken laesies ontstaan in gebieden met apocriene klieren, meestal de oksels, liezen, en het anogenitale gebied. [Revuz 2009] Het komt vrij frequent voor, naar schatting bij circa één procent van de populatie in Europese landen. Het gaat gepaard met pijnlijke noduli, abscessen en fistels en in een later stadium verlittekening en dermale contracturen.

De ziekte werd voor het eerst in 1839 beschreven door Velpeau, die sprak over een ontstekingsproces met vorming van oppervlakkige abscessen in de oksels, rondom de mammae en in de perianale regio. [Velpeau 1839] In 1864 werd door Verneuil, een Franse chirurg, de naam hidrosadénite phlegmoneuse, de Franse naam voor HS, gebruikt. [Verneuil 1864] Hij beweerde dat de eerste belangrijke stap in de pathogenese een ontsteking van zweetklieren was. In 1939 werd door Brunsting dit gegeven verder uitgewerkt. Voornamelijk de apocriene en in mindere mate de eccriene zweetklieren zouden het aangrijpingspunt van het ziektebeeld zijn. [Brunsting 1939] In 1952 werden door dezelfde persoon duidelijke overeenkomsten gezien met acne vulgaris. [Brunsting 1952] In 1955 werd door Shelley en Cahn het fenomeen van inflammatie van de apocriene zweetklieren in een klein experimenteel model aangetoond. Hun conclusie was dat HS werd veroorzaakt door afsluiting van de apocriene klieruitgang door een hyperkeratotische plug, gevolgd door een infectie veroorzaakt door de normale microflora uit de oksel. [Shelley 1955]

In 1965 brachten Pillsbury et al. de begrippen acne conglobata, HS en 'dissecting cellulitis of the scalp' samen onder de nieuwe term, 'the follicular occlusion triad'. De folliculaire hyperkeratinisatie met als gevolg retentie van keratineproducten met secundaire bacteriële infectie staat, net als bij acne vulgaris, centraal bij deze ziektebeelden. [Pillsbury 1956] Plewig en Kligman vulden deze triade aan tot een tetraade door de sinus pilonidalis hier ook toe te rekenen. [Plewig 1975] Uiteindelijk riepen Plewig en Steger in 1989 de naam 'acne inversa' in het leven om op deze manier de voorkeurslokalisatie van HS te benadrukken. [Plewig 1989] Gaandeweg is dus de oorspronkelijke theorie die stelt dat de ontsteking uitgaat van de zweetklieren, vervangen door de theorie die stelt dat de afsluiting van het haartalgkliercomplex centraal staat, evenals bij gewone acne. [Alikhan 2009] Daarom gaan er stemmen op om de term hidradenitis niet meer te gebruiken, maar alleen nog acne inversa of acne ectopica. [Jansen 2001] Omdat HS echter wereldwijd de meest gebruikte term is, wordt deze ook in deze tekst consequent gebruikt.

## Afbakening onderwerp (definitie)

Wanneer in deze richtlijn gesproken wordt over HS, dan worden daarmee ook de termen acne ectopica ofwel acne inversa bedoeld.

## Referenties

- Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61.
- Brunsting HA. Hidradenitis suppurativa: abscess of the apocrine sweat glands. *Arch Dermatol Syphilol* 1939;39:108-20.
- Brunsting HA. Hidradenitis and other variants of acne. *Arch Dermatol Syphilol* 1952;65:303-15.
- Jansen T, Altmeyer P, Plewig G. Acne inversa. Alias hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Veneorol* 2001;15:532-40.
- Pillsbury DM, Shelley WB, Kligman AM. Bacterial infections of the skin. In: *Dermatology*. Philadelphia: Saunders. 1956:482-4.
- Plewig G, Kligman AM. Acne, morphogenesis and treatment. Springer, Berlin Heidelberg New York. 1975:192-3.
- Plewig G, Steger M. Acne inversa. Alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa. In: Marks R, Plewig G (eds). *Acne and related disorders*. London: Martin Dunitz. 1989:345-57.

- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:985-98.
- Shelley WB, Cahn MM. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man. Arch Dermatol 1955;71:562-5.
- Velpeau A. In: Dictionnaire de Médecine, un Répertoire Général des Sciences Médicales sous la Rapport Théorique et Pratique 2nd edn. Paris: Bechet Jeune. 1839;2:91.
- Verneuil A. De l'hidrosadénite phlegmoneuse et des abcès sudoripares. Archives Générales de Médecine. 1864;114:537-57, 1865;115:327-37, 435-7.



# Epidemiologie (2010)

---

Zoals eerder genoemd wordt geschat dat hidradenitis suppurativa (HS) bij circa één procent van de bevolking voorkomt. Dit percentage omvat zowel zeer lichte vormen als de ernstige varianten van HS. Het is niet bekend hoeveel patiënten er zijn met zeer ernstige HS. Er kan sprake zijn van onderrapportage, omdat de aandoening niet altijd herkend wordt. De leeftijd waarop de aandoening begint kan variëren van kinderleeftijd tot middelbare leeftijd met een gemiddelde tussen de 21 tot 23 jaar. [Jemec 1996] HS komt twee tot vijf keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. De distributie van de laesies kan variëren per geslacht, waarbij uit een Deense studie blijkt dat het genitale gebied en de liesregio bij vrouwen vaker is aangedaan dan bij mannen. [Jemec 1996]

Uit epidemiologische studies is bekend welke risicofactoren meespelen bij het ontwikkelen van HS. Zowel genetische factoren als omgevingsfactoren zoals roken en overgewicht worden genoemd als belangrijke factor. Op dit moment wordt met name roken als grootste risicofactor voor HS gezien (Oddsratio 9,4; 95% betrouwbaarheidsinterval 3,7-23,7). Obesitas, hormonale factoren, het gebruik van een antiperspirant of deodorant, het scheren van de haren en infecties zouden ook een rol kunnen spelen in het verloop en de ernst van de ziekte en in mindere mate een oorzakelijke rol hebben. [Konig 1999] Hoewel roken een rol speelt in het ontstaan van HS, zijn er geen studies waaruit blijkt dat stoppen met roken een éénmaal ontstane hidradenitis kan doen genezen.

Er is een mogelijke associatie tussen HS en de ziekte van Crohn. [Martinez 2001, Katsanos 2002, van der Zee 2009] Uit een Zweeds onderzoek, waarbij de gevallen van HS uit alle Zweedse ziekenhuizen werden gelinkt met de gegevens van de Zweedse Nationale Kanker registratie, bleek er ook een associatie te bestaan tussen HS en non-melanoma huidkanker. [Lapins 2001] Vooral plaveiselcelcarcinomen komen in verhoogde frequentie voor bij HS. HS kent een zeer grote morbiditeit, waarbij pijnklachten op de voorgrond staan. Menstruatie, strakzittende kleding en overmatige transpiratie zouden bijdragen aan verergering van de klachten; terwijl zwemmen of baden juist weer tot verbetering zou kunnen leiden. Echter voor veel patiënten brengen deze maatregelen niet de oplossing, waardoor HS tot één van de meest vervelende en frustrerende dermatologische ziekten behoort. [von der Werth 2000, Wolkenstein 2007]

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er is een sterke correlatie tussen roken en HS. <i>C Konig et al. 1999, Sofres et al. 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	HS kent een hoge morbiditeit en heeft daardoor grote invloed op de kwaliteit van leven. <i>B Von der Werth et al. 2001, Wolkenstein et al. 2007</i>

## Referenties

- Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:191-4.
- Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Axillary hidradenitis suppurativa successfully treated with infliximab in a Crohn's disease patiënt. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2155-6.
- Konig A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatol* 1999;198:261-4.
- Lapins J, Ye W, Nyren O, Emtetsam L. Incidence of cancer among patiënten with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2001;137:730-4.

- Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7:323-6.
- von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:389-92.
- von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809-13.
- Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-3.
- van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencía EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2009;162:195-7.

# Pathofysiologie en histologie (2010)

---

De etiologie van hidradenitis suppurativa (HS) is nog niet geheel opgehelderd. Wel is bekend dat het een multifactoriële aandoening betreft waarbij folliculaire afsluiting en dilatatie, bacteriële kolonisatie en een nog onbekend pro-inflammatoir mechanisme elk een belangrijke rol spelen. [Attanoos 1995, Boer 1996] Vroege laesies bij HS worden gekenmerkt door folliculaire plugging door keratine. Deze folliculaire occlusie leidt tot dilatatie gevolgd door het te gronde gaan van de follikel, waarbij de inhoud, zoals keratine en bacteriën, in de omliggende dermis terecht zal komen. Vervolgens komt door chemotaxis een inflammatoir proces op gang met vorming van een dicht infiltraat rondom de follikel, bestaande uit lymfocyten, histiocyten, neutrofielen en soms reuscellen. [Shelley 1955] Hierbij raken secundair de apocriene zweetklieren betrokken. Er kunnen abscessen ontstaan en bij langer bestaande HS ziet men vorming van fistelgangen die mogelijk ontstaan uit epitheliale uitlopers na de folliculaire ruptuur. Uiteindelijk treedt er veelal fibrose op. [Kurzen 2008, Yu 1990, Weedon 1999, Fitzpatrick 1990] Door zijn etiologie, morfologie, pathogenese en behandeling onderscheidt HS zich van andere dermatologische aandoeningen zoals acne vulgaris en folliculitis.

## Conclusie

<b>Niveau 4</b>	De primaire gebeurtenis in HS is folliculaire plugging. <i>D Shelley et al. 1955; Kurzen et al. 2008</i>
-----------------	---

## Referenties

- Attanoos RL, Appleton MAC, Douglas-Jones AG. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: a closer look at apocrine and apoecrine glands. *Br J Dermatol* 1995;133:254-8.
- Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inverse: a clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol* 1996;135:721-5.
- Fitzpatrick JE. Inflammatory reactions of the sweat unit. In: Farmer ER, Hood EF (eds). *Pathology of the skin*. Norwalk: Appleton and Lange. 1990:461-2.
- Kurzen H, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Experimental Dermatology*. 2008;17:455-472. Shelley WB, Cahn MM. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa in man. *Arch Dermatol* 1955;71:562-5.
- Weedon D. *Skin Pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999:390.
- Yu CCW, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990;122:763-9.

## Klinisch beeld (2010)

---

Hidradenitis suppurativa (HS) begint meestal na de puberteit en wordt gekenmerkt door het ontstaan van pijnlijke diepgelegen ontstoken laesies in gebieden met apocriene klieren, meestal de oksels, liezen, en het anogenitale gebied. [Revuz 2009] Het begint als een pustuleuze en inflammatoire folliculitis, die later overgaat in een meer purulent en verlittekenend chronisch ontstekingsproces. De plooien (liezen en oksels) zijn voorkeurslokalisaties, en omdat zich daar ook apocriene klieren bevinden, is jarenlang aangenomen dat de ontsteking uitgaat van de zweetklieren. Het is echter niet alleen beperkt tot oksels en liezen, soms zijn de intermammaire en submammaire gebieden aangedaan en bij mannen is er vaak betrokkenheid van het perianale gebied en perineum. Minder frequent zijn de billen aangedaan en in zeldzame gevallen is er sprake van HS ter hoogte van de nek, taille en retro-auriculair.

Zodra het huidbeeld verergert, nemen de klachten van pijn, ongemak en irritatie toe. Er ontstaan dieper gelegen pijnlijke erythemateuze nodi en noduli die vaak evolueren tot een abces dat chirurgisch ontlast moet worden. Secundaire laesies ontstaan door lokale recidieven, het samenvloeien van bestaande laesies en fibrosering van de omgevende huid. Klinisch zeer kenmerkend voor dit stadium van de ziekte zijn de fistels, die zeer lange tijd kunnen blijven bestaan en vaak gekoloniseerd worden door Bacteriën, die voor de penetrante geur zorgen. Het laatste stadium wordt gekenmerkt door hypertrofische fibreuze verlittekening, die leidt tot geïndureerde plaques van inflammatoire noduli en fistels. Dit kan bewegingsbeperking of lymfoedeem tot gevolg hebben. Daarnaast is er vooral in een later stadium aanwezigheid van open comedonen, folliculair gebonden papels en pustels en soms epidermale cysten.

### Complicaties en geassocieerde aandoeningen

Er kunnen complicaties optreden zoals erysipelas, sepsis en koorts. Een gevreesde complicatie is het ontstaan van plaveiselcelcarinomen in langdurig bestaande ontstoken gebieden. Bij ernstige en langdurige hidradenitis kunnen er grote hoeveelheden ontstekings-eiwitten circuleren in het bloed, waardoor een secundaire paraproteïnemie of amyloïdose kan ontstaan. In zeldzame gevallen geeft dit nierschade. Het samen voorkomen met inflammatoire darmziekten, vooral Crohn, is het meest bekend, maar HS-patiënten kunnen ook een artritis hebben. Ook combinaties van pyoderma gangrenosum en HS komen voor. Bij perianale lokalisaties met perianale fistels kan het heel moeilijk zijn om te differentiëren tussen HS of de ziekte van Crohn met perianale fistels, of ectopische Crohn. Soms lopen de beelden in elkaar over. Patiënten met HS kunnen ook een sinus pilonidalis hebben. Ook beschreven is de acne tetraade, een combinatie van acne inversa met andere ontstekingen die veroorzaakt worden door een folliculaire afsluiting, namelijk acne conglobata, perifolliculitis capitis abcedens et suffodiens en sinus pilonidalis.

### Referentie

- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:985-98.

# Kwaliteit van leven (2010)

---

Hidradenitis suppurativa (HS) gaat gepaard met een zeer grote vermindering van de kwaliteit van leven. [Shah 2005, Wolkenstein 2007, Benjamins 2009] De kwaliteit van leven bij HS, gemeten met de Dermatology Life Quality Index (DLQI), is zeer laag en bijvoorbeeld lager dan die van patiënten met ernstige psoriasis die in aanmerking komen voor behandeling met biologics. [Shikiar 2006] Uit onderzoek met de Skindex-29 blijkt dat de kwaliteit van leven bij HS-patiënten zeer laag is op alle domeinen van deze vragenlijst (symptomen, emoties en functioneren) en lager is dan die van patiënten met andere chronische aandoeningen als psoriasis, handeczeem of acne vulgaris. [Benjamins 2009] Uit dit onderzoek blijkt eveneens dat de HS-patiënten die roken een lagere kwaliteit van leven hebben dan de niet-rokers, maar dit verschil is statistisch niet significant.

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	HS gaat gepaard met een zeer grote vermindering van kwaliteit van leven De kwaliteit van leven bij patiënten met ernstige HS is lager dan die van patiënten met ernstig plaque stadium psoriasis die in aanmerking komen voor behandeling met biologics.  <i>C Shah 2005; Wolkenstein et al. 2007</i>
-----------------	---

## Aanbeveling

Geadviseerd wordt in het behandeltraject aandacht te schenken aan de invloed van HS op de kwaliteit van leven. Dit betekent dat bij het maken van therapiekeuzes de kwaliteit van leven een belangrijke factor is. Hiertoe kan het objectiveren van kwaliteit van leven behulpzaam zijn.

## Referenties

- Benjamins M, van der Wal VB, de Korte J, van der Veen JPW. Kwaliteit van leven bij Nederlandse patiënten met hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2009;19:446-50.
- Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *American Family Physician* 2005;72:1547-52.
- Shikiar R, Willian MK, Okun MM, et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Quality Life Outcomes* 2006;4:71.
- Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, et al. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-3.

## Diagnostiek (2010 & 2017)

---

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Een enkele keer zal een biopt worden afgenomen ter uitsluiting van andere aandoeningen. Een positieve familieanamnese kan helpen in de bevestiging van de diagnose. Differentiaal diagnostisch kan er onder meer gedacht worden aan karbunkels, geïnfecteerde Bartholini-cysten, steatocystoma multiplex, lymfogranuloma venereum, inguinaal granuloom en tuberculose. Bij perianale fistels moet eveneens gedacht worden aan de ziekte van Crohn, hoewel uit onderzoek is gebleken dat hidradenitis suppurativa (HS) en morbus Crohn vaak naast elkaar bij een zelfde patiënt voorkomen. [Church 1993]

Drie kenmerken die op dit moment gehanteerd worden voor het stellen van de diagnose HS zijn (1) de typische huidafwijkingen zoals diep gelegen noduli en / of fibrose, (2) typische lokalisaties zoals liezen en / of oksels en (3) het recidiverende en chronische beloop. De ernst van de aandoening kan volgens verschillende methoden geclassificeerd worden. Sinds jaren wordt het classificatiesysteem volgens Hurley gebruikt, waarmee de ernst kan worden gescoord in drie graden. De Hurley-indeling heeft ook consequenties voor de behandeling: bij de ergste graad (Hurley III) is er geen gezonde huid meer aanwezig tussen de laesies, hetgeen inhoudt dat bij een excisie het gehele gebied, bijvoorbeeld de hele okselhuid, moet worden verwijderd.

Recent is er ook een hidradenitisscore ontwikkeld door Sartorius. Deze score levert een getal op, en dit kan worden gebruikt voor monitoring van de ziekte-ernst maar ook voor het meten van het effect van behandelingen. Beide methoden zijn een goede aanvulling op elkaar. [Hurley 1989, Sartorius 2003]

Een veel gehoorde klacht van patiënten is dat de aandoening in het beginstadium niet herkend wordt door huisartsen en specialisten, waardoor niet of te laat de goede behandeling wordt ingesteld en soms al onherstelbare schade is ontstaan.

### Indeling van Hurley's stadia I-III [Hurley 1989]

- Stage I: Abscess formation, single or multiple, without sinus tracts and cicatrization
- Stage II: Recurrent abscesses with tract formation and cicatrization, single or multiple, widely separated lesions
- Stage III: Diffuse or near-diffuse involvement, or multiple interconnected tracts and abscesses across the entire area.

**Tabel 4.** Nederlandse vertaling van de Hurley-stadia

Stadia	
Stadium I:	Vorming van abces(sen), enkelvoudig of multipel, zonder fistelvorming en zonder littekenvorming
Stadium II:	Terugkerende abscessen, enkelvoudig of multipel, met fistelvorming en littekenvorming, ver uit elkaar liggend (met normale huid er tussen)
Stadium III:	Aaneengesloten (diffuse) of bijna aaneengesloten laesies, of multipele onderling verbonden fistels en abcesholten in het hele gebied

### Sartorius-score [Sartorius 2003]

Sartorius heeft een klinische score ontwikkeld, waarmee de ernst van de hidradenitis kan worden vastgelegd in een getal. [Sartorius 2003] Het scoren van hidradenitis is voor de gewone klinische praktijk te tijdrovend, maar wordt vooral gedaan voor geneesmiddelenonderzoek. Inmiddels zijn er meerdere aangepaste scoresystemen in gebruik. Er bestaat geen consensus over de beste score. De Sartorius-score is redelijk bruikbaar bij beperkte HS, maar bij zeer ernstige wordt de score onbetrouwbaar omdat de losse elementen niet goed meer te tellen zijn.

In 2009 is de Sartorius-score gemodificeerd (tabel 5) en er is een uniform scoreformulier gepubliceerd dat kan worden gebruikt in klinische studies. [Sartorius 2009]

**Tabel 5. Gemodificeerde Sartorius-score**

1.	Anatomische regio (axilla, lies, gluteale regio of andere regio's of inframammaire plooi links en / of rechts: drie punten per betrokken regio).
2.	Aantal laesies en scores (abcessen, noduli, fistels: punten per laesie voor alle betrokken regio's : noduli 1; fistels 6).
3.	De grootste afstand tussen twee laesies, i.e. noduli en fistels, in elke regio, of de grootte van de laesie bij een enkele laesie (< 5 cm, 1; 5-10 cm, 3; > 10 cm, 9).
4.	Worden alle laesies gescheiden door normale huid? In elke regio (ja 0/nee 9)

### HS-PGA (Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment)

De HS-PGA (Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment) is een klinische score, uitgevoerd door de arts. De ernst van de afwijkingen wordt gescoord in de categorieën minimaal, mild, matig, ernstig of zeer ernstig (tabel 6). [Kimball 2012] De score is bedoeld voor klinische studies.

**Tabel 6. Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment (HS-PGA)**

Geen	0 abcessen, 0 drainerende fistels, 0 inflammatoire noduli en 0 non-inflammatoire noduli
Minimaal	0 abcessen, 0 drainerende fistels, 0 inflammatoire noduli en aanwezigheid van non-inflammatoire noduli
Mild	0 abcessen, 0 drainerende fistels, 1-4 inflammatoire noduli of 1 abces, of drainerende fistels en 0 inflammatoire noduli
Matig	0 abcessen, 0 drainerende fistels, $\geq 5$ inflammatoire noduli of 1 abces of drainerende fistels en $\geq 1$ inflammatoire nodulus of 2-5 abcessen of drainerende fistels en $< 10$ inflammatoire noduli
Ernstig	2-5 abcessen of drainerende fistels en $\geq 10$ inflammatoire noduli
Zeer ernstig	$> 5$ abcessen of drainerende fistels

### HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)

De HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) uitkomstmaat is ontwikkeld door Kimball et al. [Kimball 2014] en is gebruikt in de studies naar het effect van adalimumab bij HS. De HiSCR meet vooral de inflammatoire component. De primaire uitkomstmaat is het percentage patiënten dat HiSCR behaalt. In tabel 7 worden de criteria voor het behalen van HiSCR weergegeven. In de HiSCR is niet het aantal fistels opgenomen, daarom is de score gevoeliger voor het detecteren van verbeteringen onder anti-inflammatoire therapie (fistels verdwijnen meestal niet onder anti-inflammatoire therapie). Dit is ook gelijk een punt van kritiek op de score, omdat de aanwezigheid van fistels wel bepalend is voor de kwaliteit van leven.

**Tabel 7. Criteria voor het behalen van HiSCR**

1.	$\geq 50\%$ reductie in het totaal aantal inflammatoire nodi en abcessen én
2.	totaal aantal drainerende fistels mag niet zijn toegenomen ten opzichte van baseline én
3.	totaal aantal abcessen mag niet zijn toegenomen ten opzichte van baseline

## Referenties

- Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom JW. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993;8:117-9.
- Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, eds. *Dermatologic surgery*. New York: Marcel Dekker. 1989:729-39.
- Kimball AB. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846-55.
- Kimball AB, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014;171:1434-1442.
- Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:211-3.
- Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161:831-9.



# Huidzorg (2017)

---

## Uitgangsvraag

Welke adviezen met betrekking tot algemene huidzorg en de verzorging van recidiverende, drainerende (inflammatoire) nodi, abcessen en / of sinusgangen, kunnen aan patiënten met hidradenitis suppurativa (HS) worden gegeven?

In deze update van de richtlijn wordt postoperatieve wondzorg buiten beschouwing gelaten.

## Inleiding

Huidzorg is een belangrijk onderdeel van de behandeling in de zorg voor patiënten met HS. [Scheinfeld 2013, Alavi and Kirsner 2015] Recidiverende drainerende sinusgangen en gerupte abcessen kunnen continu pus / exsudaat lekken en een onaangename geur verspreiden. Veel patiënten ondervinden hiervan klachten en beperkingen in het algemeen dagelijks leven. [Alavi 2015] Het is daarom belangrijk hier aandacht aan te besteden en adviezen over te geven. Alle HS-patiënten zouden de beschikking moeten hebben over adequate wondverbanden. [Gulliver 2016] De keuze voor het juiste verband- en fixatiemateriaal is daarbij essentieel. Door het vrijkomen van exsudaat, inadequaat gebruik of onjuiste keuze van wondverband en fixatiemateriaal kan irritatie van de huid en irritatief eczeem / intertrigo in de lichaamsplooiën ontstaan.

## Samenvatting van de literatuur

Bij lokale huidzorg kunnen hygiënemaatregelen mogelijk een rol spelen in het onderdrukken van potentiële uitlokkende factoren die leiden tot een afwijkende immunrespons en bij het voorkomen van secundaire infecties. Het gebruik van antiseptica en topische antibacteriële middelen zou de bacteriële kolonisatie kunnen verminderen. Het wassen met antiseptica wordt, ondanks gebrek aan overtuigend bewijs, door sommigen aanbevolen. In de Europese richtlijn voor HS beschrijven Zouboulis et al. echter dat er geen bewijs is dat het routinematig wassen met chloorhexidine of andere antiseptica een gunstig effect heeft op het beloop van HS. [Zouboulis 2015] Lokale antiseptica kunnen wel van nut zijn bij HS-patiënten die tevens een oppervlakkige folliculitis hebben in de aangedane gebieden (mening werkgroep). Het risico op het ontstaan van een contactallergie moet hierbij worden meegenomen. [Alavi and Kirsner 2015]

In kweken van pus uit abcesholtes of fistels wordt een mengflora van diverse aëroben en anaëroben gekweekt waaronder *S. aureus*, *S. lugdunensis*, *Propionibacterium*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, en *Streptococcus*. [Guet-Revillet 2014] Er wordt niet consistent bij iedere patiënt hetzelfde gekweekt en er is ook verschil tussen laesies die nog gesloten zijn en laesies die al een paar dagen open zijn. Men neemt aan dat de bacteriën die worden aangetroffen niet de oorzaak zijn van de ontsteking maar secundaire verontreinigingen.

Bij het voorschrijven van wondverbanden voor HS-patiënten moet rekening worden gehouden met verschillende factoren:

- Het verband moet langdurig meegaan.
- Het verband moet flexibel zijn i.v.m. lokalisatie in de lichaamsplooiën
- Het verband moet makkelijk te verwijderen zijn, zonder schade aan te brengen aan de huid.
- Het fixatiemateriaal van het verband dient de huid zo min mogelijk te irriteren en te beschadigen.
- Het verband moet op zijn plek blijven zitten, mede om frictie te voorkomen.
- Het verband moet voldoende (geur) absorberend vermogen hebben.
- Het verband moet in verschillende maten verkrijgbaar of op maat te knippen zijn.
- Het verband moet niet doorlekken en voorkomen dat wondvocht in de kleding komt.

[Scheinfeld et al. 2013, Alavi and Kirsner 2015, mening werkgroep]

Een voorbeeld van een soepel absorberend wondverband met een niet-irriterende kleeflaag is een schuimverband of een eilandpleister met een siliconen wondcontactlaag en een siliconen kleeflaag. Deze siliconenverbanden zijn relatief duur, maar kunnen worden vergoed als er een Zorgverzekeraars Nederland (ZN) aanvraagformulier 'vergoeding verbandhulpmiddelen' door een arts of verpleegkundig specialist wordt ingevuld. Of er vergoed wordt is aan de beoordeling van de verzekeraar. Soms is een aanvullende verklaring nodig als het verband vaker moet worden verschoond dan gebruikelijk.

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	<p>Het is onduidelijk of het routinematig wassen met antiseptica een positief effect heeft op het ziekteverloop bij patiënten met HS. Op basis van klinische ervaring concluderen we dat antiseptica geen belangrijk effect lijken te hebben op het ziektebeloop bij HS. Daarnaast is de ervaring van de werkgroep dat normale huidverzorging en reiniging afdoende is.</p> <p><i>D expert opinion</i></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>Er zijn geen studies gevonden die de verschillende wondverbanden qua effectiviteit met elkaar vergelijken. Op basis van klinische ervaring concludeert de werkgroep dat de voorkeur uitgaat naar een niet-verklevend en absorberend verband, waarbij met name het patiëntencomfort leidend moet zijn in de keuze.</p> <p><i>D expert opinion</i></p>

## Overige overwegingen

Niet-verklevende wondverbanden zijn vaak prijzig. Ze worden vergoed indien er een ZN aanvraagformulier vergoeding verbandhulpmiddelen door een arts of verpleegkundig specialist wordt ingevuld (zie [www.znformulieren.nl](http://www.znformulieren.nl)).

## Aanbevelingen

Bij drainerende sinusgangen blijft het inzetten van een adequate behandeling van HS het uitgangspunt. Huidzorg van drainerende sinusgangen moet van tijdelijke aard zijn.

Het is aanbevolen om bij het voorschrijven van een wondverband voor patiënten met HS 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. Daarnaast is het belangrijk om in samenspraak met de patiënt een keuze voor een wondverband te maken. Het is aanbevolen om over de keuze van het wondverband te overleggen met een zorgverlener die gespecialiseerd is in wondzorg en ervaring heeft met patiënten met HS.

Het is aanbevolen om zorg te dragen voor een adequate lokale behandeling van recidiverende drainerende sinusgangen en geruptureerde abcessen met niet-verklevende absorberende verbanden. Houd bij de keuze van het fixatiemateriaal rekening met de conditie van de huid.

Het is aanbevolen om de aangedane huid te reinigen zoals ook de normale huid gereinigd wordt. Voor het reinigen van de huid zijn geen extra maatregelen noodzakelijk. Het gebruik van antiseptica lijkt geen belangrijk effect te hebben op het ziektebeloop en wordt daarom niet aanbevolen bij iedere HS-patiënt. Een uitzondering is de gelijktijdige

aanwezigheid van een folliculitis, dit verbetert vaak wel met lokale antiseptica (mening van de werkgroep).

Het routinematig afnemen van puskweken is niet aanbevolen.

### Referenties

- Alavi A, et al, Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Canadian study. Am J Clin Dermatol 2015;16:61-5.
- Alavi A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 2015;73:S55-61.
- Gulliver W, et al, Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocr Metab Disord 2016; DOI:10.1007/s11154-016-9328-5
- Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. Dermatology Online Journal, 19(4)Online Dermatology Journal 2013.
- Zouboulis et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:619-44.

# Pijn en pijnbehandeling (2017)

---

## Uitgangsvragen

- Wat is de ernst van pijnklachten bij hidradenitis suppurativa (HS)?
- Wat is het effect van de pijn op de kwaliteit van leven?
- Wat zijn de aangewezen therapieën voor pijn bij patiënten met HS?

## Inleiding

Bij HS speelt pijn een centrale rol. In algemene zin wordt pijn gedefinieerd als "een onplezierige, sensorische en emotionele ervaring die gepaard gaat met feitelijke of mogelijke weefselbeschadiging of die beschreven wordt in termen van een dergelijke beschadiging". [Merskey 1994] HS-geassocieerde pijn is zowel acuut als chronisch van karakter. Op basis van de pathofysiologie zijn er verschillende types van pijn beschreven zoals inflammatoire, non-inflammatoire, nociceptieve, neuropathische, ischemische en pijn gerelateerd aan artritis en depressie. [Horvath 2015, Scheinfeld 2013] De ervaring van de pijn is divers en wordt beschreven als heet, brandend, trekkend, snijdend, knagend, drukkend en kloppend. [Dufour 2014, Scheinfeld 2013, von der Werth 2001] Binnen de definitie van pijn wordt niet alleen het somatische maar ook het psychocognitieve aspect benadrukt. De bij HS karakteriserende dieper gelegen inflammatoire nodi die vaak evolueren tot een abces verklaren het somatische aspect. Met het psychocognitieve aspect wordt de pijnbeleving van de patiënt bedoeld. Door middel van vragenlijstonderzoek, ook wel 'patient reported outcome measures' (PROMs) genoemd, is het mogelijk de pijn, en in bredere zin de ziektelast, te objectiveren. [Both 2007, Finlay 2012] Behandelvoorkeur en behandeltevredenheid zijn andere voorbeelden van PROMs. In de HS-richtlijn uit 2017 ligt de focus op de ernst van de pijnklachten en het effect op de kwaliteit van leven. Een Visual Analogue Scale (VAS) en Numerical Rating Scale (NRS), beide range 0-10 met 0 gelijk aan geen pijn en 10 gelijk aan ondragelijke pijn, zijn PROMs die in de internationale literatuur vaak gebruikt worden om pijnklachten bij HS te objectiveren. De VAS kan ook in een range van 0-100 worden gemeten. De Dermatology Quality of Life Index (DLQI), range 0-30 waarbij 30 het laagste en 0 het hoogste niveau van kwaliteit van leven vertegenwoordigt, kan gebruikt worden om de kwaliteit van leven bij HS te meten.

## Samenvatting van de literatuur

### *Pijn*

In een studie waarbij 46 HS-patiënten een vragenlijst invulden over de impact van hun aandoening op het dagelijks leven werd pijn als belangrijkste aspect genoemd. [Ring et al. 2016] In een Frans cohort met 61 HS-patiënten was de gemiddelde VAS-pijnscore 4,2. [Dufour 2014] In de Europese HS-richtlijn van 2015 werd de intensiteit van pijn bij HS met scores van 3,6 (NRS) en 4,5 (VAS) significant hoger gerapporteerd dan bij andere dermatologische aandoeningen. [Zouboulis 2015] In een cohort met vijftig patiënten is aangetoond dat de ziekte-ernst een positieve correlatie heeft met de pijnscore: namelijk een NRS 1 voor Hurley I, een NRS 4 voor Hurley II en een NRS 6 voor Hurley III. [Ring 2016] Het dragen van strakke kleding en mechanische frictie (47%), hitte (40%) en psychosociale stress (13%) zijn volgens HS-patiënten de belangrijkste verergerende factoren voor de pijn. [Ring 2016]

### *Pijn en kwaliteit van leven*

In drie afzonderlijke studies met 54 tot 211 HS-patiënten werd een relatief hoge gemiddelde DLQI van 8,4 tot 12,7 aangetoond. [Matusiak 2010, von der Werth 2001, Onderdijk 2013] Pijn (18%), gevolgd door beperkingen in kledingkeuze (17%), een gebrek aan intimiteit met de partner (11%) en een onaangename geur (11%) hebben de meeste impact op de DLQI. [Ring 2016, Riis 2016] Een hogere ziekte-ernst, een toegenomen aantal aangedane

huidregio's en anogenitale lokalisatie zijn geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven. [Matusiak 2010, Onderdijk 2013] De risicofactoren roken en overgewicht / obesitas hebben geen invloed op de DLQI-scores. [Sartorius 2009]

### Pijnbehandeling bij HS

Uit een vragenlijstonderzoek bleek dat 77% van de 45 patiënten pijnmedicatie gebruikt. De meest frequent gebruikte medicijnen waren tramadol (37%) en paracetamol (31%). Morfine en tramadol hadden het meeste effect op de pijn. Andere medicamenten zoals paracetamol en NSAID's waren weinig effectief. [Ring 2016] Er zijn geen prospectieve studies gedaan naar pijnmedicatie bij HS. In de dagelijkse praktijk worden daarom algemene richtlijnen voor chronische pijn gehanteerd waarbij de expert opinion en / of de voorkeur van de patiënt medebepalend is in de keuze voor de pijnbestrijding. Anti-inflammatoire behandeling van HS heeft een gunstig effect op de pijn, maar vaak wordt additionele pijnmedicatie nodig geacht. [Ring 2016]

#### *Effect van HS behandeling op pijn bij HS*

Een dubbelblinde prospectieve studie met infliximab 5 mg / kg liet een significante vermindering van pijn zien in de infliximab-groep ten opzichte van de placebogroep. In de infliximab-groep daalde de gemiddelde VAS (range 0-100) met 39,8 (53,3 bij baseline en 13,5 bij week 8); in de placebogroep daalde de gemiddelde VAS met 0,6 punten (49,7 bij baseline en 49,2 bij week 8). [Grant 2010]

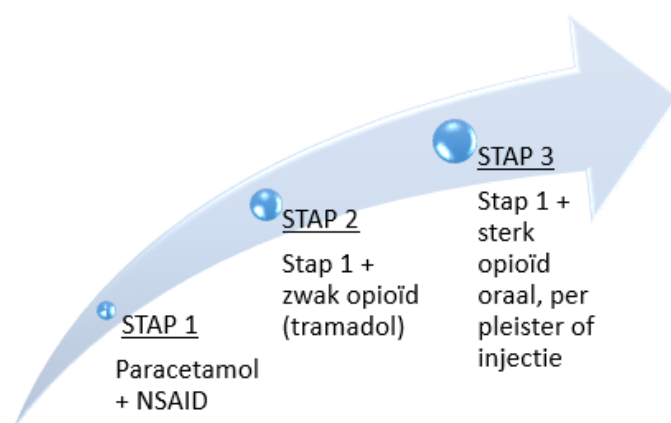
In een studie waarbij adalimumab 40 mg wekelijks, adalimumab 40 mg om de week en placebo met elkaar werden vergeleken, werd een klinisch relevante pijnreductie gedefinieerd als 30% afname van de VAS (range 0-100) met een minimale absolute afname van 10. De klinisch relevante pijnreductie was significant hoger in de adalimumab 40 mg / week ten opzichte van de placebogroep. Bij de adalimumab 40 mg om de week versus de placebo werd geen significant verschil gevonden. [Kimball 2012]

In een caseseries waarin twaalf HS Hurley I-II-patiënten behandeld werden met resorcinol 15% crème, werden opvallende afnames in ernst en duur van de pijn gezien. In de helft van de patiënten was de pijn tijdens het gebruik van de resorcinol binnen twee dagen verdwenen. Resorcinol verminderde de gemiddelde duur van de pijnlijke laesies van gemiddeld vijf dagen (zonder resorcinol) naar 3,7 dagen. [Boer 2010] Van lokaal clindamycine, oraal tetracycline, etanercept 50 mg sc 2x / week en adalimumab 40 mg om de week is geen pijnreducerend effect aangetoond. [Ingram 2015]

#### *Pijnstillers*

In de meest recente EDF-richtlijn wordt aanbevolen de World Health Organization (WHO) pijnladder voor chronische pijn te gebruiken (figuur 1). [WHO cancer pain relief, world health organization 1986, Zouboulis 2015]

**Figuur 1.** Schematisch overzicht WHO-pijnladder



## NSAID's en paracetamol

Eerstekeusbehandelingen van nociceptieve pijn zijn paracetamol en NSAID's in de gebruikelijke doseringen. Beide geneesmiddelen hebben een pijnstillend en antipyretisch effect. NSAID's hebben in hogere dosis ook anti-inflammatoire eigenschappen. Paracetamol heeft een milde tot matige pijnstillende werking. Aanbevolen wordt paracetamol altijd als adjuvans te geven om hogere pijnstilling te bereiken. Verschillende NSAID's zijn beschikbaar voor HS-gerelateerde pijn, zoals ibuprofen, naproxen en diclofenac. Er is geen bewijs dat een van deze middelen superieur is ten opzichte van de andere. [Horvath 2015]

Indicaties: Het pijnstillend of ontstekingsremmend effect van NSAID's bij HS is niet onderzocht. NSAID's worden anekdotisch gebruikt in hun gebruikelijke dosis voor acute en chronisch pijn bij HS.

Contra-indicaties: COX-2-remmers zijn gecontra-indiceerd bij congestief hartfalen, ischemische hartziekte en / of cerebrovasculair lijden.

Bijwerkingen: bij NSAIDS zijn maag-darmstoornissen, gevolgd door nierfunctiestoornissen en cardiovasculaire bijwerkingen de belangrijkste bijwerkingen.

Advies: de conventionele NSAID's hebben de voorkeur waarbij naproxen de eerste keuze is in geval van verhoogd cardiovasculair risico en diclofenac of ibuprofen in geval van verhoogd gastro-intestinaal risico (zonder cardiovasculaire comorbiditeit). Bij patiënten met meer kans op gastro-intestinale complicaties wordt comediatie met een protonpompremmer geadviseerd. COX-2-remmers zoals celecoxib dienen alleen in uitzonderingsgevallen voorgeschreven te worden. [Kearney 2006, Trelle 2011]

Dosis en duur van behandeling: voor paracetamol geldt de gebruikelijke dosering, voor NSAID's de laagst effectieve dosering.

Follow-up: in geval van chronisch NSAID-gebruik dient de nierfunctie voorafgaand aan en regelmatig gecontroleerd te worden.

**Tabel 8.** *Indicaties voor maagbescherming met een protonpompremmer bij gebruik van een niet-selectief NSAID*

---

-	Leeftijd > 70 jaar
-	Ulcus of maagcomplicaties in voorgeschiedenis ongeacht de leeftijd;
-	Bij aanwezigheid van 2 of meer van de volgende factoren: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Leeftijd tussen 60 en 70 jaar;</li><li>2. Ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes;</li><li>3. Hoge dosering van het niet-selectieve NSAID;</li><li>4. Comediatie met meer kans op maagcomplicaties: vitamine K-antagonist, P2Y12-remmer</li></ol>

---

Laag gedoseerde salicylaat, systemisch werkende corticosteroïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon en spironolacton.

---

[Farmacotherapeutisch Kompas – protonpompremmers]

## Opiaten

Opiaten kunnen voorgeschreven worden in geval van nociceptieve pijnbestrijding die niet reageert op NSAID's of paracetamol. Tramadol is een zwak werkend opiaat; morfine, oxycodon, hydromorfon en fentanyl zijn sterkwerkende opiaten.

Voor het starten: start in geval van obstipatieklachten met een laxans. Evaluatie van comediatie is van belang en dan vooral medicijnen die het centrale zenuwstelsel

deprimeren zoals antihistaminica, barbituraten en benzodiazepines. Deze interacties kunnen tot levensgevaarlijke respiratoire depressie leiden.

Indicaties: Het gebruik van opiaten in de pijnstilling bij HS is niet onderzocht. Tramadol is de eerste keuze, orale morfinepreparaten hebben uit de groep van sterkwerkende opiaten de voorkeur.

Contra-indicaties: lever- en nierfunctiestoornissen, ernstige long- en respiratoire ziekten.

Dosis en behandelduur: de gebruikelijke dosis wordt aanbevolen. Speciale aandacht moet besteed worden aan de opioïdeafhankelijkheid en het potentieel voor de ontwikkeling van opiaatontwenning na het abrupt stoppen van deze medicamenten.

Andere middelen met pijnstillend effect

Anticonvulsiva: anticonvulsiva kunnen HS-geassocieerde neuropathische pijn effectief behandelen. Gabapentine en pregabaline worden gebruikt in andere pijnsyndromen (bijvoorbeeld erythromelalgia, peri-operatieve pijn en postherpetische neuralgie). Pregabaline is geregistreerd in de EU voor chronische pijn, migraine, peri-operatieve pijn en neuropathische pijn. Beide geneesmiddelen kunnen worden gecombineerd met NSAID's. Een synergetische combinatie van pregabalin met lidocaïne 5% pleister is beschreven bij andere pijnsyndromen. [Scheinfeld 2013, Scheinfeld 2014]  
Het voorschrijven van deze middelen dient te berusten in de handen van artsen die bekwaam zijn met deze therapieën.

Antidepressiva: 20% van de HS-patiënten lijdt aan depressie. [Onderdijk 2013] Het gebruik van een tweede generatie tricyclisch antidepressivum (nortriptyline en desipramine) of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) lijkt bij HS-patiënten met een depressie rationeel. Deze middelen hebben naast hun werking op neuropathische pijn ook antipruritische en antidepressieve eigenschappen. [Horvath 2015]

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Bij patiënten met HS is pijn het belangrijkste symptoom. De gemiddelde pijnscore is significant hoger dan bij andere dermatologische aandoeningen. <i>C (Dufour et al. 2014; Zouboulis et al. 2015; Ring et al. 2016)</i>
<b>Niveau 2</b>	De belangrijkste bijdragende factor voor een vermindering van de kwaliteit van leven bij patiënten met HS is een hoge pijnscore. <i>B (Matusiak et al. 2010; Onderdijk et al. 2013; Dufour et al. 2014; Riis, 2016)</i>
<b>Niveau 2</b>	Anti-inflammatoire behandeling kan de pijnklachten bij HS-patiënten verminderen. <i>A2 Kimball et al. 2012</i> <i>B Grant et al. 2010</i> <i>C Boer et al. 2010</i>
<b>Niveau 4</b>	De World Health Organization (WHO)-pijn ladder voor chronische pijn is een geschikt stappenplan voor de pijnbehandeling bij HS. <i>D expert opinion</i>

## Aanbevelingen

Geadviseerd wordt om in het behandeltraject van een patiënt met HS aandacht te schenken aan de beleving en behandeling van pijn. Middels een pijnscore, bijvoorbeeld VAS of NRS over de afgelopen veertien dagen, kan snel en eenvoudig de patiëntgerapporteerde ziekte-ernst worden geobjectiveerd.

De eerste stap in pijnbehandeling is het starten van een anti-inflammatoire behandeling. Lokale Kenacort-injecties en abscesdrainage zijn effectief in pijnbehandeling bij HS (expert opinion).

Pijnbehandeling bij HS wordt middels de WHO-pijnladder aanbevolen.

Er wordt geadviseerd om ernstige en / of complexe pijn bij HS 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 aanbevolen.

## Referenties

- Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;146:501-4. doi:10.1001 / archdermatol.2010.72.
- Boer J, Jemec GB. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36-40. doi:10.1111 / j.1365-2230.2009.03377.
- 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. doi:10.1136 / postgradmedj-2013-131994.
- Farmacotherapeutischkompas - protonpompremmers. [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl). laatst geraadpleegd op 29-11-2016.
- Finlay AY, Basra MK, Piguet V, Salek MS. Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes. *J Invest Dermatol* 2012;132:2464-5.
- Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:205-17. doi:10.1016 / j.jaad.2009.06.050.
- Horvath B, Janse IC, Sibbald GR. Pain management in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5 Suppl 1):S47-51. doi:10.1016 / j.jaad.2015.07.046.
- Ingram JR, Woo PN, Chua SL, Ormerod AD, Desai N, Kai AC, et al. (2015). Interventions for hidradenitis suppurativa. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015;10, CD010081. doi:10.1002 / 14651858.CD010081.pub2.
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971-4.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? meta-analysis of randomized trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 2006;332:1302-8. doi:332 / 7553 / 1302.
- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A parallel randomized trial. *Annals Internal Medicine* 2012;157:846-55. doi:10.7326 / 0003-4819-157-12-201212180-00004; 10.7326 / 0003-4819-157-12-201212180-00004.
- Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in europe. *Eur J Pharm Sci* 2012;47:890-5. doi:10.1016 / j.ejps.2012.08.016.
- Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010;90:264-8.
- Merskey, H. Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res* 1994;3 Suppl 1:S69-76.
- Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br*



- J Dermatol 2011;165:391-8. doi:10.1111 / j.1365-2133.2011.10339.x; 10.1111 / j.1365-2133.2011.10339.
- Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GB, Boer J. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:473-8. doi:10.1111 / j.1468-3083.2012.04468.x;10.1111 / j.1468-3083.2012.04468.
  - Riis PT, Vinding GR, Ring HC, Jemec GB. Disutility in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D. Acta Derm Venereol 2016;96:222-6.
  - Ring HC, Sorensen H, Miller IM, List EK, Saunte DM, Jemec GB. Pain in hidradenitis suppurativa: A pilot study. Acta Dermato-Venereologica. 2016;96:554-6. doi:10.2340 / 00015555-2308.
  - Ring HC, Theut Riis P, Miller IM, Saunte DM, Jemec GB. Self-reported pain management in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2016;174:909-11. doi:10.1111 / bjd.14266.
  - Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. Br J Dermatol 2009;161:831-9.
  - 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.
  - Scheinfeld N. Topical treatments of skin pain: A general review with a focus on hidradenitis suppurativa with topical agents. Dermatol Online J 2014;20:13030 / qt4m57506k. doi:13030 / qt4m57506k.
  - Scheinfeld, N., Sundaram, M., Teixeira, H., Gu, Y., & Okun, M. (2016). Reduction in pain scores and improvement in depressive symptoms in patients with hidradenitis suppurativa treated with adalimumab in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatology Online Journal*, 22(3), 13030 / qt38x5922j. doi:13030 / qt38x5922j.
  - Smith, H. S., Chao, J. D., & Teitelbaum, J. (2010). Painful hidradenitis suppurativa. *The Clinical Journal of Pain*, 26(5), 435-444. doi:10.1097 / AJP.0b013e3181ceb80c.
  - Trelle, S., Reichenbach, S., Wandel, S., Hildebrand, P., Tschannen, B., Villiger, P. M., . . . Juni, P. (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 342, c7086. doi:10.1136 / bmj.c7086.
  - von der Werth, J. M., & Jemec, G. B. (2001). Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *The British Journal of Dermatology*, 144(4), 809-813.
  - WHO. cancer pain relief (1986). world health organization.
  - Zouboulis, C. C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R. E., Ioannides, D., Juhasz, I., . . . Jemec, G. B. (2015). European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 29(4), 619-644. doi:10.1111 / jdv.12966.

# Leefmaatregelen (2010)

---

## Uitgangsvraag

- Welke leefmaatregelen zijn zinvol en worden aanbevolen bij hidradenitis suppurativa (HS)?

## Algemene maatregelen

De eerste stap in de behandeling van HS bestaat uit algemene, preventieve maatregelen zoals stoppen met roken en afvallen. De ratio daarachter is het feit dat roken en obesitas risicofactor zijn. Er circuleren nog andere adviezen, waarvan de onderbouwing niet altijd duidelijk is. Bijvoorbeeld om alleen ondergoed te dragen dat goed absorbeert en niet te strak zit. Verder om de lokale hygiëne goed te bewaken, regelmatig te douchen, schone kleding te dragen en eventueel de huid af en toe te wassen met een antiseptisch product. Deze adviezen zijn niet-evidence based maar lijken zinnig en zijn niet al te moeilijk op te volgen. Sommige behandelaars adviseren patiënten om niet meer de haren te scheren en geen deodorant te gebruiken. Dit is een advies dat voor de patiënten onaangename consequenties kan hebben. Gezien het feit dat er geen enkel bewijs voor is dat dit een nuttig advies is, staat de werkgroep hier niet achter.

## Nabehandeling

Na een chirurgische ingreep kan de expertise van een wondverpleegkundige, indien deze regionaal beschikbaar is, bijdragen aan het herstel.

## Aanbevelingen

Er bestaan geen gecontroleerde studies over een therapeutisch effect van bovenstaande algemene maatregelen, maar de algemene opinie van behandelaars is dat preventieve maatregelen zoals stoppen met roken, afvallen, en het betrachten van lokale hygiëne een bijdrage kunnen leveren in de behandeling van HS.

### Afvallen, erfelijkheid en stoppen met roken

Overgewicht is sterk geassocieerd met het krijgen van HS. [Cesko 2009] De drie belangrijkste risicofactoren zijn roken, overgewicht en erfelijke aanleg. Deze kunnen apart of alle drie tegelijk aanwezig zijn. Stoppen met roken en afvallen is niet eenvoudig. Voor sommige patiënten is het zeer frustrerend om steeds maar weer dit advies te horen, desondanks moet het toch besproken worden.

Naast overgewicht en erfelijke aanleg is roken sterk geassocieerd met het krijgen van HS. [Konig 1999] Opvallend is dat terwijl in de Nederlandse populatie het aantal rokers daalt tot onder de 30%, dit percentage onder hidradenitispatiënten boven de 80% ligt. In ernstige gevallen, binnen de groep patiënten die behandeld zijn met TNF-remmers, is het percentage rokers zelfs 100%. Roken is niet de enige factor. Er zijn patiënten, wel een minderheid, die reeds op jonge leeftijd, zelfs onder de tien jaar, al fistels ontwikkelen.

Patiënten zijn meestal moeilijk te motiveren om te stoppen met roken en ontkennen de relatie. Toch is het nodig om hier op te wijzen. Bestaande fistels zullen niet verdwijnen door het stoppen met roken, maar het is nodig om nieuwe laesies in de toekomst te voorkomen en stoppen met roken is ook om andere redenen verstandig.

Het mechanisme waardoor roken hidradenitis uitlokt of verergert is niet bekend. Een hypothese is dat de talgklieren verstopt raken door een comedogeen effect van de teer of dioxinen in sigarettenrook. [Panteleyev 2007, Kasai 2006] Rokers hebben vaak opvallend veel comedonen, niet alleen in de hidradenitisgebieden, maar ook elders waaronder in het gelaat.

## Referenties

- Cesko E, Körber A, Dissemond J. Smoking and obesity are associated factors in acne inversa: results of a retrospective investigation in 100 patients. *Eur J Dermatol* 2009;19:490-3.
- Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K, et al. High levels of dioxin-like potential in cigarette smoke evidenced by in vitro and in vivo biosensing. *Cancer Research* 2006;66:7143-50.
- König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198:261-4.
- Panteleyev AA, Bickers DR. Dioxin-induced chloracne - reconstructing the cellular and molecular mechanisms of a classic environmental disease. *Exp Dermatol* 2006;15:705-30.

# Lokale therapieën (2010)

---

## Uitgangsvraag

- Welke plaats hebben lokale therapieën in de behandeling van hidradenitis suppurativa (HS)?

## Inleiding

Beginnende laesies kunnen worden behandeld met lokale therapie. Deze middelen hebben minimale bijwerkingen en kunnen door de patiënt zelf worden toegepast, ook preventief. Lokale therapie kan als monotherapie worden toegepast maar kan zelfs tot betere resultaten leiden als het met andere lokale middelen gecombineerd wordt. Dit kan eventuele systemische therapieën en chirurgische ingrepen voorkomen.

## Resorcinol

### Inleiding

Resorcinol is een fenolderivaat, dat al meer dan honderd jaar binnen de dermatologie wordt gebruikt. Vanwege de jeukstillende en voornamelijk keratolytische effecten wordt het tegenwoordig vooral als middel met een peelingeffect gebruikt, in verschillende concentraties variërend van 5-15% opgelost in crème of hydrogel. Over de peelende effecten van resorcinol bestaat twijfel, voornamelijk bij het gebruik van concentraties onder de 10%. Bij gebruik van hogere concentraties vanaf 15% oplopend tot 35-50% is er sprake van een sterk peelend effect, maar vooral deze laatste concentraties worden vanwege de kans op systemische toxiciteit niet gebruikt. Resorcinol grijpt aan op de folliculaire keratineplug, hetgeen tegenwoordig wordt gezien als primaire stap in het ontstaan van HS. Lokale bijwerkingen bestaan uit irritatie, zoals roodheid en schilfering en (omkeerbare) verkleuring van de behandelde huid. Systemische bijwerkingen zijn uiterst zeldzaam. Er bestaan enkele casereports over het gebruik van grote hoeveelheden resorcinol in hoge concentraties (40-50%), waarbij zweten, duizeligheid, collaps, paarszwarte urine en hyperthyreoïdie werden gemeld. Bij baby's kunnen acute vergiftigingen met fatale afloop optreden na percutane absorptie van resorcinol. Uit de beschikbare literatuur kan geconcludeerd worden dat het gebruik van concentraties tot 20% als veilig mag worden beschouwd.

In Nederland is resorcinolcrème in de concentratie 5%, 10% en 15% verkrijgbaar. De lagere concentraties (5% en 10%) werden in het verleden gebruikt bij acne vulgaris, soms in combinatie met salicylzuur. Voor de indicatie HS wordt uitsluitend resorcinol 15% crème gebruikt (resorcine 15% in lanette crème FNA).

### Samenvatting van de literatuur

In de literatuurdatabases is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de volgende zoektermen:

HS, acne ectopica, acne inversa, resorcinol, resorcine.

Boer et al. publiceerden een pilotstudie waarbij twaalf vrouwen met langdurig bestaande HS (Hurley-stadium I of II) gedurende meer dan twaalf maanden ten tijde van een persisterende laesie éénmaal daags en in geval van een exacerbatie tweemaal daags op de ontsteking resorcinol 15% (in olie / water crème) gebruikten. [Boer 2010] Hierbij werd er duidelijk een afname in de pijn en een afname in de duur van de ontstekingen gezien. Als bijwerkingen werden reversibele bruine verkleuring en schilfering gemeld.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Resorcinol 15% kan als onderhoudsbehandeling een aanvullend effect hebben; het vermindert de duur van de laesies en de pijn bij milde tot matig ernstige HS.
-----------------	--

### Overige overweging

Resorcinol 10% is een ineffectief keratolyticum bij de behandeling van acne vulgaris. [Mills 1983]

### Aanbeveling

Resorcinol in (matig) hoge concentraties (15%) kan worden gebruikt als ondersteunende behandeling van milde tot matig ernstige HS.

### Referenties

- Farmacotherapeutisch Kompas. Online beschikbaar op [www.farmacotherapeutischkompas.nl/](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/)
- Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:36-40.
- Boer J, Dijkstra AT, Baar TJM, van der Meer JB. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): lokale behandeling met resorcine. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2001;11:348-9.
- Boer J, Bos WH, van der Meer JB. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): behandeling met deroofing en resorcine. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2004;14:274-8.
- Mills OH, Kligman AM. Drugs that are ineffective in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983;108: 371-4.

### Azelaiïnezuur

#### Inleiding

Azelaiïnezuur is een dicarbonvetzuur en heeft verschillende biologische effecten zoals de inhibitie van mitochondriale oxidoreductasen, antiproliferatieve en cytotoxische effecten en verder ook antimycotische en bacteriostatische effecten (tegen propionibacterium acnes). In de dermatologische praktijk wordt azelaiïnezuur gebruikt bij milde vormen van acne en rosacea en bij melasma, waarbij het de hyperpigmentatie tegengaat door remming van de groei van melanocyten en remming van het enzym dat de omzetting van tyrosine in melanine bevordert. In Nederland is azelaiïnezuur verkrijgbaar in de 20% crèmevorm. Er worden weinig bijwerkingen beschreven. Soms, vooral tijdens de eerste vier weken van de behandeling, kunnen lokale reacties zoals erytheem, schilfering, jeuk en brandend gevoel verwacht worden. Azelaiïnezuur wordt genoemd als mogelijk ondersteunend werkzaam bij sommige patiënten [Jemec 2006] maar er zijn geen studies naar verricht.

### Aanbeveling

Omdat er geen studies zijn gedaan naar de effectiviteit van lokaal azelaiïnezuur bij HS, wordt deze behandeling niet aanbevolen.

### Referenties

- Breathnach AS. Azelaic acid: potential as a general antitumoural agent. *Med Hypotheses* 1999;52:221-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Online beschikbaar op [www.farmacotherapeutischkompas.nl/](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/)
- Jemec G, Revuz J, Leyden J. Hidradenitis Suppurativa. *Springer*, 2006:157.
- Passi S, Picardo M, Mingrone G, Breathnach AS, Nazazaro-Porro M. Azelaic acid- biochemistry and metabolism. *Acta Dermato-Venereologica* 1989;143(S):8-13.
- Topert M, Rach P, Siegmund F. Pharmacology and toxicology of azelaic acid. *Acta Dermato-Venereologica*. 1989;143(S):14-9.

## Clindamycine lokaal

### Inleiding

Clindamycine, behorend tot de lincomycinen, is een bacteriostatisch antimicrobieel middel, dat werkt door middel van inhibitie van de eiwitsynthese. Daarnaast onderdrukt het de door de complementcascade tot stand gebrachte chemotaxis van polymorfe nucleaire leukocyten. Dit leidt tot een verminderde inflammatie. Clindamycine is werkzaam tegen grampositieve bacteriën zoals staphylococcus en streptococcus, en ook tegen een aantal anaerobe bacteriën zoals *Propionibacterium acnes*. [Akhavan 2003]

Clindamycine 1% als lokale behandeling voor acneïforme aandoeningen is in Nederland verkrijgbaar als gel en lotion. Het wordt tot tweemaal daags voorgeschreven. Daarnaast is er ook een combinatiepreparaat benzoylperoxide / clindamycine verkrijgbaar. Bijwerkingen die gemeld worden bestaan uit lokale irritatie en roodheid, jeuk, droogheid en klachten van branderigheid. Er zijn twee gevallen beschreven van pseudomembraneuze colitis na lokale behandeling met clindamycine. [Parry 1986, Riley 1995, Milstone 1981]  
In de literatuurdatabases is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de volgende zoektermen: HS, acne inversa, acne vulgaris en clindamycin.

### Samenvatting van de literatuur

Clemmensen et al. hebben een gerandomiseerde gecontroleerde trial gepubliceerd over het gebruik van lokale 1% clindamycine versus placebo. [Clemmensen 1983] Lokale clindamycine bleek significant beter dan placebo bij de algehele beoordeling. Als de uitkomstmaten apart worden genomen blijkt clindamycine bij alle uitkomstmaten beter te zijn dan placebo met uitzondering van het aantal inflammatoire noduli en abcessen in de tweede en derde maand. Er werden geen bijwerkingen beschreven.

Jemec et al. publiceerden een dubbelblinde gerandomiseerde trial waarbij de systemische behandeling met tetracyclines vergeleken is met de behandeling middels lokale clindamycine bij patiënten met milde tot matig ernstige HS (Hurley-stadia I en II). [Jemec 1998] Er werd geen significant verschil in de effectiviteit waargenomen tussen tetracycline tweemaal daags 500 mg en clindamycine 1% lotion. [Jemec 1998]

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	In een gerandomiseerde studie is bij clindamycine 1% lotion enig effect beschreven in de behandeling van milde tot matig ernstige HS (Hurley-stadia I en II). <i>B Clemmensen et al. 1983</i>
<b>Niveau 2</b>	Lokale clindamycine 1% lotion is qua effectiviteit gelijk aan systemische behandeling met tetracycline één gram per dag bij de behandeling van milde tot matig ernstige HS. <i>B Jemec et al. 1998</i>

### Overige overwegingen

In de eerste studie wordt gesuggereerd dat clindamycine waarschijnlijk een meer symptomatisch dan curatief effect heeft. [Clemmensen 1983] Het zou dan een zinvolle en aanvullende behandeling zijn voorafgaand of tijdens chirurgische interventie.

In de tweede studie werd in ieder geval weinig effectiviteit van clindamycine en tetracycline gezien. [Jemec 1998]

## Aanbeveling

Studies naar de effectiviteit van lokaal clindamycine bij HS geven geen duidelijk beeld, derhalve wordt deze behandeling niet aanbevolen. Als kortdurende interventie bij milde hidradenitis kan lokaal clindamycine worden overwogen.

## Referenties

- Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Dermatol* 2003;4:473-92.
- Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;22:325-8.
- Farmacotherapeutisch kompas. Online beschikbaar op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971-4.
- Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF Jr. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol* 1981;117:154-5.
- Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122:583-4.
- Riley TV, Golledge CL. Clindamycin and pseudomembranous colitis. *The Lancet* 1995;346:639.

# Systemische therapieën (2010 & 2017)

---

## Uitgangsvraag

- Welke plaats hebben systemische therapieën in de behandeling van hidradenitis suppurativa (HS)?

## Systemische antibiotica (2010)

### Clindamycine en rifampicine

#### Inleiding

Clindamycine als systemische therapie is verkrijgbaar in Nederland als capsules van 150 mg en 300 mg en als suspensie, als palmitaathydrochloride, 80 mg (15 mg / ml), beide voor oraal gebruik, en als injectievloeistof van 150 mg / ml in ampullen van twee en vier ml voor intraveneus gebruik. Als bijwerkingen worden voornamelijk diarree en meer specifiek pseudomembraneuzen colitis gemeld. [Parry 1986, Riley 1995]

Rifampicine is een breed spectrum bactericide middel dat de groei remt van het overgrote deel van de grampositieve bacteriën en ook van veel gramnegatieve micro-organismen. Het heeft een zeer sterke werking tegen zowel *Staphylococcus aureus* als coagulase negatieve stafylokokken. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op het blokkeren van het DNA-afhankelijke RNA-polymerase bij de bacterie. Gezien het feit dat er snel resistentie ontstaat tegen rifampicine, indien gebruikt als monotherapie, wordt combinatiebehandeling met een ander antistafylokokken antibioticum sterk aanbevolen.

Rifampicine is in Nederland verkrijgbaar als capsules van 150 en 300 mg en als dragee van 600 mg. Het is eveneens op de markt als combinatiepil met isoniazide en wordt bij de behandeling van tuberculose ingezet. Als bijwerkingen worden voornamelijk misselijkheid, buikpijn en diarree gemeld, maar ook ernstigere bijwerkingen zoals levertoxiciteit, hematologische reacties en influenza-achtige syndromen zijn beschreven. In de literatuur databases is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de volgende zoektermen: HS, acne inversa, en clindamycin, lincomycin, rifampicin

#### Samenvatting van de literatuur

Medonca et al. verrichten een retrospectieve studie naar de behandeling met de combinatie rifampicine (tweemaal daags 300 mg) en clindamycine (tweemaal daags 300 mg). [Medonca 2005] Van de veertien patiënten hadden acht patiënten daadwerkelijk deze combinatie gedurende tien weken gebruikt en bij alle patiënten werd een complete remissie bewerkstelligd gedurende één tot vier jaar na staken van de behandeling. [Medonca 2005] Als bijwerking werd diarree beschreven; dit heeft ertoe geleid dat er twee patiënten tijdens de behandeling voortijdig gestopt zijn met clindamycine en dit vervangen hebben door minocycline.

Van der Zee et al. hebben een retrospectieve studie uitgevoerd naar de combinatiebehandeling clindamycine en rifampicine volgens vijf verschillende doseerschema's (23 van de 34 behandelde patiënten kregen clindamycine tweemaal daags 300 mg en rifampicine tweemaal daags 300 mg). [Van der Zee 2009] Bij 28 van de 34 patiënten (en twintig van de 23 volgens het standaard doseerschema) was er sprake van partiële dan wel totale verbetering. Dertien van de 23 patiënten bereikten totale remissie, maar acht daarvan kregen gemiddeld vijf maanden na staken van de therapie een recidief. Als voornaamste bijwerking werd eveneens diarree genoemd; zes patiënten stopten om deze reden met de therapie.



Gener et al. verrichtten een retrospectieve, observationele studie naar de effecten van het gebruik van de combinatie clindamycine tweemaal daags 300 mg en rifampicine éénmaal daags 600 mg. [Gener 2009] De patiënten met HS werden beoordeeld door één clinicus. De belangrijkste uitkomstmaat was de beoordeling van de ziekteactiviteit met behulp van de Sartorius-score. Na behandeling werd een significante afname in de score gezien. Ook andere uitkomstmaten zoals de Hurley-stadia, de pijnscore, de suppuratiescore, de beoordeling van de patiënt en de Skindex lieten significante verbetering zien. Bij deze patiënten werden ook maag- en darmklachten als meest frequente bijwerkingen gemeld.

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	De combinatietherapie van rifampicine en clindamycine lijkt effectief te zijn. <i>B Mendonca et al. 2005</i> <i>C van der Zee et al. 2009; Gener et al. 2009</i>
-----------------	--

## Overige overwegingen

Gezien de ontwikkeling van resistentie bij rifampicine als monotherapie wordt een combinatie met een ander antibioticum gericht op stafylokokken, zoals clindamycine, geadviseerd. Clindamycine is daarnaast ook effectief tegen anaerobe bacteriën.

Bij de overweging de combinatiebehandeling van rifampicine met clindamycine te starten, moet rekening worden gehouden met de veelvuldig gerapporteerde bijwerking: de kans op het optreden van diarree.

Er zijn geen vergelijkende studies bekend. Onderzoek is daarom sterk aan te bevelen.

## Aanbeveling

Bij patiënten met ernstige HS die niet of onvoldoende reageren op behandeling met tetracyclines is het aan te bevelen om als volgende stap de combinatie van rifampicine en clindamycine voor te schrijven gedurende enkele (twee tot vier) maanden.

## Referenties

- Arditi M, Yogev R. In vitro interaction between rifampicin and clindamycin against pathogenic coagulase-negative staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1989;33:245-247.
- Farmacotherapeutisch kompas. Online beschikbaar op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
- Faye O, Poli F, Gabison G, Pouget F, Wolkenstein P, Revuz J. Association rifampicine-clindamycine dans l'hydradenite suppuree. *Ann Dermatolog Venereol* 2005;132(S3):C106.
- Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: A serie of 116 consecutive patiënts. *Dermatology* 2009;219:148-54.
- Mendonca C, Griffiths C. Combination therapy with clindamycin and rifampicin is effective for hidradenitis suppurativa. Poster at the American Academy of Dermatology Annual Meeting 2005.
- Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122:583-4.
- Riley TV, Golledge CL. Clindamycin and pseudomembranous colitis. *The Lancet* 1995;346:639.
- Tsankov N, Angelova I. Rifampicin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:50-5.
- van der Zee H, Boer J, Prens E, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patiënts with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:143-7.

## Tetracyclinen

### Inleiding

Tetracyclinen (tetracyclinen, doxycycline en minocycline) zijn effectief bij acne vulgaris en worden ook bij HS gebruikt. [Goldschmidt 1993] Er bestaat de indruk dat deze middelen enig effect hebben op de ontstekingen bij HS en mogelijk nieuwe laesies in een vroeg stadium kunnen voorkomen. Deze indruk is gebaseerd op algemene klinische ervaringen en meningen van experts. [Jemec 2004]

### Samenvatting van de literatuur

Er zijn geen studies bekend waarin de effectiviteit van tetracyclinen bij HS systematisch is onderzocht. Wel zijn tetracyclinen soms gebruikt als controlegroep, daarmee suggererend dat ze beschouwd worden als een gangbare therapie. [Jemec 1998]

Naast het effect van tetracyclinen op bacteriën hebben ze ook een anti-inflammatoir neveneffect. [Sapadin 2006] Het precieze mechanisme daarvan is onderwerp van studies. Recent is de hypothese beschreven dat tetracyclinen een metalloproteïnase remmen dat betrokken is bij de synthese van TNF- $\alpha$ . [De Paiva 2006] Dat het ontstekingsremmende effect substantieel is, blijkt uit een studie waar doxycycline als adjuvante therapie bij de behandeling van reuma is gebruikt. [O'Dell 2006]

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er kan geen eenduidige conclusie worden getrokken over de effectiviteit van tetracyclinen bij HS. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

### Aanbeveling

Hoewel evidence ontbreekt, is de indruk van de werkgroep dat tetracyclinen een therapeutisch effect hebben bij milde vormen van HS en derhalve als behandelalternatief gebruikt kunnen worden.

### Referenties

- Goldsmith PC, Dowd PM. Successful therapy of the follicular occlusion triad in a young woman with high dose oral antiandrogens and minocycline. J R Soc Med 1993;86:729-30.
- Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 1998;39:971-4.
- Jemec GB. Medical treatment of hidradenitis suppurativa. Exp Opin Pharmacother 2004;5:1767-70.
- O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. Arthritis Rheum 2006;54:621-7.
- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eye Res 2006;83:526.
- Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol 2006;54:258-65.

## Overige antibiotica

Bij episodes van acute ernstige infecties (diepe pijnlijke abscessen, cellulitis, koorts) kunnen kortdurende behandelingen met antibiotica zoals flucloxacilline, amoxicilline-clavulaanzuur, claritromycine, metronidazol of clindamycine gegeven worden. Een eventuele onderhoudsbehandeling met tetracyclinen moet dan tijdelijk onderbroken worden.

## Anti-inflammatoire middelen (2010)

### Dapson

#### Inleiding

Dapson (diaminodifenylsulfon, diafenylsulfon, DDS) werkt bacteriostatisch op mycobacterium leprae, door interferentie met het foliumzuurmetabolisme. Daarnaast heeft het een nog niet geheel opgehelderde invloed op een aantal inflammatoire aandoeningen, mogelijk via remming van de neutrofiële granulocyten chemotaxis. Dapson wordt bij veel aandoeningen genoemd als mogelijke optie zonder dat er uitgebreide studies beschikbaar zijn. Het is geregistreerd voor lepra en dermatitis herpetiformis. Verder wordt dapson genoemd als mogelijke optie bij HS. Dapson is verkrijgbaar in deelbare tabletten à 100 mg. De voornaamste bijwerkingen van dapson zijn dosisgerelateerde hemolytische anemie, gewoonlijk mild (bij glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD)-deficiëntie vaak ernstig, soms hemolytische crisis), methemoglobinemie en agranulocytose. Verder ook lever- en nierfunctiestoornissen, gastro-intestinale klachten en neurologische bijwerkingen zoals hoofdpijn, perifere neuropathie en psychosen. Deze bijwerkingen treden echter zelden op. Over het algemeen is dapson een veilig medicijn.

#### Samenvatting van de literatuur

Hofer et al. publiceerden een retrospectieve studie van vijf vrouwelijke patiënten die behandeld werden met dapson variërend van 25 tot 100 mg per dag. [Hofer 2001] Er werd door de patiënt een vragenlijst over de ernst van de HS ingevuld en een vragenlijst over het succes van de behandeling met dapson. Binnen twee tot vier weken na start van de dapson werd een vrijwel complete remissie van de symptomen bij alle vijf de patiënten bereikt. Er werden geen noemenswaardige bijwerkingen gemeld.

Kaur et al. publiceerden een retrospectieve studie van vijf patiënten die tussen 2002 en 2005 behandeld werden met dapson met een dagelijkse dosis variërend van 25 tot 150 mg. [Kaur 2006] De patiënten werd gevraagd een vragenlijst in te vullen met betrekking tot de pijn, frequentie en duur. Ze bemerkten een verbetering bij alle vijf de patiënten binnen vier tot twaalf weken na start van de behandeling. Alle patiënten kregen daarna een onderhoudsbehandeling tussen 50 en 150 mg per dag. De gemiddelde follow-up duur was 24 maanden. Er werden geen significante bijwerkingen gemeld.

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Dapson is mogelijk een alternatieve therapeutische optie in de behandeling van (therapieresistente) HS. Het aantal patiënten waarover gepubliceerd is, is echter zeer klein (n = 10). <i>C Hofer et al. 2001, Kaur et al. 2006</i>
-----------------	---

## Aanbeveling

Dapson kan geprobeerd worden bij patiënten met HS waarbij andere therapieën niet werkzaam zijn of gecontra-indiceerd. Controle van labwaarden (bloedbeeld) tijdens behandeling is nodig, en voorafgaande screening op G-6-PD-deficiëntie wordt aangeraden.

## Referenties

- Hofer T, Itin PH. Acne inversa: a dapsone-sensitive dermatosis. *Hautarzt*. 2001;52:989-92.
- Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patiënts. *J Dermatol Treat* 2006;17:211-3.

## Corticosteroiden systemisch

In oudere publicaties over HS wordt gesuggereerd dat tijdelijke immuunsuppressie met systemische corticosteroiden gunstig kan zijn voor het welzijn van patiënten met HS. [Kipping 1970] Gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar het gebruik van corticosteroiden in de behandeling van HS zijn echter nog nooit gedaan. De ervaring is dat corticosteroiden tijdens een opvlamming van de ontsteking de klachten kunnen verlichten. [Jemec 2006] Een gebruikelijke dosering is 0,5 tot 0,7 mg / kg. Dit kan in de loop van enkele weken afgebouwd worden en eventueel vervangen worden door andere vormen van immuunsuppressieve behandelingen. Veelal wordt een behandeling met corticosteroiden toegepast in combinatie met andere systemische therapieën zoals antibiotica.

## Conclusie

### Niveau 4

Systemische corticosteroiden kunnen tijdens een opvlamming van de ontsteking mogelijk de klachten verlichten.

*D Kipping et al. 1970, Jemec et al. 2006*

## Overige overwegingen

Op basis van ervaringen zou een kortdurende behandeling met systemische corticosteroiden tijdens een opvlamming een zinvolle behandeling zijn. Bij voorkeur in combinatie met antibiotica. Voor langdurige behandelingen gaat de voorkeur uit naar andere vormen van systemische therapieën.

## Aanbeveling

Systemische corticosteroiden zijn niet geschikt als onderhouds- of langetermijnbehandeling voor HS. Incidenteel gebruik voor korte perioden (enkele weken) kan zinvol zijn bij opvlammingen.

## Referenties

- Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (eds). *Hidradenitis Suppurativa*. Springer Berlin Heidelberg. 2006:138-40.
- Kipping HF. How I treat hidradenitis suppurativa. *Postgraduate Medicine* 1970;48:291-2.

## Corticosteroiden intralesionaal

### Inleiding

Doel (van intralesionaal gebruik) van corticosteroiden is het snel reduceren van de inflammatie. Intralesionaal corticosteroidgebruik heeft als belangrijke bijwerking het veroorzaken van atrofie van de dermis. Dit zou een positief effect kunnen hebben wanneer sinussen gelegen zijn in de dermis.

### Samenvatting van de literatuur

Er is geen gecontroleerde studie verricht naar het gebruik van intralesionale corticosteroiden bij HS, maar wel bij acne cystica / conglobata. Hierbij heeft het een gunstig resultaat. [Levine 1983]

### Overige overwegingen

Gezien de beschreven effectiviteit bij andere vormen van acne en het feit dat systemische corticosteroiden bij HS soms kortdurend verlichting geven, kan men aannemen dat intralesionale corticosteroiden (triamcinolon 10 mg / ml) incidenteel kunnen worden toegepast ter verlichting van inflammatoire reacties rond matig ernstige hidradenitislaesies. Voorwaarde voor gebruik van systemische corticosteroiden is dat er geen sprake is van een bacteriële infectie.

### Aanbeveling

Intralesionale corticosteroiden (triamcinolon 10 mg / ml) kunnen incidenteel worden toegepast ter verlichting van inflammatoire reacties rond matig ernstige hidradenitislaesies.

### Referenties

- Jansen T, Romiti R, Plewig G, Altmeyer P. Disfiguring draining sinus tracts in a female acne patiënt. *Pediatr Dermatol* 2000;17:123-5.
- Levine RM, Rasmussen JE. Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne. *Arch Dermatol* 1983;119:480-1.

### Ciclosporine en methotrexaat

#### Inleiding

Ciclosporine is een medicament met een krachtig immunosuppressief effect. Het remt specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten. Methotrexaat is een foliumzuurantagonist. Het wordt gebruikt bij ernstige therapieresistente vormen van psoriasis.

### Samenvatting van de literatuur

Er zijn drie case-studies verschenen over, in totaal, vier patiënten met HS die behandeld werden met ciclosporine. In alle gevallen betrof het patiënten die ernstige, langer bestaande en therapieresistente hidradenitis hadden. Het effect was matig bij één patiënt [Gupta 1990] en redelijk tot positief bij drie andere patiënten. [Buckley 1995, Rose 2006] Jemec onderzocht het effect van methotrexaat als monotherapie bij HS; dit bleek niet effectief. [Jemec 2002]

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er kunnen geen eenduidige conclusies worden getrokken over de behandeling van hidradenitis met ciclosporine. <i>C Gupta et al. 1990, Buckley et al. 1995, Rose et al. 2006</i>
<b>Niveau 3</b>	Methotrexaat is niet effectief bij HS. <i>C Jemec et al. 2002</i>

## Aanbevelingen

Gezien de afwezigheid van grotere studies omtrent het gebruik van ciclosporine bij ernstige en therapieresistente HS, wordt deze behandeling niet aanbevolen.

Methotrexaat wordt niet aanbevolen bij HS.

## Referenties

- Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. J R Soc Med 1995;88:289-90.
- Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. Arch Dermatol 1990;126:339-50.
- Jemec GB. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. Clin Exp Dermatol 2002;27:528-9.
- Rose RF, Goodfield MJ, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral cyclosporin. Clin Exp Dermatol 2006;31:154-5.

## Antiacne middelen (2010)

### Isotretinoïne

#### Inleiding

Isotretinoïne behoort net als acitretine en etrinate tot de orale retinoïden. De eigenschappen van isotretinoïne zijn beschreven onder acne vulgaris. Isotretinoïne is effectief bij acne vulgaris, maar het effect op de ontstekingen en fistelvorming bij HS valt tegen. Er zijn meerdere artikelen verschenen waarin werd gerapporteerd dat het niet of onvoldoende werkzaam zou zijn.

#### Samenvatting van de literatuur

Dicken et al. hebben een observationele studie gedaan bij acht patiënten met langer bestaande, ernstige HS. Bij de helft van deze patiënten werd een significante klinische verbetering gezien; ook na twee maanden na het staken van de behandeling. Er was sprake van minimale bijwerkingen. De effectiviteit werd groter bij doseringen met meer dan 0,9 mg / kg / dag. [Dicken 1984]

Boer et al. deden een retrospectieve studie bij 68 patiënten met langer bestaande, matig ernstige tot ernstige hidradenitis. [Boer 1999] De patiënten waren in de afgelopen tien jaar gedurende vier tot zes maanden behandeld met orale isotretinoïne (0,50 tot 0,81 mg / kg / dag) als monotherapie. Bij zestien patiënten was er sprake van volledige genezing aan het eind van de behandeling. Hiervan bleven elf patiënten klachtenvrij tot en met het eind van de follow-upperiode (max 107 maanden). De mate van respons was afhankelijk van de mate van ernst van de ziekte. [Boer 1999]

Soria et al. verrichtten een retrospectieve studie bij 358 patiënten die tussen 1999 en 2006 behandeld werden voor hidradenitis. Er waren in die tijd 88 patiënten die isotretinoïne hadden gebruikt. De status van de ernst van de ziekte werd beoordeeld door de patiënt. Slechts 16,1% sprak over verbetering, 77% van de patiënten sprak over een stabiele ziekte en 6,9% sprak over verslechtering. [Soria 2009]

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er is geen eenduidig bewijs dat met isotretinoïne een significante verbetering kan worden bereikt bij HS.
-----------------	---

## Aanbeveling

Bij de behandeling van HS is geen rol weggelegd voor oraal isotretinoïne.

## Referenties

- Boer J, Gemert van MJP. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patiënten with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:73-6.
- Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:500-2.
- Soria A, Revuz J. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patiënten' outcome assessment. *Dermatology* 2009;218:134-5.

## Acitretine

### Inleiding

Acitretine is een synthetisch aromatisch analoog van retinoïnezuur en de voornaamste werkzame metaboliet van etretinaat. Het therapeutische effect bestaat uit normalisatie van de epidermale celproliferatie, differentiatie en verhoorning. Acitretine heeft immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen en is, gezien het grote effect op hyperkeratinisatie een goed alternatief voor isotretinoïne in de behandeling van aandoeningen die gekenmerkt worden door een keratinisatiestoornis. In Nederland is dit middel verkrijgbaar in capsules van 10 en 25 mg.

Als bijwerkingen, die dosisafhankelijk zijn, worden voornamelijk alopecie en mucocutane symptomen zoals cheilitis en droge slijmvliezen gemeld. Ook reversibele hypertriglycemie en hypercholesterolemie zijn frequent beschreven. Aangezien het medicijn net als isotretinoïne, teratogeen is, is het gecontra-indiceerd bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij adequaat gebruik wordt gemaakt van anticonceptiva. [Farmacotherapeutisch Kompas 2008, Pilkington 1992]

### Samenvatting van de literatuur

Sheman en Hogan et al. beschreven beiden een casestudie over de succesvolle behandeling van therapieresistente HS met acitretine. Beide patiënten hadden reeds isotretinoïne gebruikt, zonder effect. Na ongeveer vier maanden waren beide patiënten klachtenvrij. [Scheman 2002, Hogan 1988]

### Conclusies

#### Niveau 3

Er zijn casereports die suggereren dat met behandeling met acitretine een verbetering kan worden bereikt bij HS.

*C Scheman 2002; Hogan et al. 1988*

### Overige overwegingen

Er zijn aanwijzingen uit casestudies dat acitretine mogelijk verbetering brengt bij patiënten bij wie isotretinoïne niet effectief bleek. Het aantal publicaties is echter erg beperkt.

## Aanbeveling

Gezien de afwezigheid van (vergelijkende) studies zal behandeling met acitretine hooguit kunnen worden geprobeerd indien andere, beter onderbouwde therapieën tot onvoldoende resultaat hebben geleid.

## Referenties

- Farmacotherapeutisch kompas. Online beschikbaar op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)
- Hogan DJ, Light MJ. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with acitretin. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:355-6.
- Pilkington T, Brogden RN. Acitretin. A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992;43:597-627.
- Scheman AJ. Nodulocystic acne and hidradenitis suppurativa treated with acitretin: a case report. *Cutis* 2002;69:287-8.

## Hormonale behandeling (2010)

### Finasteride

#### Inleiding

Finasteride is een competitieve 5- $\alpha$ -reductaseremmer. De werking is gebaseerd op remming van de 5- $\alpha$ -reductase type II waardoor de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron wordt geremd. Ter hoogte van de prostaat leidt dit tot afname van het prostaatvolume (aanwezigheid van dihydrotestosteron heeft hyperplasie van het prostaatepitheel tot gevolg), ter hoogte van de haarfollikel / apocriene klier leidt dit tot afname van kaalheid (dihydrotestosteron heeft een cruciale rol in de ontwikkeling van kaalheid volgens het mannelijk patroon). Finasteride wordt in principe niet voorgeschreven aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd in verband met kans op feminisatie van de mannelijke foetus wanneer er sprake is van zwangerschap. In Nederland is het middel verkrijgbaar in 1 mg tabletten en als 5 mg tabletten. De 1 mg tabletten zijn geïndiceerd bij de behandeling van alopecia androgenetica en de 5 mg tabletten worden gebruikt in de behandeling van benigne prostaathypertrofie. Frequent optredende bijwerkingen zijn, in het bijzonder tijdens de eerst negen maanden van gebruik, erectiestoornissen en libidoverlies. Daarnaast worden diarree, hoofdpijn, gynaecomastie en overgevoelighedsreacties gemeld. [Farmacotherapeutisch kompas, Eicheler 1995]

#### Samenvatting van de literatuur

Joseph et al. verrichten een studie bij zeven patiënten met therapieresistente HS, die gedurende acht tot 24 maanden behandeld werden met finasteride 5 mg per dag. [Joseph 2005] Er werd bij zes patiënten een significante verbetering gezien. Bij drie patiënten werd complete remissie bereikt. Bij twee patiënten bleven de klachten zelfs weg tot acht tot 18 maanden na staken van de behandeling. Eén patiënt heeft na acht weken de behandeling in verband met pruritusklachten gestaakt. Verder werd bij twee patiënten gevoeligheid en vergrote borsten gemeld.

Farrell et al. beschreven twee casussen: één over een 56-jarige man met langdurige therapieresistente perianale HS en één over een 55-jarige postmenopauzale vrouw met meer dan dertig jaar klachten van therapieresistente HS ter plaatse van liezen en oksels. [Farrell 1999] Beide personen meldden bij gebruik van 5 mg finasteride per dag na respectievelijk één en drie maanden significante verbetering.

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Van finasteride is bij een klein aantal patiënten met HS een gunstig resultaat beschreven. Het totaal aantal patiënten is te klein om een oordeel te kunnen geven over het effect.</p> <p><i>C Farrell et al. 1999; Joseph et al. 2005</i></p>
-----------------	---



## Overige overwegingen

Gebruik van finasteride wordt afgeraden bij zwangere vrouwen en bij vrouwen met een zwangerschapswens, gezien het risico op hypospadie bij de mannelijke foetus.

## Aanbeveling

Gezien de afwezigheid van goede vergelijkende studies, is finasteride geen voor de hand liggende keuze.

## Referenties

- Eicheler W, Dreher M, Hoffmann R, Happle R, Aumüller G. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5  $\alpha$ -reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol* 1995;133:371-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Online beschikbaar op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
- Farrell AM, Randall VA, Vafaei T, Dawber RPR. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1999;141:1136-52.
- Joseph MA, Javaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatol Treat* 2005;6:74-8.

## Cyproteronacetaat

### Inleiding

Cyproteronacetaat is een progestageen met antiandrogene eigenschappen. Door competitief blokkeren van de androgeenreceptoren remt het de invloed van (zowel endo- als exogene) androgenen op de van androgenen afhankelijke organen en functies zoals huid (talgklieren, beharing), testes, prostaat, geslachtsdrift en spermatogenese. Cyproteronacetaat heeft ook een sterk anti-gonadotrope (hypofyseremmende) en progestatieve werking.

Cyproteronacetaat is in Nederland verkrijgbaar als tabletten van 10 en 50 mg en als injectievloeistof (100 mg / ml). Daarnaast zijn combinatiepreparaten verkrijgbaar zoals de combinatie cyproteronacetaat / E2 (estradiol) en cyproteronacetaat / ethinylestradiol. Bijwerkingen zijn veelal afwezig, maar gastro-intestinale klachten, neerslachtigheid en gewichtsveranderingen worden gemeld. Daarnaast droogheid van de huid door verminderde talgsecretie en libidoverlies.

Cyproteronacetaat wordt in de dermatologie als behandeling ingezet bij hirsutisme, ernstige acne vulgaris en alopecia androgenetica.

### Samenvatting van de literatuur

Mortimer et al. hebben een dubbelblinde gerandomiseerde cross-overstudie verricht naar het effect van cyproteronacetaat en naar de invloed van cyproteronacetaat op de circulerende androgenen in het bloed bij 24 vrouwen met HS. Ethinylestradiol 50 microgram / cyproteronacetaat 50 mg (CPA) werd vergeleken met ethinylestradiol 50 microgram / norgestrel 500 microgram (E50) gedurende twaalf maanden. De cross-over vond plaats na zes maanden. Er werd bij beide behandelingen een substantiële verbetering van de ziekteactiviteit gezien, maar er werden geen onderlinge verschillen tussen beide behandelingen bemerkt. [Mortimer 1986]

Sawers et al. verrichtten een ongecontroleerde studie gebaseerd op vier casussen van vrouwen die volgens het Hammerstein-schema werden behandeld met cyproteronacetaat 100 mg / dag gedurende de eerste tien dagen van een cyclus (bestaande uit 28 dagen) in combinatie met ethinylestradiol 50 microgram / dag gedurende de eerste 21 dagen van de cyclus. Op een bepaald moment werd de cyproteronacetaat verlaagd naar 50 mg / dag. Hierdoor werd bij drie van de vier patiënten een verslechtering van het huidbeeld gezien. [Sawers 1986]

Kraft et al. deden een retrospectief onderzoek naar 64 vrouwen met HS die behandeld werden met antibiotica of antiandrogenen. Zij concludeerden dat de effectiviteit van antiandrogenen beter was dan de effectiviteit van antibiotica. Verder constateerden zij dat er in hun studiegroep bij 12,5% van de vrouwen aanwijzingen waren voor de aanwezigheid van het polycysteus ovariumsyndroom. Zij pleiten ervoor om vrouwen met HS daar systematisch op te screenen. [Kraft 2007].

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Indien voldoende hoog gedoseerd zou cyproteronacetaat mogelijk effectief kunnen zijn in de behandeling van lang bestaande HS bij vrouwen <i>B Mortimer et al. 1986</i> <i>C Sawers et al. 1986</i>
-----------------	--

## Overige overwegingen

Er zijn aanwijzingen uit kleine studies en casestudies dat cyproteronacetaat bij vrouwen met HS verbetering kan brengen. Dit is te overwegen bij een subgroep van vrouwen waarbij het voorschrijven van antiandrogenen niet op onoverkomelijke bezwaren stuit. De forse doseringen die gebruikt zijn, 50 tot 100 mg / dag, kunnen gepaard gaan met ernstige bijwerkingen zoals depressie.

## Aanbeveling

Cyproteronacetaat is te overwegen bij een subgroep van vrouwen waarbij het voorschrijven van antiandrogenen niet op onoverkomelijke bezwaren stuit.

## Referenties

- Farmacotherapeutisch kompas. Online beschikbaar op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
- Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patiënten: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg* 2007;11:125-31.
- Mortimer PS, Dawber RPR, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproteronacetaat in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;115:263-8.
- Sawers SA, Randall VA, Ebling FJG. Control of hidradenitis suppurativa in woman using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1986;115:269-74.

## Biologics (2017)

### Inleiding

In 2001 verschenen de eerste casereports over gunstige resultaten van infliximab (anti-TNF- $\alpha$ ) bij patiënten met zowel ernstige hidradenitis suppurativa (HS) als de ziekte van Crohn. [Martinez 2001] De ziekte van Crohn was de indicatie voor infliximab, maar het viel op dat ook de hidradenitis rustiger werd. In de periode daarna werden HS-patiënten vaker behandeld met biologics. Aanvankelijk alleen met infliximab, later ook met etanercept, adalimumab, ustekinumab en anakinra.

### Opbouw van de biologics hoofdstukken

In deze richtlijn bespreken we de effectiviteit en veiligheid van de bovengenoemde middelen voor de behandeling van HS. De werkgroep heeft uitkomstmaten gekozen die de effectiviteit en veiligheid van een behandeling voor hidradenitis het beste beoordelen (zie tabel 3; 'Algemene introductie'). Daarna is er voor elke biologic een literatuursearch verricht, waarbij er gezocht is naar literatuur over de effectiviteit en veiligheid gemeten met onze geselecteerde uitkomstmaten. Middels de GRADE-methode is de kwaliteit van bewijs per

uitkomstmaat bepaald. In elk hoofdstuk komen de uitkomstmaten terug in de conclusies en GRADE-tabellen (zie bijlage 3). Algemene instructies voor gebruik die gelden voor alle biologics zijn in deze inleiding opgenomen. Specifieke instructies voor gebruik zijn per biologic in de hoofdstukken terug te vinden. Deze teksten zijn gebaseerd op de SmPC tekst van de middelen, waarbij de instructies (voor zover mogelijk) uniform zijn met de adviezen over biologicgebruik in de psoriasisrichtlijn.

### **Rol van TNF- $\alpha$ en interleukines bij ontstekingsprocessen**

Interleukines (IL) en TNF- $\alpha$  zijn cytokines die ontstekingsprocessen stimuleren en een rol spelen in de pathogenese van o.a. de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, en psoriasis. Neutralisering van interleukines of TNF- $\alpha$  door antistoffen of blokkade van de TNF- $\alpha$  en IL-receptoren remt deze ontstekingsprocessen. TNF- $\alpha$  wordt vooral door macrofagen geproduceerd, maar ook door andere celtypen zoals lymfocyten, mestcellen, endotheelcellen en fibroblasten. Het komt in grote hoeveelheden vrij in reactie op o.a. bacteriële componenten zoals lipopolysacchariden, maar ook in reactie op interleukine-1 (IL-1). Het vrijkomen van TNF- $\alpha$  en interleukines heeft lokale effecten zoals roodheid, zwelling, warmte en pijn en systemische effecten zoals koorts, het vrijkomen van het corticotropin releasing hormone (CRH) en onderdrukking van de eetlust. Cytokines zijn krachtige chemoattractanten voor neutrofielen, ze stimuleren de leukocyten migratie en adhesie aan endotheel, en stimuleren macrofagen tot fagocytose en de productie van nog meer inflammatoire cytokines.

### **Biologics bij HS**

Door de behandeling met biologics wordt de ontstekingscomponent die rond de abscessen en fistels aanwezig is geremd. Zwelling, pijn en pusuitvloed nemen af. Het Zorginstituut Nederland heeft in 2008 op grond van literatuuronderzoek de TNF- $\alpha$ -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. In 2015 werd adalimumab als enige biologic geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige HS. Ustekinumab en anakinra remmen interleukines en worden momenteel met name in trialverband ingezet als therapie. Het is niet bekend hoeveel patiënten er in totaal zijn in Nederland met ernstige HS. Afgaande op de inclusiesnelheid van nieuwe patiënten bij klinische trials in Nederland, gaat het om circa vijftig tot honderd nieuwe patiënten met ernstige therapieresistente hidradenitis per jaar.

### **Algemene instructies voor gebruik van biologics**

#### *Voorafgaand aan de behandeling*

- Artsen worden aangemoedigd om patiënten die behandeld worden met biologics op te laten nemen in een register (indien beschikbaar)
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals HS-PGA, MSS, HiSCR, Refined Hurley, VAS-pijn)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moet zich richten op eerdere behandelingen, maligniteiten, infecties. Voor adalimumab, infliximab en etanercept: ook aandacht voor congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
  - Controleer op maligniteiten, vooral huidkanker en premaligne laesies
  - Laboratoriumparameters (zie tabel 9)
  - Uitsluiting van tuberculose
  - Controleer op tekenen van actieve infectie
- Zwangerschapstest en bespreek anticonceptie
- Uitvragen of vaccinaties nodig zijn

### Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals HS-PGA, MSS, HiSCR, Refined Hurley, VAS-pijn)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor infecties, maligniteiten. Voor adalimumab, infliximab en etanercept: ook aandacht voor congestief hartfalen en neurologische symptomen.
- Laboratoriumonderzoek (zie tabel 9)
- Anticonceptie
- Uitsluiting van tuberculose (anamnestisch).

### Na de behandeling

Voor alle biologics geldt dat vrouwen in de vruchtbare levensfase na de behandeling nog enige tijd adequate anticonceptie dienen te gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Hoe lang de periode duurt hangt af van de halfwaardetijd van de biologics:

- Adalimumab vijf maanden
- Infliximab zes maanden
- Ustekinumab vijftien weken
- Anakrina, geen gegevens beschikbaar.

**Tabel 9.** Aanbevolen laboratoriumcontroles bij biologics

Parameter	Voor alle biologics vóór behandeling	Adalimumab / Etanercept / Ustekinumab Na 12 weken daarna iedere 3-6 maanden	Infliximab voorafgaand aan elke infusie
Volledig bloedbeeld	X	X	X
Leverenzymen	X	X	X
Serum kreatinine	X	X	X
Urinesediment	X		
Zwangerschapstest	X		
CRP	X		X + BSE
HBV / HCV	X		
HIV	X		
TBC screening *	X		

Mogelijk zijn niet alle testen nodig voor alle patiënten. De anamnese, risicofactoren en patiëntkarakteristieken dienen in overweging te worden genomen. Verdere specifieke testen worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling. Op indicatie kan frequenter laboratoriumonderzoek worden verricht.

\* volgens de lokale ziekenhuisprotocol.

### Interacties tussen geneesmiddelen

Levend verzwakte vaccins mogen niet tijdens de behandeling met biologics worden toegediend. Afhankelijk van de halfwaardetijd moeten biologics drie keer de halfwaardetijd voor de toediening van een levend vaccin worden gestaakt en kunnen 2-3 weken nadien weer worden herstart. Gelijktijdig gebruik van biologics en PUVA-therapie zorgt voor een verhoogd risico op huidkanker. [Pouplard 2013, Achier 2012]

### Antilichaamvorming

Verschillende studies hebben aangetoond dat er antilichaamvorming kan optreden, gericht tegen de biologic waarmee de patiënt wordt behandeld. Deze onderzoeken zijn met name gericht op psoriasis en reumatoïdeartritispatiënten. De antilichaamvorming gericht tegen adalimumab of infliximab is geassocieerd met lagere dalconcentraties, verlies van respons

of non-respons. [Lecluse 2010, Mahil 2013, Menting 2014] Bij etanercept lijken aanwezige anti-etanercept-antistoffen niet neutraliserend te werken en geen waarneembare invloed te hebben op de werkzaamheid of veiligheid van etanercept. [Mahil 2013] Voor anakinra en ustekinumab zijn ook nog geen duidelijke correlaties gevonden tussen effectiviteit, serumspiegel en antilichaamvorming. [Menting 2015] Het fenomeen van antilichaamvorming gericht tegen biologics is tot op heden niet onder hidradenitispatiënten onderzocht.

### **Biosimilars**

Voor adalimumab, ustekinumab en anakinra bestaan nog geen biosimilars. Biosimilars van infliximab zijn goedgekeurd door de EMA op basis van studies bij reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew. Infliximab biosimilars (Remsima<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup> en Flixabi<sup>®</sup>) zijn beschikbaar in verschillende Europese landen. Er zijn geen studies bekend over de behandeling van HS met biosimilars. De veiligheidsdata van patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de hidradenitispatiëntenpopulatie.

De domeingroep inflammatoire dermatosen van de NVDV neemt de volgende standpunten in wat betreft biosimilars:

1. Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten geneesmiddel de geregistreerde biosimilar te geven
2. Er moet worden gemonitord en geregistreerd m.b.v. registries. Zie voor meer informatie de richtlijn Psoriasis 2017 van de NVDV.
3. Substitutie van een biologic door een (andere) biosimilar bij goed responderende patiënten wordt niet aanbevolen
4. De beslissing om deze groep patiënten te laten switchen naar een biosimilar is voorbehouden aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt en moet met terughoudendheid worden besloten omdat er zeer beperkte veiligheids- en effectiviteitsdata beschikbaar zijn. Er zijn met name geen langetermijndata die van groot belang zijn bij behandeling van een patiënt met een chronische ziekte. Het is zeer belangrijk het gebruik, de effectiviteit en de veiligheid te monitoren in registries. Het is mogelijk een patiënt die langere tijd niet meer behandeld is met de biologic (bv langer dan zes maanden) in goed overleg te switchen naar de biosimilar.

### **Combineren van biologics met andere therapieën**

#### *Combinatie met antibiotica*

Patiënten die starten met biologics hebben meestal al de gebruikelijke antibiotica zoals tetracyclinen (tetracycline, minocycline, doxycycline), clindamycine, en de combinatie clindamycine + rifampicine geprobeerd, met onvoldoende resultaat. Desondanks kan het toch nodig zijn om tijdens episoden waarin het minder goed gaat deze of andere antibiotica toe te voegen aan de behandeling. Ook rond ingrepen kan het nodig zijn om preventief of bij wondinfecties tijdelijk antibiotica te geven, waaronder flucloxacilline en amoxicilline-clavulaanzuur.

#### *Combinatie met chirurgie*

Het effect van de biologics is tijdelijk. Na het staken van de behandeling kan het zijn dat de aandoening weer geleidelijk verergert. Onder invloed van de biologics verdwijnt de ontstekingscomponent, de zwelling en de pusuitvloed waardoor de gebieden overzichtelijker worden en beter toegankelijk voor chirurgische ingrepen. Dit opent de weg om deze patiënten een traject van behandelingen aan te bieden, waarvan de behandeling met biologics onderdeel is, maar waarbij daarna of gelijktijdig chirurgisch wordt ingegrepen. Met deze combinatie van opties lukt het om bij een deel van de patiënten volledige genezing te bereiken. Daarna is het niet meer nodig om behandeling met biologics voort te zetten. Rappard et al. presenteerden in 2012 retrospectieve data van dertig hidradenitispatiënten die behandeld werden met infliximab. [Rappard 2012] Effectiviteit werd beoordeeld middels laboratoriumonderzoek (CRP en bezinking) en verbetering van gemiddelde HS-PGA (1=geen verbetering; 2=matige verbetering; 3=verbetering; 4=vrij van laesies). De HS-PGA-

scores werden na behandeling met infliximab, na bijkomende chirurgische behandeling en na een follow-upperiode gemeten. Van de dertig patiënten werden 24 patiënten (80%) na infliximab-therapie chirurgisch behandeld. De gecombineerde aanpak resulteerde in een significant betere HS-PGA-score (gemiddeld 3,3) dan de HS-PGA-score na infliximab-behandeling alleen (gemiddeld 2,8). Na de follow-upperiode waren tien van de dertig patiënten nog steeds klachtenvrij.

### Totaalaanpak

In het ideale geval combineert men bij patiënten met ernstige hidradenitis alle beschikbare behandelopties, afgestemd op de individuele patiënt. [Alikhan 2009] Dat kan inhouden het advies om te stoppen met roken, het voorschrijven van resorcinol creme gericht op het voorkomen van de afsluiting van talgklieren [Boer 2010], antibiotica voor de langere termijn (tetracyclinen), of breder werkende antibiotica voor de kortere termijn, biologics indien er een duidelijke inflammatoire component aanwezig is, en chirurgisch ingrijpen om de laatste resterende fistels en holten te elimineren. [Slade 2003]

### Referenties

- Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61.
- Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:22-31.
- Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(1):36-40.
- Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146:127-32.
- Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169:306-13.
- Martinez F, Nos P, Benlloch S, Ponce J. Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease: response to treatment with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:323-6.
- Menting SP, van Lumig PP, de Vries AC, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol* 2014;150:130-6.
- Menting SP, van den Reek JM, Baerveldt EM, de Jong EM, Prens EP, Lecluse LL, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol* 2015;173:855-7.
- Pouplard C, Brenaut E, Horreau C et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 3:3646
- Rappard DC, Mekkes JR. Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions. *Br J Dermatol* 2012;167:206-8.
- Slade DEM, Powell BW, Mortimer PS. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis and management. *Br J Plas Surg* 2003;56:451-61.

### Adalimumab

#### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van adalimumab bij volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa (HS)?

#### Inleiding

Adalimumab is een subcutaan toe te dienen humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan TNF- $\alpha$ . Het neutraliseert de biologische werking van TNF- $\alpha$  door de interactie van TNF- $\alpha$  met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren. Zowel

instructies en adviezen voor het gebruik van adalimumab als de effectiviteit en de veiligheid van het middel voor HS worden in deze richtlijn besproken.

**Indicatiestelling:** Adalimumab is bestemd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS bij volwassenen en adolescenten vanaf twaalf jaar met ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling. [SmPC tekst]

**Tabel 10. Registratie / dosering adalimumab**

<b>Volwassenen</b>	
Registratiedatum voor hidradenitis	30 juli 2015
Aanbevolen startdosering	Enmalige dosis: 160 mg subcutaan of 80 mg op twee achtereenvolgende dagen in week 0 Oplaaddosis: 80 mg subcutaan in week 2
Aanbevolen onderhoudsdosering	40 mg subcutaan eenmaal per week vanaf week 4
Tijd waarin respons verwacht wordt	twaalf tot zestien weken

<b>Adolescenten (vanaf 12 jaar, gewicht <math>\geq 30</math> kg)</b>	
Registratiedatum voor hidradenitis	12 december 2016
Aanbevolen startdosering	80 mg in week 0
Aanbevolen onderhoudsdosering	40 mg subcutaan eenmaal per twee weken vanaf week 1 via subcutane injectie  Bij adolescente patiënten die onvoldoende reageren op Humira 40 mg eenmaal per twee weken, kan verhoging van de doseringsfrequentie naar 40 mg wekelijks worden overwogen

[SmPC tekst]

## **Methode**

### *Zoekstrategie*

Er werd een systematische search verricht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials en prospectieve klinische studies. Voor een compleet overzicht van de zoekstrategie wordt verwezen naar bijlage 1.

### *Uitkomstmaten*

Voor deze uitgangsvraag werden de cruciale en belangrijke uitkomstmaten gebruikt die zijn genoemd in tabel 3.

## **Instructies voor gebruik**

Algemene instructies voor het gebruik van biologics staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologics. Onder andere wordt een overzicht van contra-indicaties en aanbevolen laboratoriumcontroles weergegeven.

## **Contra-indicaties**

### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Congestief hartfalen (NYHA klasse III / IV)
- Zwangerschap / lactatie
- Levend verzwakte vaccins

### *Relatieve contra-indicaties*

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Hepatitis B en hepatitis C: overleg met hepatoloog of gestart kan worden
- Latente tuberculose
- Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties
- Gelokaliseerde infecties
- Onderliggende aandoeningen die een verhoogde kans geven op infecties
- Psoriasispatiënten met bijkomende systemische lupus erythematosus of multiple sclerose
- PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporinegebruik)
- Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

### **Bekende bijwerkingen / veiligheid**

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van adalimumab waren roodheid, jeuk of pijn op de injectieplaats. Daarnaast kunnen infectieuze bijwerkingen optreden, waarbij met name bovensteluchtweginfecties en urineweginfecties voorkomen. Ernstigere infecties en hematologische bijwerkingen zijn ook beschreven maar komen minder frequent voor. [Haque 2014] Voor meer informatie en een compleet overzicht van mogelijke bijwerkingen wordt verwezen naar de SmPC tekst van adalimumab.

### **Overdosering**

Er zijn geen gegevens bekend over overdosis en maatregelen bij overdosis. Dosisbeperkende toxiciteit is niet onderzocht in klinische studies. De hoogste onderzochte dosis is meerdere intraveneuze infusies met 10 mg / kg. [SmPC tekst]

### **Langetermijnveiligheid**

Langetermijngegevens van de wereldwijde klinische studies zijn beschikbaar en melden geen nieuwe veiligheidssignalen en een veiligheidsprofiel consistent met de bekende informatie over de anti-TNF-klasse. [Burmester 2013]

### **Bijzondere aspecten van de behandeling**

#### *Zwangerschap*

Er zijn beperkte klinische gegevens over het gebruik van adalimumab bij zwangere vrouwen. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab. Adalimumab passeert de placenta, waardoor toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed heeft op de normale immunresponsen bij de pasgeborene. Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt sterk aanbevolen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. Pasgeborenen van moeders die adalimumab gebruiken, mogen geen levende vaccins toegediend krijgen tot minimaal vijf maanden na de laatste toediening aan de moeder. [SmPC]



## Resultaten

### *Beschrijving studies*

Er werden drie RCT's geïncorporeerd in de bewijsvoering. Kimball et al. vergeleken de effectiviteit van adalimumab 40 mg om de week (every other week = EOW) en adalimumab 40 mg wekelijks met placebo in een fase 2-studie. [Kimball 2012] Op deze data werd door Kimball et al. een post hoc analyse gedaan, waarbij de proportie patiënten die Hi-SCR behaalden werden berekend. [Kimball 2016a] Miller et al. vergeleken de effectiviteit en veiligheid van adalimumab 40 mg EOW met placebo. [Miller 2012] Kimball et al. onderzochten adalimumab 40 mg wekelijks versus placebo in twee fase 3-studies. [Kimball 2016b] Een deel van de uitkomstmaten in de studies kwam overeen en deze data konden gepoold worden (zie bijlage 4 voor de forest plots).

Naast de drie RCT's werden er drie prospectieve open-labelstudies gevonden, waarvan twee de effectiviteit van adalimumab EOW onderzochten en één studie adalimumab wekelijks onderzocht. De opzet en resultaten van deze studies staan kort beschreven in de paragraaf Prospectieve open-labelstudies (zie pagina 59).

### *Kwaliteit van bewijs*

Er bestaat voor alle vergelijkingen een risico op funding bias, omdat de financiering van de studies van Kimball et al. (2012 en 2016b) door de fabrikant van adalimumab werd verzorgd. [Kimball 2012, 2016b] Daarom heeft de werkgroep de uitkomsten zorgvuldig beoordeeld en besloten hiervoor niet te downgraden. Daar is voor gekozen, omdat de kwaliteit van bewijs ten onrechte laag zou uitvallen voor alle uitkomstmaten. Echter, er is besloten om wel te downgraden voor de uitkomstmaat Hi-SCR. De Hi-SCR is een uitkomstmaat ontwikkeld door de fabrikant van adalimumab, waarna in een posthocanalyse op de studiepopulatie van Kimball et al. (2012) werd bepaald dat een significant hogere proportie patiënten Hi-SCR behaalden met adalimumab wekelijks ten opzichte van adalimumab EOW en placebo (Kimball 2016a). [Kimball 2012, 2016a]

*Adalimumab wekelijks versus placebo:* De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten voor adalimumab 40 mg wekelijks versus placebo varieerde van laag tot hoog. Het aantal patiënten meegenomen in de analyses varieerden van 102 (waarbij gedowngraded werd voor imprecisie) tot 735. Voor de uitkomstmaat proportie patiënten die  $\geq 30\%$  reductie in pijnscore behaalden werd éénmaal gedowngraded voor indirectheid vanwege een verschil in schaal van de pijnscore en de inclusiecriteria.

*Adalimumab EOW versus placebo:* De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten varieerde van zeer laag tot laag. Voor alle uitkomstmaten werd tweemaal gedowngraded voor imprecisie, vanwege een lage sample size en wijde betrouwbaarheidsintervallen die zowel een nadelig effect als een voordelig effect omvatte. Voor het gemiddelde verschil in Sartorius-score was er sprake van inconsistentie en indirectheid, waarvoor éénmaal gedowngraded werd.

*Adalimumab EOW versus adalimumab wekelijks:* De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaten voor adalimumab 40 mg EOW versus adalimumab 40 mg wekelijks varieerde van laag tot matig. Voor alle uitkomstmaten werd eenmaal gedowngraded voor imprecisie, vanwege een lage sample size. Daarnaast werd bij sommige uitkomstmaten nogmaals gedowngraded voor imprecisie, vanwege betrouwbaarheidsintervallen die zowel geen effect en / of nadelig effect als een voordelig effect omvatten.

### *Effectiviteit*

#### *Adalimumab wekelijks versus placebo*

Data van Kimball et al. konden worden gepoold voor vier uitkomstmaten (zie bijlage 4). [Kimball 2012, 2016a, 2016b] Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van adalimumab

wekelijks uitgedrukt in remissieduur. Een overzicht van de uitkomstmaten staat vermeld in de GRADE-tabel in bijlage 3.

*Proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt:* significant groter in de adalimumab wekelijks groep (RR=4,50; 95%CI: 1,02-19,81) vergeleken met placebo (p=0,004). [2012]

*Vershil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline:* significant grotere reductie in de adalimumab wekelijks groep (15,88 punten lager; 95%CI: 22,54 lager tot 9,23 lager) ten opzichte van placebo (p<0,00001). [Kimball 2012, 2016b]

*Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline:* significant grotere reductie in de adalimumab wekelijks groep (4,1 punten lager; 95%CI: 6,6 tot 1,6 lager) ten opzichte van placebo (p=0,001). [Kimball 2012]

*Proportie patiënten die Hi-SCR behaalt:* significant groter in de adalimumab wekelijks groep (RR=1,92; 95%CI: 1,57-2,34) ten opzichte van placebo (p<0,00001). De data van Kimball et al. (2012) werd post-hoc geanalyseerd en gepubliceerd door Kimball et al. (2016a). [Kimball 2012, 2016b]

*Proportie patiënten die ≥30% reductie in pijnscore behaalt én ≥ 1 punt reductie ten opzichte van baseline:* significant groter in de adalimumab wekelijks groep (RR=1,63; 95%CI: 1,26 tot 2,12) ten opzichte van placebo (p<0,00001). [Kimball 2012, 2016b]

*Adalimumab EOW versus placebo:* De data van Kimball et al. en Miller et al. konden worden gepoold voor twee uitkomstmaten. Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van adalimumab EOW ten opzichte van placebo uitgedrukt in remissieduur. Een overzicht van de uitkomstmaten staan vermeld in de GRADE-tabel bijlage 3. [Kimball 2012, Miller 2012]

*Proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt:* geen significant verschil in de proporties in de adalimumab EOW-groep ten opzichte van placebo (RR=2,45; 95%CI: 0,50-12,07). [Kimball 2012]

*Vershil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline:* geen significant verschil tussen de adalimumab EOW-groep en placebo (0,42 standaarddeviaties lager; 95%CI: 1,22 lager tot 0,37 hoger). [Miller 2012, Kimball 2012]

*Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline:* geen significant verschil tussen adalimumab EOW-groep en placebo (1,61 punten lager; 95%CI: 3,68 lager tot 0,64 hoger). [Miller 2012, Kimball 2012]

*Proportie patiënten die Hi-SCR behaalt:* geen significant verschil in proporties tussen adalimumab EOW-groep en placebo (RR=1,30 (95%CI: 0,63-2,51). De data van Kimball et al. (2012) werd post-hoc geanalyseerd en gepubliceerd door Kimball et al. (2016a). [Kimball 2012, 2016a]

*Proportie patiënten die ≥30% reductie in pijnscore behalen én ≥ 1 punt reductie ten opzichte van baseline:* geen significant verschil in proporties tussen adalimumab EOW groep en placebo (RR=1,34; 95%CI: 0,73-2,43). Kimball et al. en Miller et al. rapporteerden tevens geen significant verschil in gemiddelde pijnscore ten opzichte van baseline in de adalimumab EOW groep (16,57 punten lager; 95%CI: 55,28 lager tot 22,14 hoger) ten opzichte van placebo. [Kimball 2012, Miller 2012]

#### Adalimumab wekelijks versus adalimumab EOW

Alleen Kimball et al. presenteren data over het gebruik van adalimumab EOW ten opzichte van adalimumab wekelijks. Er zijn geen data bekend over de effectiviteit gemeten door middel van remissieduur. Een overzicht van de uitkomstmaten staan vermeld in de GRADE-tabel bijlage 3. [Kimball 2012]

*Proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt:* geen significant verschil in proporties tussen de adalimumab wekelijks groep (RR=1,84; 95%CI: 0,66-5,10) ten opzichte van de adalimumab EOW-groep.

*Vershil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline:* geen significant verschil tussen adalimumab wekelijks (14 punten lager; 95%CI: 40,68 lager tot 12,68 hoger) ten opzichte van adalimumab EOW.

*Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline:* significant lager gemiddelde in de adalimumab wekelijks groep (3,2 punten lager; 95%CI: 5,7 lager tot 0,7 lager) ten opzichte van adalimumab EOW (p=0,01).

*Proportie patiënten die Hi-SCR behaalt:* significant hogere proportie patiënten in de adalimumab wekelijks groep (RR=1,64 ;95%CI: 1,00-2,68) ten opzichte van adalimumab EOW (p=0,05). De data van Kimball et al. (2012) werd post-hoc geanalyseerd en gepubliceerd door Kimbal et al. (2016a). [Kimball 2012, 2016a]

*Proportie patiënten die ≥30% reductie in pijnscore behaalt én ≥ één punt reductie ten opzichte van baseline:* geen significant verschil in proporties tussen de adalimumab wekelijks groep en de adalimumab EOW-groep (RR=1,32; 95%CI: 0,82-2,14).

#### *Veiligheid*

Proportie patiënten met ten minste één bijwerking

*Adalimumab wekelijks vs placebo:* er was geen significant verschil in de grootte van de proportie patiënten met ten minste één bijwerking tussen adalimumab wekelijks en placebo (RR=0,93; 95%CI: 0,82-1,05). [Kimball 2012, 2016]

*Adalimumab EOW vs placebo:* data konden vanwege verschil in presentatie van resultaten niet worden gepoold. Kimball et al. rapporteerden geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen beide groepen (RR=1,08 (95%CI: 0,75 tot 1,47). Miller et al. apporteerden 29 bijwerkingen in de adalimumab EOW-groep (n=15) en vier in de placebogroep (n=6). [Kimball 2012, Miller 2012]

*Adalimumab wekelijks vs Adalimumab EOW:* Kimball et al. toonden geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen beide groepen (RR=1,11 (95%CI: 0,85-1,46)). [Kimball 2012]

#### *Prospectieve open-labelstudies*

Een drietal prospectieve open-labelstudies publiceerde data over de effectiviteit en veiligheid van adalimumab. Sotiriou et al. behandelde vijftien patiënten met adalimumab 40 mg wekelijks. [Sotiriou 2012] Na 24 weken werd er een significante reductie in de Sartorius-score, DLQI en patiëntbeoordeelde ziekteactiviteit middels VAS-score gezien ten opzichte van baseline. Amano et al. behandelden tien patiënten met 40 mg adalimumab EOW. [Amano 2010] Vier patiënten stapten uit de studie voor het meetmoment op twaalf weken. Geen van de patiënten behaalde ≥50% vermindering van HS-severity index (HSSI), vermindering in DLQI-score, VAS-pijnscore of PGA-score ten opzichte van baseline. Blanco et al. behandelden zes patiënten met ernstige HS met adalimumab 40 mg EOW. [Blanco 2009] Na een maand en na een jaar werd een significante reductie in DLQI-score en het aantal fistels, noduli en aangedane gebieden gezien. Tijdens de follow-upperiode (range 13-29 maanden) vlamde de ziekte in vijf patiënten ondanks therapie op. Alle drie de studies rapporteerden dat adalimumab goed verdragen werd en er geen ernstige bijwerkingen optraden.

## Conclusies

*Adalimumab 40 mg wekelijks versus placebo, uitkomstmaten gemeten na twaalf tot zestien weken*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
<p>Uitkomstmaat: Proportie patiënten die <math>\geq 30\%</math> reductie in pijnscore én <math>\geq</math> één punt reductie behaalt ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Adalimumab wekelijks geeft een significant grotere proportie patiënten die <math>\geq 30\%</math> reductie in pijnscore én <math>\geq</math> één punt reductie ten opzichte van baseline behaalt vergeleken met placebo.</p> <p><i>Kimball 2012, Kimball 2016b</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Adalimumab wekelijks geeft een significante reductie in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline vergeleken met placebo.</p> <p><i>Kimball 2012</i></p>	Matig
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)</p> <p>Adalimumab wekelijks geeft een significante reductie in de gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline vergeleken met placebo.</p> <p><i>Kimball 2012, Kimball 2016b</i></p>	Hoog
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)</p> <p>Adalimumab wekelijks geeft een significant hogere proportie patiënten die Hi-SCR behaalt vergeleken met placebo.</p> <p><i>Kimball 2016a</i></p>	Matig
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt (belangrijk)</p> <p>Adalimumab wekelijks geeft een significant hogere proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Kimball et al. 2012</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van adalimumab wekelijks ten opzichte van placebo gemeten door middel van remissieduur.</p>	
<i>Veiligheid</i>	
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)</p>	Matig

Er is geen significant verschil in de proportie patiënten met ten minste één bijwerking tussen adalimumab wekelijks en placebo.  <i>Kimball 2012, Kimball 2016b</i>	
---	--

*Adalimumab 40 mg EOW versus placebo uitkomstmaten gemeten na twaalf tot zestien weken*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
Uitkomstmaat: proportie patiënten die $\geq 30\%$ reductie in pijnscore én $\geq$ één punt reductie behaalt ten opzichte van baseline (cruciaal)  Er is geen significant verschil in proportie patiënten die $\geq 30\%$ reductie in pijnscore én $\geq$ één punt reductie ten opzichte van baseline behaalt tussen adalimumab EOW en placebo.  <i>Kimball 2012</i>	Laag

Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)  Er is geen significant verschil in de gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline tussen adalimumab EOW en placebo.  <i>Kimball 2012, Miller 2011</i>	Laag
---	------

Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)  Er is geen significant verschil in de gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline tussen adalimumab EOW en placebo.  <i>Kimball 2012, Miller 2011</i>	Zeer laag
---	-----------

Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)  Er is geen significant verschil in proportie patiënten die Hi-SCR behaalt tussen adalimumab EOW en placebo.  <i>Kimball 2016a</i>	Zeer laag
--	-----------

Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt (belangrijk)  Er is geen significant verschil in de proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt tussen adalimumab EOW en placebo.  <i>Kimball 2012</i>	Laag
--	------

Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)  Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van adalimumab EOW ten opzichte van placebo gemeten door middel van remissieduur.	
---	--

*Veiligheid*

Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)	Laag
Er is geen significant verschil in proportie patiënten met ten minste één bijwerking tussen adalimumab EOW en placebo.	
<i>Kimball 2012</i>	

*Adalimumab 40 mg wekelijks versus adalimumab 40 mg EOW uitkomstmaten gemeten na 16 weken*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
Uitkomstmaat: proportie patiënten die $\geq 30\%$ reductie in pijnscore én $\geq$ één punt reductie behaalt ten opzichte van baseline (cruciaal)	Laag
Er is geen significant verschil in proportie patiënten die $\geq 30\%$ reductie in pijnscore én $\geq$ één punt reductie behaalt ten opzichte van baseline tussen adalimumab wekelijks en adalimumab EOW.	
<i>Kimball 2012</i>	

Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline	Matig
Adalimumab wekelijks geeft een significante grotere reductie in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline vergeleken met adalimumab EOW.	
<i>Kimball 2012</i>	

Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van de baseline (belangrijk)	Laag
Er is geen significant verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score tussen adalimumab wekelijks en adalimumab EOW.	
<i>Kimball 2012</i>	

Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)	Laag
Adalimumab wekelijks geeft een significant grotere proportie patiënten die Hi-SCR behaalt ten opzichte van adalimumab EOW.	
<i>Kimball 2012</i>	

Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear / minimal / mild HS-PGA behaalt (belangrijk)	Laag
Er is geen significant verschil in proportie patiënten die clear / minimal / mild HS-PGA behaalt tussen adalimumab wekelijks en adalimumab EOW.	
<i>Kimball 2012</i>	

Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)	
Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van adalimumab wekelijks ten opzichte van adalimumab EOW gemeten door middel van remissieduur.	

### Veiligheid

Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)	
Er is geen significant verschil in proportie patiënten met ten minste één bijwerking tussen adalimumab wekelijks en adalimumab EOW.	Laag
<i>Kimball 2012</i>	

### Overige overwegingen

**Gebruikersgemak:** Adalimumab wordt tijdens de onderhoudsfase één keer per week subcutaan toegediend. De halfwaardetijd is ongeveer twee weken. Houd rekening met een electieve ingreep, infecties, zwangerschapswens, korte vakanties of wanneer er een vaccinatie met een levend vaccin moet plaatsvinden. Adalimumab moet gekoeld bewaard worden. Een enkele adalimumab (Humira) voorgevulde spuit mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal veertien dagen. [SmPC adalimumab]

### Kosten

De toediening van één subcutane injectie van 40 mg adalimumab kost € 572,45. [www.medicijnkosten.nl; 01-03-2017] Rekening houdend met de startdosering kost de behandeling van één patiënt € 30.377 voor het eerste jaar, uitgaande van de onderhoudsdosering van 40 mg adalimumab eenmaal per week.

### Effectiviteit

Naast de gerandomiseerde studies en de prospectieve studies werden twee retrospectieve studies gevonden die het benoemen waard zijn. Rappard et al. vergeleken in een retrospectieve studie de effectiviteit van infliximab i.v. 5 mg / kg (week 0, 2, 6 en vervolgens 1x / 8 weken) met adalimumab 40 mg EOW. [Rappard 2012] In beide groepen werden tien hidradenitispatiënten geïnccludeerd. Beide groepen toonden significante verbetering van Sartorius-score, verbetering van DLQI-score, vermindering in bezinking en CRP-waardes, verbetering van HS-PGA en de duur van het effect. Infliximab was iets effectiever dan adalimumab. Martin-Ezquerria et al. vergeleken het gebruik van verschillende biologics onder negentien patiënten, waarvan negen adalimumab. [Martin-Ezquerria 2015] Respons werd beoordeeld door zowel arts als patiënt. Artsen beoordeelden na drie maanden dat geen van de patiënten een complete respons liet zien. Partiële respons werd gezien bij zes van de negen patiënten, bij geen van de patiënten verergerde de ziekte.

### Veiligheid

De registratie van adalimumab voor HS is vrij recent. Adalimumab werd in 2007 al geregistreerd voor psoriasis en in 2002 voor reumatoïde artritis. Derhalve is er met dit middel veel ervaring opgedaan. De op dit moment beschikbare gegevens tonen een gunstig veiligheidsprofiel op de langere termijn. Het is op dit moment echter nog onduidelijk of er risico's verbonden zijn aan zeer langdurige behandeling met biologics. Daarnaast kunnen veiligheidsdata van patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de hidradenitispatiëntenpopulatie.

## Aanbevelingen

Volwassen patiënten met actieve matige tot ernstige HS komen in aanmerking voor behandeling met adalimumab bij ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling.

De aanbevolen dosering van adalimumab voor de behandeling van volwassen hidradenitispatiënten is 40 mg wekelijks.

De werkgroep is van mening dat de behandeling met adalimumab in beginsel in combinatie met chirurgische interventie plaats moet vinden.

## Referenties

- Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2010;49:950-5.
- Blanco R, Martinez-Taboada VM, Villa I, et al. Long-term Successful Adalimumab Therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2009;145:580-4.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-24.
- Haque Hussain SS, Wallace M, Belham M, et al. Infective endocarditis complicating adalimumab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:555-6.
- Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa, a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846-55.
- Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, et al. HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *JEADV* 2016(a);30:989-94.
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016(b);375:422-34.
- Martin-Ezquerria G, Masferrer E, Masferrer-Niubò M, et al. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *JEADV* 2015;29:56-60.
- Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GBE. A double blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br Ass Dermatol* 2011;165:391-8.
- Rappard DC, Leenarts MFE, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2012;23:284-9.
- SmPC tekst <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/> – zoek geneesmiddel – adalimumab. (last accessed: 12-11-2016).
- Sotiriou E, Goussi C, Lallas A, et al. A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2012;11(suppl):s15-s20.

## Infliximab

### Uitgangsvraag

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa (HS)?

### Inleiding

Infliximab is een chimerisch monoklonaal antilichaam dat bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan zowel oplosbare als membraangebonden vormen van TNF- $\alpha$ . De variabele regio's zijn van muizenproteïnen afkomstig en gekoppeld aan humaan IgG1- en kappa-constante domeinen. Infliximab wordt intraveneus toegediend. De behandeling was



aanvankelijk geregistreerd voor de ziekte van Crohn. Bij een deel van de patiënten met de ziekte van Crohn komt HS voor als geassocieerde aandoening. In 2001 verschenen de eerste publicaties waarin beschreven werd dat bij deze patiënten de hidradenitis gunstig reageerde op behandeling van de ziekte van Crohn met infliximab. Zowel instructies en adviezen voor het gebruik van infliximab als de effectiviteit en de veiligheid van het middel voor HS worden besproken.

**Indicatie:** Off-labelbehandeling met infliximab is bestemd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS bij volwassen patiënten met ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling. Infliximab is niet geregistreerd voor de behandeling van hidradenitis.

**Tabel 11. Adviesdosering infliximab**

Registratie voor HS	Niet van toepassing.
Aanbevolen startdosering*	5 mg / kg lichaamsgewicht. Intraveneuze toediening op week 0, 2, 6
Aanbevolen onderhoudsdosering	5 mg / kg gemiddeld om de acht weken
Tijd waarin respons verwacht wordt	Na twee doseringen (binnen zes weken)

\* Doseringen gebaseerd op de indicatie ziekte van Crohn. [SmPC tekst]

## Methoden

### Zoekstrategie

Er werd een systematische search verricht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials en prospectieve klinische studies. Voor een compleet overzicht van de zoekstrategie wordt verwezen naar bijlage 1.

### Uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de cruciale en belangrijke uitkomstmaten gebruikt die zijn genoemd in tabel 3.

## Instructies voor gebruik

Algemene instructies voor het gebruik van biologics staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologics. Onder andere wordt een overzicht van contra-indicaties en aanbevolen laboratoriumcontroles weergegeven.

## Contra-indicaties

### Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Congestief hartfalen (NYHA classe III / IV)
- Levende vaccins
- Zwangerschap / lactatie
- Relatieve contra-indicaties
- Gelijktijdig behandeling met immunosuppressiva
- Hepatitis B en C: overleg met hepatoloog of gestart kan worden
- Latente TBC
- Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties
- Gelokaliseerde infecties
- Onderliggende aandoeningen die een verhoogde kans geven op infecties
- Demyeliniserende aandoeningen en SLE
- PUVA > 200 behandelingen (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- Maligniteiten of lymfoproliferatieve aandoening
- Lever- en galwegeaandoeningen.

## Bekende bijwerkingen / veiligheid

Vaak voorkomende bijwerkingen van infliximab zijn infecties en infusiereacties. Zeldzame, maar belangrijke bijwerkingen zijn onder andere opportunistische infecties, zoals tuberculose. Minder duidelijk is de relatie tussen infliximab en een aantal zeldzame bijwerkingen zoals ernstige leverbeschadiging, lymfomen of andere maligniteiten, of congestief hartfalen. Zie de SmPC-tekst voor het complete overzicht van mogelijke bijwerkingen.

## Infusiereacties

Infusiereacties zijn ongewenste voorvallen die tijdens of binnen een uur na voltooiing van de infusie ontstaan. Het is de meest voorkomende reden voor het stopzetten van infliximabtherapie en worden bij ongeveer 18% van de met infliximab behandelde patiënten gezien. Meestal zijn de symptomen mild tot matig, zoals koorts, flushing, pruritus, hoofdpijn of urticaria. Bij 1% van de patiënten treden ernstige reacties op, zoals anafylactische reacties, convulsies, erythemateuze rash, alsmede serum-ziekteachtige vertraagd type overgevoeligheidsreacties of cardiopulmonale klachten. Als milde tot matige infusiereacties optreden, kan de behandeling meestal worden voortgezet na verminderen van de infusiesnelheid of tijdelijk stoppen van de infusie. In deze gevallen moet voorbehandeling met orale antihistaminica, paracetamol en / of glucocorticosteroiden in overweging worden genomen voor de toekomstige infusies.

## Artritis

Patiënten met HS die behandeld worden met infliximab kunnen een acute polyarthritis ontwikkelen. [Rappard 2011, Acquacalda 2015] Dit is een bijwerking die frequent (3-18%) wordt gezien bij HS-patiënten die worden behandeld met infliximab, en niet bij andere indicaties. De bijwerking wordt daarom ook niet gemeld in de bijsluiter. De artritisklachten zijn ernstig en vereisen behandeling met prednison en / of methotrexaat en NSAID's maar verdwijnen ook weer volledig na het staken van infliximab. Na het switchen naar behandeling met adalimumab ontstond geen artritis.

## Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Eenmalige doses van maximaal 20 mg / kg zijn toegediend zonder toxische effecten.

## Langetermijnveiligheid

In studies bij psoriasispatiënten naar de langetermijnveiligheid van infliximab versus placebo werden geen significante verschillen gevonden in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking, het aantal patiënten dat is gestopt met de studie vanwege een bijwerking en het aantal patiënten met een ernstige bijwerking. [Reich 2006, Yang 2012] De langetermijnveiligheid van infliximab is niet onderzocht bij patiënten met HS.

## Bijzondere aspecten van de behandeling

### *Zwangerschap*

De data die bekend zijn over aan infliximab blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op onverwachte effecten op het resultaat van de zwangerschap. De toediening tijdens de zwangerschap kan de normale immuunreactie van de pasgeborene aantasten. Ook in muismodellen werden er geen aanwijzingen gevonden voor zwangerschapstoxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit. Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt sterk aanbevolen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. Pasgeborenen van moeders die infliximab-behandeling krijgen mogen geen levende vaccins toegediend krijgen tot minimaal zes maanden na de laatste toediening aan de moeder.

## Resultaten

### *Beschrijving studies*

Er werd één RCT geïncludeerd in de bewijsvoering. Grant et al. verrichtten een RCT waarin de effectiviteit en veiligheid van 33 patiënten met matig tot ernstige hidradenitis werden geanalyseerd. [Grant 2009] Er werden vijftien patiënten behandeld met infliximab 5 mg / kg intraveneus, toegediend in week 0, 2 en 6, daarna om de acht weken; achttien patiënten ontvingen placebo. De dubbelblinde fase duurde tot week 8, gevolgd door een open-label cross-over fase (tot week 22 voor infliximab en 30 voor placebo). De observationele fase duurde tot week 52. De primaire uitkomstmaat was  $\geq 50\%$  vermindering van Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)-score ten opzichte van baseline.

Daarnaast werden twee prospectieve studies geselecteerd. Deze werden echter niet geïncludeerd in de bewijsvorming. Een korte beschrijving van de opzet en resultaten van deze studies staan vermeld in de paragraaf Prospectieve open-labelstudies (zie pagina 68).

### *Kwaliteit van het bewijs*

De kwaliteit van bewijs voor de cruciale uitkomstmaten voor infliximab 5 mg / kg om de acht weken was laag. Voor de uitkomstmaten werd tweemaal gedowngraded voor imprecisie vanwege een zeer lage sample size ( $n=33$ ). De studie werd gesponsord door de fabrikant van infliximab, waardoor er een risico op funding bias bestaat. De werkgroep heeft besloten hiervoor niet te downgraden. Doordat er voor het gemiddelde verschil in HS-PGA, DLQI en VAS-pijn geen standaarddeviaties genoemd zijn, kan het gemiddelde verschil niet worden berekend. Voor de proportie patiënten met ten minste één bijwerking kon wel een risk ratio worden berekend, echter omvatte het betrouwbaarheidsinterval zowel een nadelig effect als voordelig effect.

### *Effectiviteit*

Infliximab 5 mg / kg (op week 0, 2 en 6) versus placebo. Uitkomstmaten gemeten na acht weken.

Enkel data uit de studie van Grant et al. werden geïncludeerd voor de bewijsvorming. [Grant 2009] Deze data werden ofwel grafisch gepresenteerd, ofwel in de tekst beschreven. Er werden echter geen standaarddeviaties vermeld, waardoor berekening van gemiddelde verschillen en betrouwbaarheidsintervallen niet mogelijk was.

*Verskil in gemiddelde HS-PGA:* patiënten in de infliximab-groep hadden een significant lagere gemiddelde HS-PGA-score ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo (1,8 vs. 4,7 ;  $p<0,001$ ) na acht weken behandeling.

*Verskil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline:* Infliximab gaf een significant grotere reductie in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo ( $p=0,003$ ). De gemiddelde DLQI daalde tien punten (17,1 naar 7,1) met infliximab en 1,6 punten (17,4 naar 15,8) met placebo.

*Verskil in gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline:* Infliximab geeft een significante reductie van de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline ten opzichte van placebo ( $p<0,001$ ). De gemiddelde VAS-pijnscore daalde 39,8 punten (53,3 naar 13,5) met infliximab en 0,6 punten (49,7 naar 49,2) met placebo.

*Overige cruciale uitkomstmaten:* er zijn geen data bekend over de effectiviteit van infliximab 5 mg / kg lichaamsgewicht in week 0, 2 en 6, daarna achtwekelijks, ten opzichte van placebo uitgedrukt in remissieduur, verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline en het aantal patiënten dat Hi-SCR behaalt.

### *Veiligheid*

*Proportie patiënten met ten minste één bijwerking:* Grant et al. toonden geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen beide groepen ( $RR=1,20$  [95%CI: 0,49-2,95]). Zes van de vijftien patiënten in de infliximab-groep

ontwikkelden ten minste één bijwerking in vergelijking met zes van de achttien patiënten in de placebogroep. [Grant 2009]

#### *Prospectieve open-labelstudies*

Lesage et al. onderzochten de effectiviteit van infliximab 5 mg / kg (op week 0, 2 en 6, en daarna elke vier weken) bij tien patiënten met matig tot ernstig hidradenitis waarbij chirurgische behandeling niet afdoende hielp. [Lesage 2012] Twee patiënten behaalden een complete respons (absentie van HS-opvlammingen) en acht patiënten behaalden een partiële respons (enkel milde opvlammingen, waarvoor geen operatie nodig is). Er was een significante vermindering in gemiddelde DLQI en het aantal aangedane gebieden na een jaar ( $p < 0,001$ ). Eén patiënt maakte een infusiereactie door. Verder werd infliximab goed getolereerd.

Paradela et al. onderzochten de langeretermijnveiligheid en effectiviteit van infliximab 5 mg / kg op week 0, 2, 6 en daarna elke acht weken bij tien patiënten met matig tot ernstige HS. [Paradela 2012] Respons werd gedefinieerd als ten minste 50% reductie in de HS-score (HSS). Na een mediane periode van 37 weken behaalde slechts 20% van de patiënten deze reductie. De follow-upduur lag tussen 29 en 181 weken. Infliximab leek met name op de korte termijn effectief, waarbij er na acht maanden behandeling opvlamming van de ziekte gezien werd. Er werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen.

#### **Conclusies**

*Infliximab (5 mg / kg in week 0, 2 en 6) versus placebo, beoordeling na acht weken.*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
<p>Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Infliximab geeft een significant grotere reductie van de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Grant 2009</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Infliximab geeft een significant grotere reductie van gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Grant 2009</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van de baseline (belangrijk)</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van infliximab ten opzichte van placebo gemeten door middel van verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van de baseline.</p>	
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)</p>	

Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van infliximab gemeten door middel van de proportie patiënten die Hi-SCR behalen.	
--	--

Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde HS-PGA tussen de interventie- en de controlegroep (belangrijk)	Laag
Infliximab geeft een significant grotere reductie van gemiddelde HS-PGA ten opzichte van placebo.	
<i>Grant 2009</i>	

Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)	
Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van infliximab wekelijks ten opzichte van placebo gemeten door middel van remissieduur.	

### *Veiligheid*

Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)	Laag
Infliximab geeft geen significant hogere proportie patiënten met ten minste één bijwerking ten opzichte van placebo.	
<i>Grant 2009</i>	

## **Overige overwegingen**

### *Gebruikersgemak*

Infliximab heeft een relatief snelle respons, maar is alleen verkrijgbaar via een infusie therapie, die eerst in oplaaddosering wordt gegeven op week 0, 2 en 6 en vervolgens als onderhoudstherapie om de (gemiddeld) acht weken.

### *Effectiviteit*

Naast de prospectieve studies onderzocht één studie retrospectief de effectiviteit van infliximab ten opzichte van adalimumab bij HS. Rappard et al. vergeleken tien patiënten behandeld met infliximab i.v. 5 mg / kg met tien patiënten behandeld met adalimumab 40 mg EOW. [Rappard 2012] Beide groepen toonden significante verbetering van Sartorius-score, verbetering van DLQI-score, vermindering in bezinking en CRP-waardes, verbetering van HS-PGA en de duur van het effect. Infliximab was iets effectiever dan adalimumab.

### *Veiligheid*

Infliximab werd in 2005 voor psoriasis geregistreerd, maar was sinds 1999 al voor de ziekte van Crohn, sinds 2000 voor reumatoïde artritis, sinds 2003 voor spondylitis ankylosans en sinds 2004 voor artritis psoriatica geregistreerd. In 2006 werd infliximab ook voor colitis ulcerosa geregistreerd. Derhalve is er met dit middel zeer veel ervaring opgedaan.

### *Kosten*

De prijs van infliximab is variabel wegens de individuele onderhandeling met de fabrikant. Op de website [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) (01-03-2017) staat een prijs van € 561,78 voor één infusie van 100 mg infliximab. Behandeling met infliximab op jaarbasis kost voor één patiënt € 19.662. Hierbij is uitgegaan van een gewicht van 97,2 kg en een dosering van 5 mg / kg op week 0, 2, 6 en daarna om de acht weken.

### *Dosering*

Bij onvoldoende effectiviteit van de ingestelde behandeling kan overwogen worden het interval van de toediening van het middel te verkorten of de dosis te veranderen.

## Aanbevelingen

Volwassen patiënten met HS komen in aanmerking voor off-labelbehandeling met infliximab indien conventionele therapie gefaald heeft of is gecontra-indiceerd.

De aanbevolen dosering van infliximab voor de behandeling van volwassen hidradenitispatiënten is 5 mg / kg op week 0, 2 en 6 en daarna om de acht weken.

De werkgroep is van mening dat de behandeling met infliximab in beginsel in combinatie met chirurgische interventie plaats moet vinden.

## Referenties

- Acquacalda E, Roux CH, Albert C, Breuil V, Passeron T, Euller-Ziegler L. New onset of articular inflammatory manifestations in patients with hidradenitis suppurativa under treatment with infliximab. *Joint Bone Spine* 2015;82:362-4.
- Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009;62:205-17. Lesage C, Adnot-Desanlis L, Perceau G et al. Efficacy and tolerance of prolonged infliximab treatment of moderate-to-severe forms of hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol* 2012;22:640-4.
- Paradela S, Rodriguez-Lojo R, Fernández-Torres R et al. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J. Dermatol Treat* 2012;23:278-83.
- Rappard DC, Mooij JE, Baeten DL, Mekkes JR. New-onset polyarthritis during successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab. *Br J Dermatol* 2011;165:194-8.
- Rappard DC, Leenarts MFE, Meijerink-van 't Oost L, Mekkes JR. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat* 2012;23:284-9.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161-8.
- SmPC tekst [http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/\\_](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/_) – zoek geneesmiddel – infliximab.
- (last accessed: 12-11-2016).
- Yang HZ, Wang K, Jin HZ, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J* 2012;125:1845-51.

## Etanercept

### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij patiënten met hidradenitis suppurativa (HS)?

### Inleiding

Etanercept is een humaan recombinant fusie-eiwit, samengesteld uit twee identieke ketens van de TNF-receptor p 75-monomeer, gekoppeld aan het Fc-domein van humaan IgG1-molecuul. Het bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF- $\alpha$  en lymfotoxine, waardoor de biologische activiteit van TNF wordt geremd en een door TNF gemedieerde cellulair respons wordt voorkomen. Etanercept is niet geregistreerd voor de behandeling van patiënten met hidradenitis, maar wordt met name veel gebruikt voor reumatische ziekten en in de dermatologie voor plaque psoriasis. *Omdat etanercept niet wordt aanbevolen als therapie bij hidradenitis zijn de instructies en adviezen voor het gebruik van etanercept bijgevoegd in bijlage 2A.*

## Methodie

### *Zoekstrategie*

Er werd een systematische search verricht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials en prospectieve klinische studies. Voor een compleet overzicht van de zoekstrategie wordt verwezen naar bijlage 1.

### *Uitkomstmaten*

Voor deze uitgangsvraag werden de cruciale en belangrijke uitkomstmaten gebruikt die zijn genoemd in tabel 3.

## Resultaten

### *Beschrijving studies*

Er werden 22 artikelen gevonden. Na selectie op basis van titel en abstract bleven slechts vier artikelen over die prospectief de effectiviteit en veiligheid van etanercept voor de behandeling van HS onderzochten. Adams et al. onderzochten de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij volwassen hidradenitispatiënten als enige middels een RCT. [Adams 2010] Patiënten ontvingen twaalf weken ofwel placebo ofwel etanercept 50 mg tweemaal per week middels subcutane injectie. Hierna startte een open-label cross-over fase, waarin alle patiënten nogmaals twaalf weken met etanercept 50 mg tweemaal per week werden behandeld. De primaire uitkomstmaat was het aantal dat een HS-PGA-score van clear of mild behaalde.

Daarnaast werden drie prospectieve studies geselecteerd. Deze werden echter niet geïncorporeerd in de bewijsvorming. Een korte beschrijving van de opzet en resultaten van deze studies staan vermeld in de paragraaf Prospectieve open-labelstudies (zie pagina 72).

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs was voor alle cruciale uitkomstmaten zeer laag. Er werd voor alle uitkomstmaten twee niveaus gedowngraded voor imprecisie vanwege een zeer lage sample size ( $n=20$ ). Daarnaast is er voor alle uitkomstmaten één niveau gedowngraded voor het risico op selectiebias, vanwege het niet statistisch vergelijken van de gepresenteerde baselinekarakteristieken van de patiënten. Belangrijke baselinekarakteristieken die de ernst van de hidradenitis omschrijven (zoals de baseline DLQI, VAS-pijnscore of bijvoorbeeld de ziekte-ernst middels de Hurley-stage) werden niet vermeld. Vanwege een zeer summiere beschrijving van de methodologie van de studie was het niet goed mogelijk om het risico op bias op alle gebieden in te schatten. Zo werd niet vermeld of intention-to-treat-analyse is gebruikt en wat de methode van randomisatie, blinding en allocatie is geweest. Een volledig overzicht van kwaliteit van bewijs is weergegeven in de GRADE-tabellen in bijlage 3.

### *Effectiviteit*

Enkel de data uit de studie van Adams et al. werden geïncorporeerd voor de bewijsvorming. Deze data werden grafisch gepresenteerd, waardoor berekening van risk ratio's en gemiddelde verschillen niet mogelijk is. [Adams 2010]

*Proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt:* geen significant verschil in proporties tussen etanercept 50 mg tweemaal per week ten opzichte van placebo ( $p=0,99$ ).

*Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline:* geen significant verschil tussen etanercept 50 mg tweemaal per week ten opzichte van placebo ( $p=0,12$ ).

*Overige cruciale uitkomstmaten:* er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept 50 mg tweemaal per week ten opzichte van placebo uitgedrukt in remissieduur, het verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline, de proportie patiënten die Hi-SCR behaalt en het verschil in gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline.

### Veiligheid

*Proportie patiënten met ten minste één bijwerking:* De enige gerapporteerde bijwerkingen tijdens de studie waren milde huidreacties ter plaatse van de subcutane injectie. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Er werden geen exacte data gepresenteerd.

### Prospectieve open-labelstudies

De effectiviteit van etanercept werd onderzocht in twee prospectieve open-labelstudies. Giamarrellos et al. 2007 behandelden tien patiënten twaalf weken met etanercept 50 mg eenmaal per week. Zes patiënten behaalden  $\geq 50\%$  verbetering van de 'disease activity score en Sartorius-score gemeten. Er werd een significante afname in VAS-pijn ten opzichte van de baseline gemeten na twaalf en 24 weken ( $p=0,024$  en  $p=0,042$ ). Pelekanous et al. presenteerden de langeretermijndata van de studie. [Pelekanous 2009] Na het stoppen van etanercept trad er binnen veertien tot 68 weken bij zeven van de tien patiënten een opvlamming van de hidradenitis op. Herstarten van etanercept had een goed effect bij vijf van deze patiënten. Lee et al. behandelden vijftien hidradenitispatiënten met etanercept 50 mg éénmaal per week voor twaalf weken. [Lee 2009] Slechts drie patiënten behaalden  $\geq 50\%$  reductie in de HS-PGA-score ten opzichte van baseline. Daarnaast werd er geen significante verbetering in het aantal laesies en VAS-pijnscore gezien. DLQI-scores verbeterden wel significant ( $p=0,02$ ), maar deze verbetering had slechts een minimale klinische significantie. Etanercept werd goed getolereerd in de drie open-labelstudies.

### Conclusies

*Etanercept 50 mg tweemaal per week versus placebo, behandelduur twaalf weken*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
<p>Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten door middel van het verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline.</p>	
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI tussen de interventie en de controlegroep (cruciaal)</p> <p>Er is geen significant verschil in gemiddelde DLQI na behandeling tussen etanercept en placebo.</p> <p><i>Adams 2010</i></p>	Zeer laag
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten door middel van het verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline.</p>	
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)</p>	



Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten in proportie patiënten die Hi-SCR behaalt.	
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt (belangrijk)</p> <p>Er is geen significant verschil in proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt tussen etanercept en placebo.</p> <p><i>Adams 2010</i></p>	Zeer laag
<p>Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten door middel van remissieduur.</p>	
<i>Veiligheid</i>	
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)</p> <p>De enige bijwerkingen gemeld waren milde huidreacties op de injectieplaats. Er werden geen serieuze bijwerkingen gemeld. Er werden geen exacte data gepubliceerd over de proportie patiënten met ten minste één bijwerking.</p> <p><i>Adams 2010</i></p>	Zeer laag

## Overige overwegingen

### *Gebruikersgemak*

Etanercept heeft een korte halfwaardetijd en daardoor een hoge toedieningsfrequentie. Dit kan vervelend zijn voor patiënten die het subcutaan toedienen van het middel onprettig vinden. Een korte halfwaardetijd kan voordelen hebben in geval van infecties, zwangerschapswens, korte vakanties of indien vaccinatie met levend vaccin moet worden toegediend.

### *Kosten*

De toediening van één subcutane injectie van 50 mg etanercept kost € 255,-. [www.medicijnkosten.nl; 12 november 2016] Op jaarbasis kost behandeling met etanercept per patiënt € 26.520,- uitgaande van een dosering van 50 mg etanercept tweemaal per week.

### *Effectiviteit*

Drie open-labelstudies en meerdere casereports presenteerden wisselende resultaten wat betreft de effectiviteit van etanercept bij HS. [Jurgensmeyer 2004, Campione 2005, Henderson 2006, Cusack 2006, Zangrilli 2007, Giamarellos Bourboulis 2007, Pelekanous 2009, Lee 2009]. Slechts één studie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van etanercept gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd en concludeerde dat etanercept niet significant effectief bleek en suggereerde dat toekomstige studies zich richten op andere behandelingen voor hidradenitis. De bewijskracht van deze studie is door het zeer kleine patiëntenaantal echter zeer laag. Er is een hoog risico op imprecisie en hoog risico op bias. [Adams 2010] Wat bij de keuze voor dit medicijn ook in de overwegingen moet worden meegenomen, is dat andere off-labelmiddelen voor de behandeling van hidradenitis uitgebreider zijn onderzocht en een betere effectiviteit laten zien.

## Veiligheid

De studies die etanercept voor hidradenitis onderzochten lieten geen ernstige bijwerkingen zien. Het middel werd goed getolereerd. Het gebruik van etanercept in de dermatologie is veelvuldig onderzocht bij psoriasispatiënten. De beschikbare gegevens tonen een gunstig veiligheidsprofiel op lange termijn. Het is momenteel onduidelijk of er risico's verbonden zijn aan zeer langdurige behandeling met biologics.

## Aanbeveling

Etanercept wordt niet aanbevolen als therapie voor patiënten met HS, vanwege het ontbreken van evidence.

## Referenties

- Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. Arch Dermatol 2010;146:501-4.
- Campione E, Mazzotta AM, Bianchi L, Chimenti S. Severe acne successfully treated with etanercept. Acta Dermato-Venereol 2006;86:256-7.
- Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2006;54:726-9.
- Giamarellou-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2008;158:567-72.
- Henderson RL Jr. Treatment of atypical hidradenitis suppurativa with the tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein etanercept. J Drugs Dermatol 2006;5:1010-1.
- Jurgensmeyer JC, Fleischer A. Clinical improvement of refractory hidradenitis suppurativa with etanercept. J Am Acad Dermatol 2004;53:15(P58).
- Lee RA, Dommasch E, Treat J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 2009;60:565-73.
- Pelekanou A, Kanni T, Savva A, et al. Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa: results from an open-label phase II prospective trial. Exp Dermatol 2009 (Epub ahead of printing).
- SmPC tekst [http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/\\_](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/_) – zoek geneesmiddel - etanercept. (last accessed: 12-11-2016).
- Zangrilli A, Esposito M, Mio G, Mazzotta A, Chimenti S. Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1260-2.

## Ustekinumab

### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van ustekinumab bij patiënten met hidradenitis suppurativa (HS)?

### Inleiding

Ustekinumab is een biologic bestaande uit een volledig humaan IgG1k-monoclonaal antilichaam dat zich met hoge affiniteit bindt aan de p40-subunit van de cytokines IL-12 en IL-23. Door deze binding voorkomt ustekinumab dat de betreffende cytokines een interactie aangaan met hun IL-12R $\beta$ 1-receptoreiwit, die tot expressie komt op T-cellen en natural killer cellen. Hierdoor wordt de IL-12-gemedieerde differentiatie van CD4+-T-cellen naar T-helper 1 (Th1) cellen en de IL-23-gemedieerde inductie van de - helper 17 (Th17) pathway voorkomen. Expressie van deze pathways is aangetoond in de huid van patiënten met HS. [van der Zee 2011, Schlapbach 2011] Ustekinumab is een geregistreerd middel voor psoriasis, artritis psoriatica en de ziekte van Crohn en niet geregistreerd voor de behandeling van HS.

**Indicatie:** Off-labelbehandeling met ustekinumab is bestemd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS bij volwassen patiënten met ontoereikende respons op een

conventionele systemische HS-behandeling én op TNF- $\alpha$ -remmers. Ustekinumab is niet geregistreerd voor de behandeling van HS.

**Tabel 12.** Advies dosering ustekinumab

Registratie voor hidradenitis	Nee
Aanbevolen startdosering*	45 mg, gevolgd door 45 mg na vier weken middels subcutane injectie (90 mg bij gewicht >100 kg)
Aanbevolen onderhoudsdosering*	45 mg / 12 weken (90 mg bij gewicht >100kg)
Tijd waarin respons verwacht wordt	28 weken

\* Doseringen gebaseerd op de indicatie plaque psoriasis. [SmPC tekst] De meest geschikte dosering voor HS is nog niet bekend, maar zal mogelijk iets frequenter moeten worden toegevoegd.

## Methode

### Zoekstrategie

Er werd een systematische search verricht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials en prospectieve klinische studies. Voor een compleet overzicht van de zoekstrategie wordt verwezen naar bijlage 1.

### Uitkomstmaten

Voor deze uitgangsvraag werden de cruciale en belangrijke uitkomstmaten gebruikt die zijn genoemd in tabel 3.

## Instructies voor gebruik

Algemene instructies voor het gebruik van biologics staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologics. Onder andere wordt een overzicht van contra-indicaties en aanbevolen laboratoriumcontroles weergegeven.

## Contra-indicaties

### Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen (L-histidine, L-histidine monohydrochloride, monohydraat, polysorbaat 80, sucrose, latex [in het dopje])
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Actieve hepatitis B- en C-infectie
- Levende vaccins

### Relatieve contra-indicaties

- Zwangerschap / lactatie
- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Latente tuberculose-infectie
- PUVA > 200 behandelingen

## Bekende bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn infecties. Ustekinumab kan het risico op infecties verhogen en kan latente infecties reactiveren. Patiënten moeten zich bij een arts melden bij symptomen van een infectie. Indien de patiënt een ernstige infectie heeft, wordt geadviseerd de gezondheid van de desbetreffende patiënt te monitoren en de toediening van ustekinumab uit te stellen tot de infectie voorbij is. Zie de SmPC-tekst voor het complete overzicht van mogelijke bijwerkingen.

## Overdosering

Enkele doses tot 6 mg / kg zijn tijdens klinische studies toegediend, ogenschijnlijk zonder toxiciteit.

## Langetermijnveiligheid

De langetermijnveiligheid van ustekinumab is niet onderzocht in de populatie hidradenitispatiënten. Voor psoriasispatiënten zijn er geen tekenen van cumulatieve toxiciteit gevonden bij langdurig gebruik van ustekinumab gedurende een follow-up van vijf jaar. [Papp 2013, Langley 2013] Er was geen positieve correlatie tussen de incidentie van (ernstige) bijwerkingen, MACE, non-melanoma huidkanker, staken door bijwerkingen en het optreden van maligniteiten in de studiepopulatie en de respectievelijke studie jaren. Tijdens de vijfjaars follow-up was er tevens geen verschil tussen 45 mg en 90 mg ustekinumab in de incidentie van de diverse bijwerkingen per studiejaar. [Papp 2013]

## Interacties met andere geneesmiddelen en vaccinaties

Omdat IL-12 en IL-23 de CYP 450-enzymen in vitro niet veranderen, worden er geen relevante interacties tussen ustekinumab en andere medicamenten verwacht. In studies naar psoriasis zijn de veiligheid en effectiviteit van ustekinumab in combinatie met behandelingen, waaronder andere biologics of lichttherapie, niet geëvalueerd. In studies naar artritis psoriatica is gebleken dat methotrexaat geen invloed heeft op de veiligheid of effectiviteit van ustekinumab.

## Bijzondere aspecten van de behandeling

### *Zwangerschap en lactatie*

Er zijn geen data beschikbaar voor het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen. In dierstudies werden geen schadelijke effecten van ustekinumab aangetoond op de embryonale / foetale ontwikkeling, de partus of postnataal. Als voorzorgsmaatregel wordt echter aanbevolen ustekinumab niet te gebruiken tijdens zwangerschap. Het is onbekend of ustekinumab wordt uitgescheiden in borstvoeding.

## Resultaten

### *Beschrijving studies*

Er werden 62 artikelen geïdentificeerd met de uitgevoerde zoekstrategie. Na screening van de titels en abstracts bleek slechts één studie de effectiviteit en veiligheid van ustekinumab voor de behandeling van HS prospectief onderzocht te hebben in een open-labelstudie. Er zijn geen RCT's omtrent de effectiviteit van ustekinumab bij HS, enkel casereports en caseseries.

Blok et al. onderzochten de effectiviteit en veiligheid van ustekinumab 45 mg of 90 mg op week 0, 4, 26 en 28 onder zeventien hidradenitispatiënten. [Blok 2015] De follow-up was veertig weken.

### *Kwaliteit van bewijs*

De kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten kan beschouwd worden als zeer laag aangezien gerandomiseerde (dubbel)blind gecontroleerde onderzoeken ontbreken.

### *Effectiviteit*

Ustekinumab 45 mg / 90 mg (op week 0, 4, 16 en 28), uitkomstmaten gemeten na veertig weken.

Enkel data uit de studie van Blok et al. werden geïnccludeerd voor de bewijsvorming. In deze studie is geen controlegroep aanwezig. [Blok 2016]

Verskil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline: Er was een significante afname van gemiddeld 112,12 bij baseline naar 60,18.

Verskil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline: gedaald van 15,23 naar 13,00.

Verskil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline: gedaald van 5,8 naar 4,6.

*Proportie patiënten die Hi-SCR behaalt:* Hi-SCR werd bereikt bij acht van de zeventien (47%) patiënten.

*Overige uitkomstmaten:* er zijn geen data bekend over de effectiviteit van ustekinumab ten opzichte van placebo gemeten in proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt en remissieduur.

#### *Veiligheid*

*Proportie patiënten met ten minste één bijwerking:* de meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, vermoeidheid en bovensteluchtweginfecties. Alle bijwerkingen werden beschouwd als mild en waren tijdelijk van aard. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

#### **Conclusies**

*Ustekinumab 45 mg (bij gewicht >100 kg, 90 mg) op week 0, 4, 16 en 28, uitkomstmaten gemeten na veertig weken*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
<p>Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Ustekinumab leidt tot een verbetering van de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline.</p> <p><i>Blok 2016</i></p>	<p>Zeer laag</p>
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)</p> <p>Ustekinumab leidt tot een verbetering van de gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline.</p> <p><i>Blok 2016</i></p>	<p>Zeer laag</p>
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)</p> <p>Ustekinumab leidt tot een significante afname van de gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van baseline.</p> <p><i>Blok 2016</i></p>	<p>Zeer laag</p>
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)</p> <p>Hi-SCR werd bereikt in 47% van de patiënten.</p> <p><i>Blok 2016</i></p>	<p>Zeer laag</p>
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt (belangrijk)</p>	

Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van ustekinumab gemeten door middel van de HS-PGA.	
---	--

Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)	
Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van ustekinumab gemeten door middel van remissieduur.	

### *Veiligheid*

Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)	
De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, vermoeidheid en bovensteluchtweginfecties. Er werden geen serieuze bijwerkingen gemeld. Exacte data over de proportie patiënten met ten minste één bijwerking werden door de overige studies niet gepubliceerd.	Zeer laag
<i>Blok 2015</i>	

## **Overige overwegingen**

### *Gebruikersgemak*

Ustekinumab is geregistreerd voor psoriasis en wordt hierbij in de onderhoudsfase eenmaal per twaalf weken toegediend. De meest geschikte dosering voor HS is nog niet bekend maar zal mogelijk iets frequenter moeten worden toegediend. De toedieningsfrequentie van ustekinumab zal hoe dan ook relatief laag zijn. De halfwaardetijd is ongeveer drie weken.

### *Kosten*

De toediening van één subcutane injectie ustekinumab van 45 mg kost € 3376,78. Eén subcutane injectie ustekinumab van 90 mg kost € 3377,52. [www.medicijnkosten.nl; 01-03-2017]. Het eerste jaar behandeling met ustekinumab kost € 16.884 per patiënt (berekend o.b.v. een dosering van 45 mg op week 0, week 4 en daarna om de twaalf weken).

### *Effectiviteit*

Hoewel de casereports wisselende resultaten vermelden wat betreft de effectiviteit van ustekinumab, toont de meerderheid van de patiënten verbetering met ustekinumab. [Sharon 2012, Santos-Perez 2014] De bewijskracht van deze studies is echter zeer laag. Gulliver et al. verrichtten een retrospectieve studie naar de behandeling van drie HS-patiënten met ustekinumab 45 mg (maand 0, 1, 4 en vervolgens elke drie maanden). [Gulliver 2012] Na zes maanden bereikte een patiënt complete remissie, een patiënt liet kortdurend een positief effect zien en een patiënt ervaarde geen effect van ustekinumab. Twee van de drie patiënten ervaarden bijwerkingen tijdens de behandeling. Martin-Ezquerro et al. voerden een retrospectieve studie uit naar negentien patiënten met HS die behandeld waren met een biologic. [Martin-Ezquerro 2015] Twee van deze patiënten waren behandeld met ustekinumab, waarvan een in complete remissie en één in partiële remissie kwam.

### *Veiligheid*

Een studie naar de veiligheid van langdurig gebruik (tot vijf jaar) van ustekinumab toonde geen cumulatieve of dosisgerelateerde toxiciteit. De incidentie van maligniteiten en de mortaliteit was gelijk aan de algemene populatie. [Papp 2013, Langley 2013]

## **Aanbevelingen**

Ustekinumab kan worden overwogen als therapie voor patiënten met HS waarbij conventionele therapie en TNF- $\alpha$ -remmers gefaald hebben.
--

De aanbevolen dosering van ustekinumab voor de behandeling van volwassen hidradenitispatiënten is 45 mg (bij gewicht >100 kg, 90 mg) op week 0, 4, 16 en 28.

De werkgroep is van mening dat de behandeling met ustekinumab in beginsel in combinatie met chirurgische interventie plaats moet vinden.

## Referenties

- Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2016;174:839-46.
- DeFazio MV, Economides JM, King KS, et al. Outcomes After Combined Radical Resection and Targeted Biologic Therapy for the Management of Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa. *Ann Plast Surg* 2016;77:217-22.
- Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa. *JEADV* 2012;26:911-14.
- Langlely RG, Papp K, Gottlieb AB et al. Safety results from a pooled analysis of randomized, controlled phase II and III clinical trials and interim data from an open-label extension trial of the interleukin-12 / 23 monoclonal antibody, briakinumab, in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1252-61.
- Martin-Ezquerria G, Masferrer E, Masferrer-Niubò M, et al. Use of biological treatments in patients with hidradenitis suppurativa. *JEADV* 2015;29:56-60.
- Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168:844-54.
- Santos-Pérez MI, García-Rodicio S, del Olmo-Revuelto MA, Pozo-Román T. Ustekinumab for HidradenitisSuppurativa: A Case Report. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:722-3.
- Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23 / Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:790.
- Sharon VR, Garcia MW, Bagheri S, et al. Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 320–335
- SmPC tekst [http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/\\_](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/_) – zoek geneesmiddel – ustekinumab. (last accessed: 12-11-2016).
- Van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br J Dermatol* 2011;164:1292-8.
- [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl); 01-03-2017

## Anakinra

### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van anakinra bij patiënten met hidradenitis suppurativa (HS)?

### Inleiding

Anakinra is een combinante interleukine 1-receptorantagonist (IL1-RA). IL-1 is een inflammatoir cytokine. Anakinra blokkeert de biologische activiteit van IL-1. Anakinra is niet geregistreerd voor de behandeling van patiënten met hidradenitis, maar wordt met name veel gebruikt voor auto-inflammatoire syndromen.

*Omdat anakinra niet wordt aanbevolen als therapie bij hidradenitis zijn de instructies en adviezen voor het gebruik van anakinra bijgevoegd in bijlage 2B.*

**Tabel 13. Adviesdosering Anakinra**

Registratie voor hidradenitis	Nee
Aanbevolen startdosering*	100 mg subcutaan eenmaal per dag

Aanbevolen onderhoudsdosering	100 mg subcutaan eenmaal per dag
Tijd waarin respons verwacht wordt	twee weken

\* Doseringen gebaseerd op de indicatie reumatoïde artritis. [SmPC-tekst]

## Methoden

### *Zoekstrategie*

Er werd een systematische search verricht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde trials en prospectieve klinische studies. Voor een compleet overzicht van de zoekstrategie wordt verwezen naar bijlage 1

### *Uitkomstmaten*

Voor deze uitgangsvraag werden de cruciale en belangrijke uitkomstmaten gebruikt die zijn genoemd in tabel 3.

## Resultaten

### *Beschrijving studies*

Er werden twaalf artikelen gevonden, zeven reviews, drie casereports, een prospectieve studie en een RCT. De RCT wordt hieronder besproken. Daarnaast werd een prospectieve studie geselecteerd. Deze werd echter niet geïncorporeerd in de bewijsvorming. Een korte beschrijving van de opzet en resultaten van deze studies staan vermeld in de paragraaf Prospectieve open-label studies (zie pagina 81).

Tzanetakou et al. onderzochten de effectiviteit en veiligheid van anakinra bij volwassen hidradenitispatiënten als enige op een gerandomiseerde en gecontroleerde wijze. [Tzanetakou 2016] Patiënten ontvingen twaalf weken dagelijks ofwel placebo ofwel anakinra 100 mg middels subcutane injectie. Hierna volgde een periode van twaalf weken follow-up. De primaire uitkomstmaten waren een patiënt ingevulde ziekteactiviteitscore, Sartorius-score, Hi-SCR en DLQI.

### *Kwaliteit van bewijs*

Er is een lage kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten. Tzanetakou et al. includeerden slechts twintig patiënten, waardoor tweemaal werd gedowngraded voor imprecisie. [Tzanetakou 2016] Daarnaast was er bij twee uitkomstmaten sprake van brede betrouwbaarheidsintervallen, die zowel een nadelig effect of geen effect als een voordelig effect omvatten. De opzet van de studie was helder beschreven. Er werd gebruikgemaakt van per-protocolanalyse, waardoor sprake is van een risico op bias. Er werd besloten om hier niet voor te downgraden, omdat slechts één patiënt uitviel gedurende de studie.

### *Effectiviteit*

#### Anakinra 100 mg eenmaal daags versus placebo

Enkel de data uit de studie van Tzanetakou et al. werden geïncorporeerd voor de bewijsvorming. [Tzanetakou 2016] De data in de studie werden voornamelijk grafisch weergegeven, waardoor er niet altijd een risk ratio kon worden berekend. Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van anakinra 100 mg dagelijks ten opzichte van placebo uitgedrukt in proportie patiënten die clear / mild / minimal HS-PGA behaalt. Een overzicht van de uitkomstmaten staat vermeld in de summary of findings in bijlage 3.

*Remissieduur:* de tijd tot een nieuwe exacerbatie van hidradenitis was significant langer in de anakinra-groep ten opzichte van placebo (p=0,01).

*Verskil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van de baseline:* geen significant verschil tussen de anakinra groep en de placebogroep.



*Vershil in gemiddelde DLQI ten opzichte van de baseline:* geen significant verschil tussen de anakinra-groep en de placebogroep.

*Proportie patiënten die Hi-SCR behaalt:* volgens Tzanetakou et al. was deze proportie significant groter in de anakinra-groep ( $p=0,04$ ) ten opzichte van placebo. Volgens eigen berekeningen is dit verschil net niet significant ( $RR=2,59$ ;  $95\%CI: 0,95-7,11$ ).

*Vershil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van de baseline:* geen significant verschil tussen de anakinra-groep en de placebogroep.

*Proportie patiënten met ten minste één bijwerking:* geen significant verschil tussen de anakinra-groep en de placebogroep ( $RR=3,33$ ;  $95\%CI: 0,41-26,58$ ).

### Veiligheid

Er werd geen significant verschil gevonden in de proportie patiënten met ten minste één bijwerking. Tzanetakou et al. rapporteerden drie bijwerkingen in de anakinra-groep ( $n=9$ ) en één bijwerking in de placebogroep ( $n=10$ ) ( $RR=3,33$ ;  $95\% CI= 0,42-26,58$ ). [Tzanetakou 2016]

### Prospectieve open-labelstudies

Leslie et al. behandelden zes patiënten met matig tot ernstige HS acht weken met anakinra 100 mg per dag gevolgd door acht weken follow-up. [Leslie 2014] Bij de vijf patiënten die de acht weken behandeling voltooiden, was de gemiddelde modified Sartorius-score significant gedaald (34,8 punten daling). Ook de DLQI daalde significant, evenals de physician en patient global assessment. In de follow-upperiode verslechterde de HS van alle patiënten. Behalve irritatie ter plaatse van de injectieplaats werden er geen bijwerkingen gerapporteerd.

## Conclusies

### *Anakinra 100 mg dagelijks versus placebo, behandelduur twaalf weken*

Effectiviteit	Kwaliteit van bewijs
<p>Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline</p> <p>Anakinra geeft geen significant verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Tzanetakou 2016</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI tussen de interventie- en de controlegroep</p> <p>Anakinra geeft geen significant verschil in de gemiddelde DLQI ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Tzanetakou 2016</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline</p> <p>Anakinra geeft geen significant verschil in Sartorius-score ten opzichte van baseline.</p> <p><i>Tzanetakou 2016</i></p>	Laag

<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt</p> <p>Anakinra geeft een significant hogere proportie patiënten die HiSCR behaalt, ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Tzanetakou 2016</i></p>	Laag
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van anakinra gemeten HS-PGA.</p>	
<p>Uitkomstmaat: remissieduur</p> <p>Anakinra geeft een significant langere remissieduur ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Tzanetakou 2016</i></p>	Laag
<i>Veiligheid</i>	
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking</p> <p>Anakinra gaf geen significant hogere proportie patiënten met ten minste één bijwerking ten opzichte van placebo.</p> <p><i>Tzanetakou 2016</i></p>	Laag

## Overige overwegingen

### *Gebruikersgemak*

Anakinra heeft een korte halfwaardetijd en daardoor een hoge toedieningsfrequentie. Het moet dagelijks subcutaan worden toegediend. Dit kan vervelend zijn voor patiënten die het subcutaan toedienen van het middel onprettig vinden.

### *Kosten*

De toediening van één subcutane injectie van 100 mg anakinra kost € 34,20. [www.medicijnkosten.nl; 01-03-2017] Op jaarbasis kost behandeling van één patiënt met anakinra 100 mg / dag € 12.483,-.

### *Effectiviteit*

Slechts één studie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van anakinra in een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek en concludeerde dat anakinra de remissieduur significant verlengt. Andere uitkomstmaten lieten geen significante verschillen zien. De bewijskracht van deze studie is door het zeer kleine patiëntenaantal echter laag. Wat bij de keuze voor dit medicijn ook in de overwegingen moet worden meegenomen, is dat andere off-labelmiddelen voor de behandeling van hidradenitis uitgebreider zijn onderzocht.

### *Veiligheid*

De studie die anakinra voor behandeling van HS onderzocht liet geen ernstige bijwerkingen zien.

## Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om off-labelbehandeling met anakinra voor volwassen patiënten met HS aan te bevelen.

## Referenties

- Leslie KS, Tripathi SV, Nguyen TV, Pauli M, Rosenblum MD. An open-label study of anakinra for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:243-51.
- SmPC tekst.
- Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2016;152:52.

# Chirurgische behandeling (2010)

---

## Uitgangsvraag

Welke plaats heeft chirurgisch ingrijpen in de behandeling van hidradenitis suppurativa (HS)?

## Inleiding

Er zijn verschillende mogelijkheden voor de behandeling van HS, grofweg in te delen in medicamenteuze therapieën en chirurgische interventies. Tot de chirurgische interventies kunnen ook gerekend worden ablatieve technieken gericht op het verwijderen van aangedaan weefsel zoals cryotherapie of CO<sub>2</sub>-laserbehandeling. [Ather 2006]

Medicamenteuze therapieën kunnen verbetering brengen maar bij ernstige HS is het effect helaas vaak beperkt of tijdelijk. Dit geldt vooral indien er eenmaal met epitheel beklede fistels of holtes zijn gevormd. In die gevallen, klinisch herkenbaar aan fistelopeningen of ontstekingen die steeds op dezelfde plaats recidiveren, is het noodzakelijk om die gebieden te verwijderen. Chirurgisch ingrijpen wordt voor de curatieve behandeling van HS als de gouden standaard gezien. [Jemec 2005]. Operatieve ingrepen worden zowel door dermatologen, chirurgen als plastisch chirurgen uitgevoerd. Er zijn diverse ingrepen mogelijk.

### Chirurgische ingrepen bij de behandeling van HS

1. Incisie en drainage
2. Deroofing
3. Excisie
  - a. lokaal
  - b. gehele behaarde huid rondom aangedane weefsel
  - c. radicale excisie met behaarde huid en extra marge 1-3 cm gezond weefsel en 5 mm in subcutaan vet
4. Chirurgie met CO<sub>2</sub>-laser

### Procedures voor sluiten van het huiddefect

1. Primair sluiten
2. Secundair sluiten middels
  - a. split skin graft
  - b. verschuivingsplastiek
3. Secundaire genezing (genezing per secundam)

De opties bij chirurgische behandeling zijn: incisie en drainage, deroofing, lokale of radicale excisie en chirurgie met CO<sub>2</sub>-laser. Er bestaat echter nog geen consensus over wat de meest optimale chirurgische ingreep is bij de verschillende varianten van HS. Met behulp van de Hurley- of Sartorius-criteria kan de ernst van de ziekte geclassificeerd worden. [Sartorius 2003] Zowel de Hurley- als de Sartorius-classificatie kan gebruikt worden aangezien een hoge correlatie is gevonden tussen beide. [Canoui-Poitaine 2009]. De uitkomst van deze score kan dienen als leidraad voor de keuze van een bepaalde chirurgische ingreep. [Jemec 2005, Kagan 2006] Echter ook de lokalisatie van HS, de aard van de ziekte en de comorbiditeit van de patiënt spelen een rol bij de uiteindelijke keuze voor de meest optimale behandeling. Het effect van radicale excisie lijkt bijvoorbeeld te variëren per locatie. In de axilla en periaanaal treden minder vaak recidieven op dan submammair en inguinaal. [Buimer 2009, Alikhan 2009]

Ook de wijze van sluiten van het defect is van invloed op de recidiefkans, al lijkt dit beperkt. De wond kan primair of secundair gesloten worden. Dit hangt onder meer af van de grootte van het defect, de lokalisatie en de voorkeur van de patiënt.

Het is moeilijk een goed beeld te krijgen van de effectiviteit van de verschillende chirurgische ingrepen bij HS. Er zijn weinig uitgebreide gerandomiseerde studies uitgevoerd. De beschikbare data betreffen veelal studies met weinig patiënten of casereports. Bovendien verschilt per studie de ernst van de HS in de onderzochte populaties en is het begrip radicale excisie vaak niet specifiek gedefinieerd. Deze verschillen maken het lastig de uitkomsten goed te kunnen vergelijken. [Jemec 2005] Onderzoeken met grotere patiëntenpopulaties zijn voornamelijk in de jaren tachtig uitgevoerd en inmiddels wat achterhaald.

### Organisatorische aspecten

Daar soms uitgebreide operaties nodig zijn, kan het noodzakelijk zijn om chirurgische ingrepen in een goed geoutilleerde operatiekamer en onder algehele anaesthesie uit te voeren. Bij kleinere gebieden kunnen ingrepen onder lokale verdoving plaatsvinden. De beperkende factor daarin is de maximale hoeveelheid lidocaïne die per keer gebruikt mag worden maar ook of de patiënt de pijnlijke lokale verdoving kan verdragen. Bij zeer uitgebreide hidradenitis zijn meerdere sessies nodig en het zorgvuldig uitruimen van alle fistels kan een tijdrovende procedure zijn.

### Referenties

- Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:539-61.
- Ather S, Chan DS, Leaper DJ, Harding KG. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: case series and review of the literature. *Int Wound J* 2006;3:159-69.
- Buimer MG, Ankersmit MF, Wobbles T, Klinkenbijl JH. Surgical treatment of HS with gentamycin sulphate: a prospective randomized study. *Dermatol Surg* 2008;34:224-7.
- Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients suffering from hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:51-7.
- Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (eds). *Hidradenitis Suppurativa*. Springer Berlin Heidelberg. 2006;138-40.
- Kagan RJ, Yakuboff KP, Warner P, Warden GD. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A 10-year experience. *Surgery* 2005;138:734-41.
- Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GB. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effect in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:211-3.

### Incisie en drainage

#### Inleiding

Incisie en drainage, een ingreep waarbij abscessen worden opengelegd, worden vaak in de acute fase van een purulente ontsteking toegepast. Een abces dat onder spanning staat veroorzaakt forse pijn en dit kan worden verlicht door een incisie, al dan niet na voorafgaande lokale verdoving. Bij het verdoven met lidocaïne moet men er rekening mee houden dat het inspuiten van verdovingsvloeistof in ontstoken gezwollen weefsel pijnlijk is en dat de verdoving soms minder goed werkt of langzamer intreedt. Dat komt door overgevoeligheid van overprikkelde pijnvezels en mogelijk door inactivering van lidocaïne door uitscheidingsproducten van leukocyten. [Ueno 2008] Belangrijk is om de patiënt te informeren over het feit dat deze ingreep slechts gedaan wordt ter ontlasting van de pijnklachten en niet curatief van opzet is. [Shah 2005]

#### Samenvatting van de literatuur

Er zijn geen patiëntenstudies uitgevoerd naar het curatieve effect van incisie en drainage bij HS. In verschillende reviews over chirurgische ingrepen bij HS wordt wel een summier positief effect van deze ingreep op pijnklachten genoemd. [Buimer 2009, Banerjee 1992, Krbec 2007, Rieger 2008] Omdat incisie en drainage een verrichting is die al vanaf oudsher

toegepast wordt bij het ontlasten van abscessen (ubi pus, ibi evacua), mag worden aangenomen dat dit ook bij HS een effectieve behandeling is in de acute ontstekingsfase.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Incisie en drainage geven een recidiefkans van 100% binnen drie maanden en wordt dan ook niet gezien als curatieve behandeling. <i>C Buimer et al. 2009</i>
<b>Niveau 4</b>	Incisie en drainage van fluctuerende abscessen bij HS zijn nuttig omdat het de acute pijn verlicht. Het is echter geen curatieve behandeling van HS. <i>D Banerjee et al. 1992, Krbec et al. 2007, Shah et al. 2005, Rieger et al. 2008</i>

### Aanbeveling

Incisie en drainage zijn tijdelijke pijnverlichtende maatregelen, die ook in de eerste lijn of op de spoedeisende hulp kunnen worden toegepast. Het verdient aanbeveling dat deze patiënten binnen enkele weken worden teruggezien om te beoordelen of het probleemgebied door middel van een radicale chirurgische ingreep kan worden verwijderd.

### Referenties

- Banerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. Br J Surg 1992;79:863-6.
- Buimer MG, Ankersmit MF, Wobbles T, Klinkenbijl JH. Surgical treatment of HS with gentamycin sulphate: a prospective randomized study. Dermatol Surg 2008;34:224-7.
- Krbec AC. Current understanding and management of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Nurse Pract 2007;19:228-43.
- Rieger UM, Erba P, Pierer G, Kalbermatten DF. Hidradenitis suppurativa of the groin treated by radical excision and defect closure by medial thigh lift: aesthetic surgery meets reconstructive surgery. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008;4:1-6.
- Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. Am Fam Physician 2005;72:1547-52.
- Ueno T, Mizogami M, Takakura K, Tsuchiya H. Membrane effect of lidocaine is inhibited by interaction with peroxy nitrite. J Anesth 2008;22:96-9.

### Deroofing

#### Inleiding

Deroofing is een behandeling waarbij fistelgangen en abcesholten worden blootgelegd door de bovenliggende huid te verwijderen. De bodem van de gangenstelsels c.q. de holten wordt hierbij intact gelaten. De bodem is vaak over een groot gedeelte bekleed met epitheelresten, van waaruit redelijk normaal uitzierend verhoornd epitheel kan teruggroeien. De gedachte hierachter is dat dit leidt tot minder recidieven in vergelijking met excisie en sluiten, waarbij epitheelresten kunnen achterblijven die op termijn opnieuw problemen kunnen veroorzaken. [Brown 1986, Jemec 2006]

Tijdens de ingreep wordt vaak een uitgebreider horizontaal gebied met fistelvorming gevonden dan in eerste instantie van buitenaf zichtbaar was. Indien een groot gebied is aangedaan, wordt op geleide van postoperatieve pijn en mobilisatie, de procedure in meerdere sessies uitgevoerd. Een voordeel van deroofing is dat er geen grote oppervlakten van de huid verwijderd worden. Een groot deel van de bodem is immers al geëpithelialiseerd door de bodembekleding van de fistel of abcesholte. Dit maakt de kans op bijkomende problemen zoals postoperatieve infecties kleiner.

## Samenvatting van de literatuur

Over de effecten van deroofing zijn weinig studies gepubliceerd. Mullins et al. en later Brown et al. beschreven de deroofingprocedure van sinussen en fistels voor het eerst. [Mullins 1959, Brown 1986] Vier patiënten met ernstige perianale HS werden met deroofing behandeld. Bij drie werd een forse verbetering van pijn en pusuitvloed gezien. Bij de vierde werd tijdens behandeling in één van de laesies een plaveiselcelcarcinoom gediagnosticeerd. In de discussie van het artikel wordt het belang van vroegtijdig diagnosticeren en chirurgisch behandelen van HS benadrukt.

Van der Plas et al. beschreven een variatie op Brown's deroofing, waarbij met een elektrische lis of mes het dak van de fistelholte werd verwijderd. [Van der Plas 1994] Het voordeel van de combinatie snijden en coaguleren is dat door goede bloedstelping het operatiegebied overzichtelijk blijft. Er werden 21 patiënten behandeld. Bij 96% werd genezing bereikt in het behandelde gebied. Bij 66% ontstond in onbehandelde huid een nieuwe laesie. Geconcludeerd werd dat deroofing een snelle, patiëntvriendelijke en effectieve behandeling is. [van der Plas 1994]

Mekkes et al. beschreven een goed effect van de combinatie deroofing met infliximab in een casestudie. [Mekkes 2004]

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Lokaal lijkt deroofing weinig recidieven te geven, echter in de onbehandelde huid blijft de ziekte actief. <i>C van der Plas et al. 1994</i>
<b>Niveau 4</b>	Ook bij minder uitgebreide HS (Hurley-stadium I) lijkt vroeg chirurgisch ingrijpen zinvol. <i>D Brown et al. 1986</i>

## Aanbeveling

Deroofing en andere chirurgische ingrepen worden sterk geadviseerd, met name wanneer een ontsteking, of nodus, of fistel steeds op dezelfde plek problemen veroorzaakt.

## Referenties

- Brown SC, Kazzazi N, Lord PH. Surgical treatment of perineal hidradenitis suppurativa with special reference to recognition of the perianal form. Br J Surg 1986;73:978-80.
- Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (eds). Hidradenitis Suppurativa. Springer Berlin Heidelberg. 2006;138-40.
- Mekkes JR, Hommes DW. Behandeling van hidradenitis suppurativa met deroofing en infliximab. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 2004;14:196-7.
- Mullins JF, McCash WB, Bouddreau RF. Treatment of chronic Hidradenitis suppurativa; Surgical modification. Postgrad Med 1959;26:805-8.
- van der Plas M, Bos WH. Chirurgische behandelingen van hidradenitis (epitheliale adnexcysten) door de dermatoloog. Ned Tijdschr Dermatol Venereol 1994;4:101-3.

## Excisie lokaal en radicaal

### Inleiding

Excisie is in principe een behandeling waarmee genezing kan worden bereikt. Om zo optimaal mogelijk te behandelen is een eerste vereiste dat alle fistels, abscessen en zichtbaar ontstekingsweefsel geëxcideerd worden. Daarnaast lijkt de marge van excideren van groot belang voor een curatief effect. Voor welke wordt gekozen hangt onder meer af van

uitgebreidheid en locatie van hidradenitis suppurativa (HS) en verschilt dus van patiënt tot patiënt. In de literatuur worden drie marges van excideren beschreven: [Soldin 2000]

- Beperkte lokale excisie: zichtbare fistels en abcessen worden geëxcideerd.
- Excisie van de behaarde huid, axillair of inguinaal.
- Radicale excisie: het aangedane gebied met behaarde huid en een marge van één tot drie centimeter rondom het zieke weefsel wordt verwijderd.

Uit de weinige beschikbare patiëntenstudies worden de volgende globale aanbevelingen gedaan. Beperkte lokale excisie heeft de voorkeur bij milde HS waarbij veel gezonde huid zichtbaar is tussen de fistels en abcessen (Hurley-stadia I en II). Excisie van alle behaarde huid rondom de laesies wordt aanbevolen bij een beeld met uitgebreidere fistelgangen onder de huid. Bij een zeer groot aangedaan gebied met veel fistels, abcesvorming en ontstekingsweefsel (Hurley-stadium III) wordt radicale excisie met een marge van één tot drie centimeter en het meenemen van al het aangedane weefsel geadviseerd. [Banerjee 1992, Ritz 2000, Soldin 2000, Revuz 2009] In diverse onderzoeken wordt benadrukt hoe belangrijk het is om geen concessie te doen aan de marge die meegenomen wordt zodat de wond primair gesloten zou kunnen worden. Een te krappe marge leidt bijna altijd tot recidieven. Hoewel er globale richtlijnen voor excisie zijn opgesteld, zijn er geen harde criteria voorhanden. In een aantal van de gevallen ontstaan er ondanks een adequate marge van excisie nieuwe laesies. Dit betreft in de postoperatieve fase vaak recidieven in het geopereerde gebied, langere tijd na excisie gaat het veelal om nieuwe foci. [Jemec 2006]

Voor het sluiten van de huid worden verschillende technieken toegepast. De huid kan primair gesloten worden of secundair (in tweede instantie) middels een split-skin graft of verschuivingsplastiek. Fasciocutane flaps kunnen worden gebruikt voor kleinere defecten, parascapulaire flaps voor grote defecten. [Banerjee 1992, Soldin 2000] De wondbodem kan eventueel sneller worden voorbereid voor secundaire sluiting met behulp van een vacuüm assisted closure (VAC)-systeem. [Prandl 2008, Rehman 2005] Afhankelijk van de uitgebreidheid van de excisie kan er ook voor gekozen worden om de wond niet te sluiten maar open te laten: genezing per secundam. Ook hier is nog geen eenduidige conclusie over wat de beste optie is betreffende de snelste genezing, het beste cosmetische resultaat en de minste kans op recidieven. Bekend is wel dat de mate van radicaliteit beduidend meer van invloed is op de recidiefkans dan het postoperatieve wondbeleid. [Rompel 2000, Soldin 2000]

### Samenvatting van de literatuur

Er zijn weinig grote patiëntenstudies van goede kwaliteit verricht naar de optimale marge van radicaal excideren. De maat voor de effectiviteit van behandeling is meestal de recidiefkans. Niet altijd wordt het ziektevrije interval of de locatie waar een recidief optreedt genoemd. De beschikbare studies zijn bijna zonder uitzondering retrospectief uitgevoerd en de meeste hebben een korte follow-upduur. [Banerjee 1992, Jemec 2006] Per onderzoek verschilt de onderzochte HS-locatie waardoor het moeilijk is tot een éénduidige uitspraak te komen. In de recente artikelen en reviews wordt veel gerefereerd naar studies uit de jaren tachtig en negentig.

In een retrospectieve studie van Harrison et al. met 82 patiënten (118 excisies) werd aangetoond dat radicale excisie van zowel behaarde huid als een marge van ten minste één centimeter in gezond weefsel het recidiefrisico verkleind. [Harrison 1987] Dit werd in een andere retrospectieve studie met 31 patiënten bevestigd. [Ritz 1998] De follow-up van beide studies was respectievelijk 89 en 72 maanden. Door Prandl et al. werden retrospectief de resultaten geanalyseerd van dertig patiënten met anogenitale HS, behandeld in de periode tussen 1993 en 2005. [Prandl 2008] Ook hier werd geconcludeerd dat radicaal excideren van de behaarde huid met een marge van één tot drie centimeter in gezond weefsel de beste kans op genezing biedt. [Prandl 2008]



Een studie van Soldin et al. bij 59 patiënten (94 ingrepen) met axillaire HS liet zien dat verwijderen van behaarde huid zonder ruime marge bij axillaire HS ook tot minder recidieven leidt. [Soldin 2000] Mandal et al. concludeerden in een retrospectieve studie met 106 patiënten dat radicaal excideren zelfs bij patiënten met milde HS noodzakelijk is om curatie te bereiken. [Mandal 2005]

De locatie blijkt ook van invloed te zijn op de resultaten. Axillair en periaanaal komt HS na excisie minder snel terug dan inguinaal, genitaal en submammair. [Ritz 1998, Harrison 1987]

Buimer et al. deden als enige een prospectieve gerandomiseerde studie met 200 patiënten, waarbij werd gekeken naar postoperatieve wondinfectie bij primair sluiten met of zonder gentamicinespons in het wondbed. Er werd een positief effect van gentamicine gezien tot één week na de behandeling. [Buimer 2008]

Onderzoeken naar de methode van sluiten van de huid laten veelal zien dat primair, ten opzichte van secundair sluiten tot meer recidieven leidt. [Mandal 2005] Secundair sluiten (SSG of verschuivingsplastiek) moet worden gereserveerd voor ernstige en / of grotere defecten, vooral in de inguinale of perianale regio. Secundair sluiten geeft anogenitaal snellere wondgenezing en zelden contracturen of functionele defecten.

Over het succespercentage van het openlaten van wonden is weinig bekend. Wel zijn er studies die rapporteren dat de patiënt de voorkeur geeft aan healing per secundam omdat dat betekent een kortere ziekenhuisopname, minder bewegingsbeperking en sneller in staat weer te werken na een ingreep. [Meixner 2008, Rehman 2005]

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Radicale excisie van zowel behaarde huid als een marge van ten minste één centimeter in gezond weefsel verkleint het recidiefrisico. Axillair en periaanaal komt HS na excisie minder snel terug dan inguinaal, genitaal en submammair.  <i>C Harrison et al. 1987; Ritz et al. 1998</i>
<b>Niveau 3</b>	Radicale excisie van de aangedane huid en subcutis met een marge van één tot drie centimeter in gezond weefsel is een effectieve behandeling van inguinale of anogenitale HS.  <i>C Harrison et al. 1987; Prandl et al. 2008</i>
<b>Niveau 3</b>	Het verwijderen van behaarde huid zonder ruime marge leidt bij axillaire HS tot minder recidieven.  <i>C Soldin et al. 2000</i>
<b>Niveau 3</b>	Om curatie te bereiken is radicaal excideren zelfs bij patiënten met milde HS noodzakelijk.  <i>C Mandal et al. 2005</i>
<b>Niveau 3</b>	Primair sluiten geeft een hoger aantal recidieven dan secundair sluiten met een split skin graft of verschuivingsplastiek.  <i>C Mandal et al. 2005</i>

**Niveau 3**

Primaire sluiting met een gentamicinespons in het wondbed laat een positief effect van de gentamicine zien tot één week na de behandeling, wat betreft het optreden van een postoperatieve wondinfectie.

*B Buimer et al. 2009*

**Overige overwegingen**

Hoewel er uit diverse studies conclusies kunnen worden getrokken; is er heterogeniteit in de conclusies.

In diverse onderzoeken wordt benadrukt hoe belangrijk het is om geen concessie te doen aan de marge die meegenomen wordt zodat de wond primair gesloten zou kunnen worden. Een te krappe marge leidt bijna altijd tot recidieven.

Patiënten geven mogelijk de voorkeur aan genezing per secundam.

Het is van belang onderscheid te maken naar locatie.

**Aanbevelingen**

Bij milde vormen van HS (Hurley-stadia I en II) wordt lokale excisie met primair sluiten aanbevolen. Bij lokale excisie met primair sluiten is een ruime excisiemarge nodig, een ruime marge verkleint de kans op het ontstaan van recidieven.

Excisie van alle behaarde huid rondom de laesies wordt aanbevolen bij een beeld met uitgebreidere fistelgangen onder de huid.

Bij een zeer groot aangedaan gebied met veel fistels, abcesvorming en ontstekingsweefsel (Hurley-stage III) wordt radicale excisie met marge van één tot drie centimeter en het meenemen van al het aangedane weefsel geadviseerd.

Secundair sluiten (SSG of verschuivingsplastiek) moet worden gereserveerd voor ernstige en / of grotere defecten, vooral in de inguinale of perianale regio. Primair sluiten is dan ook mogelijk maar dit leidt tot een hoger recidiefpercentage en wordt niet aanbevolen.

Radicale excisie met genezing per secundam is een adequate wijze van verwijderen van HS in de inguinale of anogenitale regio, met cosmetisch acceptabele littekens en weinig postoperatieve bewegingsbeperking.

**Referenties**

- Balik E, Eren T, Bulut T, Büyükcuncu Y, Bugra D, Yamaner S. Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. *World J Surg* 2009;33:481-7.
- Banerjee AK. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1992;79:863-6.
- Buimer MG, Ankersmit MF, Wobbles T, Klinkenbijn JH. Surgical treatment of HS with gentamycin sulphate: a prospective randomized study. *Dermatol Surg* 2008;34:224-7.
- Buimer MG, Wobbles T, Klinkenbijn JH. Hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 2009;96:350-60.
- Harrison BJ, Mudge M, Hughes LE. Recurrence after surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br Med J* 1987;294:487-9.
- Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (eds). *Hidradenitis Suppurativa*. Springer Berlin Heidelberg. 2006;138-140.
- Kagan RJ, Yakuboff KP, Warner P, Warden GD. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A 10-year experience. *Surgery* 2005;138:734-41.
- Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: A study of 106 cases. *Surgeon* 2005;3:23-6.
- Meixner D, Schneider S, Krause M, Sterry W. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:189-96.

- Prandl E, Arbab E, Schintler M, Spendel S, Scharnagl E. Acne inversa of the anogenital region: early radical surgical excision with plastic defect coverage is treatment of choice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:754-5.
- Rehman N, Kannan RY, Hassan S, Hart NB. Thoracodorsal artery perforator (TAP) type I V-Y advancement flap in axillary hidradenitis suppurativa. *Br J Plast Surg* 2005;58:441-4.
- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:985-98.
- Ritz JP, Runkel N, Haier J, Buhr HJ. Extent of surgery and recurrence rate of hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:164-8.
- Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patiënten with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000;26:638-43.
- Soldin MG, Tulley P, Kaplan H, Hudson DA, Grobelaar AO. Chronic axillary hidradenitis - the efficacy of wide excision and flap coverage. *Br J Plas Surg* 2000;53:434-6.

## Chirurgie met CO<sub>2</sub>-laser

### Inleiding

In de jaren negentig werd gezocht naar een effectieve en minimaal invasieve behandeling voor milde vormen van hidradenitis suppurativa (HS). Excisie van de laesies door CO<sub>2</sub>-laserchirurgie gecombineerd met secundaire healing werd geïntroduceerd. [Lapins 1994] De behandeling bestaat uit het onder lokale verdoving (lidocaïne en epinefrine) verwijderen van vooraf geselecteerde symptomatische laesies met een zo krachtig mogelijke laserstraal. Dit wordt gecontinueerd tot in de wondbodem vetweefsel, en rondom de laesie gezonde huid, zichtbaar is. De wondgenezing vindt plaats middels secundaire genezing.

Voordelen van deze techniek zijn betere hemostase en visualisatie van aangedaan weefsel. [Ather 2006] De hitte die ontstaat bij CO<sub>2</sub>-lasertherapie zou ook verspreiding van bacteriën uit het geïnfecteerde weefsel voorkomen, waardoor het infectierisico kleiner is. [Jemec 2006] Postoperatieve antibiotica worden alleen gegeven bij tekenen van secundaire infectie. De patiënt moet één tot drie weken voorafgaand aan de ingreep stoppen met bloedverdunnende medicatie.

### Samenvatting van de literatuur

Er zijn een aantal artikelen gepubliceerd over CO<sub>2</sub>-laserchirurgie als behandeling bij HS, waarvan twee patiëntenstudies zonder randomisatie. De eerste studie is uit 2002, waarbij 34 patiënten met Hurley stadium II werden behandeld. Bij dertig patiënten traden geen recidieven op in het behandelde gebied, twaalf kregen nieuwe laesies en 25 een opvlamming van HS in een niet-behandelde regio. [Lapins 2002] De tweede patiëntenstudie werd in 2008 gepubliceerd door Madan et al. [Madan 2008] Er werden negen patiënten met CO<sub>2</sub>-laser behandeld, waarvan zeven patiënten complete remissie bereikten tot één jaar na de ingreep. [Madan 2008] In de literatuur wordt geconcludeerd dat CO<sub>2</sub>-laserchirurgie met name een patiëntvriendelijke en snelle behandeloptie is. De effectiviteit op lange termijn moet verder onderzocht worden.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	De gerapporteerde resultaten bij behandeling met CO <sub>2</sub> -laserchirurgie zijn in wisselende mate positief.  <i>C Madan et al. 2008; Lapins et al. 2002</i>
-----------------	--

### Overige overwegingen

Behandeling met CO<sub>2</sub>-laserchirurgie wordt beschreven als een mogelijke behandeloptie bij patiënten met matige ernstige tot ernstige HS (Hurley-stadia II en III). Uit één studie komt naar voren dat er weinig recidieven optreden.

Hoewel de toepassing van CO<sub>2</sub>-laserchirurgie al ruim twintig jaar bestaat, zijn er te weinig studies naar verricht om de effectiviteit goed te kunnen beoordelen. Er zijn geen studies die CO<sub>2</sub>-laserchirurgie met andere chirurgische ingrepen zoals excisie vergelijken. Verder is niet duidelijk of CO<sub>2</sub>-laserchirurgie een meerwaarde heeft ten opzichte van eenvoudiger procedures zoals deroofing gecombineerd met elektrocoagulatie van de bodem met een eenvoudige coagulator.

### Aanbeveling

Chirurgie met CO<sub>2</sub>-laser kan een behandelingsalternatief zijn bij chronisch recidiverende HS. De behandeling wordt goed getolereerd door patiënten en lijkt lokaal weinig recidieven te geven.

### Referenties

- Ather S, Chan DS, Leaper DJ, Harding KG. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: case series and review of the literature. *Int Wound J* 2006;3:159-69.
- Jemec GBE, Revuz J, Leyden JJ (eds). *Hidradenitis Suppurativa*. Springer Berlin Heidelberg. 2006;138-40.
- Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic HS: CO<sub>2</sub> laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol* 1994;131:551-6.
- Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner assisted carbon dioxide laser surgery: A retrospective follow up study of patiënts with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:280-5.
- Madan V, Hindle E, Hussain W, August PJ. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 2008;159:1309-14.

# Overige therapieën (2010)

## Fotodynamische therapie

### Inleiding

Fotodynamische therapie zorgt voor semiselectieve weefseldestructie en heeft een antimicrobieel effect. Het wordt tegenwoordig veelvuldig gebruikt in de behandeling van actinische keratose en bepaalde types basaalcelcarcinomen. De behandeling is gebaseerd op activatie van een van tevoren op de huid aangebrachte lichtgevoelige stof in een crème, gevolgd door weefseldestructie. De meest gebruikte lichtgevoelige stoffen wereldwijd zijn aminolevulinaat (ALA) en een geësterde vorm van aminolevulinaat. Na lokaal aanbrengen wordt de stof geabsorbeerd in de huid en vervolgens gemetaboliseerd tot protoporfyrine IX. Deze porfyriënen zijn fotoactieve verbindingen. Bij belichting met rood licht (570 tot 670 nanometer) ontstaan vrije zuurstofradicalen, die de blootgestelde doelcellen beschadigen en doden. In gezonde huid wordt protoporfyrine IX verder gemetaboliseerd door ferrochelatase tot niet-fotoactieve stoffen. In (pre)maligne weefsel is ferrochelatase minder aanwezig waardoor er een ophoping van protoporfyrine IX zal plaatsvinden. De theorie achter de behandeling met fotodynamische therapie bij hidradenitis bestaat uit het idee dat het hypertrofisch epitheel van de haarfollikel het aangrijpingspunt is voor aminolevulinaat.

### Samenvatting van de literatuur

In de literatuur worden een aantal casestudies en caseseries gerapporteerd met wisselend resultaat. Gold et al. publiceerden een caseserie waarbij drie patiënten na behandeling zelfs na drie jaar klachtenvrij waren. [Gold 2005] Ook Saraceno et al. publiceerden een succesvolle casus met een remissie van tachtig procent. [Saraceno 2009] De overige artikelen laten geen verbetering en in enkele gevallen verslechtering zien van het huidbeeld na gebruik van fotodynamische therapie. [Passeron 2009] Verder wordt er veelvuldig gesproken over de bijwerkingen. Met name branderigheid en stekende pijn worden genoemd en zijn voor meerdere patiënten reden voor stoppen geweest. [Strauss 2005, Rivard 2006, Sotiriou 2009, Passeron 2009]

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van fotodynamische therapie in de behandeling van hidradenitis suppurativa. <i>C Gold et al. 2004; Strausset al. 200; Rivard et al. 2006; Saraceno et al. 2009; Sotiriou et al. 2009; Passeron et al. 2009</i>
-----------------	--

### Aanbeveling

Gezien de afwezigheid van bewijs is er geen rol weggelegd voor fotodynamische therapie in de behandeling van ernstige therapieresistente hidradenitis suppurativa.

### Referenties

- Gold M, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004;3(S):32-5.
- Larko O. Photodynamic therapy. *Austr J Dermatol* 2005;46(S):1-2.
- Nybæk H, Jemec GBE. Photodynamic therapy of acne rosacea. *Dermatology*. 2005;211:135-138.
- Passeron T, Khemis A, Ortonne JP. Pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy for acne inversa is not successful: A pilot study on four cases. *J Dermatol Treat* 2009;20:1-2.
- Rivard J, Ozog D. Henry Ford Hospital dermatology experience with Levulan Kerastick and blue light photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol* 2006;5:556-61.

- Saraceno R, Teoli M, Casciello C, Chimenti S. Methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for the treatment of hidradenitis suppurativa and pilonidal cysts. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:164-5.
- Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Ioannides D. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy: report of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:235-6.
- Strauss RM, Pollock B, Stables GI, Goulden V, Cunliffe WJ. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid does not lead to clinical improvement in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2005;152:803-4.

## Lasertherapie en huidtherapeutische behandeling

### Inleiding

Aangezien het aanbod van effectieve behandelmethoden bij hidradenitis suppurativa (HS) beperkt is, zijn andere niet-medicamenteuze therapieën, zoals lasertherapie, in opmars. Verschillende lasertherapieën worden heden ten dage bij HS in de praktijk toegepast om de huidconditie te verbeteren en de inflammaties te verminderen. Zo worden de Lightsheer diodelaser (800 nanometer) en de Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet (YAG)-laser (1064 nanometer) in de huidtherapeutische praktijk toegepast bij HS-patiënten met als doel de beharing in het aangedane gebied permanent te verwijderen. Een belangrijk subdoel hierbij is het uitblijven van de inflammatoire fase, een indirect gevolg van het reduceren van de folliculaire hyperkeratose die zorgt voor de obstructie van de talgklieruitvoergang.

In de literatuurdatabases is gezocht naar evidence voor behandelingen bij HS door gebruik te maken van de volgende zoektermen: clinical trial, HS, acne inversa, light, laser, intensified pulsed light, photodynamic therapy. Er is geen beperking in talen of in perioden gedaan.

Bij het beantwoorden van de uitgangsvraag is gebruikgemaakt van een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) van Tierney et al. die “goed” scoort met het CBO-instrument voor de methodologische beoordeling voor RCT's. [Tierney 2009] Verder zijn er geen andere artikelen geïnccludeerd, omdat er geen artikelen van voldoende methodologische kwaliteit voor handen waren.

### Samenvatting van de literatuur

Laserontharing met een Neodymium YAG-laser zou mogelijk effectief kunnen zijn. De hypothese hierachter is dat HS uitgaat van het haarfollikelcomplex en dat vernietiging daarvan een preventief of therapeutisch effect zou kunnen hebben. Tierney et al. behandelden 22 patiënten in een links-rechtsvergelijking met een Neodymium YAG-laser. [Tierney 2009] De behandeling vond één keer per maand plaats, gedurende vier maanden. Door middel van een gemodificeerde Sartorius-score werd de ernst gescoord. De met laser behandelde kant scoorde significant beter dan de niet-behandelde kant.

In de RCT van Tierney et al. werd gebruikgemaakt van literatuur van 1986 tot en met 2008. [Tierney 2009] Er is onderzocht of de 1064 nanometer Neodymium YAG-laser een effectieve behandelmethode is bij HS. In het onderzoek hebben 22 patiënten met symmetrische HS-laesies Hurley-stadia II en III deelgenomen. Er is sprake van een geblindeerde effectmeting en het onderzoek is split-body uitgevoerd. Eén zijde werd behandeld met clindamycine 1% plus een behandeling met de Neodymium YAG-laser. De andere zijde werd enkel behandeld met clindamycine 1%. Er zijn drie behandelingen eens per maand uitgevoerd. Uitkomst was dat er een significante verbetering was opgetreden aan de laserbehandelde zijde ten opzichte van de zijde die enkel met clindamycine was behandeld. Gemiddeld percentage van verbetering was 65,3% ten opzichte van 7,5% aan de zijde die alleen met clindamycine is behandeld. De longpulse Neodymium YAG-laser is een effectieve behandelmethode bij HS.

Uit praktijkonderzoek uitgevoerd door huidtherapeuten Rigter en van de Vlag bij 28 patiënten (25 vrouwelijke en drie mannelijke patiënten) is naar voren gekomen dat laserontharing met de Lightsheer diodelaser (800 nanometer) in combinatie met een huidtherapeutische praktijkbehandeling een effectieve behandeling is voor HS-patiënten. [Rigter 2009] Gemiddeld werden zeven behandelingen uitgevoerd met de Lightsheer diodelaser, waarvan de eerste drie om de vijf weken. De huidtherapeutische behandeling bestond uit huidreiniging, ontlastende puncties en het verwijderen van comedonen, en adviezen over de te gebruiken verbandmiddelen (bij voorkeur siliconen- en foamverbanden). Permanente ontharing van het aangedane gebied geeft een positieve invloed op de inflammatoire laesies. Bij de start van het praktijkonderzoek werd de SKINDEX-29 afgenomen. Gedurende het onderzoek werd dit tweemaal herhaald. Er was een sterke verbetering te zien op de schalen emotie (gemiddelde nam af van 29% naar 8%), symptomen (gemiddelde nam af van 30% naar 10%) en functioneren (gemiddelde nam af van 42% naar 10%). Gestandaardiseerd onderzoek met duidelijke in- en exclusiecriteria is nodig om de gunstige resultaten van de behandeling te bevestigen en de therapie te optimaliseren.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	De longpulse 1064 nanometer Neodymium YAG-laser is een effectieve behandelmethode bij HS. <i>A2 Tierney et al. 2009</i>
<b>Niveau 2</b>	Neodymium YAG-laserbehandeling zorgt voor permanente haarverwijdering in aangedaan gebied en dit ondersteunt de primaire oorzaak van de folliculaire hyperkeratinisatie. <i>A2 Tierney et al. 2009</i>
<b>Niveau 2</b>	Patiënten ervaren minder discomfort tijdens een laserbehandeling ten opzichte van chirurgische ingrepen, minimale down-time en significante verbetering van (recidiverende) inflammatoire laesies. <i>A2 Tierney et al. 2009</i>
<b>Niveau 2</b>	Tijdens het behandeltraject had geen enkele patiënt ondersteunde orale antibiotica nodig. <i>A2 Tierney et al. 2009</i>
<b>Niveau 2</b>	Door fothermische verhitting van de dermis treedt een snellere folliculaire sluiting op en is een sneller herstel van inflammatoire laesies waarneembaar. <i>A2 Tierney et al. 2009</i>
<b>Niveau 2</b>	Follow up van één maand is kort om iets over langetermijnresultaten te zeggen. <i>A2 Tierney et al. 2009</i>
<b>Niveau 3</b>	Uit praktijkonderzoek naar de Lightsheer diodelaser (800 nanometer) in combinatie met een huidtherapeutische praktijkbehandeling*, komt naar voren dat permanente ontharing van het aangedane gebied een positieve invloed heeft op de inflammatoire laesies en op de kwaliteit van leven van de patiënt met HS. <i>C Rigter et al. 2009</i>

## Overige overwegingen

Uit een expertmeeting van huidtherapeuten is naar voren gekomen dat de huidtherapeut een belangrijke rol heeft in de zelfzorg, begeleiding en het uitvoeren van een dieptereiniging en lasertherapie.

Uit een expertmeeting van huidtherapeuten is naar voren gekomen dat de toepassing van lasertherapie wordt afgeraden tijdens de zwangerschap, ondanks het feit dat er geen teratogene bijwerkingen zijn aangetoond. Indien er een artsverklaring aanwezig is, kan men beslissen wel te behandelen.

Uit het beperkte aanbod van artikelen met voldoende bewijslast blijkt dat er nog veel onderzoek noodzakelijk is naar de effectiviteit van laser / lichttherapie bij HS. Binnen de beroepsgroep van huidtherapeuten en vanuit de patiëntenvereniging HS is hier vraag naar.

## Aanbevelingen

Een Neodymium YAG-laserbehandeling zou een standaardonderdeel kunnen worden in het pakket van therapieën bij HS aangezien een behandeling met de Neodymium YAG-laser resulteert in een afname van inflammaties en tot een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten.

Behandeling met de Neodymium YAG-laser verdient nader onderzoek. Het is mogelijk dat hier een preventief of therapeutisch effect van uitgaat.

In veel gevallen zal de HS-patiënt gebaat zijn bij verwijzing naar een huidtherapeut. De huidtherapeut adviseert om in het behaarde gebied te behandelen door middel van definitieve laserontharing en huidtherapeutische behandeling. Dit geldt voor de regio axillares, inguinalis en anogenitalis, Hurley-stadia I t/m III. Naast de laserbehandelingen vinden regelmatig huidtherapeutische behandelingen plaats waarbij comedonen worden verwijderd en inflammatoire laesies worden ontlast. Ontlasting kan worden versneld door applicatie van keratolytica.

## Referenties

- Rigter et al. Publication in process.
- Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg* 2009;35:1188-1198.

## Radiotherapie

### Inleiding

Radiotherapie wordt genoemd als optie op grond van een retrospectief onderzoek verricht door Fröhlich et al. [Fröhlich 2000] Er zijn enkele casereports gepubliceerd over radiotherapie. Dit zijn voornamelijk oude studies, uit de jaren zestig, in de periode dat low-dose (1-4 Gy) orthovoltage röntgentherapie werd toegepast bij allerlei huidafwijkingen, waaronder atopisch eczeem.

### Samenvatting van de literatuur

Er zijn onvoldoende studies van goede kwaliteit om een uitspraak te doen over het nut van radiotherapie. Gezien de mogelijke bijwerkingen (röntgendermatitis, röntgenulcera, en een verhoogde kans op het ontstaan van huidmaligniteiten in het bestraalde gebied) lijkt radiotherapie geen voor de hand liggende keus.



## Aanbeveling

Radiotherapie voor HS wordt afgeraden. Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit, de behandeling kan littekenvorming en slecht genezende wonden veroorzaken, en er is een verhoogde kans op het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen.

## Referentie

- Fröhlich D, Baaske D, Glatzel M. Radiotherapy of HS - still valid today? *Strahlenther Onkol* 2000;176:286-9.

## Botulinetoxine

Botulinetoxine is geprobeerd bij een klein aantal patiënten en wordt beschreven als succesvol. [Feito-Rodríguez 2009] Dit gaat uit van de hypothese dat HS een zweetklierontsteking is, waarbij remming van de zweetproductie dan een therapeutisch effect zou moeten hebben. Omdat die hypothese achterhaald is, is het moeilijk om een plausible verklaring te bedenken van een eventueel effect van botuline.

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er bestaan aanwijzingen dat botulinetoxine een effect heeft. <i>C Feito-Rodríguez et al. 2009</i>
-----------------	--

## Aanbeveling

Vanwege het ontbreken van een plausible verklaring van een eventueel effect van botuline en het ontbreken van studies, is er geen plaats voor botulinetoxine bij de behandeling van HS.

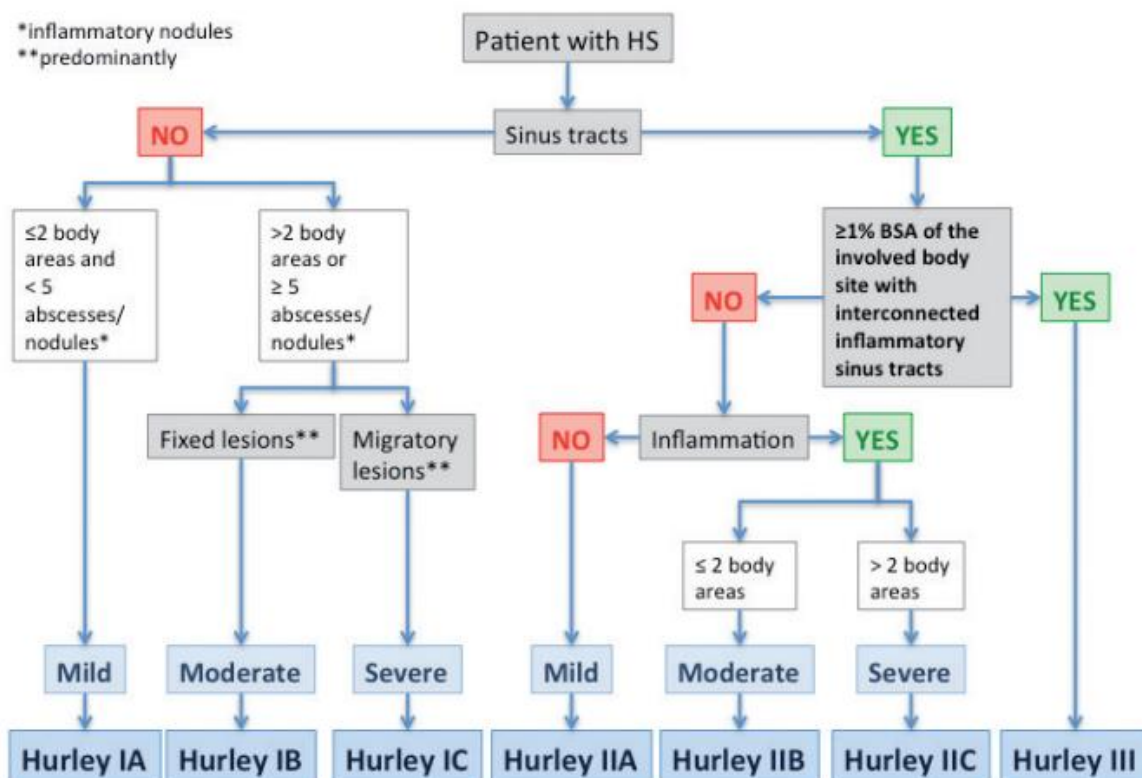
## Referentie

- Feito-Rodríguez M, Sendagorta-Cudós E, Herranz-Pinto P, de Lucas-Laguna R. Prepubertal hidradenitis suppurativa successfully treated with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2009;35:1300-02.

# Leidraad voor behandeling (2017)

In de verschillende hoofdstukken is er ingegaan op de voor- en nadelen van de verschillende mogelijke therapieën voor hidradenitits suppurativa (HS). Diverse therapieën zijn als geschikt aangemerkt. Het zou wenselijk zijn om op grond van vergelijkend onderzoek tussen deze behandelingsmogelijkheden een rationele keuze te kunnen maken, echter voor een aantal therapieën zijn er geen vergelijkende studies voorhanden en is het niet altijd mogelijk een voorkeursbehandeling uit te spreken. De behandeling van patiënten met HS blijft een voor de individuele patiënt gekozen behandeling. Toch heeft de werkgroep, gesteund door eigen ervaringen en de richtlijn, getracht om een leidraad voor behandeling te formuleren.

Figuur 2. Voorstel voor vernieuwde Hurley-stadia



Bron: Horváth et al. 2016

## Vernieuwde Hurley-classificatie

De verscheidenheid aan klinische fenotypes die HS kent, konden middels de originele Hurley-classificering niet van elkaar worden onderscheiden. De originele Hurley-classificatie maakte geen onderscheid in mate van inflammatie en uitgebreidheid van het aangedane lichaamsoppervlakte. Omdat deze factoren belangrijk zijn bij keuze van therapie heeft de domeinwerkgroep een nieuwe Hurley-classificatie ontwikkeld (figuur 2). Daarnaast wordt in tabel 14 aan de hand van deze vernieuwde Hurley-classificatie een leidraad voor behandeling gegeven (expert opinion).

**Tabel 14. Hurley-stadering met leidraad voor behandeling**

	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 2 <sup>e</sup> - en 3 <sup>e</sup> -lijntherapiën**
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 2 <sup>e</sup> - en 3 <sup>e</sup> -lijntherapiën**
Hurley III			Systemische medicatie i.c.m. chirurgie - Clindamycine + Rifampicine - Adalimumab - Infliximab - Andere 2 <sup>e</sup> - en 3 <sup>e</sup> -lijntherapiën**

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

NB: acute laesies kunnen worden behandeld met topicale resorcinol of intralesionale corticosteroiden.

Abcessen kunnen worden behandeld met incisie en drainage. [Horváth 2017]

#### Referentie

- Horváth B, Janse IC, Blok JL, et al. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. Acta Derm Venereol 2017;97:412-3.

# Bijlages

---

## Bijlage 1 – Zoekstrategieën

Voor alle hoofdstukken geldt dat de zoekstrategieën zijn uitgevoerd in de EMBASE database, Medline database en de Cochrane library. Enkel de keywords gebruikt in de Medline database zijn weergegeven. Experts op het gebied van hidradenitis werden geraadpleegd voor eventuele ontbrekende artikelen en / of casereports. De search is geüpdatet tot 1 september 2016.

De zoekactie is met behulp van de PICO-systematiek opgebouwd. De zoekvragen hebben de P als gemeenschappelijke onderdeel. De overige onderdelen van de PICO werden geformuleerd op basis van de uitgangsvraag.

### De volgende afbakening is gebruikt

Voor de P: patiënten met HS zonder leeftijdsrestricties.

Voor de I: ieder type interventie om HS te behandelen; combinatiebehandelingen met verschillende types therapieën werden niet meegenomen.

Voor de C: versus placebo, werkzame behandeling (active treatment) of geen behandeling.

Voor de O: primaire uitkomstmaten en secundaire uitkomstmaten.

### Hoofdstuk Biologics

Er werd per biologic een search verricht. Voor het hoofdstuk anakinra en ustekinumab is besloten niet te limiteren op jaartal, omdat er in de vorige richtlijn nog geen hoofdstuk over deze middelen bestond. Ook is niet gelimiteerd op artikeltype, omdat de hoeveelheid studies uit de search overzichtelijk was. Artikelen werden op basis van titel en abstract geselecteerd. De inclusiecriteria waren studies die de effectiviteit en veiligheid van het desbetreffende middel op een prospectieve wijze onderzochten. Artikelen die hieraan niet voldeden, werden geëxcludeerd.

#### *Adalimumab*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Adalimumab [mesh term, explore]
7. Adalimumab.mp
8. Humira.mp
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9
11. Limit 10 to "yr=2009-current"
12. Limit 11 to (clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or retracted publication or "retraction of publication")

#### *Etanercept*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Etanercept [mesh term, explode]

7. Etanercept.mp
8. Enbrel.mp
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9
11. Limit 10 to yr="2009-current"
12. Limit 11 to (humans and (clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or "corrected and republished article" or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or retracted publication))

#### *Infliximab*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Infliximab [mesh term, explode]
7. Infliximab.mp
8. Remicade.mp
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9
11. Limit 10 to yr="2009-current"
12. Limit 11 (humans and (clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or "corrected and republished article" or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or retracted publication or "retraction of publication")

#### *Ustekinumab*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Ustekinumab [mesh term, explode]
7. ustekinumab.mp
8. Stelara.mp
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9

#### *Anakinra*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Interleukin 1 receptor antagonist protein [mesh term, explode]
7. Anakinra.mp
8. Kineret.mp
9. 6 or 7 or 8
10. 5 and 9

## **Hoofdstuk pijn en pijnbehandeling**

Er werd niet op studietype gelimiteerd, omdat er weinig tot geen klinische trials zijn die zich specifiek op pijn en pijnbehandeling bij hidradenitis richten. Artikelen werden op basis van titel en abstract geselecteerd. De inclusiecriteria waren artikelen met als onderwerp pijn / pijnbehandeling bij HS. Daarnaast werden ook artikelen geïncludeerd waarin een hoofdstuk over het desbetreffende onderwerp werd geschreven. Artikelen die niet hieraan voldeden, werden logischerwijs geëxcludeerd.

*Keywords – uitgevoerd op 21 april 2016*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Pain [mesh term]
7. Pain perception [mesh term]
8. Pain measurement [mesh term]
9. Pain management [mesh term]
10. Analgesics [mesh term, explode]
11. Analgesia [mesh term, explode]
12. Painkiller\*.ti,ab
13. Pain medication.ti,ab
14. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13
15. 5 and 14

### **Hoofdstuk wondzorg**

Er werd niet op studietype gelimiteerd, omdat er weinig tot geen artikelen zich specifiek op wondverzorging bij hidradenitis hebben gericht. Artikelen werden op basis van titel en abstract geselecteerd. De inclusiecriteria waren artikelen die het onderwerp wondzorg bij HS bespraken. Artikelen die hieraan niet voldeden, werden logischerwijs geëxcludeerd.

*Keywords – uitgevoerd op 12 april 2016*

1. Hidradenitis suppurativa [mesh term, explode]
2. Hidradenitis.mp
3. Hidradenitis suppurativa.mp
4. Acne ectopica.mp or acne inversa.mp
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. Bandages [mesh term, explode]
7. Skin care [mesh term, explode]
8. Dressings.ti,ab,kw
9. (Compresses or compress).ti,ab,kw
10. 6 or 7 or 8 or 9
11. 5 and 10

## Bijlage 2 – Aanvullende teksten

### Bijlage 2a - Instructies en adviezen voor gebruik van etanercept

#### Instructies voor gebruik

Algemene instructies voor het gebruik van biologics staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologics. Daarin wordt onder andere een overzicht van instructies voor, tijdens en na de behandeling met biologics weergegeven. Daarnaast worden ook aanbevolen laboratoriumcontroles weergegeven.

#### Contra-indicaties

##### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Congestief hartfalen (NYHA klasse III of IV)
- Levende vaccins.

##### *Relatieve contra-indicaties*

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Latente tuberculose-infectie
- PUVA >200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporinegebruik)
- Zwangerschap / lactatie
- Hiv-infectie of aids
- Latente hepatitis C- en B-infectie (gebruik antivirale geneesmiddelen). (Overleg met hepatoloog)
- Congestief hartfalen (NYHA klasse I of II)
- Demyeliniserende ziekten
- Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

#### Bekende bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking van etanercept zijn locale reacties op de injectieplaats en milde infecties. In grote studies werd na vier jaar follow-up geen toename in de incidentie van maligniteit of infecties aangetoond onder psoriasispatiënten behandeld met etanercept vergeleken met placebo en / of de algemene bevolking. [Tyring 2007] Zie de SmPC-tekst voor het complete overzicht van mogelijke bijwerkingen.

#### Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg / m<sup>2</sup>, gevolgd door subcutane doses van 16 mg / m<sup>2</sup>, tweemaal per week toegediend. Er is geen antidotum bekend voor etanercept.

#### Interacties tussen geneesmiddelen

De combinatie van etanercept en anakinra is in verband gebracht met een verhoogd risico op ernstige infecties en neutropenie en heeft geen klinisch voordeel aangetoond. De gelijktijdige toediening van etanercept en abatacept heeft eveneens geen klinisch voordeel laten zien. Daarentegen was er een verhoogde incidentie van ernstige bijwerkingen.

#### Langetermijnveiligheid

De langetermijnveiligheid van etanercept is niet onderzocht in een populatie met hidradenitispatiënten. Uit de studies van Nast et al. en Gottlieb et al. bleek dat etanercept ten opzichte van placebo geen verhoogd risico gaf op ernstige bijwerkingen (RR 0,64 (95% CI: 0,11, 3,70)). [Nast 2015, Gottlieb 2003]

## Bijzondere aspecten van de behandeling

### *Zwangerschap*

Ontwikkelingstoxiciteitstudies die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in een observationele studie die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept, met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere biologics (aangepaste odds-ratio 2,4, 95%-CI: 1,0-5,5). Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. Het gebruik van etanercept wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Pasgeborenen van moeders die adalimumab gebruiken, mogen geen levende vaccins toegediend krijgen tot minimaal zestien weken na de laatste toediening aan de moeder.  
[SmPC tekst]

### Referenties

- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003;139:1627-32; discussion 32.
- Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Invest Dermatol 2015;135:2641-8.
- SmPC tekst <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/> – zoek geneesmiddel – etanercept (laatst geraadpleegd op 12 november 2016).
- Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007;143:719-26.



### **Instructies voor gebruik**

Algemene instructies voor het gebruik van biologics staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologics. Onder andere wordt een overzicht van contra-indicaties en aanbevolen laboratoriumcontroles weergegeven.

### **Contra-indicaties**

#### *Absolute contra-indicaties*

- Overgevoeligheid voor eiwitten geproduceerd m.b.v. E. coli
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Zwangerschap / lactatie
- Actieve hepatitis B- en C-infectie
- Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml / min).
- Start van de behandeling bij neutropenie (ANC < 1,5 × 10<sup>9</sup> / l).

#### *Relatieve contra-indicaties*

- Latente tuberculose-infectie
- Ouderen (meer kans op infecties)
- Matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-50 ml / min)
- Recidiverende infecties
- Slecht gereguleerde diabetes mellitus en astma.

### **Bekende bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerking van anakinra is een reactie op de injectieplaats (erytheem, ecchymose, ontsteking en pijn; meestal licht tot matig). Daarnaast wordt bij 1-10% van de patiënten neutropenie gezien. Ook bij 1-10% komen ernstige infecties voor (meestal van bacteriële oorsprong zoals cellulitis, pneumonie en botinfecties) waarvoor ziekenhuisopname is vereist. Voor een compleet overzicht van alle bijwerkingen die mogelijk kunnen optreden wordt verwezen naar de SmPC tekst.

### **Overdosering**

In een studie bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen. In studies bij 1015 sepsispatiënten werd ongeveer 35 keer de bij RA aanbevolen dosering anakinra toegediend. Het bijwerkingenprofiel in deze studies vertoonde geen verschil met het bijwerkingenprofiel van de normale dosering anakinra in RA-studies. [SmPC tekst]

### **Langetermijnveiligheid**

Langetermijngegevens zijn onbekend. [SmPC tekst]

### **Bijzondere aspecten van behandeling**

#### *Neutropenie*

Aanbevolen wordt het aantal neutrofielen te bepalen voor het starten van de behandeling met anakinra, daarna maandelijks gedurende de eerste zes maanden en vervolgens driemaandelijks.

#### *Zwangerschap*

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van anakinra tijdens de zwangerschap. In studies op zwangere ratten waarbij hoge doseringen anakinra werden toegediend werd geen nadelig effect op de foetus waargenomen. Anakinra wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Het is niet bekend of anakinra / metabolieten in de moedermelk

worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen / zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met anakinra. [SmPC tekst]

#### **Referentie**

- SmPC tekst <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/> – zoek geneesmiddel – anakinra (laatst geraadpleegd op 15 november 2016).

## Bijlage 3 – Evidence tabellen

**Tabel 15.** Summary of findings – Adalimumab 40 mg weekly vs. placebo

Adalimumab 40 mg / wk compared to placebo for hidradenitis suppurativa

**Patient or population:** hidradenitis suppurativa

**Intervention:** Adalimumab 40 mg / wk

**Comparison:** placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Adalimumab 40 mg / wk				
Remission duration In weeks	not assessed		not estimable		not assessed	
<b>HS PGA</b> Proportion of patients achieving clear / mild / minimal HS-PGA score with at least 2 grades improvement from baseline follow up: 16 weeks	39 per 1.000	<b>176 per 1.000</b> (40 to 777)	<b>RR 4.50</b> (1.02 to 19.81)	102 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2, 4</sup>	The proportion of patients was significantly higher in the adalimumab group (p=0.004) compared to placebo.
<b>Change in modified Sartorius score</b> Numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas (higher score is more impairment). follow up: 16 weeks <sup>5</sup>	The mean change in Modified Sartorius score ranged from <b>-7.5 to -15.7</b> points	The mean change in modified Sartorius score in the intervention group was 15,88 points lower (22,54 lower to 9,23 lower)	-	735 (2 RCTs) <sup>1,6</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>2, 5</sup>	The change in modified Sartorius score was statistically significant lower in the adalimumab group compared to placebo (p<0.00001).

<p><b>Change in DLQI</b> assessed with: from baseline (higher score is more impairment) Scale from: 0 to 30 follow up: 16 weeks</p>	<p>The mean change in DLQI was <b>-1.9</b> points</p>	<p>The mean change in DLQI in the intervention group was 4,1 points lower (6,6 lower to 1,6 lower)</p>	<p>-</p>	<p>102 (1 RCT) <sup>1</sup></p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERATE <sub>2,3</sub></p>	<p>The reduction in the DLQI was significantly greater in the adalimumab group (p=0.001).</p>
<p>Achieving Hi-SCR Proportion of patients. Definition of Hi-SCR: ≥ 50% reduction in total AN count with no increase in abcess count and no increase in draining fistula count relative to baseline. follow up: 16 weeks <sup>5,7</sup></p>	<p>267 per 1.000</p>	<p><b>512 per 1.000</b> (419 to 624)</p>	<p><b>RR 1.92</b> (1.57 to 2.34)</p>	<p>720 (2 RCTs) <sup>6,7</sup></p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERATE <sub>2,9</sub></p>	<p>The proportion of patients in the adalimumab weekly group was statistically significant higher compared to placebo (p&lt;0.00001).</p>
<p><b>Achieving ≥30% reduction in pain score</b> plus ≥1 point reduction from baseline. Proportion of patients. Numeric score (higher score is more pain) Scale 0 to10 (or 0 to100) follow up: 16 weeks<sup>9</sup></p>	<p>235 per 1.000</p>	<p><b>383 per 1.000</b> (296 to 498)</p>	<p><b>RR 1.63</b> (1.26 to 2.12)</p>	<p>543 (2 RCTs) <sup>1,6</sup></p>	<p>⊕⊕○○ LOW <sup>2,3,11</sup></p>	<p>The proportion of patients that achieved ≥30% reduction in pain score was significantly higher in the adalimumab group compared to placebo (p=0.0002).</p>
<p>Adverse events (AE) Proportion of patients with at least one AE follow up: 16 weeks<sup>5</sup></p>	<p>607 per 1.000</p>	<p><b>564 per 1.000</b> (497 to 637)</p>	<p><b>RR 0.93</b> (0.82 to 1.05)</p>	<p>733 (2 RCTs) <sup>1,6</sup></p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERATE <sub>2,3</sub></p>	<p>No significant difference between the groups in proportion of patients with at least one AE. Serious AE (SAE): Kimball 2012: SAE occurred in 7.8% of the adalimumab group versus 3.9% of the placebo group. No deaths. Kimball 2016: SAE occurred in 2.5% of the placebo group versus 1.6% of the adalimumab group. One patient in the adalimumab group died due to cardiorespiratory arrest.</p>

---

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

---

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

1. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846-55.
2. There is a possible risk of funding bias, because the study was funded by the pharmaceutical company of Adalimumab (Abbvie). But we decided not to downgrade for this.
3. Downgraded one level for imprecision due to small sample size.
4. Downgraded two levels for imprecision due to a very small sample size.
5. There is a risk of imprecision due to a wide confidence interval, but we decided not to downgrade for this.
6. Follow-up 12 weeks for 633 participants (Kimball 2016). We decided not to downgrade for this difference.
7. Kimball AB, Okun, MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 Trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016;375:422-34.
8. For 87 patients this outcome was measured in a post hoc subpopulation of the studie of Kimball 2012. Presented in: Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, et al. HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical resposns): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *JEADV* 2016;30:989-94.
9. Downgraded one level for funding bias. The pharmaceutical company of adalimumab developed the outcome measure Hi-SCR and financed the study that concluded that adalimumab 40 mg weekly led to significantly higher proportion of patients achieving Hi-SCR compared to placebo and adalimumab 40 mg every other week.
10. Follow-up 12 weeks for 447 participants (Kimball 2016). We decided not to downgrade for this difference.
11. Downgraded one level for indirectness. Kimball 2012 used 0-10 scale and only measured pain scores among patients with baseline score of 3 or higher. Kimball 2016 used 0 to 100 scale and only measured patients with baseline scores of 10 or higher.

**Table 16. Summary of findings – Adalimumab 40 every other week vs. placebo**

Adalimumab every other week compared to placebo for hidradenitis suppurativa						
<b>Patient or population:</b> hidradenitis suppurativa						
<b>Intervention:</b> Adalimumab 40 mg, every other week (EOW), subcutaneously						
<b>Comparison:</b> placebo EOW, subcutaneously						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Adalimumab EOW				
Remission duration In weeks	not assessed		not estimable		not assessed	
<b>HS-PGA</b> proportion of patients achieving clear / minimal / mild HS-PGA with at least 2 grades improvement from baseline follow up: 16 weeks	39 per 1.000	<b>96 per 1.000</b> (20 to 473)	<b>RR 2.45</b> (0.50 to 12.07)	103 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	24 out of 51 patients in the placebo group and 49 out of 52 in adalimumab EOW group achieved HS-PGA clear / minimal / mild. The difference was not significant.
<b>Change in Sartorius score</b> from baseline Numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas. (higher score is more impairment) follow up: 16 weeks <sup>3</sup>	-	The mean change in Sartorius score in the intervention groups was <b>0.42 standard deviations lower</b> (1.22 lower to 0.37 higher)	-	124 (2 RCTs) <sup>1,4</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,5,6</sup>	There was no significant difference between groups.  Miller used Sartorius score. Kimball used modified Sartorius score.

Change in DLQI From baseline Scale from: 0 to 30 (higher score is more impairment) follow up: 16 weeks <sup>3</sup>	The mean change in DLQI ranged from <b>-1.9 to 1.0</b> points	The mean change in DLQI in the intervention group was 1,61 points lower (3,86 lower to 0,64 higher)	-	124 (2 RCTs) <sup>1,4</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	There was no significant difference between groups in change in DLQI from baseline.
<b>Achieving Hi-SCR</b> proportion of patients. Definition of Hi-SCR: ≥ 50% reduction in total AN count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to baseline. follow up: 16 weeks	256 per 1.000	<b>333 per 1.000</b> (174 to 642)	<b>RR 1.30</b> (0.68 to 2.51)	88 (1 RCT) <sup>7</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,8</sup>	Proportion of patients achieving Hi-SCR was not significantly higher in adalimumab EOW group compared to placebo.
<b>Achieving ≥30% reduction in pain score</b> plus ≥1 point reduction from baseline. Proportion of patients. Numeric score (higher score is more pain) Scale 0 to 100 Follow up: 16 weeks	271 per 1.000	<b>363 per 1.000</b> (198 to 658)	RR 1.34 (0.73 to 2.43)	95 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>9</sup>	The difference was not significant between groups. Miller et al. presented a mean change in VAS pain from baseline of -13.40 in the adalimumab group compared to 3.17 in the placebo group. The difference was not significant.
Adverse events Proportion of patients with at least one adverse event follow up: 16 weeks	588 per 1.000	<b>635 per 1.000</b> (441 to 865)	<b>RR 1.08</b> (0.75 to 1.47)	103 (1 RCTs) <sup>1,4</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	There was no significant difference between groups. Miller et al. did not provide the proportion of patients with at least one AE, but reported the number of AE's (29 in 15 patients in the adalimumab EOW group, 4 in 6 patients in the placebo group).

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference; **MD:** Mean difference

---

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

1. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157: 846-55.
2. Downgraded two levels for imprecision due to a small sample size, low occurrence of events in the placebo group. There is a very wide confidence interval that includes both appreciable harm and appreciable benefit.
3. Follow-up 12 weeks for 21 participants (Miller 2011).
4. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GBE. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2011;165:391-8.
5. Downgraded one level for inconsistency due to heterogeneity (I<sup>2</sup> of 59%).
6. Kimball used the modified version of the Sartorius score. No downgrade was made for indirectness, because there are already 2 downgrades for imprecision and 1 for inconsistency.
7. This outcome was measured in a post hoc subpopulation of the study of Kimball 2012. Presented in: Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, et al. HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *JEADV* 2016;30:989-94.
8. Downgraded one level for funding bias. The pharmaceutical company of adalimumab developed the outcome measure Hi-SCR and financed the study that concluded that adalimumab 40 mg weekly led to significantly higher proportion of patients achieving Hi-SCR compared to placebo and adalimumab 40 mg every other week.
9. Downgraded two levels for imprecision due to a small sample size (n=95) and a wide confidence interval that includes both a positive and negative effect.



**Table 17. Summary of findings – Adalimumab 40 mg / wk vs. adalimumab 40 mg every other week**

Adalimumab 40 mg / wk compared to Adalimumab 40 mg every other week (EOW) for hidradenitis suppurativa						
<b>Patient or population:</b> hidradenitis suppurativa						
<b>Intervention:</b> Adalimumab 40 mg / wk subcutaneously						
<b>Comparison:</b> Adalimumab 40 mg every other week (EOW) subcutaneously						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Adalimumab 40 mg EOW	Risk with Adalimumab 40 mg / wk				
Remission duration in weeks	not assessed		not estimable		not assessed	
<b>HS-PGA</b> proportion of patients achieving clear / minimal / mild HS-PGA with at least 2 grades improvement from baseline follow up: 16 weeks	96 per 1.000	<b>177 per 1.000</b> (63 to 490)	<b>RR 1.84</b> (0.66 to 5.10)	103 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	There was no significant difference in proportion of patients achieving clear / mild / minimal HS-PGA between groups.
<b>Change in modified Sartorius score</b> Numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas. (higher score is more impairment) follow up: 16 weeks	The mean change in modified Sartorius score was <b>-16.0</b> points	The mean change in modified Sartorius score in the intervention group was 14 points lower (40,68 lower to 12,68 higher)	-	103 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	The difference between groups in change in modified sartorius score was not significant.

<p><b>Achieving ≥30% reduction in pain score</b> plus ≥1 point reduction from baseline. Proportion of patients. Numeric score (higher score is more pain) Scale 0 to100 Follow up: 16 weeks</p>	362 per 1.000	477 per 1.000 (297 to 774)	RR 1.32 (0.82 to 2.14)	95 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>3</sup>	There was no significant difference between groups.
<p><b>Achieving Hi-SCR</b> proportion of patients. Definition of Hi-SCR: ≥ 50% reduction in total AN count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to baseline follow up: 16 weeks</p>	333 per 1.000	<b>547 per 1.000</b> (333 to 893)	<b>RR 1.64</b> (1.00 to 2.68)	89 (1 RCT) <sup>4</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>5,6</sup>	A significant greater proportion of patients randomized to adalimumab weekly achieved Hi-SCR compared to adalimumab EOW (p=0.05).
<p><b>Change in DLQI score</b> from baseline (higher score is more impairment) Scale from: 0 to 30 follow up: 16 weeks</p>	The mean change in DLQI score was <b>-2.8</b> points	The mean change in DLQI score in the intervention group was 3,2 points lower (5,7 lower to 0,7 lower)	-	103 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>5</sup>	Adalimumab weekly showed a significant reduction of DLQI compared to adalimumab every other week (p=0.01).
<p>Adverse events (AE) proportion of patients with at least one AE follow up: 16 weeks</p>	635 per 1.000	<b>704 per 1.000</b> (539 to 927)	<b>RR 1.11</b> (0.85 to 1.46)	103 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>3</sup>	There was no significant difference of proportion of patients with at least one AE between groups. Serious adverse events occurred in 7.8% of the weekly group and in 5.8% of the EOW group.

---

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

---

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

1. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Internal Med* 2012;157:846-55.
2. Downgraded two levels for imprecision due to a small sample size and a confidence interval that includes both appreciable harm and appreciable benefit.
3. Downgraded two levels for imprecision due to a small sample size and a confidence interval that includes both no effect and appreciable benefit.
4. This outcome was measured in a post hoc subpopulation of the studie of Kimball 2012. Presented in: Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, et al. HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical respons): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *JEADV* 2016;30:989-94.
5. Downgraded one level for imprecision due to a small sample size.
6. Downgraded one level for funding bias. The pharmaceutical company of adalimumab developed the outcome measure Hi-SCR and financed the study that concluded that adalimumab 40 mg weekly led to significantly higher proportion of patients achieving Hi-SCR compared to placebo and adalimumab 40 mg every other week.

**Tabel 18. Summary of findings - Infliximab 5 mg / kg versus placebo**

Infliximab 5 mg / kg for 8 weeks compared to placebo for 8 weeks for moderate to severe hidradenitis suppurativa						
<b>Patient or population:</b> moderate to severe hidradenitis suppurativa						
<b>Intervention:</b> Infliximab 5 mg / kg intravenously (on week 0, 2 and 6; assessment at week 8)						
<b>Comparison:</b> placebo intravenously (on week 0, 2 and 6; assessment at week 8)						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo for 8 weeks	Risk with Infliximab 5 mg / kg for 8 weeks				
Time of remission In weeks	Not assessed		Not estimable		Not assessed	
Mean change in HS-PGA From baseline Follow-up: 8 weeks	The mean HS-PGA in the control groups was <b>4.7 points</b>	The mean HS-Physician global assessment (PGA) in the intervention groups was <b>1.8 points</b>	-	33 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	The SD of the mean PGA score was not reported, therefore a mean difference could not be calculated. the PGA score in infliximab group was significant lower (p<0.001)
Mean change in modifiedSartorius score from baseline Numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas (higher score is more impairment). Follow-up: 8 weeks score assessed with: from baseline	Not assessed		Not estimable		Not assessed	

Mean change in DLQI from baseline Scale from: 0 to 30. Follow-up: 8 weeks	The mean change in DLQI in the control groups was <b>1.6 points</b>	The mean change in DLQI in the intervention groups was <b>10 points</b>	-	33 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	The SD of the mean change in DLQI was not reported, therefore mean difference could not be calculated. There was a significant difference between groups (p=0.003).
<b>Achieving Hi-SCR</b> proportion of patients Definition of Hi-SCR: ≥ 50% reduction in total AN count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to baseline.	Not assessed		Not estimable		Not assessed	
<b>Mean change in VAS pain</b> from baseline Scale from: 0 to 100 Follow-up: 8 weeks	The mean change in VAS pain in the control groups was <b>0.6 points</b>	The mean change in VAS pain in the intervention groups was <b>39.8 points</b>	-	33 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	The SD of the mean change in VAS pain was not reported, therefore mean difference could not be calculated. There was a significant difference between groups (p<0.001).
<b>Adverse events (AE)</b> proportion of patients with at least one AE Follow-up: 8 weeks	Study population  333 per 1.000	<b>400 per 1.000</b> (163 to 983)	<b>RR 1.20</b> (0.49 to 2.95)	33 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2</sup>	6 patients out of 15 patients in the infliximab group developed an adverse event during the first 8 weeks compared to 6 patients out of 18 in the placebo group.

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

---

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

1. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* 2009;62:205-17.
2. Downgraded two levels for imprecision, there is a small sample size (n=38). 5 patients from the placebo group dropped out within the first 8 weeks. The confidence interval of the RR for proportion of patients with at least one AE exceeds the line of possible benefit and possible harm.
3. The study was sponsored by the pharmaceutical company of infliximab.

**Table 19. Summary of findings: Etanercept 50 mg twice weekly vs. placebo**

Etanercept 50 mg compared to placebo for moderate to severe hidradenitis						
<b>Patient or population:</b> Moderate to severe hidradenitis suppurativa						
<b>Intervention:</b> Etanercept 50 mg twice weekly, subcutaneously						
<b>Comparison:</b> placebo twice weekly, subcutaneously						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Etanercept 50 mg				
Remission duration In weeks	Not assessed		not estimable		Not assessed	
<b>HS-Physician global assessment</b> (HS-PGA) proportion of patients achieving clear or mild HS-PGA follow up: 12 weeks	No exact data provided	No exact data provided	-	20 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	At 12 there was no significant difference between treatment and placebo groups (p>0.99). No startpoint, endpoint and change during study was given
<b>Mean change in modified Sartorius score</b> numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas (higher score is more impairment).	Not assessed		not estimable		Not assessed	
Mean change in DLQI assessed with: from baseline (higher score is more impairment) Scale from: 0 to 30 follow up: 12 weeks	No exact data provided	No exact data provided	-	20 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	No statistically significant difference between groups in DLQI (p=0.12 at 12 weeks). Not clear if authors ment the mean change in DL from baseline or mean DLQI
<b>Achieving Hi-SCR</b> proportion of patients	Not assessed		not estimable		Not assessed	

Etanercept 50 mg compared to placebo for moderate to severe hidradenitis

**Patient or population:** Moderate to severe hidradenitis suppurativa

**Intervention:** Etanercept 50 mg twice weekly, subcutaneously

**Comparison:** placebo twice weekly, subcutaneously

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Etanercept 50 mg				
Mean change in VAS pain from baseline	Not assessed		not estimable		Not assessed	
<b>Adverse events (AE)</b> proportion of patients with at least one AE Follow-up: 12 weeks	No exact data provided	No exact data provided	not estimable	20 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	The only adverse drug reactions reported were mild injection site reactions. No severe adverse drug reactions were reported. No exact numbers were provided.

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

1. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. Arch Dermatol 2010;146:501-4.
2. Downgraded one level for risk of bias due to risk of selection bias. The baseline characteristics were not complete and not statistically compared. No start point, endpoint and change during study were given. There is a possible risk of performance bias, the authors did not describe their randomisation, blinding and concealment of allocation methods adequately. They also did not mention whether intention to treat analysis was used.
3. Downgraded two levels for imprecision due to small sample size (n=20).



**Table 20. Summary of findings: ustekinumab 45 mg / 90 mg**

Summary of findings:						
Ustekinumab for hidradenitis suppurativa						
<b>Patient or population:</b> hidradenitis suppurativa						
<b>Intervention:</b> Ustekinumab 45 mg (bodyweight >100 kg = 90 kg) on week 0, 4, 16 and 28						
<b>Comparison:</b> No comparison						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with	Risk with Ustekinumab				
Remission duration in weeks	not assessed		not estimable		not assessed	
HS-PGA proportion of patients achieving a clear / minimal / mild HS-PGA	not assessed		not estimable		not assessed	
Change in modified Sartorius score (mSS) From baseline. Numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas (higher score is more impairment). Follow up: 40 weeks	-	The mean change in mSS in the intervention group was 51,94 points lower (SD 28,34) compared to baseline	-	17 (1 observational study) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	The mean mSS reduced from 112.12 at baseline to 60.18 at week 40 (46.33% improvement; p< 0.01). The MD was -51.94 (SD=28.34).

Clinical meaningful improvement in DLQI proportion of patients DLQI scale 0-30 (higher score is more impairment) Definition of clinical meaningful improvement is a reduction of at least 5 points follow up: 40 weeks	-	-	17 (1 observational study) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	7 out of 17 patients (41%) achieved a clinical meaningful improvement in DLQI at week 40.
<b>Achieving Hi-SCR</b> proportion of patients. Definition of Hi-SCR: ≥ 50% reduction in total AN count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to baseline follow up: 40 weeks	-	-	17 (1 observational study) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	8 of 17 patients (47%) achieved HiSCR at week 40.
<b>Change in VAS pain</b> assessed with: from baseline Scale from: 0 to 100 Follow up: 40 weeks	-	The mean change in VAS pain in the intervention group was 12 points lower SD 14,89	17 (1 observational study) <sup>1</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	The mean VAS pain was 58 at baseline and 46 at week 40. The MD was -12.0 (SD=14.89)
<b>Adverse events (AE)</b> proportion of patients with at least one AE.	-	-	20 (2 observational studies) <sup>1,4</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>2,3</sup>	Blok et al: The most common AE were headache, fatigue and upper respiratory tract infections. All events were mild and temporary. Gulliver et al: 2 out of 3 patients reported at least one AE. No serious AE occurred.

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SD:** standard deviation

---

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

1. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvatovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2016;174:718-9.
2. Downgraded one level for risk of bias. The study did not include a control group.
3. There is a risk of imprecision due to a very small sample size.
4. Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa. *JEADV* 2012;26:911-4.

**Tabel 21. Summary of findings: Anakinra 100 mg daily vs. placebo**

Anakinra 100 mg once daily compared to placebo for severe hidradentis						
<b>Patient or population:</b> severe hidradentis						
<b>Intervention:</b> Anakinra 100 mg once daily subcutaneously						
<b>Comparison:</b> placebo once daily subcutaneously						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Anakinra 100 mg once daily				
<b>Remission duration</b> follow up: 24 weeks		See comment		19 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	No exact data was provided. Compared to placebo, the time till new HS exacerbation was significantly prolonged in the anakinra group. (p=0.01)
<b>HS-Physician global</b> proportion of patients achieving clear / minimal / mild HS-PGA.	Not assessed	Not estimable		Not assessed		
<b>Change in Sartorius score</b> from baseline. Numeric score for each body area involved. Scale depends on number of affected areas. (higher score is more impairment) follow up: 12 weeks		See comment		19 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	No exact data was provided. No significant difference in Sartorius score over time between the anakinra and placebo group.
<b>Change in DLQI</b> from baseline Scale 0 to 30 follow up: 12 weeks		See comment	-	19 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	No exact data was provided. No significant difference in mean DLQI at week 12.

<b>Achieving Hi-SCR</b> Proportion of patients. Definition of Hi-SCR: ≥ 50% reduction in total AN count with no increase in abcess count and no increase in draining fistula count relative to baseline. follow up: 12 weeks	300 per 1.000	<b>777 per 1.000</b> (285 to 1.000)	<b>RR 2.59</b> (0.95 to 7.11)	19 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	The study reports a significant difference in proportion of patients achieving a positive Hi-SCR between treatment groups (p=0.04) after 12 weeks of treatment. Remarkably the RR and confidence interval that we calculated did not show a significant difference between groups (p=0.06).
Change in VAS pain from baseline Scale from: 0 to 100 follow-up: 12 weeks		See comment		19 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	No exact data was provided. There was no significant difference in VAS pain score over time between the anakinra and placebo group.
<b>Adverse events (AE)</b> Proportion of patients with at least one AE follow up: 24 weeks	100 per 1.000	<b>333 per 1.000</b> (42 to 1.000)	<b>RR 3.33</b> (0.42 to 26.58)	19 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>2,3</sup>	No statistic significant difference in adverse events between groups. No severe adverse events occurred.

\***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

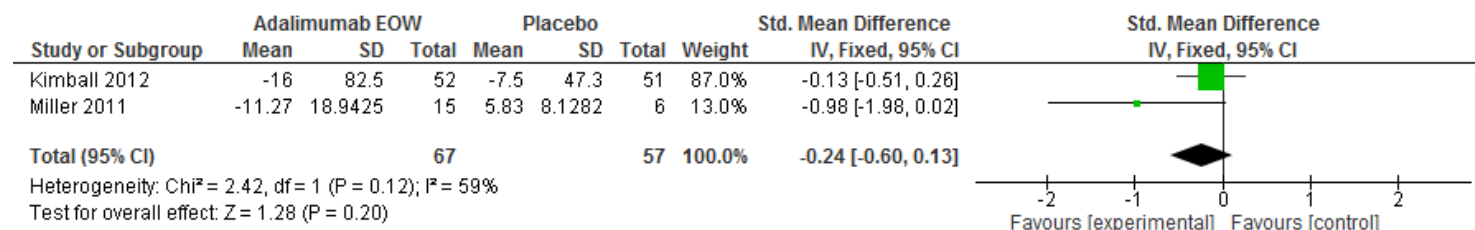
**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa, a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2016;152:52-9. Doi:10.1001 / jamadermatol.2015.3903.
2. The study use per-protocol analysis and therefore there is a risk of bias. We decided not to downgrade, considering only 1 patient was lost to follow-up. The study was well set-up and performed.
3. Downgraded two levels due to small sample size (n=20; 1 patient was lost to follow-up).

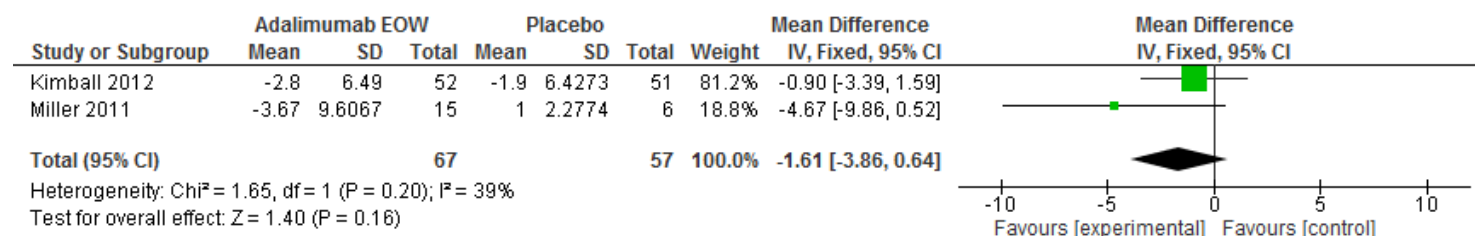
## Bijlage 4 – Forest plots

### Gepoolde data Adalimumab om de week versus placebo

*Gemiddeld verschil in Sartorius-score ten opzichte van baseline*

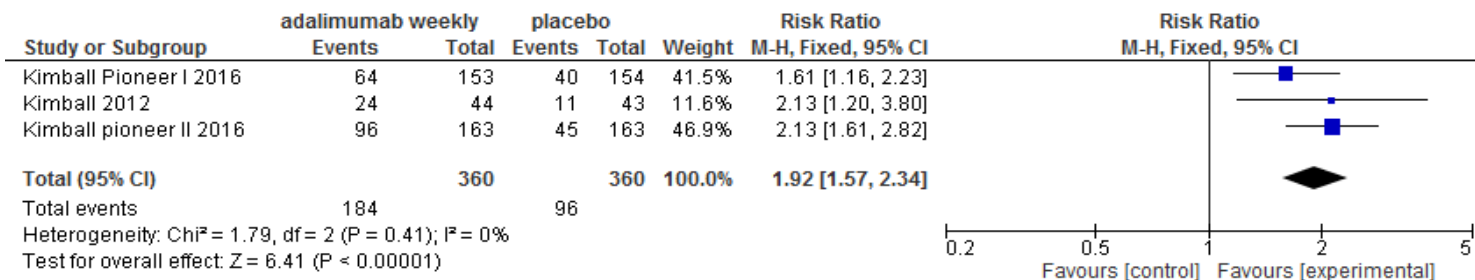


*Gemiddeld verschil in DLQI ten opzichte van baseline*

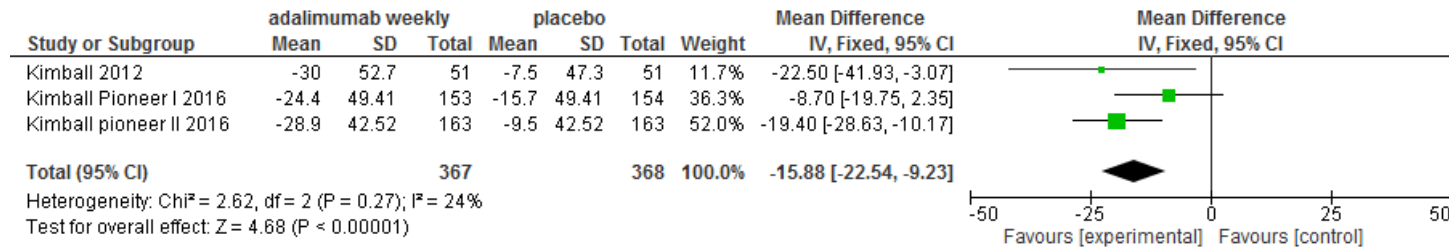


### Gepoolde data adalimumab wekelijks versus placebo

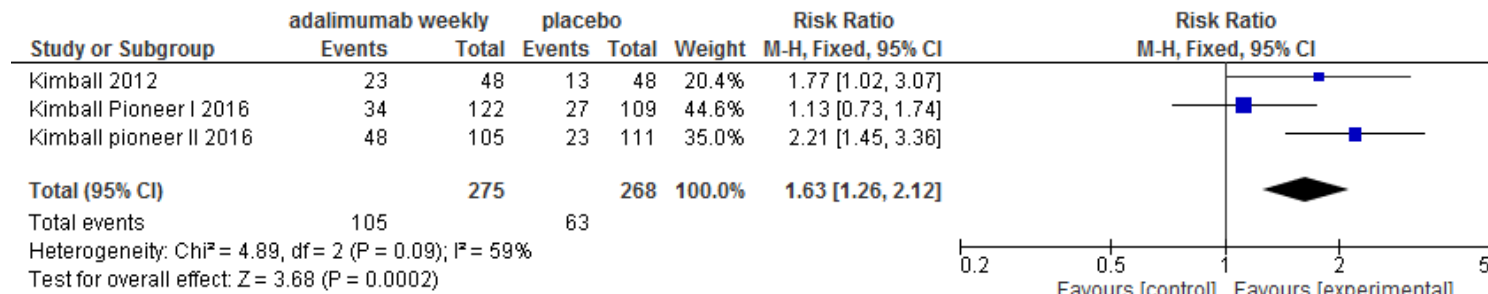
*Proportie patiënten die Hi-SCR behalen*



Gemiddeld verschil in modified Sartorius-score ten opzichte van baseline



Proportie patiënten die >30% reductie in pijnscore behalen en één punt reductie in pijnscore ten opzichte van baseline



Proportie patiënten met ten minste één bijwerking

