

# Hidradenitis suppurativa

## Richtlijn 2019

### Colofon

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

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

Definitieve versie: 30 oktober 2019

### Alle rechten voorbehouden

*De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.*

# Inhoudsopgave

---

VERANTWOORDING .....	4
DOEL EN DOELGROEP.....	4
SAMENSTELLING WERKGROEP .....	4
BELANGENVERKLARINGEN .....	6
WERKWIJZE .....	6
AUTORISATIE .....	10
LITERATUUR .....	10
AFKORTINGENLIJST .....	11
SAMENVATTING RICHTLIJN HIDRADENITIS SUPPURATIVA (2019).....	13
INLEIDING (2010).....	20
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN .....	22
OVERZICHT AANBEVELINGEN .....	23
EPIDEMIOLOGIE (2010) .....	28
PATHOFYSIOLOGIE EN HISTOLOGIE (2010) .....	30
KLINISCH BEELD (2010) .....	31
KWALITEIT VAN LEVEN (2019) .....	32
DIAGNOSTIEK (2017) .....	37
HUIDZORG (2017).....	40
PIJN EN PIJNBEHANDELING (2017) .....	43
LEEFMAATREGELEN (2019).....	49
LOKALE THERAPIEËN (2010).....	51
RESORCINOL .....	51
AZELAÏNEZUUR.....	53
CLINDAMYCINE LOKAAL.....	54
SYSTEMISCHE THERAPIEËN (2010 & 2017) .....	56
SYSTEMISCHE ANTIBIOTICA (2010) .....	56
ANTI-INFLAMMATOIRE MIDDELEN (2010).....	59
ANTIACNE MIDDELEN (2010) .....	63
HORMONALE BEHANDELING (2010) .....	65
BIOLOGICALS (2017) .....	69
CHIRURGISCHE BEHANDELING (2019) .....	103
CHIRURGISCHE TECHNIEKEN .....	105
ALGEHELE OVERWEGINGEN BIJ CHIRURGISCHE TECHNIEKEN .....	109
ANESTHESIETECHNIEKEN .....	111
SLUITINGSTECHNIEKEN EN POSTOPERATIEVE WONDZORG .....	113
CHIRURGISCHE INTERVENTIES EN BIOLOGICALS.....	122
LASER- EN LICHTBEHANDELING (2019) .....	124
LASER- EN LICHTTECHNIEKEN.....	124
EFFECTIVITEIT VAN ONTHARING .....	127
OVERIGE THERAPIEËN (2010) .....	129
RADIOTHERAPIE .....	129
BOTULINETOXINE.....	130

LEIDRAAD VOOR BEHANDELING (2017) .....	131
OVERZICHT BIJLAGENDOCUMENT .....	133

# Verantwoording

---

## Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep in stand gehouden. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update).

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van deze richtlijn(modules) en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(modules). De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

## Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

## Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door arts-onderzoekers van de NVDV en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

## Doel en doelgroep

### Doel

Deze richtlijn over hidradenitis suppurativa (HS) is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met hidradenitis suppurativa.

### Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hidradenitis suppurativa, zoals dermatologen, (plastisch) chirurgen, SEH-artsen, gynaecologen, urologen, huidtherapeuten, huisartsen, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, anesthesiologen en patiënten. Voor patiënten is ook een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar op de website van de NVDV ([www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl)) en [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl).

## Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2010 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met hidradenitis suppurativa en patiëntvertegenwoordiger(s) (zie hiervoor het overzicht van de werkgroepleden de tabel hieronder). Wetenschappelijke verenigingen zoals Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC), Nederlandse Huisartsengenootschap (NHG), Verzorgenden & Verpleegkundigen Nederland (V&VN), en organisaties zoals Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG), en Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) werden voor de knelpunten analyse en commentaar rond uitgenodigd.

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

*Werkgroepleden – (modulaire) herziening 2019*

<b>Werkgroeplid</b>	<b>Affiliatie en vereniging</b>
Dr. B. Horváth, dermatoloog (voorzitter, tot september 2018)	UMC Groningen, NVDV
Dr. H.H. van der Zee, dermatoloog (voorzitter, vanaf september 2018)	Erasmus MC, NVDV
Mw. B.E. den Boogert, wondconsulent	Reinier de Graaf Gasthuis, V&VN
Dhr. M.G. Buimer, chirurg	Amphia ziekenhuis, NVvH
Dr. J.L. Dickinson-Blok, dermatoloog	Nij smellinghe ziekenhuis Drachten, NVDV
Dr. R.J.B. Driessen, dermatoloog	Radboud UMC, NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV
Drs. M.F. Hofhuis, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV
Drs. J. Huizinga, verpleegkundig specialist	UMC Groningen, V&VN
Dr. I.C. Janse, dermatoloog	Meander Medisch Centrum, NVDV
Prof. Dr. J.H.G. Klinkenbijn, chirurg	Gelre ziekenhuizen, NVvH
Dhr. H. ter Linden, plastisch chirurg	Flevoziekenhuis, NVPC
Dr. J.R. Mekkes, dermatoloog	Amsterdam UMC, NVDV
Prof. Dr. E.P. Prens, dermatoloog	Erasmus MC, NVDV
Drs. L.M. Prens, PhD-kandidaat	UMC Groningen
Drs. K. van Straalen, PhD-kandidaat	Erasmus MC
Drs. L. Teligui, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV
Dr. A.R.J.V. Vossen, dermatoloog i.o.	Erasmus MC, NVDV
Mr. E.D. van Zadel	Vertegenwoordiger namens Hidradenitis Patiënten Vereniging (HPV)

*Werkgroepleden – versie 2017 (herziening)*

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

*Werkgroepleden - versie 2010*

<b>Werkgroeplid</b>	<b>Functie</b>
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

### Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen is opgenomen in bijlage A in het bijlagendocument. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

### Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door afgevaardigden vanuit de patiëntenvereniging HPV in de werkgroep (zie ook samenstelling van de werkgroep) te betrekken. De conceptrichtlijn is ook voor commentaar voorgelegd aan de patiëntenvereniging en geautoriseerd door de patiëntenvereniging.

### Werkwijze

De werkgroep hidradenitis suppurativa heeft de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. De eerste versie van de richtlijn stamt uit 2010. Hieronder worden de werkwijze van de richtlijn 2010 en de werkwijze van de geüpdatete modules in 2017 en 2019 apart van elkaar toegelicht.

### AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [Medisch Specialistische Richtlijnen] Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. [Brouwers 2010] Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

### Knelpuntenanalyse

In de eerste vergadering zijn knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd door de werkgroepleden. Voor de start werd een knelpuntenanalyse uitgevoerd door middel van een enquête om uitgangsvragen te formuleren. De werkgroep heeft voor de herzieningen van 2017 en 2019 de aanbevelingen beoordeeld uit de eerdere richtlijn uit 2010 op noodzaak tot revisie.

### Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld (zie pagina 14 voor een overzicht van de uitgangsvragen). Per uitgangsvraag zijn klinisch relevante uitkomstmaten opgesteld, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten is gekeken. De werkgroep heeft de uitkomstmaten gewaardeerd volgens hun relatieve klinisch belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen.

### Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen een systematische zoekstrategie uitgevoerd in (verschillende) elektronische databases Embase, MEDLINE en Cochrane. In eerste instantie is gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De aldus gevonden studies zijn door twee arts-onderzoeker(s) van de NVDV onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van titel en abstract en vooraf opgestelde selectiecriteria. Bij discrepantie is een derde persoon gevraagd. De beoordeling en uiteindelijke selectie op basis van volledige tekst is gedaan door arts-onderzoeker(s) van de NVDV of werkgroepleden. De geselecteerde studies zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in bijlage B.

### Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs

De beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs/onderzoeksgegevens is in de modulaire herzieningen van de richtlijn tot stand gekomen met de EBRO- en GRADE-methode.

### Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs middels GRADE

Bij de GRADE-methode (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) worden individuele studies systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. [Schünemann 2013]

Tabel 1 geeft een kort overzicht van de indeling van methodologische kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs volgens GRADE. De beoordelingen van de methodologische kwaliteit kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)-tabellen, deze zijn op te vragen via de NVDV. Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011]

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag (zie tabel 1). Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie. [Schünemann, 2013] De kwaliteit van het bewijs per interventie per uitkomstmaat is te vinden in de tabellen met de Summary of Findings. [Bijlage C]

Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013, [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)]

**Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE**

GRADE-systeem		
Kwaliteitsindeling bewijs	- Hoog	- Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - Het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Redelijk	- Er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - Het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Laag	- Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - Er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Zeer laag	- Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - De literatuurconclusie is zeer onzeker.
Startkwalificatie	- Gerandomiseerd onderzoek = hoog - Observationale studie = laag	
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie	

	- Grote kans op 'publicatiebias'
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van <math>&gt; 2</math> (<math>&lt; 0,5</math>) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausible 'confounders' (+1)</li> <li>- Zeer sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van <math>&gt; 5</math> (<math>&lt; 0,2</math>) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2)</li> <li>- Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1)</li> <li>- Alle plausible 'confounders' zonder het effect te hebben verminderd (+1)</li> </ul>

\* Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen.

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

### Beoordelen van het niveau van het wetenschappelijke bewijs middels EBRO

Bij de EBRO-methode (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) wordt een andere classificatie voor de beoordeling van de kwaliteit van studies aangehouden (zie tabel 2). [van Everdingen 2004] Hierbij ligt de belangrijkheid van de uitkomstmaten niet van tevoren vast en is er geen vastgelegde procedure voor upgraden en downgraden van bewijs, zoals die bij GRADE geldt.

**Tabel 2. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens EBRO**

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch accuratesse-onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)		
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bij het werken volgens de EBRO-methode zijn op basis van de beschikbare literatuur een of meerdere conclusies geformuleerd. Afhankelijk van het aantal onderzoeken en de mate van bewijs is een niveau van bewijskracht toegekend aan de conclusie (zie tabel 3). [van Everdingen 2004]

**Tabel 3. Niveau van conclusies volgens EBRO**

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen



### Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies zijn overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' zie bijlage C. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur met betrekking op de vooraf opgestelde uitkomstmaten zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies zijn de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5 (zie bijlage C voor de forest plots).

### Formuleren van conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de EBRO of GRADE-methode. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten werden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overige overwegingen'.

### Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn voor zowel de GRADE- en EBRO-methodiek gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overige overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht of het niveau van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling.

Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

### Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling beschreven (zie bijlage E).

### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld in een commentaarformulier/tabel en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptringrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. Zie daarvoor paragraaf 'Autorisatie'.

## 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)

De herziening van de richtlijn in 2019 is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Hidradenitis Patiënten Vereniging (HPV)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft een verklaring van geen bewaar afgegeven voor de herziene delen in 2019.

## Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Online beschikbaar op <http://richtlijndatabase.nl/> Laatst geraadpleegd op [DATUM geraadpleegd voor concepttekst]
- Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).

# Afkortingenlijst

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
ALA	5-aminoleculinic acid
ALTIS	Aard, Lokalisatie, Tijdsduur, Intensiteit en Samenhang
BMI	Body Mass Index
BSA	Body surface area
BSE	Bezinkingssnelheid erythrocyten
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CI	Confidence interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reactief proteïne
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
EBRO	Evidence Based RichtlijnOntwikkeling
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europees Geneesmiddelen Agentschap
EOW	Every other week
GLI	Gecombineerde Leefstijl Interventie
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV/HCV	Hepatitis B en hepatitis C
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HPN	Huidpatiënten Nederland
HPV	Hidradenitis Patiënten Vereniging
HS	Hidradenitis suppurativa
HS-LASI	Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area and Severity Index
HS-PGA	Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment
IGAP	Inferior gluteale arterie perforator
IPL	Intense Pulsed Light
IVAC	Internal Vacuüm Accisted Clossure
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialististen
KvL	Kwaliteit van leven
MACE	Major adverse cardiovascular events
NDT	Negatieve druk therapie
Nd:YAG	Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NHG	Nederlandse Huisartsengenootschap
NRS	Numerical Rating Scale
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVH	Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten
NVvH	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
NVPC	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NYHA	New York Heart Association
PDT	Photodynamische therapie
PROMs	patient reported outcome measures
PUVA	Psoralenen-Ultraviolet licht A
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatieve risico
RoB	Risk of Bias
SD	Standaarddeviatie
SGAP	Superior gluteale arterie perforator
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten

SmPC	Samenvatting van de product Kenmerken
SSG	Split Skin Graft
STEEP	Skin-Tissue-sparring Excision met Elektrochirurgische Peeling
TBC	Tuberculose
TDAP	Thoracodorsale arterie perforatorlap
TIME	Tissue, Infection, Moisture, Edge
TLA	Tumescente lokale anesthesie
V&VN	Verzorgenden & Verpleegkundigen Nederland
VAC	Vacuum Assisted Closure
VAS	Visual Analogue Scale
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
WCS	Woundcare Consultant Society
WHO	World Health Organization
YAG	Yttrium Aluminium Garnet
ZN	Zorgverzekeraar Nederland

# Samenvatting richtlijn hidradenitis suppurativa (2019)

---

De oorspronkelijke richtlijn dateert uit 2010 en werd in 2017 en in 2019 modulair herzien. Onderstaande samenvatting is gebaseerd op de herziene richtlijn uit 2019, waarin de hoofdstukken 'Chirurgische behandeling', 'Laser- en lichtbehandeling', 'Kwaliteit van leven' en 'Leefmaatregelen' werden herzien.

## Inleiding

Het doel van deze richtlijn is het doen van onderbouwde uitspraken over de optimale zorg voor patiënten met hidradenitis suppurativa (HS). De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met HS.

## Klinisch beeld

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronisch recidiverende ernstige ontsteking uitgaande van het haartalgkliercomplex, die meestal na de puberteit begint, en waarbij pijnlijke diepgelegen ontstoken laesies ontstaan, meestal in de oksels, liezen, en het anogenitale gebied. Het komt vrij frequent voor, naar schatting bij circa 1% van de populatie in Europese landen. Het gaat gepaard met pijnlijke noduli, abscessen en fistels en in een later stadium verlittekening en dermale contracturen. HS wordt ook wel acne inversa of acne ectopica genoemd, echter is 'hidradenitis suppurativa' wereldwijd de meest gebruikte term. Deze term wordt daarom ook in deze richtlijn consequent gebruikt.

## Kwaliteit van leven

Hidradenitis suppurativa (HS) gaat vaak gepaard met een negatieve impact op de kwaliteit van leven (KvL). Het wordt aanbevolen om expliciet aandacht te hebben voor de verschillende domeinen binnen de kwaliteit van leven bij HS om patiënten optimale begeleiding aan te kunnen bieden.

Vragenlijsten zoals de DLQI, VAS/NRS, HADS en ASEX kunnen waardevolle aanvullingen zijn ter bepaling van respectievelijk de kwaliteit van leven, mate van pijn/jeuik, depressie en impact op seksualiteit.

Het is van belang om patiënten adequate (medisch) psychologische en/of seksuologische hulp aan te bieden als onderdeel van het behandeltraject.

## Diagnostiek

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 bartholinicysten, 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 HS en morbus Crohn vaak naast elkaar bij eenzelfde patiënt voorkomen. Drie kenmerken die op dit moment gehanteerd worden voor het stellen van de diagnose HS zijn: (1) de typische huidafwijkingen zoals diepgelegen noduli en/ of fibrose, (2) typische lokalisaties zoals liezen en/of oksels en (3) het recidiverende en chronische beloop.

## Huidzorg

Huidzorg is een belangrijk onderdeel in de zorg voor patiënten met HS. Huidzorg van drainerende sinusgangen moet echter van tijdelijke aard zijn.

Bij het voorschrijven van een wondverband voor patiënten met HS dient men rekening te houden met de verschillende factoren die hierbij een rol spelen, zoals de frequentie van verbandwissel, de flexibiliteit van het verband, geur- en vochtabsorberend vermogen,

fixatiemateriaal en de maat van het verband. Houd daarnaast bij de keuze van het fixatiemateriaal rekening met de conditie van de huid. Het is belangrijk de keuze voor een wondverband in samenspraak met de patiënt te maken. Daarnaast is het aanbevolen om te overleggen met een zorgverlener die gespecialiseerd is in wondzorg en ervaring heeft met patiënten met HS. Recidiverende drainerende sinusgangen en geruptureerde abscessen kunnen lokaal verzorgd worden met niet-verklevende absorberende verbanden. Adequate behandeling van drainerende sinusgangen bestaat uit chirurgische behandeling.

De aangedane huid van HS patiënten kan gereinigd worden zoals ook normale huid gereinigd wordt. 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. Het routinematig afnemen van puskwegen is niet nodig bij HS-patiënten.

### **Pijn en pijnbestrijding**

Pijn speelt een centrale rol bij HS. Het is daarom belangrijk om in het behandeltraject van een HS-patiënt aandacht te schenken aan de beleving en behandeling van pijn. Door middel van pijnscores, zoals VAS of NRS, kan de patiëntgerapporteerde ziekte-ernst snel en eenvoudig worden geobjectiveerd. De eerste stap in pijnbehandeling is het starten van een anti-inflammatoire behandeling. Lokale kenacort-injecties en abscesdrainage lijken effectief te zijn in pijnbehandeling bij HS. Daarnaast wordt behandeling van pijn door middel van de WHO-pijnladder aanbevolen. Bij ernstige en/of complexe pijn bij HS wordt geadviseerd de pijn multidisciplinair en multimodaal te behandelen in een pijnteam. Het gebruik van opiaten in de pijnbehandeling bij HS vereist kennis en ervaring en daarom is samenwerking met een pijnspecialist aanbevolen.

### **Leefstijlmaatregelen**

De drie belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van HS zijn erfelijke aanleg, roken en overgewicht. Maatregelen zoals stoppen met roken en afvallen kunnen een bijdrage leveren aan de behandeling/verbetering van HS. Patiënten kunnen hierin begeleid worden via een Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI) programma of verwezen worden naar een diëtist en/of fysiotherapeut voor hulp bij afvallen en meer bewegen.

### **Lokale therapie**

#### **Resorcinol**

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

#### **Azelaïnezuur**

Azelaïnezuur is een dicarbonvetzuur en heeft verschillende biologische effecten. In de dermatologische praktijk wordt azelaïnezuur gebruikt bij milde vormen van acne en rosacea en bij melasma. Azelaïnezuur wordt genoemd als mogelijk ondersteunend werkzaam bij sommige patiënten, maar er zijn geen studies naar verricht. Omdat er geen studies zijn gedaan naar de effectiviteit van lokaal azelaïnezuur bij HS, wordt deze behandeling niet aanbevolen.

#### **Clindamycine**

In een gerandomiseerde studie is bij clindamycine-1%-lotion enig effect beschreven in de behandeling van milde tot matig ernstige HS. Lokale clindamycine-1%-lotion is qua effectiviteit gelijk aan systemische behandeling met tetracycline 1 gram per dag bij de behandeling van milde tot matig-ernstige HS. De studies naar de effectiviteit van lokaal

clindamycine bij HS geven echter geen duidelijk beeld, derhalve wordt deze behandeling niet aanbevolen.

### **Systemische therapie**

#### **Rifampicine/clindamycine**

De combinatietherapie van rifampicine en clindamycine lijkt effectief te zijn. 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. Clindamycine kan ook als monotherapie worden voorgeschreven.

#### **Tetracyclines**

Er kan geen eenduidige conclusie worden getrokken over de effectiviteit van tetracyclinen bij HS. 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.

#### **Overige antibiotica**

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

#### **Dapson**

Dapson is mogelijk een alternatieve therapeutische optie in de behandeling van (therapieresistente) HS. 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-deficientie wordt aangeraden.

#### **Systemische en intralaesionale corticosteroiden**

Systemische corticosteroiden kunnen tijdens een opvlamming van de ontsteking mogelijk de klachten verlichten. Systemische corticosteroiden zijn niet geschikt als onderhouds- of langetermijnbehandeling voor HS. Incidenteel gebruik voor korte perioden (enkele weken) kan zinvol zijn bij opvlammingen. Intralaesionale corticosteroiden (triamcinolon 10 milligram per milliliter) kunnen incidenteel worden toegepast ter verlichting van inflammatoire reacties rond matig-ernstige hidradenitislaesies.

#### **Isotretinoïne**

Er is geen eenduidig bewijs dat een significante verbetering kan worden bereikt bij HS. Bij de behandeling van HS is geen rol weggelegd voor oraal isotretinoïne.

#### **Acitretine**

Er zijn casereports die suggereren dat met behandeling met acitretine een verbetering kan worden bereikt bij HS. Gezien de afwezigheid van (vergelijkende) studies zal behandeling met acitretine hooguit kunnen worden geprobeerd indien andere, beter onderbouwde therapieën tot onvoldoende resultaat hebben geleid.

#### **Finasteride**

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

## **Cyproteronacetaat**

Indien voldoende hoog gedoseerd zou cyproteronacetaat mogelijk effectief kunnen zijn in de behandeling van lang bestaande HS bij vrouwen. Cyproteronacetaat is te overwegen bij een subgroep van vrouwen waarbij het voorschrijven van antiandrogenen niet op onoverkomelijke bezwaren stuit. Na commotie in de media rond het tromboserisico van de dianepil wordt dit echter nauwelijks nog voorgeschreven. Een alternatief is een gewone anticonceptiepil met 150 microg levonorgestrel + 30 microg ethinylestradiol.

## **Overig**

Er kunnen geen eenduidige conclusies worden getrokken over de behandeling van hidradenitis met ciclosporine. Methotrexaat is niet effectief bij HS. Deze behandelingen worden niet aanbevolen.

## **Biologicals**

De werkgroep is van mening dat de behandeling van HS-patiënten met biologicals in beginsel in combinatie met chirurgische interventie moet plaatsvinden. Door de behandeling met biologicals wordt de ontstekingscomponent die rond de abscessen en fistels aanwezig is geremd. Zwelling, pijn en pusuitvloed nemen af. Zie voor algemene instructies voor gebruik van biologicals de volledige richtlijn Hidradenitis Suppurativa.

*Adalimumab* (TNF- $\alpha$ -remmer) is als enige biological geregistreerd voor de behandeling van HS. Volwassen patiënten en adolescenten vanaf 12 jaar 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 hidradenitis patiënten is 40 mg wekelijks.

*Infliximab* (TNF- $\alpha$ -remmer) wordt off-label voorgeschreven voor de behandeling van volwassen HS-patiënten indien conventionele therapie gefaald heeft of gecontra-indiceerd is. De aanbevolen dosering is 5 mg/kg op week 0, 2 en 6 en daarna om de 8 weken.

*Etanercept* (TNF- $\alpha$ -remmer) wordt niet aanbevolen als therapie voor patiënten met hidradenitis suppurativa, vanwege het ontbreken van evidence.

*Ustekinumab* (anti-IL12 en anti-IL23) kan worden overwogen als off-labeltherapie voor volwassen HS-patiënten indien conventionele therapie en TNF- $\alpha$ -remmers gefaald hebben. De aanbevolen dosering van ustekinumab 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 label behandeling met anakinra voor volwassen patiënten met HS aan te bevelen.

## **Chirurgische behandeling**

### **Incisie en drainage**

Incisie en drainage van een abces helpen de acute pijn te verlichten, meestal kortdurend en tijdelijk. Een abces recidiveert vrijwel altijd en de ingreep wordt dan ook niet gezien als curatieve behandeling maar is bedoeld voor symptoomverlichting. Incisie en drainage zijn aangewezen als pijn- en drukverlichtende maatregelen, die ook in de eerste lijn of op de spoedeisende hulp kunnen worden toegepast. Het verdient aanbeveling om deze patiënten terug te zien om te beoordelen om een vervolg behandeling in te zetten.

## **Deroofing**



Bij lokaal recidiverende abscessen en geëpithelialiseerde sinustrajecten in patiënten met Hurley stadium I en II is deroofing een effectieve behandeling gebleken, met een beperkte kans op recidief. Als er bij HS Hurley I en II recidiverende abscessen en/of sinustrajecten zijn, wordt het aanbevolen om deroofing toe te passen. Het wordt daarbij aanbevolen om middels een sonde communicerende trajecten op te sporen en waar nodig chirurgisch te behandelen.

### **Beperkte en ruime lokale excisie**

Tot op heden is er geen uniforme definitie van de verschillende soorten chirurgische excisies voor de behandeling van HS. In de literatuur van de afgelopen twee decennia worden grofweg twee soorten excisies met uiteenlopende chirurgische marges beschreven; beperkte lokale excisie, 'limited excision' en ruime lokale excisie, 'wide excision'. De verschillende typen excisies hebben als gemeenschappelijk doel het bereiken van lokale genezing. Er zou daarvoor geen vooraf bepaalde marge gesteld moeten worden. Een vereiste voor een excisie is dat alle sinussen (ook wel tunnels), (inflammatoire) nodi, abscessen en zichtbaar ontstekingsweefsel tot in het niet aangedane weefsel chirurgisch worden verwijderd.

In verband met het ontbreken van vergelijkende studies is het in de richtlijn niet mogelijk om een uitspraak te doen over welke chirurgische techniek superieur is. Het wordt aanbevolen om per situatie een inschatting te maken over de meest geschikte chirurgische techniek en nabehandeling. Als er een chirurgische excisie wordt uitgevoerd gelden de volgende aanbevelingen:

- De excisie geschiedt tot in macroscopisch gezond weefsel, dat wil zeggen een geëpithelialiseerde bodem (deroofing) of het subcutane vet (excisie)
- De excisie wordt uitgevoerd door een specialist met expertise op het gebied van chirurgie bij HS
- De verschillende behandelaren hebben goede samenwerkingsafspraken.
- Licht de patiënt in over de chirurgische behandelmogelijkheden en het te verwachten effect.

### **Deroofing of excisie met CO<sub>2</sub>-laser**

Het bewijs naar CO<sub>2</sub>-laserchirurgie voor de behandeling van hidradenitis is zeer beperkt. In de praktijk wordt CO<sub>2</sub>-laser ingezet voor deroofing en voor lokale excisie. De gemiddelde recidief kans daarbij lijkt gering. CO<sub>2</sub> laser excisie of evaporatie kan worden aanbevolen als een alternatief voor elektrochirurgische deroofing of excisie bij lokaal recidiverende abscessen, nodi of sinustrajecten (HS Hurley I en II).

### **Anesthesietechnieken**

Bij de chirurgische behandeling van hidradenitis suppurativa (HS) dient er altijd een vorm van anesthesie toegepast te worden. Bij incisie en drainage van kleine abscessen dient in alle gevallen lokale verdoving te worden bewerkstelligd, bij voorkeur door middel van 'field block' anesthesie. Bij grote abscessen dient de hulp te worden ingeschakeld van een anesthesioloog. Bij deroofing of excisie van afwijkingen in een gebied waarvan de grootte beperkt blijft (hiervoor wordt vaak een oppervlak van ca. 1 hand (palm en vingers) gebruikt) is 'field block' anesthesie mogelijk. Voor de behandeling van grotere gebieden biedt tumescente lokale anesthesie een uitkomst. Indien excisie van een uitgebreid aangedaan gebied geïndiceerd is en anesthesie middels 'field block' of tumescente anesthesie is niet mogelijk, dient de patiënt verwezen te worden naar de anesthesioloog.

### **Sluitingstechnieken en post-operatieve wondzorg**

Na excisie van HS laesies zijn er diverse opties om de wond te sluiten, zoals primaire sluiting, partial thickness (gedeeltelijke dikte) huidtransplantatie, ook wel split skin graft

(SSG) genoemd, transpositielappen (lokaal en op afstand) en andere verschuivingsplastieken, of een vrij transplantaat.

Na lokale excisie verdient secundaire wondgenezing de voorkeur, het geeft cosmetisch acceptabele littekens en weinig postoperatieve bewegingsbeperking. Primair sluiten is een optie bij beperkte defecten waar weinig spanning op de wond verwacht wordt. Bedekking van defecten met een SSG of transpositielap wordt gereserveerd voor ernstige en/of grotere defecten met name in de inguinale of perianale regio. Transpositielappen zijn een optie bij ernstige en/of grotere axillaire defecten.

Postoperatieve wondbehandeling vergt per patiënt een individuele aanpak vanwege verschil in sluitings- en bedekkingstechnieken en het verschil in lokalisatie van de wond. Het wordt aanbevolen om zorg te dragen voor een adequate postoperatieve wondzorg met niet-verklevende absorberende verbanden rekening houdend met de fase van wondgenezing en de conditie van de huid. Ook de ervaring van de zorgverlener speelt een rol bij de keuze van het wondverband.

Het wordt aanbevolen om de patiënt te informeren over wat hij kan verwachten van de chirurgische behandeling en het postoperatieve traject bij HS. Om contacturen te voorkomen moeten patiënten worden gestimuleerd om gedoseerd postoperatief te bewegen. Een fysiotherapeut kan hierbij ondersteuning bieden.

### **Chirurgische interventies en biologicals**

Op basis van de literatuur lijkt er geen toename van complicaties van operaties op te treden onder gelijktijdige behandeling met infliximab. Systemische anti-TNF behandeling hoeft daarom niet onderbroken of gestaakt te worden bij chirurgische interventies in HS.

### **Laser- en Lichtbehandeling**

Verscheidende lasertherapieën worden in de literatuur beschreven als behandeling bij HS. Zo wordt de Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG)-laser gebruikt om ontstekingen te behandelen. Behandeling met Intense Pulsed Light (IPL) zou thermale schade maken in de haarfollikel met een mogelijk effect op de folliculaire occlusie bij HS. Daarnaast wordt photodynamische therapie, waarbij een lichtgevoelige stof op of in de huid wordt aangebracht gevolgd door licht blootstelling, gebruikt voor semi-selectieve weefseldestructie bij HS laesies. De kwaliteit van bewijs deze lasertherapieën is beperkt, net als de ervaring uit de praktijk, daarom worden de Nd:YAG laser, IPL, intralesionale diodelaser, en intralesionale PDT, gericht op de behandeling van chronische HS laesies (Hurley II en III), niet aanbevolen als alternatief van chirurgisch ingrijpen.

Occlusie van de haarfollikel wordt beschouwd als de primaire gebeurtenis van de pathogenese van HS, worden in de (huidtherapeutische-)praktijk verschillende lasers toegepast om de beharing in het aangedane gebied van HS-patiënten permanent te verwijderen. Op basis van de literatuur vormt ontharing middels de medische ontharingslaser bij HS patiënten met Hurley I een therapeutische benadering om ziekteactiviteit en symptomen te verminderen.

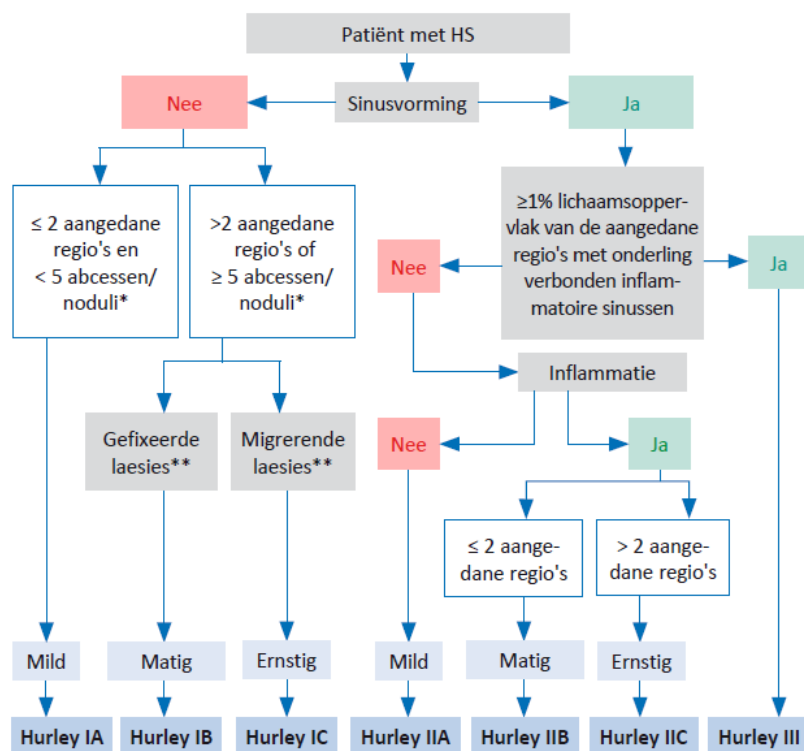
Elektromagnetische ablatie lijkt niet effectief als behandeling voor axillaire HS Hurley 1 en wordt afgeraden voor de behandeling van HS.

### **Overig**

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. Vanwege het ontbreken van een plausibele verklaring van een eventueel effect van botuline en het ontbreken van studies, is er geen plaats voor botuline toxine bij de behandeling van HS. Laserepilatie, waarbij de haarzakjes volledig worden vernietigd, is mogelijk een preventieve maatregel in oksels en de genitale regio; dit wordt op dit moment in kleinere studies onderzocht.

## Leidraad voor behandeling

De domeinwerkgroep hidradenitis suppurativa heeft in 2017 een hurleyclassificering voorgesteld (figuur 1). Aan de hand van deze classificering wordt door de werkgroep een leidraad voor behandeling gegeven, weergegeven in tabel 1 (expert opinion).



Figuur 1. Stroomdiagram vernieuwde hurleyclassificatie.

\* Inflammatoire noduli

\*\* Voornamelijk

Tabel 1. 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. Abscessen kunnen worden behandeld met incisie en drainage.

# 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 suppurativa 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 hidradenitis suppurativa (HS), dan worden daarmee ook de termen acne ectopica ofwel acne inversa bedoeld.

## Literatuur

- 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 Practique 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.

# Overzicht uitgangsvragen

---

In 2019 werden de volgende hoofdstukken en uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

## *Kwaliteit van leven*

- Wat is de kwaliteit van leven bij HS patiënten?
- Welke aspecten van de kwaliteit van leven zijn het meest aangedaan bij hidradenitis suppurativa (HS) patiënten?

## *Leefmaatregelen*

- Welke leefmaatregelen zijn zinvol en worden aanbevolen bij HS?

## *Chirurgische behandeling*

- Wat zijn effectieve chirurgische behandelingen voor HS patiënten en wanneer is chirurgie geïndiceerd?
- Welke anesthesietechnieken zijn geschikt bij de chirurgische behandeling van HS patiënten?
- Welke sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorgmaatregelen zijn er bij HS patiënten en wanneer zijn deze geïndiceerd?
- Dient systemische therapie met biologicals te worden gestaakt vóór chirurgische interventie bij HS patiënten?

## *Laser- en lichtbehandeling*

- Welke laser- en lichtbehandelingen zijn effectief bij HS patiënten?
- Is ontharen effectief ter preventie van HS opvlammingen?

In 2017 werden de volgende hoofdstukken en uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

## *Diagnostiek*

### *Huidzorg*

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

### *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?

### *Systemische therapieën*

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

### *Leidraad voor behandeling*

In 2010 werden de volgende hoofdstukken en uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord:

## *Epidemiologie*

## *Pathofysiologie en histologie*

## *Klinisch beeld*

### *Lokale therapieën*

- Welke plaats hebben lokale therapieën in de behandeling van HS?

### *Systemische therapieën*

- Welke plaats hebben systemische therapieën in de behandeling van HS? (systemische antibiotica, anti-inflammatoire middelen, anti-acne middelen, hormonale behandelingen)

### *Overige therapieën*

- Radiotherapie en botulinetoxine

# Overzicht aanbevelingen

---

## Kwaliteit van leven (2019)

Het wordt aanbevolen om expliciet aandacht te hebben voor de verschillende domeinen binnen de kwaliteit van leven bij HS om patiënten optimale begeleiding aan te kunnen bieden.

De werkgroep is van mening dat vragenlijsten zoals de DLQI, VAS/NRS, HADS en ASEX waardevolle aanvullingen zijn ter bepaling van respectievelijk de kwaliteit van leven, mate van pijn/jek, depressie en impact op seksualiteit.

De werkgroep acht het van belang om patiënten adequate (medisch) psychologische en/of seksuologische hulp aan te bieden.

## Huidzorg (2017)

Huidzorg van drainerende sinusgangen moet van tijdelijke aard zijn. Voor de behandeling van drainerende sinusgangen verwijzen wij u naar het hoofdstuk 'Chirurgische behandeling'.

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.

## Pijn en pijnbehandeling (2017)

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-pijn 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.

### Leefmaatregelen (2019)

De werkgroep is van mening dat maatregelen zoals stoppen met roken en afvallen een bijdrage kunnen leveren aan de behandeling/verbetering van HS. Patiënten kunnen hierin begeleid worden via een Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI) programma of verwezen worden naar een diëtist en/of fysiotherapeut voor hulp bij afvallen en meer bewegen.

### Lokale therapieën (2010)

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

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

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

### Systemische therapieën (2010 & 2017)

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.

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

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

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

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

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.

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



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

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

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

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 HS patiënten is 40 mg wekelijks.

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

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 HS patiënten 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.

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

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 HS patiënten 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.

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

### **Chirurgische behandeling (2019)**

Indien men de pijn en druk bij een abces wil verlichten, dan is een incisie en drainage aangewezen als symptomatische behandeling. Dit kan ook in de eerste lijn of op de spoedeisende hulp worden toegepast.

Het wordt aanbevolen om bij patiënten na incisie en drainage te beoordelen voor welke vervolgbehandeling zij in aanmerking komen.

Als er bij HS Hurley I en II recidiverende abcessen en/of sinustrajecten zijn, wordt het aanbevolen om deroofing toe te passen.

Het wordt door de werkgroep aanbevolen om middels een sonde communicerende trajecten op te sporen en waar nodig chirurgisch te behandelen.

Het wordt aanbevolen om bij lokaal recidiverende inflammatoire nodi (HS Hurley I) en bij sinussen en infiltraten (HS Hurley II en III) te excideren tot in macroscopisch niet aangedaan weefsel door een specialist met chirurgische expertise op het gebied van HS.

Bij lokaal recidiverende abcessen, nodi of sinustrajecten (HS Hurley I en II) is CO<sub>2</sub> laser excisie of evaporatie een alternatief voor elektrochirurgische deroofing of excisie.

In verband met het ontbreken van vergelijkende studies is het voor de werkgroep niet mogelijk om een uitspraak te doen over welke chirurgische techniek superieur is. Het wordt aanbevolen om per situatie een inschatting te maken over de meest geschikte chirurgische techniek en nabehandeling.

Als er een chirurgische excisie wordt uitgevoerd gelden de volgende aanbevelingen;

- De excisie geschiedt tot in macroscopisch gezond weefsel, dat wil zeggen een geëpithelialiseerde bodem (deroofing) of het subcutane vet (excisie)
- De excisie wordt uitgevoerd door een specialist met expertise op het gebied van chirurgie bij HS
- De verschillende behandelaren hebben goede samenwerkingsafspraken.
- Licht de patiënt in over de chirurgische behandelmogelijkheden en het te verwachten effect.

Bij incisie en drainage van kleine abcessen dient in alle gevallen lokale verdoving te worden bewerkstelligd, bij voorkeur door middel van 'field block' anesthesie. Bij grote abcessen dient de hulp te worden ingeschakeld van een anesthesioloog.

Bij deroofing of excisie van afwijkingen in een gebied waarvan de grootte beperkt blijft (hiervoor wordt vaak een oppervlak van ca. 1 hand (palm en vingers) gebruikt) is 'field block' anesthesie mogelijk. Voor de behandeling van grotere gebieden biedt tumescente lokale anesthesie een uitkomst.

Indien excisie van een uitgebreid aangedaan gebied geïndiceerd is en anesthesie middels 'field block' of tumescente anesthesie is niet mogelijk, dient de patiënt verwezen te worden naar de anesthesioloog.

Secundaire wondgenezing na lokale excisie verdient de voorkeur en geeft cosmetisch acceptabele littekens en weinig postoperatieve bewegingsbeperking.

Primair sluiten is een optie bij beperkte defecten waar weinig spanning op de wond verwacht wordt.

Bedekking van defecten met een SSG of transpositielap wordt gereserveerd voor ernstige en/of grotere defecten, met name in de inguinale of perianale regio. Primair sluiten leidt in die gevallen tot een hoger recidiefpercentage en wordt niet aanbevolen.

Transpositielappen zijn een optie bij ernstige en/of grotere axillaire defecten en geeft goede cosmetische resultaten.

Het wordt aanbevolen om een wondverband te kiezen waarmee de zorgverlener ervaring heeft opgebouwd bij patiënten met HS.

Het wordt aanbevolen om zorg te dragen voor een adequate postoperatieve wondzorg met niet-verklevende absorberende verbanden rekening houdend met de fase van wondgenezing. Het is van belang bij de keuze van het fixatiemateriaal rekening te houden met de conditie van de huid.

Bij het beschrijven van postoperatieve wonden kan gebruik gemaakt worden van het wondregistratie model TIME, om inzicht te krijgen in het beloop van de wondgenezing.

Het wordt aanbevolen om de patiënt te informeren over wat hij kan verwachten van de chirurgische behandeling en het postoperatieve traject bij HS. Die voorlichting behelst het gebruik van de voorgeschreven wondverbanden postoperatief, maar ook over de verwachte omvang van de operatiewonden, de verschillende fasen van wondgenezing en postoperatieve pijn.

Het is van belang gedoseerd postoperatief bewegen zo veel mogelijk te stimuleren, ten einde contracturen tijdens de wondgenezing te voorkomen. Een fysiotherapeut kan hierbij ondersteuning bieden.

Systemische anti-TNF behandeling hoeft op basis van twee kleine studies niet onderbroken of gestaakt te worden bij chirurgische interventies in HS.

#### **Laser- en lichtbehandeling (2019)**

De Nd:YAG laser, IPL, intralesionale diodelaser, en intralesionale PDT, gericht op de behandeling van chronische HS laesies (Hurley II en III), als alternatief van chirurgisch ingrijpen, wordt niet aanbevolen, omdat de kwaliteit van de evidence en de ervaring vanuit de praktijk beperkt is.

Ontharing middels de medische ontharingslaser bij HS patiënten met Hurley I vormt een therapeutische benadering om ziekteactiviteit en symptomen te verminderen.

Elektromagnetische ablatie wordt op basis van negatieve resultaten van één onderzoek afgeraden voor de behandeling van HS.

#### **Overige therapieën (2010)**

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 plaveiselcarcinomen.

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

# 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 HS 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, strak zittende 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>

## Literatuur

- 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 patiënts 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>
-----------------	---

## Literatuur

- 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 HS kunnen er grote hoeveelheden ontstekingswitten 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.

### Literatuur

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

# Kwaliteit van leven (2019)

---

## Uitgangsvragen

- *Wat is de kwaliteit van leven bij HS patiënten?*
- *Welke aspecten van de kwaliteit van leven zijn het meest aangedaan bij HS patiënten?*

## Inleiding

Hidradenitis suppurativa (HS) gaat vaak gepaard met een negatieve impact op de kwaliteit van leven (KvL). [Shah 2005, Wolkenstein 2007, Benjamins 2009] Het betreft factoren als: pijn, jeuk, riekende afscheiding en littekenvorming. [Riis 2016] De KvL bij patiënten met HS is lager dan van patiënten met andere huidziekten, zoals psoriasis, urticaria of eczeem. [Matusiak (a) 2018, Onderdijk 2013, Wolkenstein 2007] De invloed van HS op de KvL is zelfs vergelijkbaar met die van cardiovasculaire aandoeningen, COPD of diabetes mellitus. [Matusiak (a) 2018]

Kwaliteit van leven kan men meten met diverse gestandaardiseerde vragenlijsten, specifiek voor dermatologie. Gevalideerde HS specifieke vragenlijsten ontbreken. Voorbeelden van vragenlijsten voor de dermatologie zijn: de Dermatology Quality of Life Index (DLQI), de Skindex-29 en de Short Form 36 Version 2 (SF-36v2) health survey. Hogere scores op deze vragenlijsten duiden op een lagere KvL. [Both 2007, Finlay 1994, Ware 1995] De verschillende vragenlijsten bestaan uit meerdere domeinen van kwaliteit van leven, zoals algehele gezondheid, symptomen, functioneren, seksualiteit en emoties. Deze worden in de samenvatting van de literatuur elk afzonderlijk besproken.

## Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de uitgangsvragen in dit hoofdstuk is op 19 maart 2018 in de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) een systematische search verricht met relevante zoektermen. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage B. De literatuurzoekactie leverde 255 studies op (na ontdubbelen). Het aantal studies werd teruggebracht tot 40 studies op basis van beoordeling op titel en abstract op N $\geq$ 10, publicatiedatum <20 jaar. Tevens werden alleen Engelstalige studies meegenomen. Na raadpleging van de volledige tekst, werden er 17 studies definitief geselecteerd voor de literatuuranalyse.

De 17 geselecteerde onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen in bijlage C. De methodologische kwaliteit van de individuele studies is volgens de EBRO-methode uitgewerkt (zie verantwoording).

## Samenvatting van de literatuur

Diverse studies naar de KvL bij HS patiënten rapporteren DLQI waarden boven de 10, wat correspondeert met een significante reductie in KvL in vergelijking met gezonde controlegroepen. [Alavi 2018a, Alavi 2018b, Janse 2017, Kirby 2017, Kurek 2012] Onderdijk et al. tonen aan dat de gemiddelde DLQI score significant hoger was voor HS patiënten dan voor patiënten met andere huidziekten (zoals onder andere acne, eczeem, psoriasis en huidtumoren) ( $8.4 \pm 7.5$  vs.  $4.3 \pm 5.6$ ). [Onderdijk 2013] De vragen van de Skindex-29 zijn verdeeld over 3 domeinen: symptomen, emoties en functioneren. De SF-36v2 toetst het algehele mentale en lichamelijke functioneren ter bepaling van de relatieve ziektelast. Ook studies die de SF-36v2 score of de Skindex-29 score hanteren, tonen dat HS een negatieve impact heeft op de KvL. [Alavi 2015, Alavi 2018a] De gemiddelde Skindex-29 score van HS patiënten was in de crosssectionele studie van Alavi et al.  $65.33 \pm 17.80$ . [Alavi 2018a] De Euro Quality of Life Health Outcome Measure (EQ-5D-5L en EQ-5D-3L) is een vragenlijst, gebruikt om de invloed van de ziekte op het algemeen functioneren te meten. [Delany 2018, Riis 2016] De EQ-5D is niet-specifiek voor dermatologische aandoeningen. De eerste sectie van de EQ-5D-3L bestaat uit 5 vragen naar mobiliteit, zelfredzaamheid, dagelijkse activiteiten, pijn en angst/depressie. [Riis 2016] Het tweede deel is een VAS-



score (Visual Analogue Scale) waarbij de patiënt aangeeft hoe hij zijn gezondheidstoestand ervaart op een schaal van 0 tot 100.

De Major Depression Inventory (MDI) wordt gebruikt om depressie te identificeren.

[Onderdijk 2013] Andere methodes om angst en depressieve symptomen te evalueren, zijn de Beck Depression Inventory (BDI-21), de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) waarbij hogere scores corresponderen met meer angst of toegenomen depressieve klachten. [Kirby 2017, Kluger 2017, Schneider-Burrus 2018]

Voor pijnklachten hanteert men vaak numerieke scores, zoals de NRS waarbij een score van 10 of 100 correspondeert met de ergst denkbare pijn en de score 0 met geen pijn. Een ander hulpmiddel is de Visual Analogue Scale (VAS). Numerieke scores en VAS zijn ook geschikt voor het in beeld brengen van jeukklachten.

Ter evaluatie van het lichaamsbeeld is de Frankfurt Body Concept Scale (FKKS) bruikbaar. [Schneider-Burrus 2018] Deze bestaat uit 64 items waarbij hogere scores staan voor een positiever lichaamsbeeld.

Daarnaast bestaan er verschillende vragenlijsten naar de beleving van het seksueel functioneren, zoals Sexual Quality of Life Questionnaire for Use in Men (SQoL), International Index of Erectile Dysfunction (IIEF), Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), Female Sexual Function Index (FSFI), de Frankfurt Self-Concept Scale for Sexuality (FKKS SSEX) en de Female Sexual Distress Scale-Revised (FSDS-R). [Alavi 2018b, Kurek 2012]

### **Domeinen van kwaliteit van leven**

Relatie tussen ziekte-ernst en kwaliteit van leven

Pijn, jeuk en onaangename geur hebben de hoogste impact op de KvL bij HS patiënten.

[Riis 2016, von der Werth 2001] In verschillende studies is een associatie gevonden tussen de ernst van de ziekte en de KvL bij HS patiënten. [Janse 2017, Kurek 2012, Onderdijk 2013]

Resultaten uit diverse onderzoeken wijzen op een associatie tussen het Hurley stadium en de KvL. [Alavi 2015, Janse 2017, Kluger 2017] Janse et al. rapporteren tevens een positieve correlatie tussen de DLQI en respectievelijk de VAS pijnscore en de PGA score. [Janse 2017]

Alavi et al. zagen bij Hurley 3 patiënten een significante reductie op alle domeinen van de SF-36v2 en een significant hogere score op de DLQI in vergelijking met Hurley 1 en 2. [Alavi 2015] In een andere studie rapporteren Alavi et al. een significante correlatie tussen de mate van riekende pusuitvloed en KvL. [Alavi 2018a] Er bestaat tevens een positieve correlatie tussen ernst van de aandoening en de mate van depressie. [Onderdijk 2013] Deze ernst is niet van invloed op het eigen lichaamsbeeld. [Schneider-Burrus 2018]

### **Domein algehele gezondheid**

In een prospectieve studie van Alavi et al. komt naar voren dat patiënten met HS vermoeidheid en een laag energieniveau ervaren en dat deze symptomen kunnen wijzen op de fysieke tekenen van depressie. [Alavi 2015]

### **Domein symptomen**

HS geeft pijn- en jeukklachten. [Alavi 2015] Patiënten scoren in vragenlijsten gemiddeld dan ook het hoogst op het domein symptomen. [Alavi 2018a] Gemiddelde jeukcores op de VAS variëren van  $3.72 \pm 3.17$  [Riis 2016],  $3.3 \pm 3.1$  [Onderdijk 2013] en  $3.9 \pm 2.2$  [Matusiak (b) 2018]. Vossen et al. rapporteren dat 57.3% van de patiënten jeukklachten heeft (NRS-jeuk score  $\geq 3$ ), met een gemiddelde NRS-jeuk score van  $6.1 \pm 2.0$ . [Vossen 2017] Matusiak et al. beschrijven dat 62.1% van de HS patiënten last heeft van jeuk; 97.1% ervaart pijnklachten. [Matusiak (b) 2018]

De resultaten in de studie van Riis et al. presenteren een gemiddelde pijn score op de VAS van  $3.91 \pm 3.18$ . [Riis 2016] Matusiak et al. rapporteren een waarde van  $4.6 \pm 2.5$ . [Matusiak (b) 2018] HS patiënten hebben significant meer pijnklachten dan patiënten met andere huidziekten (3.6 vs. 1.9 out of 10). [Onderdijk 2013] Jeuk heeft een sterke invloed op slaap en algemene dagelijkse activiteiten. [Vossen 2017] Eenzelfde sterke invloed heeft pijn op de

KvL. [Janse 2017, Matusiak (b) 2018] Bij 32% van de patiënten zijn er problemen met betrekking tot mobiliteit. [Riis 2016]

#### Domein functioneren

HS leidt bij 45% van de patiënten tot problemen in het dagelijks functioneren. [Riis 2016] Er bestaat een significante correlatie tussen de mate van riekende pusuitvloed en sociaal functioneren. [Alavi 2018a] Patiënten met HS in Ierland zijn vaker werkloos (21%) dan mensen uit de algemene Ierse populatie (7.3%). [Delany 2018] Onderdijk et al. rapporteren dat patiënten in Denemarken en Nederland gemiddeld 3 verzuimdagen hadden in de laatste 3 maanden, waarbij zij voor patiënten met een hogere DLQI significant meer verzuimdagen noteerden. [Onderdijk 2013] Tevens heeft HS invloed op andere aspecten van het functioneren: 94% laat zijn kledingkeuze beïnvloeden door de ziekte, 77% voelt zich belemmerd in sportieve activiteiten en 83% merkt een negatieve invloed op sociale activiteiten of op activiteiten in en rondom het huis. [Delany 2018]

#### Domein seksualiteit

HS komt regelmatig voor op intieme locaties van het lichaam, wat een verklaring biedt voor de grote impact op het seksueel functioneren. [Alavi 2018 (b), Janse 2017, Kurek 2012] Aan de hand van de FSFI score werd in meerdere studies seksueel disfunctioneren bij vrouwen gevonden (FSFI  $\leq$  26.55). Kurek et al. tonen in een kleinschalige prospectieve studie een significant slechtere FSFI bij vrouwelijke HS patiënten ten opzichte van vrouwelijke controlegroepen (22.1  $\pm$  10.2 versus 29.0  $\pm$  8.2). [Kurek 2012] Janse et al. melden een gemiddelde FSFI score van 21.6  $\pm$  9.6; er was sprake van seksuele disfunctie bij 62% van de vrouwelijke patiënten. [Janse 2017] Seksuele gezondheid was zowel bij vrouwen als mannen aangedaan, waarbij vrouwen significant slechter scoorden. [Kurek 2012] Bij vrouwen is er een correlatie tussen het seksueel functioneren en de KvL; dit is bij mannen niet het geval. [Janse 2017, Kurek 2012] Alavi et al. vonden een significant verschil in de SQoL en de International Index of Erectile Dysfunction (IIEF) tussen mannen met HS in vergelijking met een gezonde controlegroep. Vrouwelijke HS patiënten hadden tevens meer problemen gerelateerd aan seksueel functioneren dan gezonde vrouwen. [Alavi 2018b] Er bestaat een correlatie tussen de mate van riekende pusuitvloed en seksueel functioneren. [Alavi 2018a] In een retrospectieve cohortstudie naar seksuele disfunctie beschrijven de auteurs een incidentie van 1.7% bij HS patiënten in vergelijking met 1.5 % van controles, met een vier keer hogere incidentie bij mannen dan bij vrouwen, in tegenstelling tot de eerder genoemde studies. [Slyper 2018]

#### Domein emoties

Angst, depressie en schaamte zijn de meest voorkomende klachten met betrekking tot emotioneel functioneren bij HS patiënten. Resultaten uit de studie van Delany et al. geven aan de hand van de DLQI aan dat bijna 92% van de patiënten met HS zich schaamt en/of erg bewust is van zijn of haar ziekte. In deze studie rapporteerde de meerderheid van patiënten angst en depressie via de EQ-5D-5L. [Delany 2018] In de studie van Onderdijk et al. was de gemiddelde score op de MDI bij HS patiënten hoger dan bij patiënten met andere huidziekten: 21% versus 11% had mogelijk symptomen van depressie (significant verschil), 9% versus 6% leed aan depressie (niet significant). [Onderdijk 2013] De EQ-5D toont dat 40% enige tot extreme problemen heeft op het gebied van angst en depressie. [Riis 2016] Een vergelijkbare prevalentie wordt beschreven in de studie van Kirby et al., met depressie bij 35.7% van de gevallen. Deze studie toont tevens een negatieve correlatie aan tussen het weerbaarheidsvermogen van de patiënt en de DLQI. Derhalve suggereren de auteurs dat weerbaarheidstraining onderdeel kunnen uitmaken van de psychosociale ondersteunende behandeling bij HS. [Kirby 2017] In een Finse studie (N= 26) kon men in de gehele populatie geen depressie aantonen met een gemiddelde BDI-21 score van 10.69  $\pm$  10.13 (normaal 0-12, milde depressie 13-18). Vrouwen hadden hogere scores dan mannen (gemiddeld 15.00  $\pm$  10.32 versus 3.80  $\pm$  4.66). [Kluger 2017] In een retrospectieve studie (N= 283) werd bij inclusie bij 24.4% de diagnose depressie gesteld en werd een associatie tussen het aantal betrokken gebieden en de kans op depressie gevonden. [Vangipuram 2016]

In een prospectieve studie naar lichaamsbeeld werd gerapporteerd dat patiënten met HS een significant lager lichaamsbeeld hebben dan de controlegroep, en dat een negatief lichaamsbeeld geassocieerd is met een hogere mate van angst en depressie. [Schneider-Burrus 2018]

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	HS heeft een grote impact op alle domeinen van kwaliteit van leven, waarbij pijn, jeuk en onaangename geur de grootste invloed hebben. <i>C Alavi 2018a, von der Werth 2001, Riis 2016</i>
<b>Niveau 3</b>	De mate van kwaliteit van leven is gecorreleerd aan de ernst van HS. <i>C Alavi 2015, Onderdijk 2013</i>
<b>Niveau 3</b>	De kwaliteit van leven is lager bij patiënten met HS, dan bij patiënten met andere huidziekten (zoals onder andere acne, eczeem, psoriasis, huidtumoren en urticaria). <i>B Onderdijk 2013</i> <i>C Wolkenstein 2007</i>
<b>Niveau 3</b>	Patiënten met HS ervaren beperkingen met betrekking tot seksualiteit. <i>B Kurek 2012</i> <i>C Alavi 2018b, Janse 2017</i>

### Overige overwegingen

Wat ontbreekt, zijn specifieke studies naar het effect van psychologische ondersteuning bij patiënten met HS. HS heeft impact op verschillende domeinen van kwaliteit van leven. Symptomen van angst of depressie komen relatief vaak voor bij patiënten met HS. De werkgroep is dan ook van mening dat het aanbieden van adequate (medisch) psychologische hulp onderdeel zou moeten zijn van het behandeltraject.

### Aanbevelingen

Het wordt aanbevolen om expliciet aandacht te hebben voor de verschillende domeinen binnen de kwaliteit van leven bij HS om patiënten optimale begeleiding aan te kunnen bieden.

De werkgroep is van mening dat vragenlijsten zoals de DLQI, VAS/NRS, HADS en ASEX waardevolle aanvullingen zijn ter bepaling van respectievelijk de kwaliteit van leven, mate van pijn/jeuk, depressie en impact op seksualiteit.

De werkgroep acht het van belang om patiënten adequate (medisch) psychologische en/of seksuologische hulp aan te bieden.

### Literatuur

- Alavi, a., anooshirvani, n., kim, w. B., coutts, p. & sibbald, r. G. 2015. Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a canadian study. *Am j clin dermatol*, 16, 61-5.
- Alavi (a), a., farzanfar, d., lee, r. K. & almutairi, d. 2018a. The contribution of malodour in quality of life of patients with hidradenitis suppurativa. *J cutan med surg*, 22, 166-174.
- Alavi (b), a., farzanfar, d., rogalska, t., lowes, m. A. & chavoshi, s. 2018b. Quality of life and sexual health in patients with hidradenitis suppurativa. *Int j womens dermatol*, 4, 74-79.

- 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.
- Both, h., essink-bot, m. L., busschbach, j. & nijsten, t. 2007. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J invest dermatol*, 127, 2726-39.
- Delany, e., gormley, g., hughes, r., mccarthy, s., kirthi, s., markham, t., tobin, a. M., murphy, m. & kirby, b. 2018. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an irish population (ship). *J eur acad dermatol venereol*, 32, 467-473.
- Finlay, a. Y. & khan, g. K. 1994. Dermatology life quality index (dlqi)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin exp dermatol*, 19, 210-6.
- Janse, i. C., deckers, i. E., van der maten, a. D., evers, a. W. M., boer, j., van der zee, h. H., prens, e. P. & horvath, b. 2017. Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. *Br j dermatol*, 176, 1042-1047.
- Kirby, j. S., butt, m., esmann, s. & jemec, g. B. E. 2017. Association of resilience with depression and health-related quality of life for patients with hidradenitis suppurativa. *Jama dermatol*, 153, 1263-1269.
- Kluger, n., ranta, m. & serlachius, m. 2017. The burden of hidradenitis suppurativa in a cohort of patients in southern finland: a pilot study. *Skin appendage disord*, 3, 20-27.
- Kurek, a., peters, e. M., chanwangpong, a., sabat, r., sterry, w. & schneider-burrus, s. 2012. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J am acad dermatol*, 67, 422-8, 428 e1.
- Matusiak (a), I. Profound consequences of hidradenitis suppurativa: a review. *Br J Dermatol*. 2018 May 9. doi: 10.1111/bjd.16603. [Epub ahead of print]
- Matusiak (b), I., szczech, j., kaaz, k., lelonek, e. & szepietowski, j. C. 2018. Clinical characteristics of pruritus and pain in patients with hidradenitis suppurativa. *Acta derm venereol*, 98, 191-194.
- Onderdijk, a. J., van der zee, h. H., esmann, s., lophaven, s., dufour, d. N., jemec, g. B. & boer, j. 2013. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J eur acad dermatol venereol*, 27, 473-8.
- Riis, p. T., vinding, g. R., ring, h. C. & jemec, g. B. 2016. Disutility in patients with hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study using euroqol-5d. *Acta derm venereol*, 96, 222-6.
- Schneider-burrus, s., jost, a., peters, e. M. J., witte-haendel, e., sterry, w. & sabat, r. 2018. Association of hidradenitis suppurativa with body image. *Jama dermatol*, 154, 447-451.
- Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *American Family Physician* 2005;72:1547-52.
- Slyper, m., strunk, a. & garg, a. 2018. Incidence of sexual dysfunction among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based retrospective analysis. *Br j dermatol*, 179, 502-503.
- Vangipuram, r., vaidya, t., jandarov, r. & alikhan, a. 2016. Factors contributing to depression and chronic pain in patients with hidradenitis suppurativa: results from a single-center retrospective review. *Dermatology*, 232, 692-695.
- Von der werth, j. M. & jemec, g. B. 2001. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br j dermatol*, 144, 809-13.
- Vossen, a., schoenmakers, a., van straalen, k. R., prens, e. P. & van der zee, h. H. 2017. Assessing pruritus in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Am j clin dermatol*, 18, 687-695.
- Ware, j. E., jr., kosinski, m., bayliss, m. S., mchorney, c. A., rogers, w. H. & raczek, a. 1995. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of sf-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcomes study. *Med care*, 33, as264-79.
- Wolkenstein, p., loundou, a., barrau, k., auquier, p., revuz, j. & quality of life group of the french society of, d. 2007. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J am acad dermatol*, 56, 621-3.

# Diagnostiek (2017)

---

De diagnose wordt gesteld op basis van het klinisch beeld. Een enkele keer zal een biopsie 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, lymfgranuloma 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 eenzelfde 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 hidradenitis score 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

<b>Stadium I</b>	Vorming van abces(sen), enkelvoudig of multipel, zonder fistelvorming en zonder littekenvorming
<b>Stadium II</b>	Terugkerende abcessen, enkelvoudig of multipel, met fistelvorming en littekenvorming, ver uit elkaar liggend (met normale huid er tussen)
<b>Stadium III</b>	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 HS kan worden vastgelegd in een getal. [Sartorius 2003] Het scoren van HS 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**

Score	Omschrijving
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)**

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

### Literatuur

- 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, abscessen en / of sinusgangen, kunnen aan patiënten met hidradenitis suppurativa (HS) worden gegeven?

Postoperatieve wondzorg is opgenomen in het hoofdstuk 'Chirurgische behandeling' (2019).

## Inleiding

Huidzorg is een belangrijk onderdeel van de behandeling in de zorg voor patiënten met HS. [Scheinfeld 2013, Alavi (a) 2015] Recidiverende drainerende sinusgangen en geruptureerde abscessen kunnen continu pus / exsudaat lekken en een onaangename geur verspreiden. Veel patiënten ondervinden hiervan klachten en beperkingen in het algemeen dagelijks leven. [Alavi (b) 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 topicale 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 abscessen 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

Huidzorg van drainerende sinusgangen moet van tijdelijke aard zijn. Voor de behandeling van drainerende sinusgangen verwijzen wij u naar het hoofdstuk 'Chirurgische behandeling'.

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 puskwegen is niet aanbevolen.

### Literatuur

- Alavi (a) A, Kirsner RS. Local wound care and topical management of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:S55-61.
- Alavi (b) A, et al, Quality-of-life impairment in patients with hidradenitis suppurativa: a Candian study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:61-5.
- 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-pijn) 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-pijn 1 voor Hurley I, een NRS-pijn 4 voor Hurley II en een NRS-pijn 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]

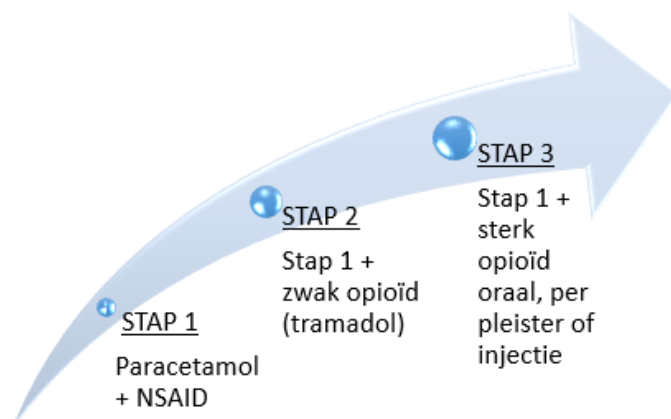
In een studie waarbij adalimumab 40 mg wekelijks, adalimumab 40 mg om de week en placebo met elkaar werden vergeleken, werd een klinisch relevante pijnreductie gedefinieerd als 30% afname van de VAS (range 0-100) met een minimale absolute afname van 10. De klinisch relevante pijnreductie was significant 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

Eerste keus behandelingen 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 maagdarfstoornissen, 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 comedicaatie 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

- Leef tijd > 70 jaar
- Ulcus of maagcomplicaties in voorgeschiedenis ongeacht de leeftijd;
- Bij aanwezigheid van 2 of meer van de volgende factoren: 1. Leef tijd tussen 60 en 70 jaar; 2. Ernstige invaliderende reumatoïde artritis, hartfalen of diabetes; 3. Hoge dosering van het niet-selectieve NSAID; 4. Comedicaatie met meer kans op maagcomplicaties: vitamine K-antagonist, P2Y12-remmer
Laag gedoseerde salicylaat, systemisch werkende corticosteroïd, SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon en spironolacton.

[Farmacotherapeutisch kompas – protonpompremmers]

## Opiaten

Opiaten kunnen bij een HS flare kortdurend voorgeschreven worden bij acute abscessen en postoperatief 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 comedicaatie 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, perioperatieve 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-pijn 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 abcesdrainage 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.

## Literatuur

- 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, Piguat 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 cyclo-oxygenase-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 (2019)

---

## Uitgangsvragen

- *Welke leefmaatregelen zijn zinvol en worden aanbevolen bij hidradenitis suppurativa (HS)?*
- *Welke factoren kunnen de kwaliteit van leven bij HS patiënten verbeteren? Is psychologische ondersteuning effectief in het verbeteren van de kwaliteit van leven bij HS patiënten?*

## Leefmaatregelen

De drie belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van HS zijn erfelijke aanleg, roken en overgewicht. BMI en het aantal pack-years ziet men daarbij als risicofactoren voor ernst van de ziekte. [Schrader 2014]

In een cross-sectionele studie werd remissie van HS vaker gerapporteerd bij niet-rokers in vergelijking met actieve rokers. [Kromann (a) 2014] Het is aangetoond dat gewichtsreductie van 15% of meer bij HS patiënten met overgewicht is geassocieerd met een significante vermindering in ziekte ernst [Kromann (b) 2014]. Ook ziet men remissie van ziekte bij een groter aantal niet-obese patiënten in vergelijking met obese patiënten. [Kromann (a) 2014] Als algemene maatregelen voor patiënten met HS gelden de adviezen afvallen en stoppen met roken. Over het algemeen zijn patiënten moeilijk te motiveren om te stoppen met roken. De huisarts kan patiënten informeren over verschillende vormen van ondersteuning bij het stoppen met roken. Om patiënten met HS te helpen gewichtsafname te realiseren, valt te overwegen om te verwijzen naar een diëtiste en/of fysiotherapeut voor voedings- en bewegingsadviezen. Het is niet mogelijk een uitspraak te doen over het type dieet of welke voedingsmiddelen vermeden moeten worden. Hier zijn geen studies naar gedaan.

In enkele regio's is het Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI) programma beschikbaar, via de huisarts. Verzekeraars vergoeden deelname aan een GLI programma per 1 januari 2019

## Factoren die kwaliteit van leven (KvL) kunnen verbeteren

Er is weinig onderzoek gedaan, naast systemische therapie, naar interventies ter verbetering van de KvL bij HS patiënten. Adequate behandeling ter vermindering van de activiteit van de ziekte kan de KvL verbeteren. Er zijn aanwijzingen dat pijnmanagement, psychologische ondersteuning en weerbaarheidstraining [Kirby 2017] positieve effecten hebben op de KvL. Verder kunnen verbetering van het eigen lichaamsbeeld [Schneider-Burrus 2018] en seksuologische counseling bijdragen aan een hogere KvL.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat maatregelen zoals stoppen met roken en afvallen een bijdrage kunnen leveren aan de behandeling/verbetering van HS. Patiënten kunnen hierin begeleid worden via een Gecombineerde Leefstijl Interventie (GLI) programma of verwezen worden naar een diëtist en/of fysiotherapeut voor hulp bij afvallen en meer bewegen.

## Literatuur

- Kirby JS, Butt M, Esmann S, Jemec GBE. Association of Resilience With Depression and Health-Related Quality of Life for Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatology*. 2017;153(12):1263. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3596
- Kromann (a) CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2014;171(4):819-824. doi:10.1111/bjd.13090
- Kromann (b) CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GBE. The Influence of Body Weight on the Prevalence and Severity of Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:553-557. doi:10.2340/00015555-1800

- Schneider-Burrus S, Jost A, Peters EMJ. Association of Hidradenitis Suppurativa With Body Image. *JAMA Dermatol.* 2018 Apr 1;154(4):447-451.
- Schrader AMR, Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):460-467. doi:10.1016/J.JAAD.2014.04.001

# 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 case reports 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. <i>C Boer et al. 2010</i>
-----------------	---

### 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.

### Literatuur

- 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.

## Azelaïnezuur

### Inleiding

Azelaïnezuur 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 azelaïnezuur 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 azelaïnezuur verkrijgbaar in de 20% crème vorm. 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. Azelaïnezuur 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 azelaïnezuur bij HS, wordt deze behandeling niet aanbevolen.

### Literatuur

- 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 abscessen 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 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 HS kan lokaal clindamycine worden overwogen.

## Literatuur

- 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.

### Literatuur

- 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-Poittrine 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]

### Conclusie

<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.
--

### Literatuur

- 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 laboratorium waarden (bloedbeeld) tijdens behandeling is nodig, en voorafgaande screening op G-6-PD-deficiëntie wordt aangeraden.
--

#### Literatuur

- 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 patients. *J Dermatol Treat* 2006;17:211-3.

### Corticosteroïden systemisch

In oudere publicaties over HS wordt gesuggereerd dat tijdelijke immuunsuppressie met systemische corticosteroïden gunstig kan zijn voor het welzijn van patiënten met HS. [Kipping 1970] Gerandomiseerde en gecontroleerde studies naar het gebruik van corticosteroïden in de behandeling van HS zijn echter nog nooit gedaan. De ervaring is dat corticosteroïden 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 corticosteroïden toegepast in combinatie met andere systemische therapieën zoals antibiotica.

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Systemische corticosteroïden kunnen tijdens een opvlamming van de ontsteking mogelijk de klachten verlichten. <i>D Kipping et al. 1970, Jemec et al. 2006</i>
-----------------	--

### Overige overwegingen

Op basis van ervaringen zou een kortdurende behandeling met systemische corticosteroïden 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 corticosteroïden zijn niet geschikt als onderhouds- of langetermijnbehandeling voor HS. Incidenteel gebruik voor korte perioden (enkele weken) kan zinvol zijn bij opvlammingen.
--

### Literatuur

- 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.

## Corticosteroïden intralesionaal

### Inleiding

Doel (van intralesionaal gebruik) van corticosteroïden is het snel reduceren van de inflammatie. Intralesionaal corticosteroïdgebruik 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 corticosteroïden 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 corticosteroïden bij HS soms kortdurend verlichting geven, kan men aannemen dat intralesionale corticosteroïden (triamcinolon 10 mg/ ml) incidenteel kunnen worden toegepast ter verlichting van inflammatoire reacties rond matig ernstige HS laesies. Voorwaarde voor gebruik van systemische corticosteroïden is dat er geen sprake is van een bacteriële infectie.

### Aanbeveling

Intralesionale corticosteroïden (triamcinolon 10 mg/ ml) kunnen incidenteel worden toegepast ter verlichting van inflammatoire reacties rond matig ernstige HS laesies.
---

### Literatuur

- 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 HS 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]

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Er kunnen geen eenduidige conclusies worden getrokken over de behandeling van HS 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.

### Literatuur

- 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 etrinete 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 HS. [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 HS. 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. <i>C Dicken et al. 1984; Boer et al. 1999; Soria et al. 2009</i>
-----------------	---

#### Aanbeveling

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

#### Literatuur

- Boer J, Gemert van MJP. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patiënts 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 patiënts' outcome assessment. Dermatology 2009;218:134-5.

## Acitretine

### Inleiding

Acitretine is een synthetisch aromatisch analoog van retinoïnezuur en de voornaamste werkzame metabool 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]

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn case reports die suggereren dat met behandeling met acitretine een verbetering kan worden bereikt bij HS. <i>C Scheman 2002; Hogan et al. 1988</i>
-----------------	---

### 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.
--

### Literatuur

- 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>	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.  <i>C Farrell et al. 1999; Joseph et al. 2005</i>
-----------------	--

#### 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.
---

#### Literatuur

- 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 (talglklieren, 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.

### Literatuur

- Farmacotherapeutisch kompas. Online beschikbaar op [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
- Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patiënts: 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.

## Biologicals (2017)

### Inleiding

In 2001 verschenen de eerste case reports 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 HS rustiger werd. In de periode daarna werden HS-patiënten vaker behandeld met biologicals. Aanvankelijk alleen met infliximab, later ook met etanercept, adalimumab, ustekinumab en anakinra.

### Opbouw van de biologicals 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 HS het beste beoordelen (zie 'methode' per biological). Daarna is er voor elke biological 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. [Bijlage C] Algemene instructies voor gebruik die gelden voor alle biologicals zijn in deze inleiding opgenomen. Specifieke instructies voor gebruik zijn per biological 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 biological gebruik 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.

### Biologicals bij HS

Door de behandeling met biologicals wordt de ontstekingscomponent die rond de abcessen 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 biological 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 HS per jaar.

### Algemene instructies voor gebruik van biologicals

#### *Voorafgaand aan de behandeling*

- Artsen worden aangemoedigd om patiënten die behandeld worden met biologicals op te laten nemen in een register (indien beschikbaar)
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals HS-PGA, MSS, HiSCR, Refined Hurley, VAS-pijn)
- Gezondheidsgerelateerde 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)
- Gezondheidsgerelateerde 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 biologicals 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 biologicals:

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

**Tabel 9.** Aanbevolen laboratoriumcontroles bij biologicals

Parameter	Voor alle biologicals vóór behandeling	Adalimumab / Etanercept / Ustekinumab	Infliximab voorafgaand aan elke infusie
		Na 12 weken daarna iedere 3-6 maanden	
Volledig bloedbeeld	x	x	x
Leverenzymen	x	x	x
Serum creatinine	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 lokaal ziekenhuisprotocol.

## Interacties tussen geneesmiddelen

Levend verzwakte vaccins mogen niet tijdens de behandeling met biologicals worden toegediend. Afhankelijk van de halfwaardetijd moeten biologicals 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 biologicals 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 biological waarmee de patiënt wordt behandeld. Deze onderzoeken zijn met name gericht op psoriasis en reumatoïde artritis patiënten. De antilichaamvorming gericht tegen adalimumab of infliximab is geassocieerd met lagere dal concentraties, 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 biologicals is tot op heden niet onder HS patiënten 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 HS patiëntenpopulatie.

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 biological 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 lange termijn data 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 biological (bv langer dan zes maanden) in goed overleg te switchen naar de biosimilar.

## Combineren van biologicals met andere therapieën

### *Combinatie met antibiotica*

Patiënten die starten met biologicals 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 biologicals is tijdelijk. Na het staken van de behandeling kan het zijn dat de aandoening weer geleidelijk verergert. Onder invloed van de biologicals 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 biologicals 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 biologicals voort te zetten. Rappard et al. presenteerden in 2012 retrospectieve data van dertig HS patiënten 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 HS alle beschikbare behandelopties, afgestemd op de individuele patiënt. [Alikhan 2009] Dat kan inhouden het advies om te stoppen met roken, het voorschrijven van resorcinol crème 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, biologicals indien er een duidelijke inflammatoire component aanwezig is, en chirurgisch ingrijpen om de laatste resterende fistels en holten te elimineren. [Slade 2003]

### **Literatuur**

- 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 suppurativa	30 juli 2015
Aanbevolen startdosering	Eenmalige 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</math>30 kg)</b>	
Registratiedatum voor hidradenitis suppurativa	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 B.

#### Uitkomstmaten

Volgens de GRADE methode werden relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens door de werkgroep ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten:

- Proportie patiënten die een clear/ mild/ minimale HS-PGA behaalt (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)

- Verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)
- Verschil 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)

### Instructies voor gebruik

Algemene instructies voor het gebruik van biologicals staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologicals. 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 bovenste luchtweginfecties 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 immuunrespons 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 geïnccludeerd 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 C 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 69).

### *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 post hoc analyse 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 redelijk. 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 C voor de forest plots). [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 C.

*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 C. [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. presenteerden 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 C. [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 Kimball 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. rapporteerden 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>	Redelijk
<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>	Redelijk
<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

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

Veiligheid	Kwaliteit van bewijs
Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)	
Er is geen significant verschil in de proportie patiënten met ten minste één bijwerking tussen adalimumab wekelijks en placebo.	Redelijk
<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.	Laag
<i>Kimball 2012</i>	

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.	Laag
<i>Kimball 2012, Miller 2011</i>	

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.	Zeer laag
<i>Kimball 2012, Miller 2011</i>	

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.	Zeer laag
<i>Kimball 2016a</i>	

Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear/ minimal/ mild HS-PGA behaalt (belangrijk)	Laag
--	------

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>	
--	--

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

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

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

<b>Effectiviteit</b>	<b>Kwaliteit van bewijs</b>
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 behaalt ten opzichte van baseline tussen adalimumab wekelijks en adalimumab EOW.  <i>Kimball 2012</i>	Laag

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

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

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



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	Kwaliteit van bewijs
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 wekelijks en adalimumab EOW.	
<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 HS patiënten geïnculdeerd. 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 biologicals 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 biologicals. Daarnaast kunnen veiligheidsdata van patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de HS patiëntenpopulatie.

## 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 HS patiënten is 40 mg wekelijks.

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

## Literatuur

- 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 HS 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 HS.

**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]

### 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 B.

#### Uitkomstmaten

Volgens de GRADE methode werden relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens door de werkgroep ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten:

- Proportie patiënten die een clear/ mild/ minimale HS-PGA behaalt (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)
- Verschil 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)

### Instructies voor gebruik

Algemene instructies voor het gebruik van biologicals staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologicals. 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)
- 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 galwegaandoeningen.

## 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 infliximab therapie 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 overgevoelighedsreacties 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 glucocorticosteroïden in overweging worden genomen voor de toekomstige infusies.

## Artritis

Patiënten met HS die behandeld worden met infliximab kunnen een acute polyartritis 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 geïncorporeerd in de bewijsvoering. Grant et al. verrichten een RCT waarin de effectiviteit en veiligheid van 33 patiënten met matig tot ernstige HS 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 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 78).

### *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 geïncorporeerd 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 HS 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>	Laag

Infliximab geeft een significant grotere reductie van gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo. <i>Grant 2009</i>	
Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde gemodificeerde Sartorius-score ten opzichte van de baseline (belangrijk)  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.	-
Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)  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)  Infliximab geeft een significant grotere reductie van gemiddelde HS-PGA ten opzichte van placebo. <i>Grant 2009</i>	Laag
Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)  Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van infliximab wekelijks ten opzichte van placebo gemeten door middel van remissieduur.	-
<b>Veiligheid</b>	<b>Kwaliteit van bewijs</b>
Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)  Infliximab geeft geen significant hogere proportie patiënten met ten minste één bijwerking ten opzichte van placebo.  <i>Grant 2009</i>	Laag

## 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 HS patiënten 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.

### Literatuur

- 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. *European journal of dermatology.* 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/> – 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 cellulaire respons wordt voorkomen. Etanercept is niet geregistreerd voor de behandeling van patiënten met HS, maar wordt met name veel gebruikt voor reumatische ziekten en in de dermatologie voor plaque psoriasis. *Omdat etanercept niet wordt aanbevolen als therapie bij HS zijn de instructies en adviezen voor het gebruik van etanercept bijgevoegd in bijlage D.*

### 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 B.

#### *Uitkomstmaten*

Volgens de GRADE methode werden relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens door de werkgroep ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten:

- Proportie patiënten die een clear/ mild/ minimale HS-PGA behaalt (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)
- Verschil 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)

### 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 HS patiënten 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 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 82).

#### *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 HS 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 C.

#### Effectiviteit

Enkel de data uit de studie van Adams et al. werden geïncludeerd 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 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 HS op. Herstarten van etanercept had een goed effect bij vijf van deze patiënten. Lee et al. behandelden vijftien HS patiënten 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
Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline (cruciaal)	-

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.	
Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde DLQI tussen de interventie en de controlegroep (cruciaal)  Er is geen significant verschil in gemiddelde DLQI na behandeling tussen etanercept en placebo.  <i>Adams 2010</i>	Zeer laag
Uitkomstmaat: verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)  Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten door middel van het verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline.	-
Uitkomstmaat: proportie patiënten die Hi-SCR behaalt (belangrijk)  Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten in proportie patiënten die Hi-SCR behaalt.	-
Uitkomstmaat: proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt (belangrijk)  Er is geen significant verschil in proportie patiënten die een clear of mild HS-PGA behaalt tussen etanercept en placebo.  <i>Adams 2010</i>	Zeer laag
Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)  Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van etanercept gemeten door middel van remissieduur.	-
<b>Veiligheid</b>	<b>Kwaliteit van bewijs</b>
Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)  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.  <i>Adams 2010</i>	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 case reports 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 HS. De bewijskracht van deze studie is door het zeer kleine patiënten aantal 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 HS uitgebreider zijn onderzocht en een betere effectiviteit laten zien.

### *Veiligheid*

De studies die etanercept voor HS 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 biologicals.

### **Aanbeveling**

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

### **Literatuur**

- 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.
- Giamarellos-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/> – 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 biological bestaande uit een volledig humaan IgG1 $\kappa$ -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, arthritis 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 suppurativa	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 B.

#### Uitkomstmaten

Volgens de GRADE methode werden relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens door de werkgroep ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten:

- Proportie patiënten die een clear/ mild/ minimale HS-PGA behaalt (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)
- Verschil 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)

### Instructies voor gebruik

Algemene instructies voor het gebruik van biologicals staan vermeld in het inleidende hoofdstuk over biologicals. 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 HS patiënten. 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 vijf jaars 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 biologicals 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 case reports 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 HS patiënten. [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]

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

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

Vershil 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 bovenste luchtweginfecties. 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
Uitkomstmaat: verschil in de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline (cruciaal)	
Ustekinumab leidt tot een verbetering van de gemiddelde VAS-pijnscore ten opzichte van baseline.	Zeer laag
<i>Blok 2016</i>	

<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> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van ustekinumab gemeten door middel van de HS-PGA.</p>	<p>-</p>
<p>Uitkomstmaat: remissieduur (belangrijk)</p> <p>Er zijn geen data bekend over de effectiviteit van ustekinumab gemeten door middel van remissieduur.</p>	<p>-</p>
<p><b>Veiligheid</b></p>	<p><b>Kwaliteit van bewijs</b></p>
<p>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking (belangrijk)</p> <p>De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, vermoeidheid en bovenste luchtweginfecties. Er werden geen serieuze bijwerkingen gemeld. Exacte data over de proportie patiënten met ten minste één bijwerking werden door de overige studies niet gepubliceerd.</p> <p><i>Blok 2015</i></p>	<p>Zeer laag</p>

## 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 case reports 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-Ezquerria et al. voerden een retrospectieve studie uit naar negentien patiënten met HS die behandeld waren met een biological. [Martin-Ezquerria 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 dosis gerelateerde 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 HS patiënten 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.

### **Literatuur**

- Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradentitis 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.
- Langley 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, Garcíá-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/> – zoek geneesmiddel – ustekinumab. (last accessed: 12-11-2016).
- Van der Zee HH, de Ruiten 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 HS, maar wordt met name veel gebruikt voor auto-inflammatoire syndromen.

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

**Tabel 13. Adviesdosering Anakinra**

Registratie voor hidradenitis suppurativa	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]

### 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 B.

#### Uitkomstmaten

Volgens de GRADE methode werden relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens door de werkgroep ingedeeld in cruciale, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten:

- Proportie patiënten die een clear/ mild/ minimale HS-PGA behaalt (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde Sartorius-score ten opzichte van baseline (belangrijk)
- Verschil in gemiddelde DLQI ten opzichte van baseline (cruciaal)
- Verschil 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)

### Resultaten

#### Beschrijving studies

Er werden twaalf artikelen gevonden, zeven reviews, drie case reports, een prospectieve studie en een RCT. De RCT wordt hieronder besproken. Daarnaast werd een prospectieve studie geselecteerd. Deze werd echter niet geïnccludeerd in de bewijsvorming. Een korte beschrijving van de opzet en resultaten van deze studies staan vermeld in de paragraaf 'Prospectieve open-labelstudies' (zie pagina 92).

Tzanetakou et al. onderzochten de effectiviteit en veiligheid van anakinra bij volwassen HS patiënten 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 geïnccludeerd 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 C.

*Remissieduur:* de tijd tot een nieuwe exacerbatie van HS 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.

*Verskil 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 ( $RR=2,59$ ;  $95\%CI: 0,95-7,11$ ).

*Verskil 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
Veiligheid	Kwaliteit van bewijs
<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 patiënten aantal 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 HS 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.

## Literatuur

- 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 (2019)

---

## Uitgangsvragen

- *Wat zijn effectieve chirurgische behandelingen voor hidradenitis suppurativa (HS) patiënten en wanneer is chirurgie geïndiceerd?*
- *Welke anesthesietechnieken zijn geschikt bij de chirurgische behandeling van HS patiënten?*
- *Welke sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorgmaatregelen zijn er bij HS patiënten en wanneer zijn deze geïndiceerd?*
- *Dient systemische therapie met biologicals te worden gestaakt vóór chirurgische interventie bij HS patiënten?*

## Inleiding

Er zijn verschillende mogelijkheden voor de behandeling van HS, grofweg in te delen in medicamenteuze therapieën en chirurgische interventies. Chirurgisch ingrijpen wordt hoofdzakelijk als lokaal curatieve behandeling van HS toegepast bij recidiverende inflammatoire nodi dan wel abscessen of bij architectuurverstoring van de huid (sinustrajecten). 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. Beperkte excisie
  - b. Ruime/Uitgebreide excisie
4. Deroofing of excisie met CO<sub>2</sub> laser

De mogelijkheden bij chirurgische behandeling lopen uit een van: incisie en drainage, tot een ruime excisie van het aangedane gebied tot in het (macroscopisch) niet aangedane weefsel. Wat de meest optimale chirurgische ingreep is bij de verschillende varianten van HS is niet duidelijk. Hiernaar is geen vergelijkend onderzoek verricht. De lokalisatie, stadiëring en eventuele bijkomende problematiek (comorbiditeit, medicatie) van de patiënt spelen een rol bij de uiteindelijke keuze voor de meest optimale behandeling. Daarnaast is er in de literatuur geen consensus over de definities van de verscheidene ingrepen en wanneer er sprake is van een recidief.

Bij elke behandeling van HS dient rekening gehouden te worden met het gegeven dat de daarbij aanwezige holten bekleed zijn met een epitheellaag die vergelijkbaar is met de huid. Dit is er ook de oorzaak van dat de HS na incisie steeds zal recidiveren, maar dit betekent ook dat HS goed kan worden behandeld door alleen het dak van de holten te verwijderen ('deroofing'). De bodem van de holte vormt dan als het ware de nieuwe huid en de afwezigheid van adnexen hierin zal betekenen dat een recidief op dezelfde plaats niet meer mogelijk is.

## Zoeken en selecteren (Methode)

Voor de uitgangsvragen in dit hoofdstuk is in de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library op 18 januari 2018 een brede systemische search verricht met relevante zoektermen naar onderzoeken over chirurgische behandeling en postoperatieve wondzorg bij HS. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage B. De literatuurzoekactie leverde na ontdebellen 401 studies op. Het aantal studies werd teruggebracht tot 44 studies op basis van beoordeling op titel en abstract, relevantie met betrekking tot de vooraf opgestelde uitgangsvragen, aantal patiënten (N≥10) en publicatiedatum (<20 jaar). Tevens werden alleen Engelstalige studies meegenomen. Na raadpleging van de volledige tekst, werden er 28 studies definitief geselecteerd voor de literatuuranalyse. Daarnaast werd door de werkgroep 4 observationele studies aangedragen.

Een totaal van 32 aantal onderzoeken werd opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen in bijlage C.

De geselecteerde studies zijn overwegend niet-vergelijkende observationele studies van lage kwaliteit. De beschikbare studies zijn bijna zonder uitzondering retrospectief uitgevoerd met wisselende follow-up zonder eenduidige uitkomstmaten.

Bij screening van de review van Mehdizadeh et al. werden naderhand nog zeven observationele studies gevonden van vergelijkbare lage kwaliteit. Omdat deze studies niets toevoegden aan wat reeds in de overige geïnccludeerde observationele studies was gevonden, werd besloten deze niet meer in de samenvatting van de literatuur verwerken, maar wel in de evidence tabellen op te nemen. De methodologische kwaliteit van de individuele studies is volgens de EBRO-methode uitgewerkt.

#### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt; kans op recidief, genezingsduur (time-to-heal), tevredenheid van de patiënt, kwaliteit van leven en complicaties.



## Chirurgische technieken

### Incisie en drainage

Incisie en drainage wordt al vanaf oudsher toegepast bij het ontlasten van abcessen (ubi pus, ubi evacua), en kan in acute fasen van HS van waarde zijn om de pijn te verlichten. Het onderscheid maken tussen een nodus en een abces is van belang omdat de behandeling per type laesie verschilt.

### Samenvatting van de literatuur

Er is de retrospectieve review van Korhorst et al. worden de uitkomsten van chirurgische behandeling bij 590 HS-patiënten gevolgd, echter zonder beschrijving van een recidiefpercentage. In deze retrospectieve review werden slechts 17 HS patiënten behandeld met incisie en drainage waarin een duidelijk verhoogd risico op recidief in vergelijking met patiënten behandeld met chirurgische excisie werd gezien (hazard ratio 3.5; 95% confidence interval, 1.2-10.7). [Kohorst 2016]

Daarnaast wordt in verschillende overzichtsartikelen en kleine observationele studies beschreven dat incisie en drainage bijna altijd wordt gevolgd door een recidief. [Buimer 2008, Danby 2015, Ellis 2012, Ritz 1998]

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Incisie en drainage van een abces helpen de acute pijn te verlichten, meestal kortdurend en tijdelijk. Een abces recidiveert vrijwel altijd (in de gevonden patiënten series zelfs 100%). De ingreep is dan ook alleen bedoeld voor symptoomverlichting.  <i>C Kohorst et al. 2016</i>
-----------------	--

### Overige overwegingen

Een niet-fluctuerende inflammatoire nodus, vaak het voorstadium van een abces, kan worden behandeld met intralesionale corticosteroiden (bijvoorbeeld kenacort 10 mg onverdund). [Riis 2016] Bij een abces, een fluctuerende purulente ontsteking, kan incisie en drainage worden toegepast, voorafgegaan door een vorm van anesthesie (zie uitgangsvraag 2). Het is van belang de patiënt te informeren over het tijdelijke effect van de ingreep en het vervolgtraject. [Shah 2005]

### Aanbevelingen

Indien men de pijn en druk bij een abces wil verlichten, dan is een incisie en drainage aangewezen als symptomatische behandeling. Dit kan ook in de eerste lijn of op de spoedeisende hulp worden toegepast.

Het wordt aanbevolen om bij patiënten na incisie en drainage te beoordelen voor welke vervolgbehandeling zij in aanmerking komen.

### Deroofing

In 1959 werd door Mullins et al. voor het eerst de deroofing techniek bij 35 patiënten met zeer uiteenlopende varianten van HS beschreven. [Mullins 1959] Bij deze techniek wordt het dak van holle maar geëpithelialiseerde HS laesies verwijderd, inclusief eventueel aanwezig bovenliggend ontstekingsweefsel. Zo kan in een acuut stadium het dak van een abcesholte worden verwijderd, of in een electieve setting het dak van korte, geëpithelialiseerde sinustrajecten. [Mullins 1959, van Hattem 2012]

### Samenvatting van de literatuur

Ondanks dat de deroofing techniek veelvuldig in reviews wordt genoemd is het onderliggende bewijs mager. [van der Zee 2010] De elektrochirurgische variant van de eerder door Mullins et al. en Culp et al. gepubliceerde deroofing techniek werden door van der Zee et al. bij 44 patiënten met in totaal 88 Hurley I en Hurley II laesies toegepast. Na een

mediane follow-up van 34 maanden werd in 83% (77/83) van de laesies geen recidief gezien. Tevens zou 90% van de behandelde patiënten de behandeling aanraden aan andere patiënten. [van der Zee 2010]

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Bij lokaal recidiverende abcessen en geëpithelialiseerde sinustrajecten in patiënten met Hurley stadium I en II is deroofing een effectieve behandeling gebleken, met een beperkte kans op recidief.  <i>C Van der Zee et al. 2010</i>
-----------------	--

#### Overige overwegingen

Bij deroofing wordt voorkeur gegeven aan elektrochirurgische behandeling boven koud staal omdat hiermee eerder hemostase bereikt kan worden in de vaak ontstoken gebieden. [van Hattem 2012] Voorzichtigheid is geboden om tijdens deze ingreep geëpithelialiseerde bodem en wanden van de holten c.q. tunnels intact te laten. [Culp 1983] Het intact laten van dit epitheel bespoedigt de wondgenezing. [Culp 1983, van Hattem 2012]

Om recidieven te voorkomen dient middels een sonde communicerende sinustrajecten te worden uitgesloten. [van Hattem 2012] Indien deze toch gevonden worden dienen ook deze opengelegd te worden. Vaak wordt tijdens de ingreep een uitgebreider gebied met communicerende sinustrajecten gevonden dan in eerste instantie van buitenaf zichtbaar was en wordt het operatiegebied groter. Dit dient goed met de patiënt besproken te worden voorafgaand aan de ingreep.

#### Aanbevelingen

Als er bij HS Hurley I en II recidiverende abcessen en/of sinustrajecten zijn, wordt het aanbevolen om deroofing toe te passen.

Het wordt door de werkgroep aanbevolen om middels een sonde communicerende trajecten op te sporen en waar nodig chirurgisch te behandelen.

#### Beperkte en ruime lokale excisie

In de literatuur worden de termen 'limited excision', 'local excision', 'wide excision' en 'radical excision' door elkaar gebruikt. [Bieniek 2010, Kagan 2005, Mehdizadeh 2015, van Rappard 2012, Soldin 2000] Tot op heden is er geen uniforme definitie van de verschillende soorten chirurgische excisies voor de behandeling van HS. In de literatuur van de afgelopen twee decennia worden grofweg twee soorten excisies met uiteenlopende chirurgische marges beschreven: [Aksakal 2008, Balik 2009, Blok 2015, Deckers 2018, Janse 2016, Posch 2017]

- Beperkte lokale excisie, 'limited excision': zichtbare sinussen, nodi en abcessen worden geëxcideerd met een 'krappe' marge, waarbij <1% van de Body Surface Area affected (BSA) in één regio is aangedaan, Hurley I en Hurley II.
- Ruime lokale excisie, 'wide excision': zichtbare sinussen, nodi en abcessen worden geëxcideerd met een 'ruimere' marge, BSA >1% in één regio, Hurley III.

De verschillende typen excisies hebben als gemeenschappelijk doel het bereiken van lokale genezing. Een vereiste voor een excisie is dat alle sinussen (ook wel tunnels), (inflammatoire) nodi, abcessen en zichtbaar ontstekingsweefsel tot in het niet aangedane weefsel chirurgisch worden verwijderd. [Ather 2006] Nodi zijn niet geschikt voor deroofing omdat deze laesies geen epitheliale begrenzing hebben.

#### Samenvatting van de literatuur

Er zijn weinig grote studies van goede kwaliteit verricht naar de optimale marge van radicaal excideren. De beschikbare studies zijn bijna allemaal retrospectief uitgevoerd met wisselende een follow-up. Per onderzoek verschilt de onderzochte HS-locatie waardoor het

moeilijk is tot een éénduidige uitspraak te komen. De maat voor de effectiviteit van de behandeling is meestal de recidiefkans. Niet altijd wordt het ziektevrije interval of de locatie waar een recidief optreedt genoemd. Hier worden de resultaten van excisie gevolgd door secundaire genezing beschreven, terwijl in de paragraaf sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorg wordt ingegaan op de verschillende sluitingstechnieken.

De recidiefkans voor beperkte lokale excisie (Skin-Tissue-sparing Excision met Elektrochirurgische Peeling (STEEP)) gevolgd door secundaire wondgenezing is beschreven in een retrospectieve studie met 113 patiënten (78% Hurley II) en een gemiddelde follow-up duur van 43 maanden. Van de 363 beperkte lokale excisies was er in 132 gevallen sprake van een recidief in het geopereerde anatomische gebied, waarvan 106 (29%) geclassificeerd als recidief door irradicale excisie. [Blok 2015] In een andere retrospectieve vragenlijststudie met 86 patiënten (83% Hurley II en III, ruime excisie) had 38% een recidief binnen 0.5 cm van het operatielitteken na mediaan 6 maanden. In het genitale gebied kwamen de meeste recidieven voor. [Deckers 2018]

Door patiënten gerapporteerde uitkomsten van ruime excisie gevolgd door secundaire genezing zijn ook onderzocht. Bij 58 HS patiënten (Hurley III) verbeterde de kwaliteit van leven significant na de ingreep (DLQI van 27.9 naar 5.3,  $p < 0.001$ ), ongeacht de locatie van de operatie. [Posch 2017] De meeste patiënten (77/86, 92%) zijn tevreden over de excisie en zouden de operatie aan andere patiënten aanraden (78/86, 93%), en gaven de ingreep een gemiddelde score van 8 uit 10 en 60-70% was tevreden over de cosmetische uitkomst [Blok 2015, Deckers 2018, Posch 2017]

In een kleinschalige retrospectieve studie van Ritz et al. worden de resultaten van 14 beperkte excisies en 11 radicaal ruime excisies beschreven. In deze studie werd ook 6 keer een incisie en drainage verricht. De gemiddelde postoperatieve follow-up was 72 maanden (range 3-238 maanden). Alle 6 patiënten met incisies en drainage hadden binnen 4 maanden een recidief. De recidiefpercentages na beperkte en ruime excisie waren respectievelijk 42.8% ( $n=6$ ) en 27% ( $n=3$ ,  $P < 0.05$ ). Het ziektevrije interval was als volgt: 11 maanden (range 2-24 maanden) na beperkte excisie en 20 maanden (range 15-35) na radicaal ruime excisie. De locatie van de geopereerde gebieden had ook een effect op recidiefpercentages. De meeste recidieven waren bij gevallen van inguinale of genitale HS, in vergelijking met perianale en axillaire HS ( $P < 0.05$ ). Het optreden van postoperatieve complicaties was laag; één nabloeding en één diep veneuze trombose na ruime excisie. [Ritz 1998]

De resultaten over de effectiviteit van excisie gevolgd door secundaire genezing zijn opgenomen in de paragraaf sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorg.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Lokale excisie van de aangedane huid tot macroscopisch niet aangedaan weefsel verkleint het recidiefrisico bij HS Hurley II en III. Een excisie in de inguino-genitale regio geeft de meeste kans op recidief.  <i>C Blok et al. 2015, Deckers et al. 2018, Ritz 1998</i>
<b>Niveau 3</b>	De kwaliteit van leven (DLQI) verbetert na een lokale excisie, ongeacht de locatie van de operatie. Daarnaast zijn patiënten tevreden over functionele en cosmetische uitkomsten.  <i>C, Blok et al. 2015, Deckers et al. 2018, Posch et al. 2017</i>

### Overige overwegingen

Door de heterogeniteit van de studies is het moeilijk om conclusies te trekken over de effectiviteit van de verschillende excisie technieken.

Zoals in de literatuur beschreven wordt, hebben de verschillende typen excisies als gemeenschappelijk doel het bereiken van lokale genezing. Daarvoor zou vooraf geen bepaalde marge gesteld moeten worden. Vanuit de praktijk wordt aangehouden dat een excisie moet worden uitgevoerd tot in het macroscopisch niet aangedane weefsel. De werkgroep is van mening dat de chirurgisch behandelende dermatologen en (plastisch)chirurgen expertise in de chirurgische behandeling van HS moeten hebben.

#### Aanbeveling

Het wordt aanbevolen om bij lokaal recidiverende inflammatoire nodi (HS Hurley I) en bij sinussen en infiltraten (HS Hurley II en III) te excideren tot in macroscopisch niet aangedaan weefsel door een specialist met chirurgische expertise op het gebied van HS.

#### Deroofing of excisie met CO<sub>2</sub>-laser

Excisie van HS laesies door CO<sub>2</sub>-laserchirurgie gecombineerd met secundaire heling werd voor het eerst geïntroduceerd in 1994. [Lapins 1994] Onder lokale verdoving worden symptomatische laesies met CO<sub>2</sub>-laser verwijderd. De CO<sub>2</sub>-laser evaporatie wordt gecontinueerd tot in de wondbodem vetweefsel, en rondom de laesie gezonde huid, zichtbaar is. Voordelen van deze techniek zijn betere hemostase en visualisatie van aangedaan weefsel. [Ather 2006]

#### Samenvatting van de literatuur

Er is een aantal artikelen gepubliceerd over CO<sub>2</sub>-laserchirurgie als behandeling bij HS. De grootste studie is een retrospectieve studie uitgevoerd door Hazen et al. Hierin werden in 61 patiënten met totaal 185 gebieden behandeld middels CO<sub>2</sub> laser excisie en marsupialisatie ('deroofing') techniek, overeenkomstig met een beperkte elektrochirurgische excisie. Na een follow-up variërend van 1 tot 19 jaar werd in 2 van de behandelde regio's een recidief gevonden. [Hazen 2010] In een kleinere retrospectieve follow-up studie werden 34 Hurley II patiënten behandeld met CO<sub>2</sub> laser excisie. Na een gemiddelde follow-up van 34 maanden werd er in 4 patiënten een recidief in het geopereerde gebied gevonden. [Lapins 2002] In een retrospectieve studie van Mikkelsen et al. werden 58 patiënten behandeld middels CO<sub>2</sub> laser evaporatie. Zeventien van de 58 patiënten ontwikkelde een recidief in het behandelde gebied tijdens een gemiddelde follow-up van 12.7 maanden. [Mikkelsen 2015]

#### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Bij lokaal recidiverende abcessen of nodi, of sinustrajecten kan CO<sub>2</sub>-laser excisie of evaporatie een effectieve behandeling zijn.</p> <p><i>C Hazen et al. 2010, Lapins et al. 2002, Mikkelsen et al. 2015</i></p>
-----------------	--

#### Overige overwegingen

Tot op heden zijn er geen studies die CO<sub>2</sub>-laserchirurgie met elektrochirurgische deroofing of excisie vergelijken. Het is dan ook niet duidelijk of CO<sub>2</sub>-laserchirurgie een meerwaarde heeft boven deze ingrepen. In de (dermato)chirurgische praktijk wordt CO<sub>2</sub>-laser voor twee chirurgische technieken ingezet, namelijk voor elektrochirurgische deroofing en voor lokale excisie.

De recidiefkans na deroofing of excisie met CO<sub>2</sub>-laser varieert in de beschreven observationele studies. De gemiddelde recidiefkans lijkt gering, echter is de kwaliteit van bewijs laag vanwege het ontbreken van informatie over definities voor recidief en de manier waarop recidief beoordeeld werd.

#### Aanbeveling

Bij lokaal recidiverende abcessen, nodi of sinustrajecten (HS Hurley I en II) is CO<sub>2</sub> laser excisie of evaporatie een alternatief voor elektrochirurgische deroofing of excisie.

### Algehele overwegingen bij chirurgische technieken

HS is een moeilijk te behandelen chronische ziekte. Behandeling is o.a. afhankelijk van het stadium van de ziekte en de mate van inflammatie. Alhoewel hier geen bewijs voor is, bestaat behandeling van HS vrijwel altijd uit een combinatie van medicatie en chirurgisch ingrijpen. Een behandelstrategie volgens de Refined Hurley [Horvath 2017] kan hierbij als leidraad fungeren. De medicinale behandeling van HS ligt primair bij de dermatoloog. Chirurgische behandeling kan door de dermatoloog of een (plastisch) chirurg met ervaring op het gebied van chirurgie bij HS uitgevoerd worden. De dermatoloog is daarbij afhankelijk van eigen bekwaamheid en mogelijkheden dan wel beperkingen van de klinische setting. Uit ervaring vallen operatieve defecten regelmatig groter uit dan in eerste instantie klinisch verwacht wordt. Een wondconsulent kan een toegevoegde waarde hebben bij de postoperatieve genezing van de defecten (zie de paragraaf sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorg). Wanneer een patiënt door meerdere specialisten wordt behandeld is het belangrijk dat behandelaren goed met elkaar communiceren en samenwerken. De mogelijkheid tot laagdrempelig multidisciplinair overleg is zeer belangrijk. Tenslotte is het van belang om met patiënt te bespreken welke chirurgische behandelingen er zijn en wat de patiënt van de ingreep kan verwachten wat betreft eigen succespercentage.

### Algehele aanbevelingen over chirurgische technieken bij HS

In verband met het ontbreken van vergelijkende studies is het voor de werkgroep niet mogelijk om een uitspraak te doen over welke chirurgische techniek superieur is. Het wordt aanbevolen om per situatie een inschatting te maken over de meest geschikte chirurgische techniek en nabehandeling.

Als er een chirurgische excisie wordt uitgevoerd gelden de volgende aanbevelingen;

- De excisie geschiedt tot in macroscopisch gezond weefsel, dat wil zeggen een geëpithelialiseerde bodem (deroofing) of het subcutane vet (excisie)
- De excisie wordt uitgevoerd door een specialist met expertise op het gebied van chirurgie bij HS
- De verschillende behandelaren hebben goede samenwerkingsafspraken.
- Licht de patiënt in over de chirurgische behandelmogelijkheden en het te verwachten effect.

### Literatuur

- Aksakal AB, Adisen E (2008) Hidradenitis suppurativa: importance of early treatment; efficient treatment with electrosurgery. *Dermatol Surg* 34:228-31.
- 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.
- 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.
- Bieniek A, Matusiak L, Okulewicz-Gojlik D et al. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1998-2004
- Blok JL, Boersma M, Terra JB, et al. (2015) Surgery under general anaesthesia in severe hidradenitis suppurativa: a study of 363 primary operations in 113 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:1590-7.
- 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.
- Culp CE. Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal: a surgical skin disease. *Dis Colon Rectum*. 1983;26(10):669-76.
- Danby FW, Hazen PG and Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S62-5.
- Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, et al. (2018) Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:459-62.

- Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg* 2012; 38: 517-36.
- Janse I, Bieniek A, Horváth B. Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic clinics*. 2016 Jan;34(1):97-109.
- Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg* 2010;36:208-13
- Horváth B1, Janse IC, Blok JL. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol*. 2017 Mar 10;97(3):412-413. doi: 10.2340/00015555-2513.
- Kagan RJ, Yakuboff KP, Warner P, Warden GD. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A 10-year experience. *Surgery* 2005;138:734-41.
- Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, et al. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: Outcomes of 590 Consecutive Patients. *Dermatol Surg* 2016; 42(9): 1030-40.
- Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa; CO2 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 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:280-5.
- Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: S70-7.
- Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GB. Recurrence rate and patient satisfaction of CO2 laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg*. 2015 Feb;41(2):255-60.
- Mullins JF, McCash WB, Bouddreau RF. Treatment of chronic Hidradenitis suppurativa; Surgical modification. *Postgrad Med* 1959;26:805-8.
- Posch C, Monshi B, Quint T, et al. (2017) The role of wide local excision for the treatment of severe hidradenitis suppurativa (Hurley grade III): Retrospective analysis of 74 patients. *J Am Acad Dermatol* 77:123-9 e5.
- Riis PT, Boer J, Prens EP et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol* 2016.
- 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.
- Shah N. Hidradenitis suppurativa: a treatment challenge. *Am Fam Physician* 2005;72:1547-52.
- Soldin MG, Tulley P, Kaplan H, Hudson DA, Grobbelaar AO. Chronic axillary hidradenitis - the efficacy of wide excision and flap coverage. *Br J Plas Surg* 2000;53:434-6.
- van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FW. Surgical treatment of sinuses by derroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2012;38(3):494-7.
- van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Derroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 475-80
- van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local excision and primary closure. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 898-902.

## Anesthesietechnieken

### Inleiding

Bij de chirurgische behandeling van hidradenitis suppurativa (HS) dient er altijd een vorm van anesthesie toegepast te worden, ook bij de incisie en drainage van (kleine) abscessen. Welke vorm van anesthesie nodig is, is afhankelijk van verschillende factoren, zoals de ernst en uitgebreidheid van het ziektebeeld, de co-morbiditeit van de patiënt, de wens van de patiënt en de mogelijkheden binnen het ziekenhuis. Indien nodig dient er overleg plaats te vinden tussen de behandelend arts en de anesthesioloog.

In de beschikbare literatuur betreffende HS worden geen specifieke studies gevonden die de verschillende anesthesietechnieken onderzochten. Derhalve is dit hoofdstuk grotendeels opgebouwd vanuit ervaring en expert opinion. Om deze reden worden in dit hoofdstuk geen conclusies gerapporteerd, maar enkel aanbevelingen gedaan.

### Expert opinion

#### Incisie en drainage.

Indien er sprake is van een abces waarbij incisie en drainage is geïndiceerd, dan is lokale verdoving vaak pijnlijk en insufficiënt. Het is klinisch bekend dat actieve inflammatie de werkzaamheid van lokale anesthesie verlaagt, een effect dat in de literatuur wordt verklaard door weefselacidose. [Ueno 2008] Een intradermale injectie van een kleine hoeveelheid plaatselijke verdoving in het dak van het abces, langs het lineaire verloop van de voorgestelde incisie, zorgt voor enige anesthesie tijdens de incisie. Echter, de meeste pijn van de procedure vindt plaats tijdens het breken van tussenschotten (indien nodig). In een dergelijk geval dient voor zogenaamde 'field block' anesthesie worden gekozen. Hierbij wordt de niet ontstoken huid rondom het abces geïnfiltreerd met lidocaïne in de vorm van een ruit. Cryoanesthesie (met chloorethyl spray of vloeibaar stikstof) of lidocaïne crème kan gebruikt worden als adjuvante vorm van anesthesie bij kleine abscessen. Voor incisie en drainage van zeer grote abscessen is lokale infiltratie met lokale anesthetica ongeschikt, omdat de anesthesie die hiermee wordt bereikt meestal onvolledig is en de maximale hoeveelheid lokaal anestheticum dat gebruikt mag worden (i.e. max. 5 mg/kg en niet meer dan 500 mg lidocaïne met adrenaline per keer) vaak een belemmering vormt. In dergelijke gevallen dient de hulp te worden ingeschakeld van een anesthesioloog. [Halvorson 1985, Koronwyk 2007]

#### Deroofing of excisie van afwijkingen in een beperkt gebied

"Field Block" anesthesie is mogelijk bij deroofing of excisies van afwijkingen in een gebied waarvan de grootte beperkt blijft tot het oppervlak van ca. 1 hand (palm en vingers). Vanwege de gelaagdheid van de HS laesies is aanvullende lokale infiltratie van sinusgangen of tussengelegen weefsels soms nodig. [van Hattem 2012] Er dient rekening gehouden te worden met de maximale hoeveelheid lokaal anestheticum dat gebruikt mag worden. De hoeveelheid van 5 mg/kg en niet meer dan 500 mg lidocaïne met adrenaline per keer is hierbij een goede leidraad. [Farmacotherapeutisch Kompas] Voor de behandeling van grotere gebieden biedt tumescente lokale anesthesie (TLA) een uitkomst. De verdoving wordt bereikt door grote hoeveelheden (100ml) van een sterk verdunde lokale anesthetica (meestal lidocaïne gebufferd met natriumbicarbonaat) subdermaal te injecteren met een mechanische pomp. [Janse 2016]

#### Excisie van een uitgebreid gebied, al dan niet in combinatie met primair sluiten

Indien excisie van een uitgebreid aangedaan gebied geïndiceerd is en/of anesthesie middels 'field block' of tumescente anesthesie is niet mogelijk, dient de patiënt verwezen te worden naar de anesthesioloog voor het bespreken van de opties. Wanneer er direct na een grote excisie een reconstructie zal plaatsvinden, met bijvoorbeeld een huidtransplantaat of transpositielap, dan is algehele anesthesie veelal noodzakelijk.

## Aanbevelingen

Bij incisie en drainage van kleine abscessen dient in alle gevallen lokale verdoving te worden bewerkstelligd, bij voorkeur door middel van 'field block' anesthesie. Bij grote abscessen dient de hulp te worden ingeschakeld van een anesthesioloog.

Bij deroofing of excisie van afwijkingen in een gebied waarvan de grootte beperkt blijft (hiervoor wordt vaak een oppervlak van ca. 1 hand (palm en vingers) gebruikt) is 'field block' anesthesie mogelijk. Voor de behandeling van grotere gebieden biedt tumescente lokale anesthesie een uitkomst.

Indien excisie van een uitgebreid aangedaan gebied geïndiceerd is en anesthesie middels 'field block' of tumescente anesthesie is niet mogelijk, dient de patiënt verwezen te worden naar de anesthesioloog.

## Literatuur

-Farmacotherapeutisch kompas:

[https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/lidocaine\\_parenteraal](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/lidocaine_parenteraal)

- Halvorson GD, Halvorson JE, Iserson KV. Abscess incision and drainage in the emergency department-Part I. J Emerg Med. 1985;3(3):227-32.
- van Hattem S, Spoo JR, Horvath B, Jonkman MF, Leeman FW. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg. 2012;38(3):494-7.
- Korownyk C, Allan GM. Evidence-based approach to abscess management. Can Fam Physician. 2007;53(10):1680-4.
- Ueno T, Mizogami M, Takakura K, Tsuchiya H. Peroxynitrite affects lidocaine by acting on membrane-constituting lipids. J Anesth. 2008;22(4):475-8.
- Janse I, Bieniek A, Horváth B. Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. Dermatologic clinics. 2016 Jan;34(1):97-109.



## Sluitingstechnieken en postoperatieve wondzorg

### Sluitingstechnieken

#### Inleiding

Na excisie van HS laesies zijn er diverse opties om de wond te sluiten, zoals primaire sluiting, partial thickness (gedeeltelijke dikte) huidtransplantatie, ook wel split skin graft (SSG) genoemd, transpositielappen (lokaal en op afstand) en andere verschuivingsplastieken, of een vrij transplantaat. [Neligan 2013] Daarnaast is er de optie om de wond open te laten en te laten genezen per secundam. Bij genezing per secundam geneest de wond door ingroei van huid vanaf de wondranden (bij een excisie) en/of vanuit epitheel dat op de bodem is achtergelaten (na een deroofing procedure).

De keuze hangt af van verschillende factoren, waaronder de grootte en locatie van het defect, technische vaardigheden etc. Ook eventuele patiënt gerelateerde factoren zoals individueel anatomische verschillen spelen een rol. [Ellis 2012, Mehdizadeh 2015]

De literatuur over sluitingstechnieken bij de chirurgische behandeling van HS is beperkt en studies die hiernaar zijn verricht hebben een lage kwaliteit van bewijs. De gevonden observationele studies geven een overzicht van verschillende excisie- en sluitingstechnieken. Hieronder geven wij een opsomming van wat er in de literatuur is beschreven en met enig succes is toegepast.

#### Samenvatting van de literatuur

##### Primaire sluiting

Van Rappard et al. 2012 beschrijven de resultaten van lokale excisie met primaire sluiting bij 57 patiënten met HS Hurley stadium I en II. In totaal werden er 92 excisies verricht gevolgd door primaire sluiting. De gemiddelde tijd tot totale wondgenezing was 3.2 weken. Het totaal aantal postoperatieve complicaties was 29%, met verschillende geringe complicaties zoals wond dehiscentie, postoperatieve bloeding of infectie. De gemiddelde follow-up periode zonder recidief was 27 maanden. Volgens de onderzoekers was 66% van de operaties een effectieve behandeling zonder recidief. [van Rappard 2012]

##### Secundaire wondgenezing

Aksakal et al. Balik et al., Deckers et al., Humphries et al. en Posch et al. rapporteren resultaten over (ruime) lokale excisie met secundaire wondgenezing, zonder vergelijking met andere sluitingstechnieken. Burney et al. vergelijken de resultaten van secundaire wondgenezing met die van secundaire wondgenezing na gedeeltelijk primaire sluiting. De resultaten van deze studies staan hieronder uitgewerkt.

In een kleinschalige prospectieve studie door Aksakal et al. 2008 werden 12 HS Hurley stadium I en II patiënten met in totaal 30 laesies (5 axillair en 25 inguinaal) behandeld met excisie, gevolgd door secundaire wondgenezing. Bij 26 van de 30 laesies (86%) was de gemiddelde tijd voordat de wond dicht was 16 dagen (range 15 tot 21 dagen). Na 2 maanden werd bij de 20 graad I laesies een succespercentage van 100% behaald. Bij de 10 HS Hurley stadium II laesies was dit 60%. Bij 2 patiënten met HS Hurley stadium II laesies trad op twee plaatsen per patiënt een infectie op, waarvoor antibiotica moesten worden voorgeschreven. [Aksakal 2008]

Balik et al. verrichtten een retrospectieve studie bij 15 HS stadium III patiënten van wie 11 excisie met secundaire genezing ondergingen. Bij twee patiënten werden de wonden primair gesloten met een rotatielap, en bij twee patiënten met een uitgesteld huidtransplantaat. Bij alle patiënten zaten de defecten in de gluteale, perineale/ perianale en inguinale regio. De gemiddelde tijd tot complete secundaire wondgenezing was 12.2 weken (range 9.5-22). Tegenover gemiddeld 2 en 8 weken bij zowel de rotatielappen als de SSG. Aan het eind van de gemiddelde follow-up periode van 5 jaar werden geen recidieven gezien, ongeacht de gekozen techniek. [Balik 2009]

In de retrospectieve studie van Deckers et al. werd gekeken naar de resultaten van 84 patiënten (Hurley stadium I, II en III) met in totaal 253 excisies op diverse locaties allen gevolgd door secundaire genezing. In 95 gevallen (37,6%) trad een recidief op in of vlakbij het litteken. Bij 125 patiënten (49,4%) was sprake van remissie van HS in het betreffende anatomische gebied. In 13% trad natuurlijke progressie van ziekte op. De gemiddelde follow-up tijd per behandelprocedure was 36,2 maanden (range 6 – 79 maanden). De mediane tijd tot recidief was 6 maanden. [Deckers 2017]

Humphries et al. includeerden 17 patiënten bij wie 23 ruime lokale excisies werden verricht gevolgd door secundaire wondgenezing. Zeventien excisies werden verricht op het bovenlichaam (axilla, mamma) en 11 op het onderlichaam (inguinaal, perineaal, perianaal en abdominaal). De tijd tot het bereiken van totale wondgenezing varieerde van 8 weken tot 16 maanden. Twee patiënten ontwikkelden een recidief aangrenzend aan het excisiegebied en twee patiënten kregen een HS opvlamming buiten het geopereerde gebied. De gemiddelde lengte van follow-up was ruim een jaar met range van 1,2 maanden tot 5,25 jaar, met een loss to follow up van 3 patiënten met totaal van 6 excisies. [Humphries 2016]

Posch et al. beschrijven de resultaten van de behandeling van 74 patiënten met HS Hurley stadium III met behulp van ruime lokale excisie gevolgd door secundaire wondgenezing. De meeste patiënten (n=51) hadden defecten in de inguino-genitaal/ gluteale regio (68,9%), 23 patiënten (31,1%) hadden axillaire HS, van wie bij 7 patiënten (9,5%) in beide regio's. In totaal presenteerden 35 (47,3%) patiënten zich met postoperatieve complicaties. Dertig patiënten hadden last van pijn en 22 verlittekening, van wie 7 patiënten met beperking van mobiliteit en 1 patiënt met keloïdvorming. Bij vier patiënten was sprake van "onvolledige" wondgenezing. De patiënten met postoperatieve complicaties kregen wondzorg, NSAID's en fysiotherapie. Drie patiënten hadden systemische antibiotica nodig voor postoperatieve infecties. Gedurende de mediane follow-up van 4,72 jaar hadden 14 patiënten (18,9%) postoperatief een recidief. [Posch 2017]

Burney et al. rapporteren gegevens van 122 patiënten met HS bij wie in totaal 245 excisies zijn uitgevoerd op verschillende locaties. In totaal werden 197 defecten open gelaten voor secundaire genezing. Hiervan werden 80 wonden geheel open gelaten en 117 gedeeltelijk primair gesloten, beide gevolgd door secundaire wondgenezing. De mediane genezingsduur was respectievelijk 65 en 60 dagen voor deze groepen. De kleinere wonden waren voor de patiënten minder pijnlijk en makkelijker te verzorgen. Ook werden 30 wonden primair gesloten en 15 werden bedekt een SSG. Bij 3 wonden was de gebruikte techniek niet bekend. De 30 primaire sluitingen hadden een genezingsduur van 30 dagen, de SSG hadden een gemiddelde genezingsduur van 49 dagen. Helaas zeggen deze getallen niet zoveel, want er is niet gerandomiseerd. Het recidiefpercentage is niet bekend in deze studie. [Burney 2017]

### **Transpositielappen**

In een retrospectieve review van Alharbi et al. 2012 worden de resultaten van 32 patiënten met HS Hurley stadium II en III beschreven. Het ging om 23 axillaire, 17 inguinale, 8 perineale/perianale excisies, één gluteale en één excisie op de romp (totaal 50 excisies). Hiervan werden er 36 bedekt door rotatie- of transpositielappen (axillair, inguinaal en perineaal/ perianaal), 8 maal inguinale primaire sluiting, 5 maal een SSG (inguinaal, gluteaal en romp) en 1 maal een 'inguinale' abdominoplastiek. De gemiddelde follow-up was 24 maanden. Zes patiënten (18,75%) kregen een recidief, viermaal na een axillaire of inguinale rotatie of transpositieflap en tweemaal na primaire sluiting of SSG. Bij alle zes recidieven betrof het een HS Hurley stadium III. [Alharbi 2012]

Egemen et al. analyseren retrospectief de resultaten van chirurgische behandeling met reconstructie met behulp van een lokale perforatorlap bij 11 patiënten met ernstige en recidiverende HS (Hurley stadium II en III) met gluteale (n=3), inguinale (n=2) en axillaire (n=6) laesies. In totaal werden er 13 V-Y-transposities en rotatie perforatorflappen uitgevoerd. Er was slechts één maal sprake van marginale necrose en er trad tweemaal een

wondinfectie op. De rest van de lappen overleefden volledig. Gedurende de gemiddelde follow-up periode van 11.5 maanden trad er geen recidief van HS op. [Egemen 2013]

Schmidt et al. beschrijven in een prospectieve studie de complicaties na 35 reconstructies bij 24 patiënten met behulp van transpositielappen zowel vanuit axillair als posterieure zijde van de bovenarm. Het betrof 31 HS behandelingen. De andere behandelindicaties waren tumorresecties en het opheffen van contracturen bij brandwonden. Bij deze 35 reconstructies was er eenmaal sprake van veneuze obstructie, die leidde tot necrose van de punt van de lap. Bij twee patiënten was er een additionele V-Y-plastiek nodig voor bedekking van het defect. Daarnaast was sprake van milde complicaties zoals gedeeltelijke wonddehiscentie (n=4) en wondinfectie (n=1). Deze complicaties konden conservatief behandeld worden. In deze studie werd geen recidiefpercentages genoemd. [Schmidt 2015]

In de retrospectieve review van Soldin et al. werden in totaal 94 met HS aangedane oksels chirurgisch behandeld met a. lokale excisie (n=26), b. excisie van de behaarde huid (n=39) en c. ruime lokale excisie (n=29). Gebruikte technieken waren: primaire sluiting (n=35), reconstructie met een lap (n=43) (o.a. cutane en fasciocutane lappen volgens Limberg en parascapulaire fasciocutane lappen) of split skin graft (n=16). Bij de primair gesloten defecten traden er 7 (minor) complicaties op, in alle gevallen bij patiënten die excisie van de behaarde huid hadden gehad. Bij de in totaal 43 lappen trad er twee keer lapnecrose op. Eén patiënt ontwikkelde een axillaire contractuur secundair aan de lapnecrose, die chirurgisch werd behandeld, de ander kreeg een split skin graft na 60% lapnecrose. Twee patiënten waren ontevreden over de littekens en bij 9 patiënten trad minimale wonddehiscentie. Van de 16 SSG's was er zes keer sprake van onvolledige ingroei en vijf maal ontstond een littekencontractuur. Er zijn geen recidiefpercentages na toepassing van de gebruikte sluitingstechnieken bekend. [Soldin 2000]

Unal et al. verrichtten een prospectieve studie naar de postoperatieve lange termijn resultaten van chirurgische behandeling met een 'superior en inferior gluteal artery perforator (SGAP en IGAP) flap' bij 12 patiënten met HS Hurley stadium III van de gluteale en perineale regio. In totaal werden er 11 SGAP-flappen verricht en 6 IGAP-flappen. Bij een van de reconstructieflappen liet de hechting los en één SGAP-flap ging verloren door hematoomvorming en veneuze obstructie met lapnecrose; dit defect werd alsnog bedekt met een SSG. Er trad geen recidief op van HS-laesies gedurende de gemiddelde postoperatieve follow-up periode van 20 maanden. [Unal 2011]

Mutaf et al. keken naar de resultaten van de behandeling met triangulaire sluitingstechniek bij 16 patiënten met uitgebreide sacrococcygeale HS. Bij alle patiënten werd een succesvolle spanningsvrije sluiting van de defecten bereikt. Bij twee patiënten was sprake van necrose van de punt, die per secundam genas. Na een gemiddelde follow-up van 36 maanden werden geen recidieven gezien. [Mutaf 2014]

### **Huidtransplantatie/Split Skin Graft (SSG)**

Bohn et al. beschrijven de resultaten van chirurgische behandeling van 138 patiënten met HS van verschillende locaties. Bij 16 patiënten werden de defecten primair gesloten. De overige patiënten (n= 122) werden behandeld met een SSG. Er werd profylactische antibiotica gegeven gedurende 5-14 dagen postoperatief. Postoperatieve follow up was gemiddeld 8 jaar. Van de 116 respondenten trad bij 38 patiënten (33%) van een recidief op in het gebied rondom het litteken (78%) of in het litteken zelf (22%), maar geen enkele in de SSG. [Bohn 2001]

Romanowski et al. analyseren retrospectief de resultaten van 142 SSG's bij 98 HS patiënten, met voornamelijk Hurley stadium II en III (97%) van verschillende anatomische locaties. In iets meer dan de helft van de patiënten (n=75, 51%) was er sprake van 100% ingroei/'take'. Bij geen enkele patiënt met minder dan 30% transplantaatverlies was een nieuw SSG nodig. Van de 18 patiënten bij wie meer dan 30% transplantaat verloren ging, werd bij 9 patiënten een tweede maal getransplanteerd. Dertig dagen na behandeling was

94,7% van alle wonden volledig getransplanteerd en gesloten. De follow-up werd na 1 jaar gestaakt waardoor recidiefpercentages ontbreken. [Romanowski 2017]

Maeda et al. keken retrospectief naar de lange-termijuitkomsten van behandeling met SSG's bij 18 mannen met chronische gluteale HS. De gebruikte SSG's werden verkregen van de te behandelen gebieden en teruggeplaatst na excisie van de totale aangedane onderliggende weefsels. Vijf hadden Hurley stadium I, 12 Hurley stadium II en één Hurley stadium III. Zij werden alle 18 behandeld met totale excisie gevolgd door een SSG. In de meeste gevallen werden de randen van de defecten eerst gehecht om de totale defectgrootte te verkleinen. Bij acht van de gevallen werd vanwege de defectgrootte naast een hergebruikte skin graft een extra huidtransplantaat van een andere (niet aangedane) locatie gebruikt. Geen enkele patiënt ervoer ernstige contracturen van de huid van de onderste ledematen en in geen enkel geval was er sprake van recidief HS in de geopereerde gebieden gedurende de gemiddelde follow-up van 61.3 maanden. [Maeda 2015]

Tanaka et al. vergelijken in 2001 retrospectief de resultaten van bedekking met SSG met die van transpositielappen. Het ging om 23 defecten bij 19 patiënten, verdeeld in beperkte (n=8) en ernstige (n=14) HS. De defecten werden bedekt met een SSG (n=13) of met een musculocutane transpositieflap (n=5). Daarnaast werden 4 laesies lokaal en 1 met een lokale huidflap bedekt. De postoperatieve follow-up periode varieerde van 20 tot 60 maanden. In totaal trad er bij 6 patiënten een recidief op, in alle gevallen in de ernstige HS groep. De sluitingsmethode gaf geen verschil in recidiefaantallen tussen de groepen (SSG: 4 van de 13 tegenover musculocutane lap: 2 van de 5). [Tanaka 2001]

Wormald et al. verrichtten een prospectieve observationele studie, waarin de behandeling van 27 patiënten met HS Hurley stadium III van de oksel met 'thoracodorsal artery perforatorflap' (TDAP) (n=15) vergeleken werd met split skin graft (SSG) (n=12). Er was een significant verschil in genezingstijd tussen de groepen, van 5 weken voor TDAP en 14 weken voor de SSG groep (p=0.03). Tijdens de follow-up periode van totaal 12 maanden werd één recidief in de SSG groep gezien. Na 23 maanden kreeg één patiënt van de TDAP groep een nieuwe laesie in de omliggende huid van de transpositieflap. De TDAP groep had een significant lager aantal complicaties ten opzichte van de SSG groep (p<0.005). [Wormald 2014]

## Conclusies

<b>Niveau 3</b>	<p>Primaire wondsluiting is een effectieve methode voor wondgenezing bij HS Hurley stadium I en II.</p> <p><i>C van Rappard 2012</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Secundaire wondgenezing is een effectieve methode voor wondgenezing bij HS Hurley stadium I en II en kan mogelijk effectief zijn bij HS Hurley stadium III.</p> <p><i>C Aksakal 2008, Deckers 2018, van Rappard 2012, Posch 2017</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>De genezingsduur bij secundaire wondgenezing varieert van ongeveer 2 weken tot 5 maanden.</p> <p><i>C Aksakal 2008, Balik 2009, Burney 2017, Humphries et al. 2016</i></p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Het aantal en de ernst van complicaties na secundaire wondgenezing is zeer gering.</p> <p><i>C Aksakal 2008, Humphries 2016, Posch 2017</i></p>

<b>Niveau 3</b>	Reconstructie met weefseltranspositie is een effectieve methode voor wondgenezing bij grote defecten waar veel spanning op staat bij bijvoorbeeld HS Hurley stadium II en III. <i>C Alharbi 2012, Egemen 2013, Mutaf 2014, Unal 2011</i>
<b>Niveau 3</b>	Excisie gevolgd door reconstructie met weefseltranspositie geeft een lage recidief kans, ook op de lange termijn (>1 jaar). <i>C Alharbi 2012, Egemen 2013, Mutaf 2014, Schmidt 2015, Soldin 2000, Unal 2011</i>
<b>Niveau 3</b>	Het aantal en de ernst van complicaties na reconstructie met weefseltranspositie is gering. <i>C Egemen 2013, Mutaf 2014, Schmidt 2015, Soldin 2000, Unal 2011</i>
<b>Niveau 3</b>	Excisie gevolgd door bedekking met een gedeelde dikke huidtransplantaat 'SSG' is een effectieve methode voor HS Hurley stadium II en III. <i>C Bohn 2001, Maeda 2015, Tanaka 200,1 Wormald 2014</i>
<b>Niveau 3</b>	Excisie gevolgd door een SSG geeft een lage recidief kans. <i>C Bohn 2001, Maeda 2015, Tanaka 200,1 Wormald 2014</i>
<b>Niveau 3</b>	Op basis van twee kleine studies lijkt er geen verschil in recidief kans tussen reconstructie met een transpositielap of een SSG. Er is wel meer kans op complicaties bij SSG's. <i>C Tanaka 2001, Wormald 2014</i>

### Overige overwegingen

Vanwege het ontbreken van vergelijkende studies en de grote heterogeniteit tussen de studies met betrekking tot de verrichte excisie- en sluitingstechnieken als ook de beschreven uitkomstmaten is het niet mogelijk om uitspraken te doen welke sluitingstechniek voor welke situatie aangewezen is of welke sluitingstechniek superieur is.

### Aanbevelingen

Secundaire wondgenezing na lokale excisie verdient de voorkeur en geeft cosmetisch acceptabele littekens en weinig postoperatieve bewegingsbeperking.

Primair sluiten is een optie bij beperkte defecten waar weinig spanning op de wond verwacht wordt.

Bedekking van defecten met een SSG of transpositielap wordt gereserveerd voor ernstige en/of grotere defecten, met name in de inguinale of perianale regio. Primair sluiten leidt in die gevallen tot een hoger recidiefpercentage en wordt niet aanbevolen.

Transpositielappen zijn een optie bij ernstige en/of grotere axillaire defecten.

## Postoperatieve wondzorgmaatregelen

### Inleiding

Postoperatieve wondbehandeling vergt per patiënt een individuele aanpak vanwege verschil in sluitings- en bedekkingstechnieken zoals hierboven beschreven (primair, secundair, SSG of transpositielap) en het verschil in lokalisatie van de wond. Net als bij de reguliere huidzorg bij HS patiënten zijn er tot op heden geen studies waarin het gebruik van specifieke verbanden of wondverzorgingsprotocol in HS is bestudeerd, met uitzondering van enkele studies over postoperatieve wonden bij HS. De behandeling van de wond hangt voornamelijk af van de voorkeur en ervaringen van de operateur en de (wond)verpleegkundige, -consulent en de klinische toestand van elke individuele patiënt. [Dini 2015, van der Zee 2016]

Onderstaande tekst is een overzicht van de gevonden literatuur over postoperatieve wondzorg uit observationele studies en 'case reports' naar de chirurgische behandeling van HS, aangevuld met ervaringen uit de klinische praktijk.

### Wondverband

In de dagelijkse praktijk wordt bij het voorschrijven van wondverbanden voor postoperatieve wonden bij HS rekening gehouden met het beloop van postoperatieve wonden. Dit kan worden beschreven met een wondanamnese volgens ALTIS en een wondregistratie volgens TIME en bij de T van tissue kan met behulp van Zwart-Geel-Rood (WCS) de wondbodem worden beschreven. [Vermeulen 2007] Wonden kunnen aan de hand van deze modellen eenduidig worden beschreven en de keuze voor een wondverband kan worden beargumenteerd.

Postoperatief is het belangrijk om het juiste verbandmiddel te gebruiken in overeenstemming met de conditie van de wond. De verschillende verbanden zoals de niet-verklevend verbanden, met zilver geïmpregneerd verband, alginaat en hydrocolloïde verbanden hebben allen hun eigen voor- en nadelen, dienen te worden gebruikt in overeenstemming met de wondconditie, de prijs-kwaliteit-indicatie verhouding en hangen ook af van persoonlijke voorkeur. Om genezing te bespoedigen is het in ieder geval belangrijk de wond schoon te houden met ook mechanische reiniging om infecties te voorkomen. Lokale of systemische antibiotica zijn soms aangewezen om wondinfectie onder controle te houden. [Ather 2006]

Bij de keuze voor verbandmiddelen wordt naast de factoren van de wond zelf (de kleur, de hoeveelheid exsudaat en de fase van wondgenezing) ook rekening gehouden met de kenmerken van het type wondverband zoals de flexibiliteit, geur- en vocht absorberend vermogen, fixatiemateriaal en de maat van het verband en de wens van de patiënt. Er bestaat goede ervaring met niet-verklevend en absorberend verband, afhankelijk van de conditie van de wond en het comfort daarvan voor de patiënt.

### Primaire gesloten wonden

Volgens de richtlijn 'Wondzorg' van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, kunnen zo nodig primair gesloten wonden eenvoudig worden bedekt met een wondbedekker. Adequaat verband worden gebruikt om exsudaat of transsudaat op te vangen, ook ter bescherming tegen schurende kleding of als de patiënt voorkeur voor een afdekkend verband heeft. Voor de keuze van wondbedekkers verwijzen wij naar de richtlijn wondzorg. [NVvH 2013] HS-wondbehandeling wordt hierin niet specifiek genoemd.

### Secundair granulerende wonden

Bij secundaire wondgenezing worden in de postoperatieve wondzorg bij HS verschillende wondverbanden en topicale middelen voorgeschreven. Het gebruik van natte gazen; hydrofibers, alginaten, antibacteriële honing- of zilverterbanden, jodiumgazen, antibacteriële zalven en crèmes (o.a. mupirocine, zilversulfadiazine) en niet-verklevende absorberende (siliconen) verbanden wordt beschreven in veelal overzichtsartikelen. [Alavi 2018, Ather 2006, Dini 2015] Sommigen zijn van mening dat een vochtige wondomgeving het

genezingsproces bij secundaire wondgenezing versneld en minder littekenvorming geeft. [Dini 2015]

### **Negatieve druktherapie (NDT)/ Vacuüm assisted closure (VAC)**

Negatieve druktherapie (NDT) wordt in het algemeen gebruikt ter voorbereiding op uitgestelde bedekking met een SSG. [Elwood 2001] De NDT kan ook gebruikt worden als fixatie van een SSG. Met NDT als postoperatieve wondzorg bij HS zijn slechts in enkele kleine 'case reports' beschreven. Zie hieronder.

Chen en Friedman (2011) analyseren retrospectief de resultaten bij 11 patiënten, met in totaal 24 operatielocaties, die direct na excisie werden behandeld met NDT, waarna na 1 week een SSG werd aangebracht in combinatie met NDT die elke 3 dagen verwisseld werd. De gemiddelde graft take was 75%. Bij 5 van de 24 locaties was opnieuw een SSG noodzakelijk. Alle patiënten werden genezen van lokale ziekte.

Chen et al. beschrijven in een retrospectieve status review de resultaten van 27 patiënten, met in totaal 60 chirurgisch behandelde hidradenitis gebieden met een gemiddelde follow-up duur van 2.3 maanden. De helft van de patiënten werd behandeld met 'intern vacuüm assisted closure' (IVAC) therapie of vertraagde wondsluiting (het grotendeels lineair sluiten van de wond met IVAC of secundaire wondgenezing voor de kleinere wondgebieden) (30 laesies bij 12 patiënten). De andere helft werd primair bedekte (30 laesies bij 15 patiënten). Patiënten in de IVAC groep hadden gemiddeld 4 maal grotere wonden dan de niet-IVAC groep; 123cm<sup>2</sup> tegenover respectievelijk 32cm<sup>2</sup>. Dit verschil geeft aan dat de klinische criteria voor het selecteren van de sluitingsmethode gebaseerd was op de wondgrootte. Gemiddelde genezingstijd was 2.2 maanden met IVAC tegenover 2.7 maanden zonder IVAC, dit kleine verschil is indrukwekkend gezien het verschil in defectgrootte tussen de groepen. Alle patiënten uit de IVAC groep waren op de gemiddelde follow-up tijd van 2.3 maanden genezen van lokale ziekte. [Chen 2014]

### **Transplantaten/Split Skin Graft (SSG)**

Grote defecten na ruime lokale excisie kunnen in aanmerking komen voor onder andere bedekking met een split skin graft (SSG) of transpositielap. Over de postoperatieve wondzorg na SSG of transpositielappen bij HS zijn in de literatuur niet veel te vinden.

### **Voorlichting**

Het is essentieel om de patiënt te informeren over wat hij kan verwachten van de chirurgische behandeling en het postoperatieve traject bij HS. Voorlichting over het postoperatief gebruik van de voorgeschreven wondverbanden, maar ook over de verwachte omvang van de operatiewonden, de postoperatieve pijn de fase van wondgenezing en mate van postoperatieve pijn. [Alavi, 2015, Andersen 2017, Burney 2017, Kagan 2005, mening werkgroep] Daarnaast is het essentieel om, met name na een operatie in de oksel, het belang van bewegen postoperatief te benadrukken, om contracturen tijdens de wondgenezing te voorkomen. Een fysiotherapeut kan hierbij ondersteuning bieden. [Ather 2006, Humphries 2016, Posch 2017, mening werkgroep]

### **Samenvatting/Conclusie**

De literatuur over postoperatieve wondzorg, na secundaire sluiting met behulp van huidtransplantatie en transpositielappen bij HS is beperkt. Er zijn geen vergelijkende studies gedaan naar het gebruik van de verschillende wondverbanden en er zijn weinig richtlijnen over wondzorg management bij HS in de literatuur te vinden. Vanwege het gebrek aan klinisch bewijsmateriaal wordt de keuze van het verband- en wondverzorgingstraject, bepaald door de zorgverlener, voornamelijk gebaseerd is op klinische ervaring. [van der Zee 2016]

### **Aanbevelingen**

Het wordt aanbevolen om een wondverband te kiezen waarmee de zorgverlener ervaring heeft opgebouwd bij patiënten met HS.
--

Het wordt aanbevolen om zorg te dragen voor een adequate postoperatieve wondzorg met niet-verklevende absorberende verbanden rekening houdend met de fase van wondgenezing. Het is van belang bij de keuze van het fixatiemateriaal rekening te houden met de conditie van de huid.

Bij het beschrijven van postoperatieve wonden kan gebruik gemaakt worden van het wondregistratie model TIME, om inzicht te krijgen in het beloop van de wondgenezing.

Het wordt aanbevolen om de patiënt te informeren over wat hij kan verwachten van de chirurgische behandeling en het postoperatieve traject bij HS. Die voorlichting behelst het gebruik van de voorgeschreven wondverbanden postoperatief, maar ook over de verwachte omvang van de operatiewonden, de verschillende fasen van wondgenezing en postoperatieve pijn.

Het is van belang gedoseerd postoperatief bewegen zo veel mogelijk te stimuleren, ten einde contracturen tijdens de wondgenezing te voorkomen. Een fysiotherapeut kan hierbij ondersteuning bieden.

## Literatuur

- Aksakal AB, Adisen E. Hidradenitis suppurativa: importance of early treatment; efficient treatment with electrosurgery. *Dermatologic Surgery* 2008;34(2):228-31.
- Alavi A, Kirsner RS. (2015) Local wound care and topical management of Hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol. Nov*;73(5 Suppl 1):S55-61.
- Alavi A, Sibbald RG, Kirsner RS. (2018) Optimal hidradenitis suppurativa treatment and wound care management: a revised algorithm. *J Dermatolog Treat. Jun*;29(4):383-384.
- Alharbi Z, Kauczok J, Pallua N. (2012) A review of wide surgical excision of Hidradenitis suppurativa. *BMC Dermatol Jun* 26;12:9.
- Andersen R.K, Jemec GBE. (2017) Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol. Mar - Apr*;35(2):218-224.
- Ather S, Chan DSY, Leaper DJ. et al, (2006) Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: case series and review of the literature. *Int Wound J; Sep*;3(3):159-69.
- Balik E, Eren T, Bulut T, et al, (2009) Surgical approach to extensive hidradenitis suppurativa in the perineal/perianal and gluteal regions. *World J Surg* ;33:481-7.
- Bohn J, Svensson H. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Scandinavian Journal of Plastic & Reconstructive Surgery & Hand Surgery* 2001;35(3):305-9.
- Burney RE. (2017) 35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *World J Surg* 41:2723-2730.
- Chen E, Friedman HI. (2011) Management of Regional Hidradenitis Suppurativa With Vacuum-Assisted Closure and Split Thickness Skin Grafts. *Ann Plast Surg.* 2011 Oct;67(4):397-401.
- Chen YE, Gerstle T, Verma K et al. (2014) Management of hidradenitis suppurativa wounds with an internal vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar;133(3):370e-377e.
- Deckers IE, Dahi Y, van der Zee HH, et al. Hidradenitis suppurativa treated with wide excision and second intention healing: a meaningful local cure rate after 253 procedures. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2017;19:19.
- Dini V, Oranges T, Rotella L, et al. (2015) Hidradenitis Suppurativa and Wound Management. *Int J Low Extrem Wounds Sep*; 14(3): 236-44.
- Egemen O, Özkaya Ö, Bingöl D, et al. Islanded perforator flaps in the reconstruction of hidradenitis suppurativa defects. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2013;29(5):297-302.
- Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatologic Surgery* 2012;38(4):517-36.
- Elwood ET, Bolitho DG. (2001) Negative-Pressure Dressings in the treatment of Hidradenitis Suppurativa. *Ann Plast Surg.* Jan;46(1):49-50.
- Federatie Medisch Specialisten (2018) Kwaliteitsstandaard Organisatie van wondzorg in Nederland.



[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard\\_organisatie\\_van\\_wondzorg\\_in\\_nederland/inventarisatie\\_bestaande\\_standaarden\\_wondzorg.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_organisatie_van_wondzorg_in_nederland/inventarisatie_bestaande_standaarden_wondzorg.html)

- Humphries LS, Kueberuwa E, Beederman M, et al. (2016) Wide excision and healing by secondary intent for the surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A single-center experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 69:554-66.
- Kagan RJ, Yakuboff KP, Warner P, Warden GD. (2005) Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A 10-year experience. *Surgery*;138:734-41.
- Maeda T, Kimura C, Murao N, et al. Promising long-term outcomes of the reused skin-graft technique for chronic gluteal hidradenitis suppurativa. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2015;68(9):1268-75.
- Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: A study of 106 cases. *Surgeon* 2005;3:23-6.
- Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;73(5 Suppl 1):S70-7.
- Mutaf M, Gunal E, Berberoglu O, et al. Surgical treatment of extensive sacrococcygeal hidradenitis suppurativa with triangular closure technique. *Annals of Plastic Surgery* 2014;73(5):583-7.
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) (2013) Richtlijn 'Wondzorg' [www.heelkunde.nl](http://www.heelkunde.nl)
- Neligan PC. *Plastic surgery: 6-Volume set, 3rd edition, 2013. ISBN: 978-1437717334*
- Posch C, Monshi B, Quint T, et al. (2017) The role of wide local excision for the treatment of severe hidradenitis suppurativa (Hurley grade III): Retrospective analysis of 74 patients. *J Am Acad Dermatol* 77:123-9 e5.
- van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR. Mild to moderate hidradenitis suppurativa treated with local
- Romanowski KS, Fagin A, Werling B, et al. Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A 14-Year Retrospective Review of 98 Consecutive Patients. *Journal of Burn Care & Research* 2017;38(6):365-70.
- Schmidt M, Dunst-Huemer KM, Lazzeri D, et al. The versatility of the islanded posterior arm flap for regional reconstruction around the axilla. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2015;68(7):953-9.
- Soldin MG, Tulley P, Kaplan H, et al. Chronic axillary hidradenitis - The efficacy of wide excision and flap coverage. *British Journal of Plastic Surgery* 2000;53(5):434-36. doi: 10.1054/bjps.1999.3285
- Tanaka A, Hatoko M, Tada H, et al. Experience with surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Annals of Plastic Surgery* 2001;47(6):636-42.
- Unal C, Yirmibesoglu OA, Ozdemir J, et al. Superior and inferior gluteal artery perforator flaps in reconstruction of gluteal and perianal/perineal hidradenitis suppurativa lesions. *Microsurgery* 2011;31(7):539-44.
- Vermeulen H, Ubink DT, Schreuders SM et al. Inter- and intra-observer (dis)agreement among nurses and doctors to classify colour and exudation of open surgical wounds according to the Red-Yellow-Black scheme. *J Clin Nurs.* 2007 Jul;16(7):1270-7.
- Wormald JCR, Balzano A, Clibbon JJ, et al. Surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa of the axilla: Thoracodorsal artery perforator (TDAP) flap versus split skin graft. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2014;67(8):1118-24. doi: 10.1016/j.bjps.2014.04.032
- Zee HH van der, Gulliver WP. (2016) Medical Treatment of Hidradenitis Suppurativa More Options, Less Evidence. *Dermatol Clin.* 2016 Jan;34(1):91-6.

## Chirurgische interventies en biologicals

### Inleiding

Sinds de registratie van adalimumab als behandeling voor HS rijst de vraag of anti-TNF behandeling gestaakt moet worden vóór chirurgisch ingrijpen. De angst is dat het continueren van een biological zou kunnen leiden tot meer postoperatieve complicaties zoals wondinfecties en slechtere wondgenezing. Omdat er binnen HS pas sinds zeer recent gebruik gemaakt wordt van biologicals zijn er weinig studies beschikbaar die kijken naar de combinatie van biologicals en chirurgie.

### Samenvatting van de literatuur

In twee kleine studies rapporteren de Fazio et al. en van Rappard et al. de resultaten van de combinatie van anti-TNF- $\alpha$  en excisie. [DeFazio 2016, van Rappard 2012] DeFazio et al. behandelden 10 patiënten met meerdere uitgebreide excisie en 11 patiënten met een combinatie van meerdere excisies en adjuvant infliximab (n=8) of ustekinumab (n=3). In de combinatiegroep trad in 4 van de 29 geopereerde regio's operatieve behandeling van een recidief op (Infliximab n=2 en ustekinumab n=1), in de excisie groep was dit het geval in 10 van de 26 regio's. Tevens hadden patiënten die combinatietherapie ontvingen een langer ziektevrij interval dan patiënten die alleen excisies ondergingen, gemiddeld 18.5 versus 6 maanden (P <0.001). [DeFazio 2016]

Van Rappard et al. analyseren retrospectief 30 patiënten met Hurley stadium II en III die waren gestart met infliximab waarna 24 patiënten alsnog chirurgisch behandeling nodig hadden omdat reeds bestaande geëpithelialiseerde sinustrajecten en holtes niet verdwenen met infliximab. Twaalf van de 30 patiënten ervoeren bijwerkingen van de infliximab, waardoor er 9 patiënten stopten met de behandeling. Er werden geen complicaties van de operaties onder infliximab gezien. In totaal waren 10 van de 30 patiënten met gecombineerde behandeling van infliximab en aanvullend chirurgische behandeling ziektevrij aan het eind van de mediane 50 maanden follow-up. De eindresultaten werden niet uitgesplitst tussen de patiënten die aansluitend wel en geen chirurgie hadden ondergaan. [Van Rappard 2012]

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Op basis van een kleine studie lijkt de combinatie van chirurgie en adjuvante anti-TNF- $\alpha$ behandeling te resulteren in minder re-operaties ten gevolge van recidieven en een langer ziektevrij-interval in vergelijking met alleen chirurgie.  <i>C DeFazio et al. 2016</i>
<b>Niveau 3</b>	Er lijkt geen toename van complicaties van de operaties op te treden onder gelijktijdige behandeling met infliximab.  <i>C Van Rappard et al. 2012</i>

### Overige overwegingen

Op basis van resultaten van studies binnen andere immuungemedieerde ziekten (psoriasis, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten), waarbij het optreden van complicaties bij het gebruik van biologicals ten tijde van een chirurgische ingreep werd bijgehouden, lijkt het niet nodig om een biological pre-operatief te staken. Dit komt overeen met de ervaring van de werkgroep.

### Aanbeveling

Systemische anti-TNF behandeling hoeft op basis van twee kleine studies niet onderbroken of gestaakt te worden bij chirurgische interventies in HS.

## Literatuur

- 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.
- Van Rappard DC, Mekkes JR. Treatment of severe hidradenitis suppurativa with infliximab in combination with surgical interventions. *British Journal of Dermatology* 2012; 167: 206-8.

# Laser- en lichtbehandeling (2019)

---

## **Uitgangsvragen**

- Welke laser- en lichtbehandelingen zijn effectief bij HS patiënten?
- Is ontharen effectief ter preventie van HS opvlammingen?

## Laser- en lichttechnieken

### **Inleiding**

Verschillende lasertherapieën worden in de literatuur beschreven als behandeling bij HS. Zo wordt de Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd:YAG)-laser gebruikt om ontstekingen te behandelen. Behandeling met Intense Pulsed Light (IPL) zou thermale schade maken in de haarfollikel met een mogelijk effect op de folliculaire occlusie bij HS. Tevens kent IPL een antibacterieel effect door stimulatie van porfyrienen met celdood als gevolg. Daarnaast wordt photodynamische therapie, waarbij een lichtgevoelige stof op of in de huid wordt aangebracht gevolgd door licht blootstelling, gebruikt voor semi-selectieve weefseldestructie bij HS laesies. Hiervan is tevens antimicrobiëel effect te verwachten. CO<sub>2</sub> laser wordt in dit hoofdstuk niet behandeld, zie hiervoor het kopje Deroofing of excisie met CO<sub>2</sub>-laser' in de paragraaf 'Chirurgische technieken' (zie pagina 100).

### **Zoeken en selecteren (Methode)**

Voor beide uitgangsvragen in dit hoofdstuk is in de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 23 juli 2018 een brede systemische search verricht met relevante zoektermen naar onderzoeken over laser en lichtbehandeling bij HS. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage B. De literatuurzoekactie leverde 442 studies op (na ontdebellen). Het aantal studies werd teruggebracht tot 26 studies op basis van beoordeling op titel en abstract op relevantie voor het beantwoorden van de uitgangsvragen, N ≥10 en publicatiedatum <20 jaar. Tevens werden alleen Engelstalige studies meegenomen. Na raadpleging van de volledige tekst, werden er 11 studies definitief geselecteerd voor de literatuuranalyse. Daarnaast werd er één studie aangedragen door de werkgroepleden. In totaal werden er 12 studies geïnccludeerd voor de literatuuranalyse. Twee daarvan zijn geïnccludeerd voor uitgangsvraag 2. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen in bijlage C.

De geïnccludeerde studies zijn overwegend uit RCT's en enkele retrospectieve studies. De methodologische kwaliteit van de individuele studies is volgens de EBRO-methode uitgewerkt.

### **Relevante uitkomstmaten**

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt; kans op recidief, genezingsnelheid (time-to-heal), tevredenheid van de patiënt, kwaliteit van leven en complicaties.

### **Samenvatting van de literatuur**

#### Neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser

In een RCT vergelijken Tierney et al. het effect van 1,064-nm Nd:YAG laser in combinatie met benzoylperoxide 10% wash en clindamycine 1% lotion of gel met alleen deze lokale behandelingen in 22 patiënten met Hurley stadium II en III. Na vier maandelijke laserbehandelingen verbeterde de (aangepaste) Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area and Severity Index (HS-LASI) significant in de Nd:YAG behandelde oksel (p=0.02), maar niet in de controle oksel. Vijf patiënten zijn tijdens de studie gestopt; waarvan 3 in verband met cellulitis als gevolg van de laserbehandelingen. [Tierney 2009] Mahmoud et al. rapporteren de follow-up van 22 geïnccludeerde patiënten op 1 en 2 maanden na de laatste behandeling. In beide groepen nam de HS-LASI-score verder af gedurende deze follow-up maanden. [Mahmoud 2010] In vijftien patiënten was histopathologisch een verschuiving van

oppervlakkige en diepe inflammatie tot fibrose en minimale inflammatie na 2 maanden follow-up. Deze verschuiving volgde de afname in HS-LASI score. [Xu 2011]

Ook werd in een studie van Abdel Azim et al. Nd:YAG gecombineerd met fractionele CO2 laser. In twintig patiënten werden twee regio's door middel van randomisatie behandeld met een combinatie van Nd:YAG en CO2 laser of alleen Nd:YAG. Beide behandelingen werden vier keer uitgevoerd, met een interval van 2 weken. Twee weken na de laatste behandeling haalde 80% (16/20) van de behandelde regio's in de combinatie-arm een HS-PGA van 0, tegenover 35% (7/20) van de regio's behandeld met alleen Nd:YAG, p-waarde ontbreekt. [Abdel Azim 2018]

#### Intense Pulsed Light

Highton et al. onderzochten behandeling met IPL bij patiënten met HS. Achttien patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met IPL tweemaal per week gedurende 4 weken ten opzichte van geen behandeling in de contralaterale onbehandelde regio. Een longitudinale regressieanalyse met alle datapunten (baseline, eind behandeling, 3, 6, en 12 maanden) van 17 patiënten liet een significantie reductie in Sartorius score zien van de behandelde regio ( $p=0.001$ ), met een significant verschil in Sartorius score tussen de IPL behandelde en de onbehandelde regio's. [Highton 2011]

#### Intralesionale diode laser

In een retrospectieve studie van Fabbrocini et al. werden twintig patiënten, behandeld door middel van intralesionale diode laser (1064 nm, ingebracht via de opening van een drainerende sinus/abces). De behandelingen werden om de week, in 4 sessies uitgevoerd. De gemiddelde Sartorius score nam significant af van  $28.55 \pm 13.04$  op baseline naar  $19.75 \pm 12.29$  na vier behandelingen ( $p < 0.05$ ). [Fabbrocini 2018]

#### Photodynamische therapie

Photodynamische therapie (PDT) werd door Schweiger et al. in een kleinschalige studie onderzocht middels het vier wekelijks aanbrengen van 5-aminoleculinic acid (ALA) op de inflammatoire HS laesies van 12 patiënten, die vooraf met IPL behandeld werden. Gemiddeld was er een afname in de lesion count van 50.8% op week 4 (11.25 op baseline naar 6.5 op week 4). Hiervan bleef na 4 weken follow-up een reductie van 29.9% over (lesion count 7.5 op week 8). [Schweiger 2011] Fadel et al. 2015 onderzocht in een RCT of het gebruik van niosomen de penetratie van topicale licht sensitieve middelen verbeterd. Zij randomiseerde van 11 patiënten één regio naar een niosomale gel met 0.1% methyleen blauw, en een andere regio naar een gel met dezelfde concentratie vrij methyleen blauw, beiden in combinatie met IPL. Beide behandelingen lieten een significante reductie in HS-LASI score zien. De gemiddelde HS-LASI nam in de met niosomale gel behandelde regio meer af ( $14.9 \pm 6.6$  naar  $3.6 \pm 3.4$ ) in vergelijking met de regio behandeld met gel met vrij methyleen blauw ( $14.0 \pm 7.2$  naar  $7.9 \pm 5.6$ ). [Fadel 2015]

Ook het gebruik van intralesionale PDT is in enkele studies onderzocht. In een studie met 27 patiënten werd 1% ALA intralesionaal via een canule in sinustrajecten gebracht of direct geïnjecteerd in inflammatoire nodi en vervolgens intralesionaal behandeld met een 630nm diode laser fiber. Tien van de 27 behandelde patiënten (37%) toonden een verbetering in de modified Sartorius Score (mSS) van tenminste 75%, en 41% (11/27) liet een verbetering zien in mSS van 50-75%. In totaal werd er bij 10 (37%) van de patiënten een complete respons gezien. [Valadares–Narganes 2015] In een soort gelijke retrospectieve studie, verricht door Suárez Valladares werden 38 patiënten behandeld middels ALA 1% in solitaire laesies en/of ALA 5% in sinus trajecten, gevolgd door intralesionale behandeling met een 630nm laser via een fiber. Na één behandeling behaalde 47.3% (18/38) van de patiënten complete remissie van de behandelde laesies, na één of meerdere behandelingen behaalde in totaal 29 van de 38 patiënten complete remissie. [Suárez Valadares 2017]

## Conclusies

<b>Niveau 2</b>	Nd:YAG laser behandeling resulteert in een afname van het aantal inflammatoire laesies. <i>B Tierney 2009, Mahmoud 2010, Abdel Azim 2018, Xu 2011</i>
<b>Niveau 3</b>	Behandeling met intensed pulsed light resulteert in een afname van het aantal inflammatoire laesies. <i>B Highton 2011</i>
<b>Niveau 3</b>	Intralesionale diodelaser behandeling resulteert in een afname van het aantal inflammatoire laesies. <i>C Fabbrocini 2018</i>
<b>Niveau 3</b>	Topicale photodynamische therapie resulteert in een afname van het aantal inflammatoire laesies. <i>B Fadel 2015 C Schweiger 2011</i>
<b>Niveau 3</b>	In twee studies resulteerde intralesionale photodynamische therapie in complete remissie van de behandelde laesie in merendeel van de patiënten. <i>C Suárez Valladares 2017, C Valladares-Narganes 2015</i>

## Overige overwegingen

Het gebruik van topicale licht sensitieve middelen bij PDT maakt het mogelijk moeilijk om de dieper gelegen nodi en sinussen te bereiken. Voor sinustrajecten geeft intralesionale PDT mogelijk een beter effect.

## Aanbeveling

De Nd:YAG laser, IPL, intralesionale diodelaser, en intralesionale PDT, gericht op de behandeling van chronische HS laesies (Hurley II en III), als alternatief van chirurgisch ingrijpen, wordt niet aanbevolen, omdat de kwaliteit van de evidence en de ervaring vanuit de praktijk beperkt is.

## Effectiviteit van ontharing

### Inleiding

De huidige behandelstrategieën van HS richten zich op het verminderen van ontstekingen/opvlammingen in plaats van het streven naar remissie via preventief verwijderen van de haarfollikels. Aangezien occlusie van de haarfollikel wordt beschouwd als de primaire gebeurtenis in de pathogenese van HS, worden in de (huidtherapeutische-) praktijk verschillende lasers toegepast om de beharing in het aangedane gebied van HS-patiënten permanent te verwijderen. Voorbeelden van medische ontharingslasers zijn de diode laser (800 nanometer) en de Nd:YAG laser (1064 nanometer). Voor permanente axillaire ontharing (en behandeling van hyperhydrosis) kan ook gebruik worden gemaakt van elektromagnetische stralen, ook wel microgolven, op het gebied van permanente ontharing behoort deze techniek niet tot de gouden standaard.

### Samenvatting van de literatuur

Eén retrospectieve vragenlijststudie onderzocht het effect van laserontharing middels de 1064nm Nd:YAG-laser in een case series van 27 patiënten met milde HS (Hurley IA, HS-PGA 2) van het folliculaire sub-fenotype. [Vossen (a) 2018] In totaal vulden 15 patiënten de volledige vragenlijst in. Patiënten (n=15) werden gemiddeld 10 keer behandeld (interval: 5 tot 6 weken) met 2 passes in de gehele anatomische regio. Nd:YAG ontharing resulteerde in een afname van het aantal maandelijkse opvlammingen ( $p = 0.019$ ) na een follow-up van gemiddeld 15 maanden. De meerderheid van de patiënten rapporteerde een 51-75% afname van de haargroei. Daarnaast was de gemiddelde ( $\pm$  SD) HS ziekte-ernst na ontharing significant lager dan vóór de behandeling, respectievelijk NRS  $6.4 \pm 2.8$  versus NRS  $3.6 \pm 3.5$  ( $p = 0.010$ ).

Eén intra-patiënt RCT onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van eenmalige elektromagnetische ablatie voor milde axillaire HS. [Vossen et al. 2018b] Slechts 8 van de 20 HS patiënten werden behandeld omdat negatieve klinische uitkomsten tijdens de wervingsperiode resulteerden in de beslissing om het onderzoek voortijdig te beëindigen. Twee patiënten bereikten de HiSCR (primaire uitkomstmaat) in de behandelde axilla en twee patiënten bereikten de HiSCR in de contralaterale onbehandelde axilla ( $p = 1.00$ ). In totaal vertoonden 5 van de 8 patiënten verslechtering van hun ziekte na elektromagnetische ablatie. Na 3 maanden was de mediane (IQR) NRS-score voor pijn in de behandelde axilla 7.0 (2.0-8.0) versus 0 (0-5.0) in de onbehandelde axilla ( $p = 0.07$ ).

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Nd:YAG laserontharing in patiënten met HS Hurley I resulteerde in een afname van het aantal maandelijkse opvlammingen en een afname van de patiëntgerapporteerde ziekte-ernst.  <i>C Vossen (a) 2018</i>
<b>Niveau 3</b>	Elektromagnetische ablatie lijkt niet effectief als behandeling voor axillaire HS Hurley I. Het merendeel van de patiënten had na 3 maanden meer actieve laesies en meer pijn in de axilla behandeld met elektromagnetische ablatie.  <i>C Vossen (b) 2018</i>

### Overige overwegingen

Het effect van de elektromagnetische ablatie in een vroeg stadium HS, zonder actieve laesies ten tijde van de behandeling, zou in theorie effectief kunnen zijn. Echter bleek een behandeling met elektromagnetische ablatie bestaande en subklinische of microscopische HS voorloper-laesies (cysten) te kunnen activeren. Bovendien is het lastig om de klinische relevantie van een dergelijke behandeling voor patiënten met milde HS in te schatten omdat het merendeel geen matig-ernstige ziekte ontwikkelt.

## Aanbevelingen

Ontharing middels de medische ontharingslaser bij HS patiënten met Hurley I vormt een therapeutische benadering om ziekteactiviteit en symptomen te verminderen.

Elektromagnetische ablatie wordt op basis van negatieve resultaten van één onderzoek afgeraden voor de behandeling van HS.

## Literatuur

- Abdel Azim AA, Salem RT, Abdelghani R. Combined fractional carbon dioxide laser and long-pulsed neodymium : yttrium-aluminium-garnet (1064 nm) laser in treatment of hidradenitis suppurativa; a prospective randomized intra-individual controlled study. *International Journal of Dermatology*. 2018;16:16.
- Fabbrocini G, França K, Lotti T, Marasca C, Annunziata MC, Cacciapuoti S, et al. Intralesional diode laser 1064 nm for the treatment of hidradenitis suppurativa: A report of twenty patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(1):31-4.
- Fadel MA, Tawfik AA. New topical photodynamic therapy for treatment of hidradenitis suppurativa using methylene blue niosomal gel: a single-blind, randomized, comparative study. *Clinical & Experimental Dermatology*. 2015;40(2):116-22.
- Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JK. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2011;128(2):459-65.
- Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, Pui J, Ozog DM, Hamzavi IH. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(4):637-45.
- Schweiger ES, Riddle CC, Aires DJ. Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: Preliminary results. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2011;10(4):381-6.
- Suárez Valladares MJ, Eiris Salvado N, Rodríguez Prieto MA. Treatment of hidradenitis suppurativa with intralesional photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and 630 nm laser beam. *Journal of Dermatological Science*. 2017;85(3):241-6.
- 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. *Dermatologic Surgery*. 2009;35(8):1188-98.
- Valladares-Narganes LM, Rodríguez-Prieto MA, Blanco-Suarez MD, Rodríguez-Lage C, García-Doval I. Treatment of hidradenitis suppurativa with intralesional photodynamic therapy using a laser diode attached to an optical cable: a promising new approach. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(4):1136-9.
- Vossen (a) A, van der Zee HH, Terian M, van Doorn MBA, Prens EP. Laser hair removal alters the disease course in mild hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(7):901-3.
- Vossen (b) A, van Huijkelom M, Nijsten TEC, Bakker EWP, van der Zee HH, van Doorn MBA, et al. Aggravation of mild axillary hidradenitis suppurativa by microwave ablation: results of a randomized intra-patient controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
- Xu LY, Wright DR, Mahmoud BH, Ozog DM, Mehregan DA, Hamzavi IH. Histopathologic study of hidradenitis suppurativa following long-pulsed 1064-nm Nd:YAG laser treatment. *Archives of Dermatology*. 2011;147(1):21-8.



# Overige therapieën (2010)

---

## Radiotherapie

### Inleiding

Radiotherapie wordt genoemd als optie op grond van een retrospectief onderzoek verricht door Fröhlich et al. [Fröhlich 2000] Er zijn enkele case reports 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.

### Literatuur

- 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.
---

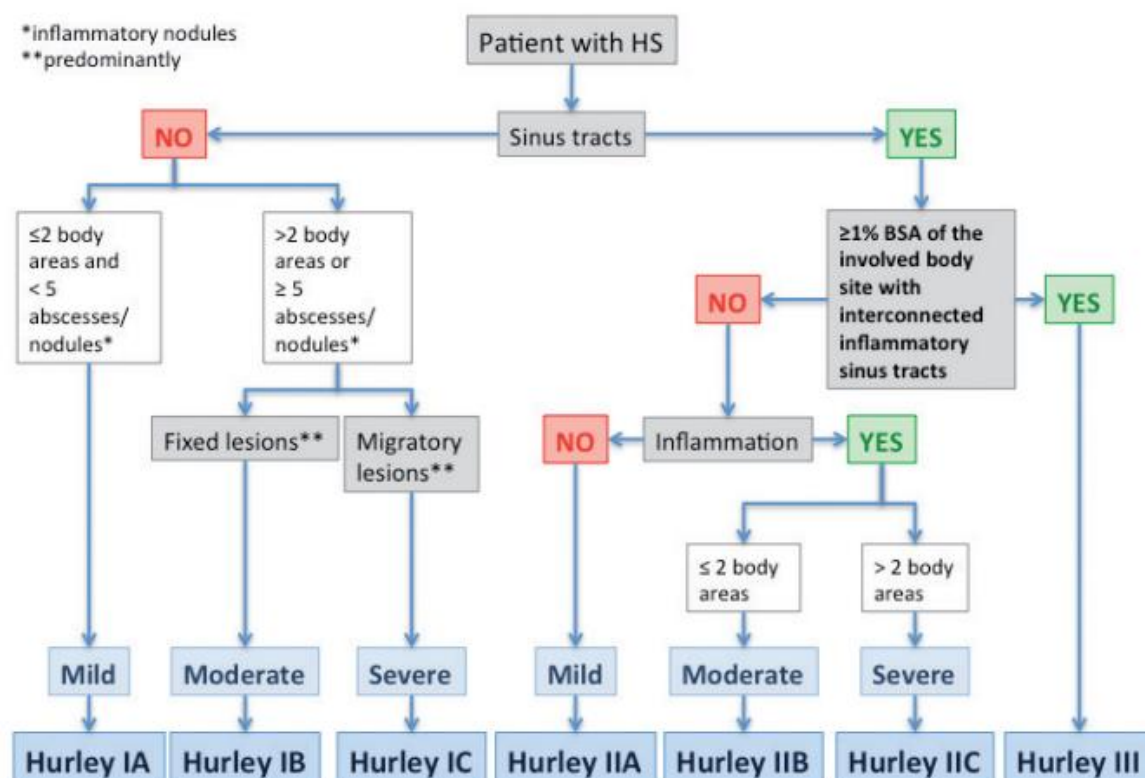
### Literatuur

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

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

NB: acute laesies kunnen worden behandeld met topische resorcinol of intralesionale corticosteroiden. Abscessen kunnen worden behandeld met incisie en drainage. [Horváth 2017]

### Literatuur

- 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

# Overzicht bijlagendocument

---

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).

## Bijlage A: Belangenverklaringen

## Bijlage B: Zoekstrategieën

- Hoofdstuk Biologicals (2017)
- Hoofdstuk pijn en pijnbenadeling (2017)
- Hoofdstuk Wondzorg (2017)
- Hoofdstuk Kwaliteit van leven (2019)
- Hoofdstuk Leefmaatregelen (2019)
- Hoofdstuk Chirurgische behandeling (2019)
- Hoofdstuk Licht- en laser behandeling (2019)

## Bijlage C: Evidence tabellen

- GRADE TABELLEN
  - o Biologicals (2017)
- FOREST PLOTS
  - o Biologicals (2017)
- EBRO TABELLEN
  - o Kwaliteit van leven (2019)
  - o Chirurgische behandeling (2019)
  - o Licht- en laser behandeling (2019)

## Bijlage D: Aanvullende teksten

- Instructies en adviezen voor gebruik van etanercept
- Instructies en adviezen voor gebruik van anakinra

## Bijlage E: Kennislacunes