

Acne inversa (Hidradenitis suppurativa)



Müllegger Robert

Abteilung für Dermatologie und
Venerologie

Landeskrankenhaus Wiener Neustadt

Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universitäten Wien und
Graz

Landeskrankenhaus 
WIENER NEUSTADT

 MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN


Medizinische Universität Graz



Wien, Giftiger Dienstag, 24.04.2018

Hidradenitis suppurativa = Acne inversa

- Chronisch rezidivierende furunkuloid - entzündliche Hautkrankheit
- Schmerzhaft tiefsitzende multifokale Knoten und Abszesse, Einschmelzung, Rupturierung und Fistelbildung
- Vernarbung
- Intertriginöse Areale: Axillen, Leisten, Genitoanalregion
- Entzündung der **Terminalhaarfollikel** und **apokrinen Schweißdrüsen**
- Schwierig zu therapieren
- Massive Beeinträchtigung der QoL

Epidemiologie

Prävalenz Westeuropa	~ 1 % der Gesamtbevölkerung
Alter bei Krankheitsbeginn	23a (Mittel), 20-64a
Frauen: Männer	~ 3:1

Ätiopathogenetische Faktoren – multifaktorielles Geschehen

- **Genetische Prädisposition**

- γ -Sekretase-Proteinkomplex Mutation -> Notch Signaltransduktion reduziert -> IL-22 reduziert -> AMP reduziert -> Persistenz bakterieller Infektion
- Hochregulierung von IL-23/T17

- **Bakterielle Besiedelung** (Haarfollikel) – Entzündung (*Staphylococcus aureus*)

- **Rauchen** (> 90 %)

- **Adipositas**

Signifikante Korrelation mit Prävalenz und Schweregrad
Rolle von Rauchen und Übergewicht gilt nicht als kausal

Modifizierung dieser Faktoren als adjuvante Therapie sinnvoll

- **Regionale Hyperhidrose**

- **Mechanische Irritation**

- Reibung, Depilieren, Rasieren, Deos

- **Hormonelle Einflüsse**

Widersprüchliche Daten

- HS geht nach der Menopause zurück
- Es kann zu prämenstruellen HS-Schüben kommen
- Kein Hinweis auf Hyperandrogenismus in den meisten Studien

Formalpathogenese (ACNE INVERSA)

- Ausgangsort = Terminalhaarfollikel
- Follikuläre Hyperkeratose, Dilatation
- Entzündung
- Ruptur der Haarfollikel (Infundibulum)
- Entzündungsinfiltrat tiefe Dermis und Subkutis
- **Sekundäre** Beteiligung apokriner **Schweißdrüsen** (Mündung)
- -> Abszessbildung
- -> Granulomatöse Entzündung
- -> Fistelgänge (**Lippenfisteln!**), Sinus
- -> Vernarbung

Klinik

- Schmerzhaft-entzündliche tiefsitzende Knoten, Abszesse, anfangs einzeln
- Verschmelzung, Fisteln
- Ruptur nach außen
- Eitrige - blutiges Exsudat
- Fötider Odeur
- Plattenartige Konfluenz, livid-erythematös
- Bienenwabenartige Narben

Lokalisation

- Meist symmetrisch
- Nahezu ausschließlich an inversen (apokrinen) Regionen

Diagnose wird klinisch gestellt

3 Hauptmerkmale

1. Typische Läsionen: tiefsitzende Knoten, Fisteln, Narben
2. Typische anatomische Lage
3. Chronizität und Rückfälle (> 2 / 6 Monaten)

Acht Fragen, die bei der Diagnosestellung von HS hilfreich sind:

„Ja“ spricht für die HS-Diagnose

1. Haben Familienmitglieder dieselben Symptome?
2. Treten Beulen wieder an der gleichen Stelle auf?
3. Raucht der Patient?
4. Bestehen prämenstruelle Schübe?

„Nein“ spricht für die HS-Diagnose

1. Haben herkömmliche Behandlungen nachhaltig geholfen?
2. Liegen wie zufällig verteilte Beulen auf der Haut vor?
3. Bestehen an anderen Stellen Infektionen?
4. Besteht Fieber beim Auftreten der Beulen?

Klassifikation des Schweregrades nach Hurley

- Häufigste Methode
- Statische Beurteilung – **OP Indikation** (nicht zur Beurteilung der Therapie)

- **Hurley I:**
 - Einzelne oder mehrere Abszesse
 - Keine Vernarbung oder Fistelgänge

- **Hurley II:**
 - Ein oder mehrere weit auseinander liegende Abszesse
 - Fistelgänge
 - Narbenzüge

- **Hurley III:**
 - Flächiger, plattenartiger diffus-entzündlicher Befall mit Abszessen (Konfluenz)
 - Fistelgänge
 - Narbenzüge

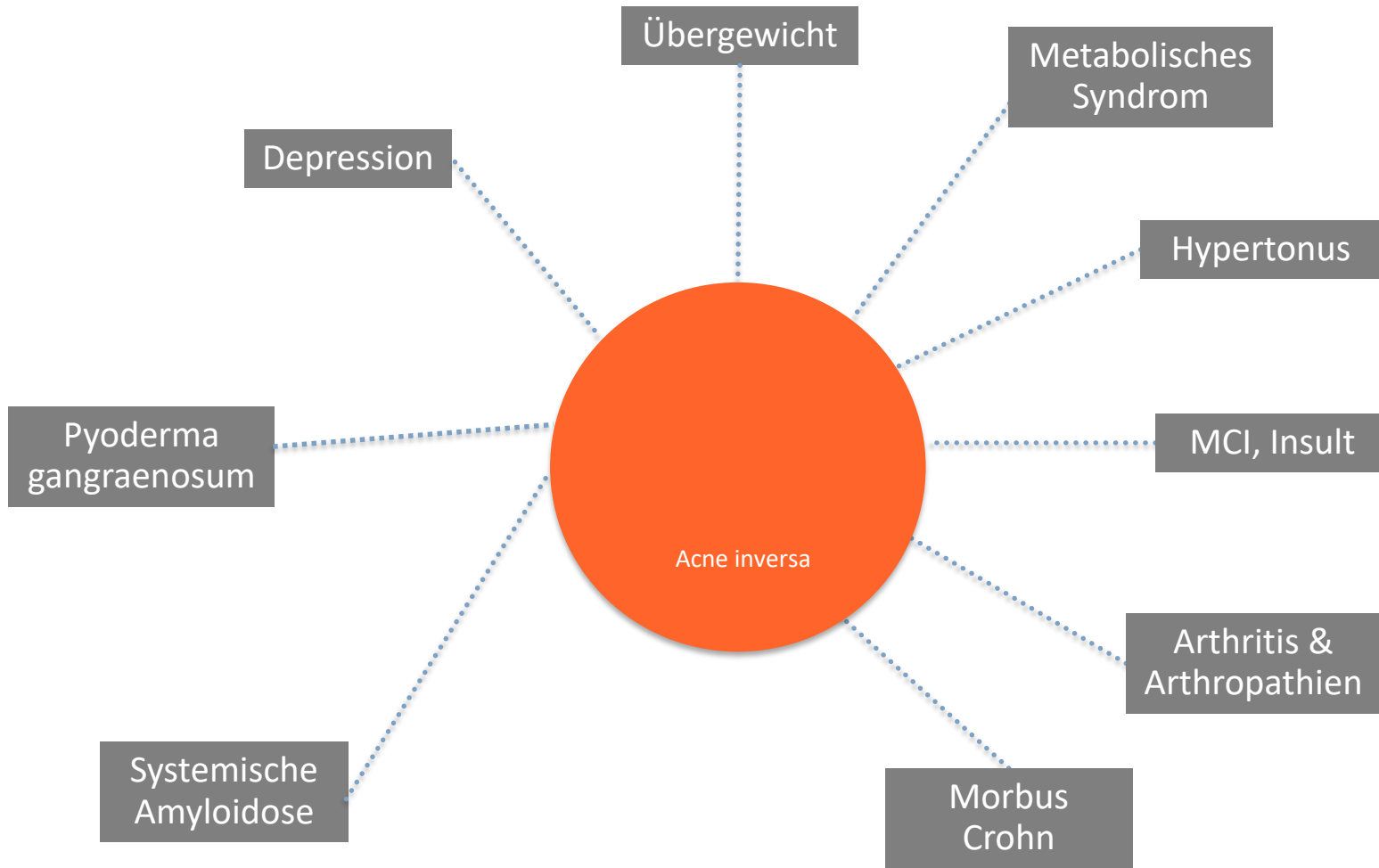
Bewertung des Schweregrades mittels HS-PGA *

- Dynamische Messung
- Für die Beurteilung des Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie geeignet
- Untersucherabhängig, aufwändig

HS-PGA Bewertung	Schwere- grad	Abszess oder Ableitungsfistel	Knoten	
			Entzündlich	Nicht entzündlich
Klar	0	0	0	0
Minimal	1	0	0	≥1
Leicht (oder)	2	0	1-4	--
		1	0	--
Mittelschwer (oder) (oder)	3	0	≥5	--
		1	≥1	--
		2-5	< 10	--
Schwer	4	2-5	≥10	--
Sehr schwer	5	> 5	--	--

*HS-PGA: Hidradenitis suppurative Physician`s Global Assessment

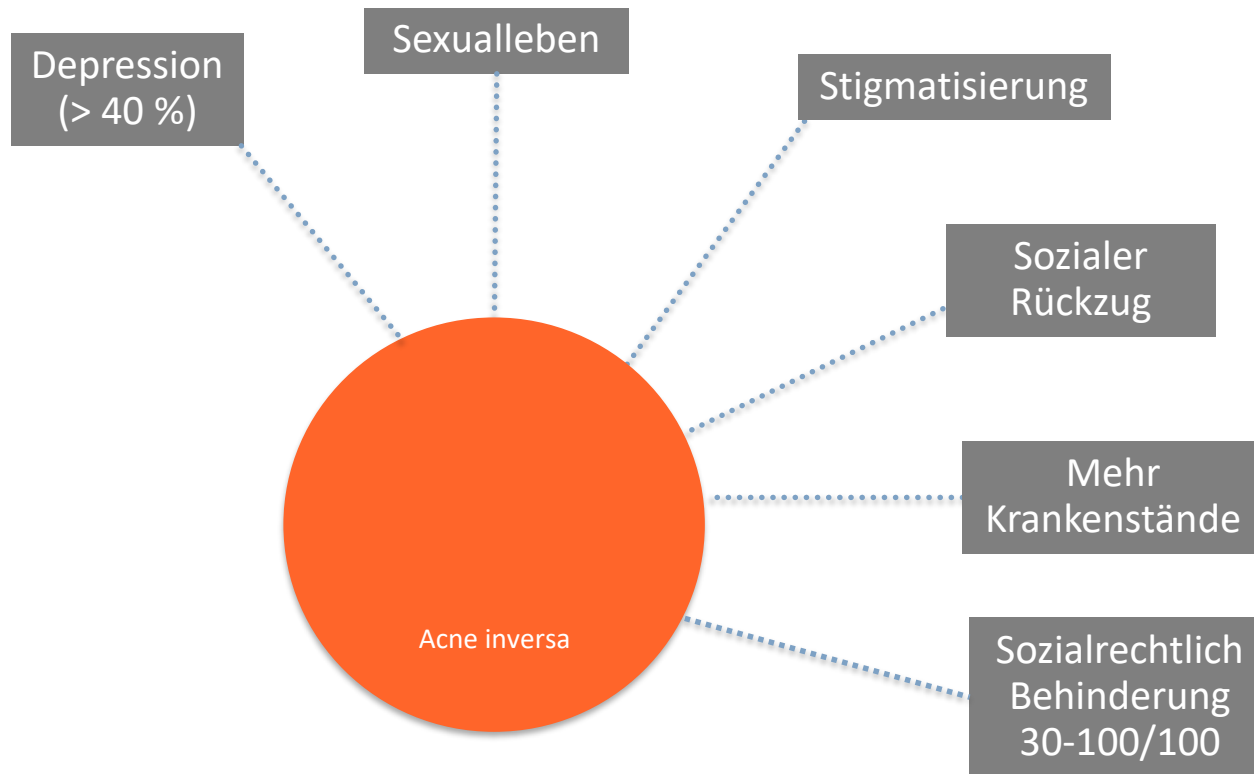
Assoziierte Erkrankungen (Co-Morbiditäten, chronisch entzündliche Erkrankungen)



Komplikationen

- Gelenkskontrakturen durch schmerzbedingte Bewegungshemmung und dermale Kontrakturen
- Chronisches Lymphoedem
- Persistierende Schwellung des äußeren Genitale
- Tiefe pararektale und urethrale Fisteln
- Anämie
- Selten Sepsis
- *Plattenepithelkarzinom (Marjolin Ulcus)*

Beeinträchtigung der Lebensqualität



- Korrelation zu Krankheitsaktivität (Hurley III max.)

Therapie

- **Medikamentös:** antibiotisch, antiinflammatorisch (topisch, systemisch)
- Evidenz / Datenlage gering
- **Chirurgisch**
- Spezialisierte Zentren
- Interdisziplinär: Dermatologie, (Plastische) Chirurgie, Gynäkologie, Urologie, Gastroenterologie

Therapie: Was sagt uns das ?

- Operation
- Bestrahlung
- Intensiv gepulstes Licht (Intense Pulsed Light, IPL)
- Photodynamische Therapie (PDT)
- CO₂-Laser
- Nd:YAG-Laser
- PUVA
- Clindamycin, topisch
- Resorcin
- Tetracyclin
- Clindamycin + Rifampicin
- Dapson
- Ciclosporin
- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab
- Ustekinumab
- Moxifloxacin, Rifampicin, Metronidazol
- Amoxicillin + Clavulansäure
- Anakinra
- IgG
- Metformin
- Ischiazid
- Colchicin
- Dicloxacillin
- NSAR
- Prednisolon
- Spironolacton
- Finasterid
- Ethinylestradiol
- Cyproteronacetat
- Testosteron
- Chlorhexidin
- Botulinumtoxin
- und andere

Keine optimale Therapie

Topische Behandlungsoptionen

- **Topische Antiseptika**

- Polyhexanid, Octenidin, PVP-Jod
- Breites Wirkspektrum
- Keine Resistenzen
- Keine systemischen NWW (geringe Gewebepenetration)
- Evtl. lokal toxisches Potential / Hemmung der Wundheilung
- **Gewisser Stellenwert i.d. Therapie, begleitend Prophylaxe!**

- **Manukahonig**

- Hohe antimikrobielle Aktivität (inkl. Staph, Pseudomonas)
- Antiinflammatorisch
- Granulationsfördernd

- **DermaSilk**

- Quartäre unlösliche Ammoniumverbindung auf Seide (Elektroschneiden)

- **Platelet Rich Plasma**

Topische Behandlungsoptionen 2

- **Topisches Clindamycin** (10mg/ml Lösung; 2x täglich über 3 Monate)
 - Unzureichend effektiv
 - Sensibilisierung
 - Resistenzentstehung
 - Mögliche Hemmung der Wundheilung

 - Nur bei milder Form

Systemische Behandlungsoptionen – Antibiotika

- Oberflächliche Abstriche irrelevant (Besiedelung)
- In der Tiefe (Sinustrakte) **polymikrobielles Spektrum** (pathogenetisch relevant)
- Koagulase-negative Staphylokokken, *S. aureus*, Anaerobier, Corynebakterien, α -hämolyisierende Streptokokken, Enterobakterien
- Bis zu $\frac{3}{4}$ dieser Keime resistent gegen gängige Antibiotika

Systemische Behandlungsoptionen – Antibiotika 2

Monotherapie Tetrazyklin (Doxycyclin, Minocyclin, Lymecyclin, 3mo)

- Häufig als erstes eingesetzt (Aknetherapie)
- Häufig Resistenzen
- Studie bei Hurley I – II (n=46, Tetrazyklin 2x500mg/d)
- Kein signifikanter Effekt
- Antiinflammatorischer Effekt

Systemische Behandlungsoptionen – Antibiotika 3

Kombination Clindamycin – Rifampicin

- Häufig eingesetzt
- Kleinere Studien (n=150), Hurley I - III
- 12 Wochen, R+C jeweils 600mg/d
- Reduktion ca. 50 %, Rezidivfreiheit 40 % der Pat. (Follow up 1a)
- Nausea, Diarrhoe, Bauchschmerzen, mild (>10%)
- Cave: *Clindamycin* – *C. difficile* Infektionen u. Resistenzinduktion bei längerer Gabe
- *Rifampicin*: nicht gegen alle relevanten Keime wirksam (Anaerobier, Enterobakterien), rasch Resistenzen, häufig NWW u. Interaktionen

Systemische Behandlungsoptionen – Antibiotika 4

Tripletherapie: Rifampicin (10mg/kg/d), Moxifloxacin (400mg/d), Metronidazol (3x500mg/d), 6wo, dann minus Metronidazol 18wo

- Complete Response Rate 57% (Hurley II > III)
- GI NWW, vaginale Candidiasis, Tendinitis

Ertapenem Vorlauf 6wo (1g/d IV), Anaerobier!

Nach 6mo Sartorius Score um 76% gebessert (Remission Hurley I 100%, Hurley II 92%, Hurley III 27%)

Vielversprechend: Dalbavancin (Xydalba^R) (wirksam gegen Staphylokokken und Enterkokken), 2 Gaben innert 8wo

Systemische Behandlungsoptionen – Antibiotika – Fazit

- Antibiotika **erste Wahl** bei systemischer konventioneller Therapie
- **Kombinationstherapien** effektiv in allen Stadien zur Reduktion der Aktivität
- Im **Frühstadium** nachhaltiges Ansprechen von 30% der Patienten
- Mikrobielles Material aus der **Tiefe** gewinnen – zielgerichtet nach Antibiogramm therapieren
- Therapie über **min. 10 Wo. – max. 12 Mo.**, wenn dann ineffektiv / Rezidive
→ Adalimumab, OP
- **Compliance** bei Langzeittherapie gefordert

Systemische Behandlungsoptionen – Adalimumab

- Monoklonaler Antikörper gegen TNF- α
- 160 mg / Woche 0, 80 mg Woche 2, dann 40 mg wöchentlich ab Woche 4
- Wirksamkeit in 2 Phase III Studien gezeigt (PIONEER I+II, n=316)
- Einziges zugelassenes Medikament für HS (2015; EMA)

Fachinformation:

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren [Hurley II-III] aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen.

- -> Erste Wahl nach Versagen oder Intoleranz von/gegen Antibiotika
- Infliximab (50%ige Verbesserung)

Erfahrungen Hautklinik Graz, seit 2015

- 45 HS Patienten, bis zu 1,5a
- 62% in kurzer Zeit sehr zufriedenstellendes Resultat betreffend QoL, Reduktion von Entzündung, Sekretion, Schmerz
- Beendigung bei Non-Respondern nach 3-4 Monaten

Adalimumab

- Wertvolle Ergänzung
- Keine erhöhte Infektionsrate
- Indikationen
 - Versagen Antibiotikatherapie
 - Inoperabilität in toto (Platten, große Fisteln, genital)
 - Ablehnung der OP durch Patient
 - Multiple stark disseminierte Herde
 - Evtl. bei Follikulitis-artigen Herden bei Hurley I vor Fistelbildung
- Kombination mit OP vorteilhaft

Alternative Systemtherapien (verzweifelte Situation)

Retinoide

- Vitamin A Säure Derivate
- Hervorragend wirksam b. klassischer Akne (Isotretinoin, Acitretin)
- Für A. inversa keine repräsentativen Daten – nicht empfohlen
- Klinische Praxis – i.d.R. ineffektiv

Kortikosteroide

- Nur bei akuter Exazerbation
- Stoßtherapie (0,5-0,7mg/kg)
- Keine Studien
- Hohe Rezidivhäufigkeit nach Absetzen

Dapson

- Therapie neutrophiler Dermatosen (Antimalariamittel, Lepra)
- Antiinflammatorisch, bakteriostatisch
- Verbesserung bei 1/3 (v.a. Hurley I) (n=24); akute Abszesse

Antiandrogene

- *Finasterid / Männer* (5- α -Reduktasehemmer)
 - Positiver Effekt in kleinen Fallstudien (Hurley II – III)
 - Erwägen, wenn zusätzlich metabolisches Syndrom
 - Evtl. Kombination mit TNF- α -Blocker und Antibiotika
- *Ethinylestradiol + Cyproteronacetat / Frauen*
 - V.a. bei gleichzeitigem Polyzystischem Ovarialsyndrom
 - Kooperation Gynäkologe

Chirurgische Therapie

- **Inzision und Drainage**
- Schmerzlinderung bei **akutem Abszeß**
- Spülung (einmalig topisch Antibiotikum)
- Laschendrain oder offen lassen
- **Cave: nicht Diagnose übersehen**
- Zahlreiche Abszessspaltungen ohne nachhaltigen Erfolg,
beeinträchtigen aber **OP-Bereitschaft des Patienten**

Chirurgische Therapie – Radikale Exzision

- **Indikation** bei fortgeschrittener Erkrankung, d. h. Hurley (II -) III – Th. D. Wahl
- Auch bei einzelnen rezidivierenden fistulierenden Herden, unabhängig von Größe
- **Radikale Entfernung** allen entzündlichen und fistulierenden Gewebes bis Subkutis / Faszie zur Verhinderung von **Rezidiven** (*Methylenblau*)
- **Operationswunde** feucht verbinden (Granulationsphase 4 – 6 Wo.)
- **Deckung** mit Spalthaut-TX (Primärverschluss, Lappenrekonstruktionen)
- Alternativ: sekundäre Ausheilung (langwierig, Narbenzüge, Kontrakturen)
- Kein **Antibiotikum** (hohe Makrophagen Konzentration), kaum Infektion
- **Keine** Langzeit Antibiotikagabe oder Adalimumab zur Konditionierung
- Evtl. Single Shot bei OP in akut entzündlichem Stadium
- **Einzigste kurative Option**
- NB: Kosten und NWW **konventioneller Therapien**