

Medikamentöse Therapie der Hidradenitis suppurativa Ein Fall für Biologika, für Antibiotika oder für Zink?

Jeder Dermatologe behandelt Patienten mit Hidradenitis suppurativa gemäss seinen persönlichen Erfahrungen, weil keine definitiv etablierte medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, sagte Prof. Dr. Vincenzo Bettoli, Universität Ferrara, Italien. Er gab einen Überblick über neuere Behandlungsansätze und verriet seine persönlichen Favoriten.

Das Interesse der klinischen Forscher an der Hidradenitis suppurativa nahm in den letzten Jahren sprunghaft zu. Aber immer noch gibt es für diese chronische Entzündungskrankheit mit bakterieller Superinfektion keine Standardtherapie und auch praktisch keine Guidelines, ausser beispielsweise einer S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (1). Das Synonym Acne inversa weist darauf hin, dass die inversen Hautregionen betroffen sind, wo Haut-Haut-Kontakt besteht, also hauptsächlich Axilla, Inguina, Gesässspalte und Perianalregion sowie unter den Mammae. Primär entsteht ein schmerzhafter, tief in der Haut gelegener solitärer Knoten, aus dem ein Abszess entstehen kann, der nach aussen perforiert. Purulente oder serosanguinolente Sekretion bei Fistelbildung tragen zusammen mit den Schmerzen dazu bei, dass die Lebensqualität stark beeinträchtigt wird. Im Endstadium entstehen hypertrophe fibrotische Narben (1).

Ätiologie und Pathogenese dieser chronischen Entzündungskrankheit sind weitgehend unbekannt. Hyperkeratose, Verschluss und Ruptur des Haarfollikels scheinen eine Rolle zu spielen. Die apokrinen Drüsen, die lange als Ursprungsort der Erkrankung galten, werden erst sekundär in die Entzündung einbezogen. Oft liegt eine genetische Prädisposition vor. Zur bakteriellen Besiedlung kommt es erst sekundär. Entsprechend kann die antibiotische Infektkämpfung die Erkrankung nicht heilen, sondern nur die Sekretion und den Schmerz reduzieren (1).

Lösen TNF-alpha-Blocker das Therapieproblem?

Weil bisherige medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten oft enttäuschten, wurden in den letzten Jahren versuchsweise Biologika eingesetzt, hauptsächlich die TNF-alpha-Blocker Infliximab, Etanercept und Adalimumab sowie Ustekinumab als Hemmer der Interleukine 12 und 23. Es handelt sich dabei um Off-Label-Verwendung, be-

tonte der Referent. Die besten Resultate wurden mit Infliximab erzielt, berichtete er.

In einem Review-Artikel wurden 34 Publikationen ausgewertet, die über die TNF-alpha-Blockertherapie bei 105 Patienten berichteten (2). Bei 52 Patienten wurde Infliximab eingesetzt, bei 37 Etanercept und bei 16 Adalimumab. Von den 52 Patienten, die Infliximabinfusionen erhielten (6 davon gleichzeitig mit M. Crohn), sprachen 45 auf die Behandlung an. Bei 17 Patienten blieb das Ansprechen auch nach Therapieende erhalten. Möglicherweise ist aber bei manchen Patienten eine kontinuierliche Langzeittherapie nötig. Besonders ausgeprägt ist die Wirksamkeit von Infliximab bei Patienten mit starker entzündlicher Krankheitskomponente (2). Auf die Behandlung mit Etanercept (subkutane Injektionen) sprachen 35 von 37 Patienten an, auf die Adalimumabtherapie (subkutane Injektionen) sprachen alle 16 Patienten an. Für die Therapie der Hidradenitis suppurativa spielen neben dem antiinflammatorischen Effekt der TNF-alpha-Blocker möglicherweise auch günstige Wirkungen auf die Wundheilung eine Rolle (2).

Kürzlich berichteten französische Autoren über 4 Frauen und 3 Männer (Durchschnittsalter 37 Jahre), bei denen zu meist eine mittelschwere Hidradenitis suppurativa bestand (Hurley-Stadium II = rezidivierende Abszesse mit Strang- und Narbenbildung, einzeln oder multipel) (3). Alle Patienten (Krankheitsdauer zwischen 3 und 25 Jahren) waren therapieresistent gegenüber mehreren Lokalbehandlungen und gegenüber mindestens zwei 3-monatigen systemischen Therapien (Antibiotika, Isotretinoin, Cyproteronacetat, Zinkglukonat). Auf 3 bis 19 Infliximab-Infusionen sprachen 6 der 7 Patienten mit Besserungen an. Auch die Lebensqualität verbesserte sich (initialer medianer DLQI-Score 18, DLQI-Score am Schluss median 8).

Behandlung mit Antibiotika, Dapson und Zink

Bei mittelschwerer Hidradenitis suppurativa ohne Akne bevorzugt Prof. Bettoli in erster Linie systemische Tetra-

zykline. Wenn der Patient darauf nicht anspricht oder wenn eine schwere Hidradenitis suppurativa besteht, setzt er eine Kombination von Rifampicin und Clindamycin während 10 Wochen ein. Wenn auch dieser Behandlungsversuch fehlschlägt, wählt der Referent eine Biologikumbehandlung (in erster Linie Infliximab). Bei Hidradenitis suppurativa mit Akne stehen Tetracykline und Isotretinoin therapeutisch im Vordergrund.

Antibiotika werden bei Hidradenitis suppurativa nicht nur wegen ihrer antibakteriellen Effekte, sondern auch wegen der antiinflammatorischen Wirkkomponente eingesetzt. Obschon die Hidradenitis suppurativa nicht primär eine Infektionskrankheit ist, können nach Superinfektionen aus den Läsionen verschiedenartige Bakterien isoliert werden, am häufigsten Staphylococcus aureus, gramnegative Stäbchen und anaerobe Bakterien (4).

Bei 116 konsekutiven Patienten mit schwerer Hidradenitis suppurativa und durchschnittlicher Krankheitsdauer von 11 Jahren (85 Frauen und 31 Männer, Durchschnittsalter 33 Jahre) wurde der Nutzen einer 10-wöchigen Kombinationstherapie von Clindamycin (300 mg zweimal täglich peroral) und Rifampicin (600 mg einmal täglich am Morgen peroral) analysiert (4). Beide Antibiotika wirken sowohl antibakteriell als auch antiinflammatorisch. Das Breitenspektrumantibiotikum Rifampicin ist auch gegen Staphylococcus aureus hochaktiv. Bei Verwendung als Monotherapie muss rasch mit Resistenzbildung gerechnet werden. Clindamycin hilft bei der Verhinderung von Resistenzentwicklungen gegenüber Rifampicin und deckt ein breites Bakterienspektrum ab, darunter die meisten anaeroben Bakterien (4).

Für 70 Patienten standen in der Beobachtungsstudie genügend Daten zur Verfügung, um die Therapieresultate nach 10 Wochen zu beurteilen (4). Bei 8 der 70 in die Analyse einbezogenen Patienten war die Antibiotikatherapie gestoppt worden, meist wegen Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt. Von den 70 Patienten beurteilten 66 Prozent das Therapieresultat als sehr gut, 27 Prozent als gut, 6 Prozent als stabil. Nur ein Patient gab eine Krankheitsverschlechterung an. Die Beurteilung des Schweregrads der Krankheit aufgrund des Sartorius-Scores ergab eine dramatische und signifikante Abnahme bis zum Behandlungsende. Die Lebensqualität verbesserte sich signifikant. Bei 8 Patienten konnte eine komplette Remission erreicht werden (Sartorius-Score = null).

Das Lepramittel Dapson, das in der Dermatologie gelegentlich als antiinflammatorisches Medikament eingesetzt wird, erwies sich auch bei der Behandlung der Hidradenitis suppurativa als wirksam, sagte Prof. Bettoli. Bereits vor mehr als zehn Jahren berichtete die Abteilung für Dermatologie des Kantonsspitals Aarau in einer Farbbildkasuistik über die erfolgreiche Dapsontherapie von 5 Patientinnen im Alter zwischen 23 und 40 Jahren, die seit durchschnittlich 9,6 Jahren von Acne inversa betroffen waren (5). Bei allen Patientinnen verschwanden die Sym-

ptome bereits innerhalb von 2 bis 4 Wochen fast völlig. Die Behandlung war gut verträglich, ohne wesentliche Nebenwirkungen. Weil Dapson nicht teratogen ist, eignet sich diese Behandlungsalternative besonders für junge Frauen mit Acne inversa (5).

Auch aus Birmingham, Grossbritannien, wurde über die Behandlung von 5 Patienten berichtet, deren Hidradenitis suppurativa nicht auf Behandlungen mit oralen Antibiotika und Isotretinoin angesprochen hatte (6). Bei guter Verträglichkeit besserte Dapson (zwischen 25 und 150 mg täglich) bei allen Patienten innerhalb von 4 bis 12 Wochen die subjektiven Symptome und den objektiven Befund. Bei allen Patienten war eine Erhaltungstherapie mit Dapson nötig (6).

Zinkglukonat wurde in einer Pilotstudie erfolgreich als neuartige Therapiealternative getestet (7). 22 Patienten mit Hidradenitis suppurativa in den Hurley-Stadien I (= Abszesse, einzeln oder multipel) oder II, die nicht auf eine systemische Therapie (Antibiotika, Isotretinoin, Antiandrogen) oder einen chirurgischen Eingriff angesprochen hatten, erhielten täglich 90 mg Zinkglukonat in Kapselform. Alle Patienten sprachen auf die Zinktherapie an (8 komplette und 14 partielle Remissionen). Gastrointestinale Nebenwirkungen kamen bei 4 der 22 Patienten vor. Zinkglukonat sei zur Erhaltungstherapie geeignet, sagte der Referent.

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Wienert V et al. Acne inversa/Hidradenitis suppurativa. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2011. Publiziert von AWMF online.
2. Haslund P et al. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor- α inhibitors. Acta Derm Venereol 2009; 89: 595–600.
3. Delage M et al. Efficacy of infliximab for hidradenitis suppurativa: assessment of clinical and biological inflammatory markers. Acta Derm Venereol 2011; 91: 169–171.
4. Gener G et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. Dermatology 2009; 219: 148–154.
5. Hofer T und Itin PH. Acne inversa: eine Dapson-sensitive Dermatose. Hautarzt 2001; 52 (Supplement 1): 989–992.
6. Kaur MR and Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapson: a case series of five patients. J Dermatolog Treat 2006; 17: 211–213.
7. Brocard A et al. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. Dermatology 2007; 214: 325–327.

«An update on hidradenitis suppurativa treatment» Workshop WS27.4; 24. Oktober 2011.