

Stručný obsah najdôležitejších častí z problematiky hidradenitis suppurativa spracované podľa európskych guideliens

Péčová, K. jr., Péč, J.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Úvod

Jedným zo závažných ochorení mimoriadne zhoršujúcich kvalitu života a spôsobujúcich veľmi vážne komplikácie *quod vitam* je hidradenitis suppurativa (*acne inversa* (ďalej HS), ochorenie, ktoré v posledných rokoch je stredobodom veľkého záujmu výskumu. Zistili sa zásadné nové poznatky patogenézy, a teda aj liečby tohto ochorenia. Intenzívne sa hľadá optimálna klasifikácia HS vystihujúca rozsah ochorenia, klasifikácie liečebného efektu. Do popredia sa dostáva hodnotenie podľa EBM (*Evidence Base Medicine*). Výskumom sa zistili súvislosti medzi HS a ďalšími ochoreniami, napríklad Krohnovou chorobou, autoinflamačnými ochoreniami (PAPA, PASH, PAPASH syndróm), ochoreniami tzv. tetrády folikulárnej oklúzie a podobne. Veľa pacientov s HS je klasifikovaných a teda aj liečených pod inými diagnózami, ako napríklad *furunculosis*, *carbunculus*, iné lézie pyodermie, fistuly, abscesy a podobne. Z uvedených dôvodov je v skutočnosti evidovaných zdravotnými poisťovňami podstatne menej prípadov HS s diagnózou L73.2 ako je realita. Veľkým benefitom je každá nová informácia o HS, diagnostické a liečebné odporúčania tohto ochorenia. Uvedené okolnosti nás viedli pripraviť stručný výťah z európskych smerníc pre liečbu HS vypracovaných kolektívom autorov Wayne Gulliver, Christos C. Zouboulis, Errol Prens, Gregor B.E. Jemec, Thrasivoulos Tzellos: Liečba ochorení hidradenitis suppurativa/acne inversa: „Európske doporučené postupy“ vo svetle medicíny založenej na dôkazoch, uverejnené v časopise *Rev Endocr Metab Disord* 2016, ktoré priamo nadväzujú na Európske smernice S1 pre liečbu hidradenitis suppurativa autorov C.C. Zouboulis, N. Desai, L. Emtestam, R.E. Hunger, D. Ioannides, I. Juhasz, J. Lapins, L. Matusiak, E.P. Prens, J. Revuz, S. Schneider-Burrus, J.C. Szepietowski, H.H. van der Zee, G.B.E., Jemec G - publikovaných v *JEADV* 2015. V prehľade neuvádzame citovanú literatúru.

Definícia: Hidradenitis suppurativa/acne inversa je chronické zápalové, recidivujúce kožné ochorenie postihujúce vlasové folikuly, vedúce ku výraznému zhoršeniu funkčného stavu pacienta. Manifestuje sa obvykle po puberte bolestivými hlbokými zápalovými léziami v kožných záhyboch, predovšetkým v oblasti axíl, ingvín a anogenitálne (modifikované podľa definície z Dessau, 1. Medzinárodná konferencia o hidradenitis suppurativa/acne inversa, 30. marca – 1. apríla 2006; Dessau: Nemecko).

Epidemiológia

Hodnotiť epidemiologickú situáciu HS, teda frekvenciu výskytu tohto ochorenia je problematické, štúdie o tejto problematike sa dosť rozchádzajú, čo vedie ku značnej

variabilite zistených údajov. V európskej populácii sa podľa údajov viacerých autorov výskyt HS udáva od 0,4 % – 2,2 % s maximom výskytu 4 %. Sú však štúdie, ktoré udávajú prevalenciu výskytu HS iba 0,08 % – 0,2 %, pravdepodobne preto, že ľahké formy HS sa nediagnostikujú, resp. pacienti sú vedení pod inými diagnózami, nakoľko ako HS sú zaznamenané iba najťažšie prípady.

Hidradenitis suppurativa u detí a dospelých

Údajov o výskyte HS u detí resp. dospievajúcich je málo, väčšinou sa vychádza z kauzistických údajov. Preuknutie HS pred 11. rokom veku je iba asi v 2 %, pred 13. rokom veku 7,7 % z celkového počtu prípadov HS. Väčšinou ide o jedincov s genetickou predispozíciou a s postihnutím väčšej plochy tela často asociované s endokrinnými komorbiditami (polycystické ovárie, *pubertas praecox*). U takýchto pacientov sa s úspechom podával antiandrogénny prípravok finasterid, aj v kombinácii s antibiotikami. U miernych a stredných foriem HS je ako prvá línia liečby topický klindamycín 2 x denne 3 mesiace, resp. systémový klindamycín v kombinácii s rifampicínom resp. tetracyklínom. Veľmi dôležitá je adjuvantná liečba na tlmenie zápalu a bolesti v podobe podávania antibiotík, analgetík a kortikosteroidov. U najťažších foriem HS (Hurley III) je potrebné chirurgické riešenie. Efektívnou chirurgickou liečbou sa ukazuje tiež podtlaková terapia hojenia rán.

Klasifikácia a posúdenie závažnosti ochorenia

Posúdenie závažnosti HS je nutným predpokladom pre stanovenie liečby. Najstaršia a najrozšírenejšia je klasifikácia podľa Hurley, ktorá však nie je vhodná pre monitorovanie vývoja ochorenia, predovšetkým jeho aktívnej zápalovej zložky. V poslednej dobe sa taktiež upúšťa od hodnotenia HS podľa Sartoriusovej. Pre randomizované klinické štúdie účinnosti adalimumabu v liečbe HS bola validovaná metóda HiSCR skóre (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Research*). HiSCR metóda hodnotí liečebný dopad na závažnosť ochorenia z pohľadu lekára aj pacienta.

Autori hodnotili liečebné postupy zamerané na úľavu bolesti a ošetrenia rán (Tabuľka č. 1). Podľa úrovne dôkazov stupňa doporučenia a so zreteľom na všetky aspekty liečby HS, autori spracovali algoritmus pre postup pri liečbe HS (Obr. 1). Liečebné postupy pri liečbe HS autori hodnotili pomocou metodológie GRADE (*Grading of Recommendations Assessment and Evaluation*) (Tabuľka č. 2). Každý z medikamentózných aj chirurgických spôsobov liečby uvedených v doporučeníach hodnotili najmenej dvaja z autorov.

Tabuľka č. 1 • Hodnotenie úrovne dôkazov a stupňa doporučenia

Liečba	Úroveň dôkazov	Stupeň doporučenia
Liečba prvej línie		
Klindamycín (topická liečba) ¹	IIb	Možné B
Klindamycín/rifampicín (orálne podanie) ²	III	C
Adalimumab (subkutánne) ³	Ib	A
Tetracyklín/doxycyklín (orálne podanie)	IIb	B
Chirurgická liečba		
Excízia alebo kyretáž jednotlivých lézií	III	C
Radikálna excízia lézií a okolitej ochlpenej kože	IIb	B
Bez rekonštrukcie (sekundárne hojenie)	IIb	B
Primárne uzavretie rany	III	C
Rekonštrukcia pomocou kožných štepov & NPWT	III	C
Rekonštrukcia lalokovou plastikou	Ia/IIa	A/B
Deroofing	IV	D
CO2 laserová liečba	Ib	A
Nd:YAG laserová liečba	Ib	A
Svetelná pulzná liečba (IPL)	IV	D
Liečba druhej línie		
Glukonát zinku	III	C
Resorcinol	III	C
Kortikosteroidy aplikované v mieste lézií	IV	D
Systémové kortikosteroidy	IV	D
Infliximab	Ib/IIa	B
Acitretin/Etretinát	III	C
Liečba tretej línie		
Kolchicin	IV	D
Botulinum Toxin	IV	D
Isotretinoin	IV	D
Dapson	IV	D
Cyklosporín	IV	D
Hormonálna liečba	IV	D
Úľava od bolesti		
Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)	IV	D
Opiáty	IV	D
Ošetrovanie rán		
Doteraz neboli publikované štúdie venované konkrétnemu postupu pri starostlivosti o rany a ich preväzovaní pri HS. Rany sa ošetrujú v súlade s klinickou skúsenosťou.	IV	D

¹ Jedna dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná randomizovaná klinická štúdia. Hurleyho stupeň 1-2.

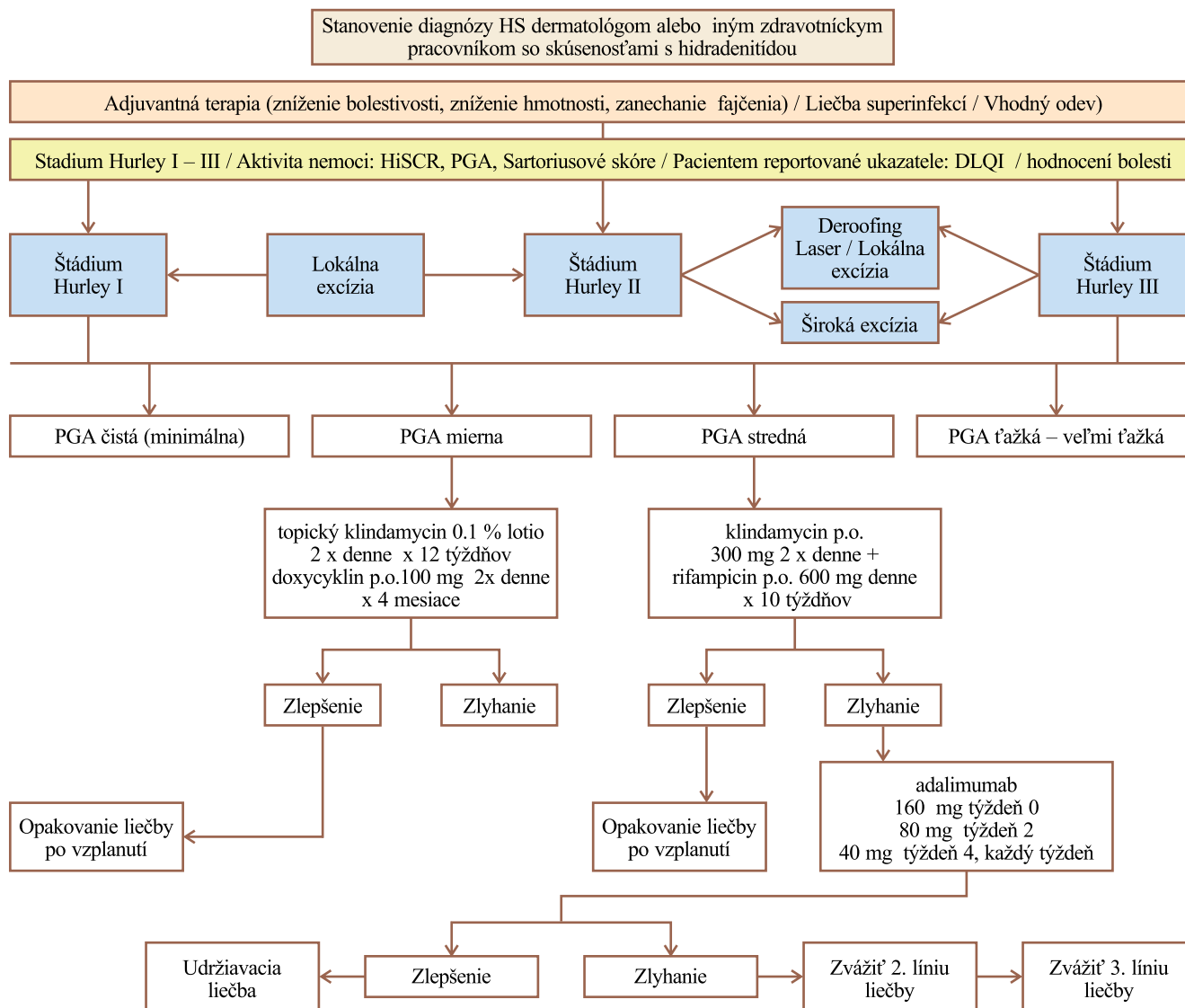
² Hodnotené v kazuistikách.

³ Niekoľko prospektívnych, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií (Pioneer 1 and 2).

Tabuľka č. 2 • Určovanie úrovne dôkazov a stupňa doporučenia

Úroveň dôkazov	Stupeň doporučenia
Ia: Meta-analýza randomizovaných kontrolovaných štúdií Ib: Randomizovaná kontrolovaná štúdia	A: dôkaz kategórie I
IIa: Kontrolovaná štúdia bez randomizácie IIb: Kvázi experimentálna štúdia	B: dôkaz kategórie II alebo extrapolácie dôkazu kategórie I
III: Neexperimentálna popisná štúdia, napríklad komparatívna korelačná alebo štúdia prípadov a kontrol	C: dôkaz kategórie III alebo extrapolácia dôkazu kategórie I alebo II
IV: Správa expertnej komisie alebo, klinické skúsenosti uznávaných odborníkov, resp. Oboje	D: dôkaz kategórie IV alebo extrapolácia dôkazov kategórie II alebo III

Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ April 2008; 336: 924. Last accessed February 2014.



Obr. 1 • Algoritmus liečby HS

Možnosti liečby HS prvej línie

Lokálna liečba – klindamycín

Klindamycín telové mlieko (1%) sa aplikuje v štádiu HS Hurley I, alebo mierny stupeň Hurley II (bez abscesov) 2 x denne 3 mesiace (dôkaz Ib, doporučenie B).

Systémová antibiotická liečba

Tetracyklín 500 mg sa doporučuje 2 x denne (na Slovensku dostupný doxycyklín 200 mg 1 x denne) po dobu 4 mesiacov na základe hodnotenia PGA lekárom, ako prvá línia, v prípadoch rozsiahlejších prejavov HS Hurley I, alebo miernych prejavov Hurley II, predovšetkým pri absencii hlbokých zápalových lézií – abscesov (dôkaz Ib, doporučenie B).

Klindamycín/rifampicín

Klindamycín 300 mg 2 x denne v kombinácii s rifampicínom 600 mg 1 x denne, alebo 300 mg 2 x denne 10 týždňov ako liečba prvej línie u pacientov so stredne závažnou až závažnou formou HS, podľa PGA (Hurley II). Dôkaz III, doporučenie C.

Poznámka: v našich podmienkach liečba HS rifampicínom je nedovolená.

Zdôvodnenie: Opodstatnenosť zachovania rifampicínu ako základného lieku na liečbu tuberkulózy len v indikácii TUBERKULÓZA.

Vypracoval Doc. MUDr. Solovič Ivan, CSc., expert WHO pre tuberkulózu, Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy.

Antituberkulotiká delíme:

- 1. rad (základné, „prvolíniové“), kam patria izoniazid, **rifampicín**, etambutol, pyrazínamid.
- 2. rad (rezervné, „druholíniové“), kam patria aminoglykozidy (streptomycín, kanamycín, amikacín), cykloserín, etionamid, viomycín, kapreomycín a fluórochinolóny (levofloxacín, moxifloxacín).
- 3. rad – nové lieky určené predovšetkým na liečbu multirezistentných foriem tuberkulózy – bedaquilin (TMC 207), delamanid (OPC – 67683) a PA -824.

Antituberkulotiká 1. radu

Prvolíniové antituberkulotiká sú súčasťou základnej schémy liečby tuberkulózy, viazanej prevažne v úvode liečby na pobyt v špecializovaných ústavných zariadeniach.

Vznik a nárast rezistencie na AT sa však stal novou veľkou hrozbou pre globálnu starostlivosť a kontrolu TBC. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhadovala, že v roku 2014 pribudne 9 miliónov nových ochorení na TBC, z ktorých až 480 000 bude infikovaných multirezistentnými kmeňmi *M. tuberculosis*. Multirezistentná TBC (MDR – TB) je definovaná ako rezistencia minimálne na izoniazid (INH) a rifampicín (RIF), zatiaľ čo extenzívne rezistentná TBC (XDR – TB) je charakterizovaná okrem rezistencie na

INH a RIF aj rezistenciou na aspoň jeden fluórochinolón a jedno injekčné druholíniové antituberkulotikum zo skupiny aminoglykozidov, resp. cyklických peptidov. Súčasné liečebné režimy pre MDR – TB majú ku spokojnosti ďaleko: liečba je nákladná a trvá 20 mesiacov a viac, vyžaduje si denné podávanie liekov, ktoré sú viac toxické a menej efektívne ako lieky používané pri liečbe citlivej TBC. Spomedzi pacientov, u ktorých bola začatá liečba MDR – TB v roku 2009 bolo úspešne vyliečených len 48 %, prevažne v dôsledku vysokej úmrtnosti (15 %) a/alebo prerušení liečby (28 %), zvyčajne spojenej okrem iného s nežiaducimi účinkami liekov. V podskupine 200 pacientov s extenzívne rezistentnou tuberkulózou (XDR – TB) bola liečba úspešná len pri 33 %, 26 % pacientov zomrelo. Preto je urgentne nevyhnutný vývoj nových liekov, ktoré by pomohli zostaviť lepšie, bezpečnejšie, menej toxické a kratšie liečebné režimy vedúce k zníženiu utrpenia a mortality pacientov.

Pokým sa tak nestane, dovtedy tak WHO ak aj CDC a ECDC a jednotliví odborníci z oblasti ftizeológie odporúčajú ponechať rifampicín ako základný liek na liečbu tuberkulózy a neindikovať ho v iných indikáciách. V prípadoch jeho použitia na iné choroby hrozí riziko vzniku akvirovanej rezistencie, čo môže mať pre samotného pacienta až smrteľné následky v prípade jeho infikovania sa Mycobacterium tuberculosis.

V podmienkach Slovenska platí monoterapia klindamycín 2 x 300 mg, resp. kombinácia klindamycín 2 x 300 mg metronidazol v dávke 750mg denne 12 týždňov.

Biologická liečba – adalimumab

Adalimumab v liečebnej schéme 160 mg prvý týždeň, teda týždeň 0, druhá dávka 80 mg v týždni 2 a začínajúc 4. týždňom 40 mg každý týždeň, sa odporúča ako liek prvej línie u pacientov s aktívnou stredne závažnou až závažnou formou HS, ak netolerovali alebo nereagovali na orálne podávané antibiotiká. Ak po 12 týždni nedôjde ku klinickej odpovedi (hodnotenú HiSCR), je potrebné pristúpiť ku zmene liečby (dôkaz Ib, doporučenie A).

Druhá línia liečby HS

Biologická liečba – infliximab

Infliximab v liečebnej schéme 0,5 mg/kg v týždňoch 0, 2, 6 a potom po dobu 12 týždňov 1 x za 2 mesiace sa doporučuje pacientom so stredne závažnou a závažnou formou HS, v prípade, že zlyhá adalimumab. V prípade, že ani po 12 týždňoch liečby nedôjde ku klinickej odpovedi je potrebné pristúpiť ku inej liečbe (dôkaz IIa, doporučenie B).

Chirurgické zákroky

Radikálne excízie lézií HS

Nakoľko väčšina bežných ne-chirurgických metód nevedie k úplnému vyliečeniu HS (odstráneniu chronických lézií, jaziev), je chirurgický zákrok pomerne bežným a akceptovaným riešením HS. Výsledky chirurgického

liečebného zákroku závisia viac od rozsahu excízie (dôkaz Ib, doporučenie B), ako od zvoleného spôsobu hojenia rany. Ponechanie rany po radikálnej excízii, bez rekonštrukcie k sekundárnemu hojeniu vykazuje dobré až vynikajúce výsledky s odstupom 12 mesiacov. Podtlaková liečba hojenia rán urýchli možnosť primárneho uzavretia rany.

V klinickej praxi boli skúšané rekonštrukcie pomocou kožných štepov, fasciokutánne alebo muskulokutánne lalokové plastiky, drenáž resp. lokálne excízie nedosahovali významné výsledky s pomerne častými recidívami ochorenia.

Deroofing (znesenie) a elektro chirurgický peeling (STEEP)

V priemere v dobe po 43 mesiacoch došlo iba v 29,2 % prípadov k recidívam HS. Zárok, rovnako ako radikálna chirurgická excízia je doporučený pacientom s HS (dôkaz B).

C0₂ laserová liečba

O úspešnosti tejto laserovej liečby v liečbe HS sú rozporuplné informácie (dôkaz Ib, doporučenie A). Predovšetkým sa doporučuje pacientom so začínajúcim II. stupňom HS podľa Hurley klasifikácie. Vo väčšine prípadov sú rany ponechané k sekundárnemu hojeniu.

Nd:YAG laserová liečba

Nakoľko HS vzniká vo vlasovom folikule, bol pri liečbe HS (Hurley II a III) vyskúšaný aj Nd:Yag laser (1064-nm neodim - dopedyt triumaluminium garnet laser) v podobe série ošetrení v rozmedzí 3 mesiacov (dôkaz Ib, doporučenie A) so štatisticky významným úspechom liečby.

Svetelná pulzná liečba HS

Svetelná pulzná liečba mala štatisticky významný liečebný efekt na ložiská HS po 2 ošetreniach týždenne po dobu 4 týždňov (dôkaz IV, doporučenie D).

Hodnotenie pomeru prínosu a rizík liečby HS adalimumabom

Ak hodnotíme dôkaz doporučení, ktorými by sa mal lekár riadiť v klinickej praxi, dostáva sa do popredia problém vyváženia žiaducich a nežiaducich účinkov jednotlivých liečebných stratégií. Pri liečbe HS adalimumabom bol pozorovaný priaznivý pomer NNT/NHH (NNT – *numbers needed to treat*; NHH – *numbers needed to harm*), teda počet pacientov požadujúcich liečbu v pomere ku počtu pacientov liečbou poškodených. Tiež ďalšie parametre ako index kvality života (DLQI), skóre bolesti (VAS), a pracovná produktivita (TWPI) rozhodli o tom, že adalimumab sa odporúča podávať pacientom s aktívnou stredne závažnou až závažnou formou HS ako liek prvej línie, ktorí netolerovali alebo nereagovali na orálne podávané antibiotiká.

Diskusia a závery

Najdôležitejšie je, aby lekár (dermatológ) vyšetril pacienta a čo najskôr stanovil diagnózu HS a podľa rozsahu ochorenia, dôkladnej anamnézy, ako aj ďalších sprievodných problémov (znížená kvalita života, negatívny dopad na sexuálny život, stigmatizácia, depresie) a komorbidít asociovaných s HS (pyoderma gangrenosum, PID-napr. Krohnova choroba, artritída, metabolický syndróm, obezita, anémia, lymfedém a pod) sa rozhodol vykonať sériu vyšetrení ako biopsia, laboratórne testy, kultivácia, volil optimálnu liečbu HS.

Spracovanie uvedených dát a vyšetrení je u detí a dospievajúcich pacientov ešte dôležitejšie a musí byť vykonané na vysokej odbornej úrovni.

Ošetrujúci lekár by mal dokonale ovládať klasifikačné systémy HS, ako Physician Global Assessment, klasifikáciu podľa Hurleyho a Sartroisovej, ako aj HiSCR, ktoré sa najlepšie osvedčilo pri hodnotení liečby HS adalimumabom.

Pri chirurgickom riešení je potrebné vždy zvážiť rozsah ochorenia, jeho klasifikáciu ako aj ty a rozsah jazvenia lézií HS.