



Uwe Schwichtenberg

Versorgung in der Praxis

Acne inversa

Uwe Schwichtenberg, Bremen

Zusammenfassung

Acne inversa, auch unter dem Namen Hidradenitis suppurativa bekannt, ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit systemischem Charakter, die für Betroffene mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist. Oft vergehen mehrere Jahre, bis die Erkrankung diagnostiziert und adäquat behandelt wird. Als Therapieoptionen kommen neben der radikalen Exzision betroffener Hautbereiche unter anderem orale Antibiotika und eine immunsuppressive Behandlung mit Adalimumab in Betracht.

Schlüsselwörter: Acne inversa, Hidradenitis suppurativa

Abstract

Acne inversa (also known as hidradenitis suppurativa), a systemic and chronic inflammatory disease of the skin, is associated with a significantly reduced quality of life for those who are affected. Often, it takes several years until the disease is diagnosed and treated adequately. Treatment options include radical surgical removal of lesions, oral antibiotics and systemic immunosuppressive therapy with adalimumab.

Key words: acne inversa, hidradenitis suppurativa

Acne inversa, auch unter dem Namen Hidradenitis suppurativa bekannt, wurde erstmals 1839 von dem französischen Arzt Velpéau beschrieben¹. Nach der Dessauer Definition ist Acne inversa eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die üblicherweise nach der Pubertät auftritt und vernarbend verlaufen kann. Sie manifestiert sich mit schmerzhaften tieflokalisierten entzündlichen Hautläsionen, die in Hautregionen auftreten, die reich an Terminalfollikeln und apokrinen Drüsen sind, am häufigsten in den Axillen sowie in der Inguinal- und Anogenitalregion² (Abb. 1).

Acne inversa ist jedoch keine reine Hauterkrankung, sondern durch einen ausgeprägten systemischen Charakter gekenn-

zeichnet, der sich bei vielen Patienten in psychischen Beeinträchtigungen^{3,4} sowie Begleiterkrankungen wie Spondyloarthritis⁵, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen⁶⁻⁸ und Diabetes mellitus⁹ widerspiegelt. Die chronische Inflammation kann zudem die Entstehung epithelialer Tumoren wie Plattenepithel- und Adenokarzinom begünstigen¹⁰. Somit ist Acne inversa eine Erkrankung, die mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität^{11,12} und Arbeitsfähigkeit¹¹ verbunden ist. Nicht zuletzt die Angst vor einer Stigmatisierung durch andere Menschen treibt Betroffene in die soziale Isolation^{3,13}.

Verschiedenen Studien zufolge erkranken Frauen mit einer drei- bis fünfmal höheren

Wahrscheinlichkeit an Acne inversa als Männer^{14,15}. Die Prävalenz beträgt schätzungsweise ein bis vier Prozent^{15,16}. Die Ursache ist nach wie vor unbekannt. Es gibt jedoch Hinweise auf verschiedene Faktoren, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen. Neben einer positiven Familienanamnese¹⁷ sind unter anderem Übergewicht und Rauchen wichtige Risikofaktoren, die überdies mit einem schweren Verlauf der Erkrankung korrelieren¹⁸.

Noch nicht vollständig geklärt ist die Pathogenese der Erkrankung. Umstritten bzw. unklar ist vor allem die Ursache für den chronischen Verlauf^{19,20}. Zu den charakteristischen pathogenetischen Ereignissen zählen eine Hyperkeratose mit Verschluss des oberen Haarwurzelkanals, eine frühe infundibuläre epitheliale Hyperplasie und eine perifollikuläre lymphozytäre Entzündung^{21,22}. Die nachfolgende Dilatation bedingt eine Ruptur des Follikels, wodurch die Acne-inversatypischen Abszesse und Fistelgänge entstehen können²¹.

Diagnostik und Klassifikation

Die Patienten suchen, bedingt durch die Chronizität und Schwere der Erkrankung, in unregelmäßigen Zeitabständen Ärzte verschiedener Fachrichtungen und gegebenenfalls den Notdienst auf. Oft vergehen viele Jahre, bis die Erkrankung diagnostiziert wird²³. Eine Ursache für die verspätete Diagnose ist die falsche Beurteilung der Läsionen. Nicht selten werden die Hautveränderungen als wiederkehrende Schweißdrüsenabszesse oder als Steißbeinabszess missdeutet²⁴. Auch können die Begleiterkrankungen die Hautsymptomatik überlagern, wodurch sich die Diagnose erschwert bzw. verzögert.

Die Diagnose der Acne inversa stützt sich maßgeblich auf die Natur der entzündlichen

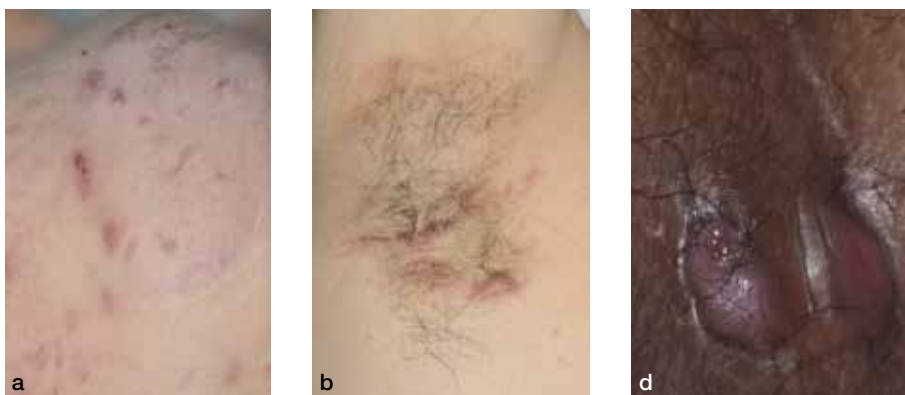


Abb. 1: Typische Läsionen von Acne-inversa-Patienten, die u. a. im Brustbereich (a), in der Achselhöhle (b,c) und in der Perigenitalregion (d) auftreten können. (Quelle: AbbVie Deutschland).



Foto: © guenthermaus/Shutterstock

Läsionen und deren Lokalisation. Stellt sich der Patient mit tiefsitzenden, schmerzhaften Knoten, Abszessen, drainierenden Fisteln und/oder Vernarbungen vor, die überwiegend in den Axillen, in der Leiste, am Gesäß, an der Brust sowie im Perianal- und Perige-

nitalbereich auftreten, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Acne inversa vor (Abb. 1).

Weitere entscheidende Charakteristika der Erkrankung sind Rezidivierung und Chronizität der entzündlichen Läsionen²⁵. Für eine Acne inversa sprechen zudem die postpubertäre Entwicklung, eine antibiotische Resistenz, die Abwesenheit von Fieber²⁶. Bei der Diagnosestellung muss außerdem berücksichtigt werden, dass sich die Symptomatik mit dem Verlauf der Erkrankung ändern kann. Eine frühe Form ist typischerweise gekennzeichnet durch einen ausgeprägten Pruritus, durch Überwärmung und durch eine lokale Hyperhidrose²⁷. Im weiteren Verlauf finden sich innere und äußere Fisteln sowie rupturierte Knoten, die sich zu tiefen Abszessen entwickeln können^{27,28}. Nach Wundheilung können bisweilen mutilierende Vernarbungen auftreten^{28,29}.

Im Anfangsstadium der Erkrankung sollten die Läsionen differenzialdiagnostisch von bakteriell verursachten Furunkeln, Acne vulgaris, Lymphadenopathie, perianalen Abszessen und einer Hautblastomykose abgegrenzt werden. Bei späten Läsionen sind

Aktinomykose, Hauttuberkulose, kutane Fisteln im Rahmen eines Morbus Crohn sowie Lymphogranuloma venereum wichtige Differenzialdiagnosen²⁶.

Eines der ersten Systeme zur Beurteilung der Acne inversa wurde durch Hurley etabliert, der die Patienten anhand des Vorliegens und des Ausmaßes von Fistelgängen und Vernarbungen in drei Gruppen einteilt (Tab. 1)³⁰.

Der Hurley-Score erlaubt eine Klassifikation nach dem Schweregrad, ist allerdings nicht für ein Langzeit-Monitoring der Patienten geeignet. In klinischen Studien haben sich daher der modifizierte Sartorius-Score¹⁸ und der Hidradenitis-Suppurativa-Clinical-Response (HiSCR)-Score³¹ durchgesetzt, da beide Modelle das Therapieansprechen und das Langzeitmonitoring der Patienten berücksichtigen.

Weitaus praktikabler ist die Klassifikation anhand der Gesamtbeurteilung durch den Arzt (Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment, HS-PGA), die im Praxisalltag angewendet wird (Tab. 2).

Um die Entscheidungsfindung für die adäquate Therapie anhand des Schweregrads zu erleichtern, entwickelt die European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF) derzeit das sogenannte Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (HS4). Mithilfe des einheitlichen Bewertungssys-

Hurley-Grad I:	ein oder mehrere Abszess(e), jedoch keine Fistelgänge oder Vernarbungen
Hurley-Grad II:	mehrere weit auseinanderliegende Abszesse, Fistelgänge und Narbenbildung
Hurley-Grad III:	flächiger Befall mit Abszessen, Fistelgängen und Narbenzügen

Tab. 1

klar:	keine entzündlichen oder nicht-entzündliche Knoten
minimal:	nur nicht-entzündliche Knoten vorhanden
mild:	weniger als fünf entzündliche Knoten oder ein Abszess oder drainierende Fistel und keine entzündlichen Knoten
mäßig:	weniger als fünf entzündliche Knoten oder ein Abszess oder drainierende Fistel und ein oder mehr entzündliche Knoten oder zwei bis fünf Abszesse oder drainierende Fisteln und weniger als zehn entzündliche Knoten
stark:	zwei bis fünf Abszesse oder drainierende Fisteln und zehn oder mehr entzündliche Knoten
sehr stark:	mehr als fünf han 5 Abszesse oder drainierende Fisteln

Tab. 2: Physician's global assessment (PGA)³⁴, Übersetzung: any.

tems sollen berücksichtigt werden: die Anzahl aktiver inflammatorischer Läsionen wie entzündliche Knoten und Abszesse, die anatomischen Lokalisationen betroffener Hautareale sowie eine patientenbezogene Evaluation, für die der Dermatology Quality of Life Index (DLQI) vorgesehen ist.

Therapieoptionen

Welche Therapie zur Behandlung der Acne inversa geeignet ist, ergibt sich aus dem Schweregrad der Erkrankung. Es gibt operative und medikamentöse Therapieoptionen.

Operative Therapie

Nach der aktuellen „S1-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa“ ist die radikale operative Exzision betroffener Hautareale sowohl bei einzelnen, tiefen und vernarbenden Läsionen (Hurley-Grad II) als auch bei schweren Formen der Acne inversa (Hurley-Grad III) indiziert. Rezidivquote und Radikalität des Eingriffs verhalten sich dabei zueinander umgekehrt proportional. Zur Heilung des Operationsdefekts wird überwiegend eine sekundäre Wundheilung angestrebt, die jedoch je nach Ausmaß der Wunde zwei bis drei Monate dauern kann. Alternativ ist die Defekt-

deckung mittels Spalthauttransplantation möglich. Von einem primären Wundverschluss hingegen ist abzuraten²¹.

Medikamentöse Therapie

Nach der S1-Leitlinie wird bei Hurley-Grad I eine topische Therapie mit 1%iger Clindamycin-Lösung empfohlen. Bei Hurley-Grad II wird eine orale systemische Therapie mit Clindamycin und Rifampicin (jeweils 300 mg zweimal täglich) befürwortet²¹.

Seit Juli 2015 steht als weitere systemische Therapie der TNF-alpha-Antagonist Adalimumab zur Verfügung. Erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven Acne inversa, die unzureichend auf eine konventionelle systemische Therapie ansprechen, können mit Adalimumab behandelt werden³².

Zulassungsproblematik: Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines verbindlichen Therapiealgorithmus

Adalimumab ist derzeit das einzige Arzneimittel, das zur Behandlung der Acne inversa zugelassen ist. Für die oben genannten Antibiotika liegt eine solche Zulassung nicht vor, sodass Ärzte, die den aktuellen Empfehlungen folgen, Patienten teilweise im Off-Label-



Abb. 2: Ergebnis einer sechsmonatigen Behandlung mit Adalimumab.

Bereich behandeln. Zudem herrscht weiterhin Uneinigkeit darüber, welche konventionelle Behandlung der Anti-TNF-alpha-Therapie vorangehen soll bzw. eigentlich eingesetzt werden darf.

Therapiealgorithmus des Qualitätszirkels Nordwest

Aufgrund der undurchsichtigen Lage hat sich unser Qualitätszirkel Nordwest dazu entschlossen, einen Therapiealgorithmus festzulegen, der Ärzte der Region bei der Therapieentscheidung unterstützen und zu einer verbesserten Versorgungssituation von Acne-inversa-Patienten beitragen soll. Der Therapiealgorithmus des Qualitätszirkels zur konservativen Therapie, dem mehrere Kliniken in Bremen und Niedersachsen sowie Praxen aus dem Landesverband Bremen des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen angehören, empfiehlt bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Acne inversa, die ausschließlich anhand der Gesamtbeurteilung durch den Arzt (HS-PGA) festgestellt wird, eine Behandlung mit Clindamycin in einer Dosis von 300 mg zweimal täglich. Die wissenschaftlich besser überprüfte Kombination aus Clindamycin und Rifampicin wäre *off-label* und kann daher nur Selbstzahlern und Privatpatienten angeboten werden.

Bei unzureichendem Ansprechen nach dreimonatiger antibiotischer Therapie ist eine Behandlung mit Adalimumab indiziert. Zudem wird die topische Anwendung einer antiseptischen Waschlösung an den Läsionen empfohlen.

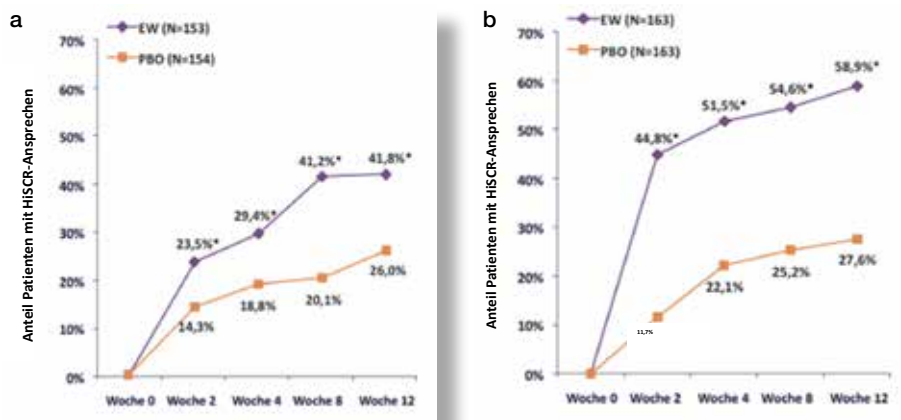


Abb. 3a, b: Primäre Endpunkte der Studien PIONEER I³³ und PIONEER II³³ (Quelle:³³).

Die Behandlung mit dem TNF-alpha-Antagonisten lässt mit einer operativen Therapie verbinden. Die Behandlung mit dem TNF-alpha-Blocker kann sowohl vor der Exzision betroffener Hautareale als auch zur Rezidivprophylaxe nach einem chirurgischen Eingriff erfolgen. Eine Vorbehandlung mit Adalimumab kann gegebenenfalls die Chance erhöhen, das zu exzidierende Hautareal erheblich zu verkleinern und den Patienten somit eine schnellere Genesung zu ermöglichen beziehungsweise die Anzahl notwendiger Operationen zu reduzieren. Abb. 2 zeigt das Ergebnis einer sechsmonatigen Behandlung mit Adalimumab bei einem 40-jährigen Acne-inversa-Patienten. Durch die Therapie mit Adalimumab war von zunächst vier geplanten Operationen nur eine erforderlich.

Adalimumab wird subkutan mittels Fertigspritze oder Fertigtupen injiziert. Die empfohlene Dosis bei Therapiebeginn ist 160 mg, die in vier 40-mg-Injektionen an einem Tag oder als zwei 40-mg-Injektionen täglich an

zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden kann. Nach zwei Wochen folgt eine Dosis von 80 mg in Form von zwei 40-mg-Injektionen an einem Tag, ab der vierten Woche eine wöchentliche Gabe von 40 mg³². Eine Fortsetzung der Therapie länger als 12 Wochen sollte sorgfältig abgewogen werden bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne keine Verbesserung zeigen³².

Zulassungsstudien von Adalimumab

Die Zulassung von Adalimumab zur Behandlung der Acne inversa basierte auf den beiden 36-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-III-Studien PIONEER I und II (Efficacy and Safety Study of Adalimumab in Treatment of Hidradenitis Suppurativa)³³. An den Studien nahmen 307 Patienten an 48 Prüfzentren (PIONEER I) bzw. 326 Patienten an 53 Prüfzentren (PIONEER II) teil. In beiden Studien konnte jeweils der primäre Endpunkt, der als klinisches Ansprechen gemessen am HiSCR definiert war, erreicht wer-

den³³. In PIONEER I zeigten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Acne inversa unter Adalimumab in Woche 12 ein signifikant höheres klinisches Ansprechen im Vergleich zu Patienten der Placebo-Gruppe (41,8 vs. 26,0 Prozent; $p = 0,003$) (Abb. 3a)³³. Der HiSCR ist definiert als eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten (AN = Anzahl) gegenüber dem Ausgangswert, wobei die Anzahl an Abszessen oder drainierenden Fisteln nicht zunehmen darf.

In PIONEER II war der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen unter der Anti-TNF-alpha-Therapie in Woche 12 ebenfalls signifikant höher als bei Patienten unter Placebo (58,9 % vs. 27,6 %; $p < 0,001$) (Abb. 3b). Darüber hinaus erreichten unter Adalimumab 51,8 Prozent der Patienten einen AN-Wert von 0, 1 oder 2 und 45,7 Prozent der Patienten eine mindestens 30%ige Verringerung der Acne-inversa-bezogenen Hautschmerzen. Insgesamt wurde bei Patienten der Verumgruppe eine mittlere Verringerung des Schweregrads um 28,9 Punkte (vs. 9,5 Punkte unter Placebo) auf der modifizierten Sartorius-Skala festgestellt³³.

Fazit

Acne inversa ist eine schmerzhafte Erkrankung, welche die Lebensqualität der Betroffenen in hohem Maße und nachhaltig beeinträchtigt. Um die Erkrankung adäquat behandeln zu können und einen möglichen progredienten Verlauf zu verhindern, ist es wichtig, dass sie so früh wie möglich diagnostiziert wird und die Patienten hinsichtlich vorhandener Komorbidität untersucht werden. Aufgrund spezifischer Merkmale kann die Acne inversa differenzialdiagnostisch gut von anderen Krankheiten abgegrenzt werden. Die Wahl der adäquaten Therapie rich-

tet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und sollte stets in enger Abstimmung mit dem Patienten erfolgen. Dies ist wichtig, um eine hohe Therapieadhärenz erreichen und die Erkrankung bestmöglich kontrollieren zu können. Um künftig eine verbesserte Versorgung von Acne-inversa-Patienten in Deutschland gewährleisten zu können, ist neben der Entwicklung eines standardisierten Bewertungssystems die Anwendung eines verbindlichen Therapiealgorithmus notwendig. Darüber hinaus sollten auch Hausärzte, Chirurgen und Gynäkologen hinsichtlich Acne inversa verstärkt geschult werden, um die Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

Literatur

1. Velpéau A, Aissele. In: Bechet Jeune Z, ed. Dictionnaire de médecine, un repertoire générale des Sciences Médicales sous le rapport théorique et pratique. 2nd éd, vol. 2. Paris, 1839:1839-91.
2. Kurzen H. et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008;17:455-72.
3. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta dermatovenerologica* 2011;91(3):328-332.
4. Kurek A et al. Depression bei Patienten mit Acne inversa – eine häufige Komorbidität. *JDDG* 2013;11(8):743-750.
5. Richette P et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis - results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol* 2014;41(3): 490-494.
6. Church JM, Fazio VW, Lavery IC et al. The differential diagnosis and comorbidity of hidradenitis suppurativa and perianal Crohn's disease. *Int. J. Colorectal Dis.* 1993;8:117-119.
7. Van der Zee HH et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010;162(1):195-197.
8. Van der Zee HH et al. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1.093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2014;171(3):675-678. doi: 10.1111/bjd.13002. Epub 2014 Jul 22.
9. Bettoli, V. et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol* 2016;174: 195-197.
10. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2010;2:9-16.
11. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa: a common and burdensome, yet under-recognized, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J* 2014;90:216-221.
12. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K et al. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-623.
13. Mayo Health Clinic. Hidradenitis Suppurativa. Available at: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hidradenitis-suppurativa/basics/definition/con-20027334>. Zuletzt aufgerufen am 4.5.2016.
14. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R et al. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:412-419.
15. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996 Aug;35(2 Pt 1):191-4.
16. Revuz JE et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: 596-601.
17. Jemec GB. The symphatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;119:345-50.
18. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161:831-839.
19. Jansen T, Altmeyer P, Plewig G. Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15: 532-40.
20. Sellheyer K, Krahl D. What causes acne inversa (or hidradenitis suppurativa)? The debate continues. *J Cutan Pathol* 2008;35:701-3.
21. Zouboulis CC et al. S1-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa. Gültig bis 31.12.2017. Zuletzt aufgerufen am 11.05.2016.
22. von Laffert M et al. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp. Dermatol* 2010;19:533-537.
23. Mühlstädt M, Bechara FG, Kunte C. Acne inversa (Hidradenitis suppurativa): Erkennen – Verstehen – Therapieren. *Der Hautarzt* 2013;64:55-62.
24. Traupe H, Hamm, H. Pädiatrische Dermatologie. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006).
25. Danby FW and Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2010 Oct;28(4):779-93.
26. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen D. Hidradenitis suppurativa: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60: 539-61.
27. Danforth's obstetrics and gynecology. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
28. U.S. National Library of Medicine. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hidradenitis-suppurativa>.
29. Edwards L, Lynch PJ, Neill SM. Genital dermatology atlas. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
30. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus. Surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH Jr (eds). *Dermatologic Surgery. Principles and Practice*. 2nd ed. New York, 1996:623-45.
31. Kimball AB et al. A novel hidradenitis suppurativa efficacy variable, HiSCR (hidradenitis suppurativa clinical response), is responsive to change with adalimumab therapy: Results of a phase II study. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:AB40.
32. Humira®-Fachinformation, Stand Mai 2016.
33. Kimball AB et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa *N Engl J Med* 2016;375:422-434.
34. Guideline on Hidradenitis suppurativa, developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, gültig bis 7/2017, über <http://www.euroderm.org/edf/>, abgerufen am 31.8.2016.

Interessenkonflikt

Tätigkeit als Autor, Referent, Moderator, Advisory Board Mitglied und Berater für Abbvie Deutschland GmbH.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Uwe Schwichtenberg
Kaffeestraße 2, 28779 Bremen
E-Mail: info@dr-schwichtenberg.de

