

S2k-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa (ICD-10 Ziffer: L73.2)

Christos C. Zouboulis^{1,2} (DDG, EHSF, ERN Skin), Falk G. Bechara^{2,3} (DDG, DGDC), Klaus Fritz^{4,5} (DDG, BVDD, DDL), Matthias Goebeler^{2,6} (EHSF, ERN Skin), Frank H. Hetzer⁷ (DGK), Elke Just⁸ (Deutsche Akne Inversa Patientenvereinigung), Natalia Kirsten^{2,9} (EHSF), Georgios Kokolakis^{2,10} (DDG), Hjalmar Kurzen^{2,11} (DDG, BVDD), Georgios Nikolakis^{1,2} (EHSF), Andreas Pinter^{2,12} (EHSF), Maurizio Podda^{2,13} (DDG, DGDC), Kerstin Rosinski¹⁴ (mullewupp SHG), Sylke Schneider-Burrus^{2,15} (EHSF), Klaus-M. Taube¹⁶ (DDG, DGPM, ESDaP), Thomas Volz¹⁷ (DDG), Thomas Winkler¹⁸ (EHSF), Anna Kristandt^{19,*}, Dagmar Presser^{2,6,*}, Viktor A. Zouboulis^{2,20,*}

- ¹ Hochschulklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane und Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Dessau
- ² Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V., Dessau
- ³ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum
- ⁴ Zentrum für Dermatologie, Laser und Ästhetische Medizin, Landau
- ⁵ Dermatologie II, Colentina Klinik, Carol-Davila-Universität für Medizin und Pharmazie, Bukarest, Rumänien
- ⁶ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg
- ⁷ Praxis Bellaria/Klinik im Park, Zürich
- ⁸ Deutsche Akne Inversa Patientenvereinigung in Gründung, Kreis Coesfeld
- ⁹ Institut für Versorgungsforschung (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg
- ¹⁰ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ¹¹ Haut- und Laserzentrum, Freising
- ¹² Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main
- ¹³ Hautklinik, Klinikum Darmstadt
- ¹⁴ mullewupp – Akne inversa Selbsthilfegruppe, Kiel
- ¹⁵ Zentrum für Dermatochirurgie, Havelklinik Berlin, Berlin
- ¹⁶ Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)
- ¹⁷ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München, München
- ¹⁸ Patientenvertreter, Lüdinghausen
- ¹⁹ Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Neuruppin
- ²⁰ Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg

Unterstützt durch die/den

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)
Deutsche Akne Inversa Patientenvereinigung in Gründung
Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft (DDL)
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM)

European Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V. (EHSF)
European Reference Network for Rare Skin Diseases (ERN-Skin)
European Society of Dermatology and Psychiatry (ESDaP)
mullewupp – Akne Inversa Selbsthilfe Selbsthilfegruppe (SHG)

* Dr. med. Dagmar Presser, Anna Kristandt, und Viktor A. Zouboulis fungierten als unabhängige Koordinatoren bei der Delegiertensitzung.

Inhaltverzeichnis mit Autoren

1. Methodik der Leitlinienerstellung
Christos C. Zouboulis
2. Einführung
 - 2.1 Versorgungslage von Patienten mit Hidradenitis suppurativa / Acne inversa in Deutschland / Bedarfsanalyse
Elke Just, Kerstin Rosinski, Thomas Winkler
 - 2.2 Psychosomatische und psychosoziale Aspekte sowie die Lebensqualität bei Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
Klaus-M. Taube, Christos C. Zouboulis
 - 2.3 Ziele der Leitlinie
Christos C. Zouboulis
 - 2.4 Therapieziele bei der Behandlung der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
Christos C. Zouboulis
3. Was gibt es Neues
Christos C. Zouboulis
4. Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
 - 4.1 Definition
Hjalmar Kurzen, Christos C. Zouboulis
 - 4.2 Epidemiologie
Natalie Kirsten, Georgios Kokolakis, Christos C. Zouboulis
 - 4.3 Pathogenese
Hjalmar Kurzen, Thomas Volz, Christos C. Zouboulis
 - 4.4 Klinik
Georgios Nikolakis, Sylke Schneider-Burrus, Christos C. Zouboulis
 - 4.5 Histologie
Christos C. Zouboulis
 - 4.6 Komplikationen
Christos C. Zouboulis
 - 4.7 Komorbidität
Christos C. Zouboulis
 - 4.8 Syndromale Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
Christos C. Zouboulis
 - 4.9 Sozioökonomische Auswirkungen
Christos C. Zouboulis
5. Diagnosestellung
 - 5.1 Diagnostik einschl. Laboruntersuchungen
Andreas Pinter, Thomas Volz, Christos C. Zouboulis
 - 5.2 Differentialdiagnose
Andreas Pinter, Thomas Volz, Christos C. Zouboulis

6. Schweregrad-Klassifikation und Bewertung
Sylke Schneider-Burrus, Christos C. Zouboulis
7. Therapie
 - 7.1 Überblick der therapeutischen Möglichkeiten
Christos C. Zouboulis
 - 7.2 Konventionelle Chirurgie
Falk G. Bechara, Maurizio Podda, Christos C. Zouboulis
 - 7.3 Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung (LASER)-Behandlung
Klaus Fritz, Hjalmar Kurzen, Thomas Volz
 - 7.4 Weitere apparative Therapien
Klaus Fritz, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Andras Pinter
 - 7.5 Konservative topische und intraläsionale Therapie
Matthias Goebeler, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Christos C. Zouboulis
 - 7.6 Klassische systemische Therapie
Matthias Goebeler, Georgios Kokolakis, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Christos C. Zouboulis
 - 7.7 Therapie mit Biologika
Christos C. Zouboulis
 - 7.8 Therapie mit Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren
Christos C. Zouboulis
 - 7.9 Weitere Therapeutika
Christos C. Zouboulis
 - 7.10 Schmerztherapie
Christos C. Zouboulis
 - 7.11 Psychologische Therapie
Klaus-M. Taube
8. Stadien-basierter Therapie-Algorithmus
Falk G. Bechara, Klaus Fritz, Matthias Goebeler, Frank H. Hetzer, Elke Just, Natalie Kirsten, Georgios Kokolakis, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Andreas Pinter, Maurizio Podda, Kerstin Rosinski, Sylke Schneider-Burrus, Klaus M. Taube, Thomas Volz, Thomas Winkler, Christos C. Zouboulis
9. Verfahren zur Konsensbildung
Christos C. Zouboulis
10. Anerkennung, Finanzierung, Interessenkonflikte
 - 10.1 Anerkennung
Christos C. Zouboulis
 - 10.2 Finanzierung
Christos C. Zouboulis
 - 10.3 Interessenskonflikte
Christos C. Zouboulis
11. Literatur

Abkürzungen

AChR	Acetylcholin-Rezeptor(en)
AhR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
ALT	Alaninaminotransferase
AMP	antimikrobielle Peptide
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BTX	Botulinumtoxin-A
BVDD	Berufsverband Deutscher Dermatologen
C	Komplement
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Konfidenzintervall
CYP	Cytochrom
d	Tag
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DDL	Deutsche Dermatologischen Lasergesellschaft
DGDC	Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin European Reference
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitätsindex (Dermatology Life Quality Index)
EHSF	European Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V.
EMA	European Medicines Agency
ERN-Skin	European Reference Network for Rare Skin Diseases
ESDaP	European Society of Dermatology and Psychiatry
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GdB	Grad der Behinderung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
hBD-2	humanes β -Defensin-2
HiSCR	Hidradenitis suppurativa Clinical Response
HIV	Humanes Immuninsuffizienz-Virus
HPV	Human Papilloma Virus
HS/AI	Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
HS-PGA	Hidradenitis suppurativa Physician's Global Assessment
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System
IL	Interleukin
IPL	Intense Pulsed Light
i.v.	intravenös
JAK	Janus-Kinase
KID	Keratitis-Ichthyose-Taubheit (deafness)
LASER	Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSS	Modified Sartorius-Score
nAChR	nikotinische Acetylcholinrezeptoren
NNH	Numbers Needed to Harm
NNT	Numbers Needed to Treat
NOD	intrazelluläre Nukleotid-bindende Oligomerisierungsdomänen-ähnliche Rezeptoren
NYHA	Herzinsuffizienz-Klassifikation der New York Heart Association
OR	Odd's Ratio
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PCOS	Polyzystisches Ovarien-Syndrom
PDT	Photodynamische Therapie
p.o.	per os
PROMs	Patient-reported outcome measures
PRR	Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors)
RF	Radiofrequenzen
S. aureus	Staphylococcus aureus
s.c.	subkutan
SCC	Plattenepithelkarzinom
SIH	Heilung mit sekundärer Intention
SÖS	sozioökonomischer Status
STEEP	Gewebesparende Exzision mit elektrochirurgischem Peeling
Th17	T-Helfer-17
TLR	Toll-like-Rezeptor

TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala
VersMedV	Versorgungsmedizin-Verordnung
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat

Inhaltsverzeichnis

1.	Methodik der Leitlinienerstellung	10
1.1	Experten nominierung	10
1.2	Konsens-Prozess	10
1.3	Auswahl der berücksichtigten Interventionen	11
1.4	Auswahl der berücksichtigten Literatur	11
1.5	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie	11
1.6	Zielgruppe Anwender	12
1.7	Zielgruppe Patienten	12
1.8	Implementierung	12
1.9	Evaluation der Leitlinie und der Implementierungsstrategie	12
1.10	Aktualisierung	13
2.	Einführung	13
2.1	Versorgungslage von Patienten mit Hidradenitis suppurativa / Acne inversa in Deutschland / Bedarfsanalyse	13
2.1.1	Erste Anzeichen / Verdacht	13
2.1.2	Erste ärztliche Vorstellung	13
2.1.3	Fachärztliche Vorstellung	13
2.1.4	Behandlung der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa beim spezialisierten Hautarzt oder in einer Schwerpunkt-Hautklinik	13
2.1.5	Wie kann die betroffene Person den Genesungsprozess ihrerseits unterstützen?	14
2.1.6	Welche Auswirkungen bestehen, wenn die betroffene Person die Erkrankung verdrängt, sich einer Faktorenreduzierung oder einer Therapiemöglichkeit vollends verweigert?	14
2.1.7	Welche weiteren Verbesserungen sind notwendig, um die Behandlung der Erkrankung sicherstellen zu können?	14
2.2	Psychosomatische und psychosoziale Aspekte sowie die Lebensqualität bei Hidradenitis suppurativa / Acne inversa	16
2.3	Ziele der Leitlinie	16
2.3.1	Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bzgl. der in den Studien nachgewiesenen Wirksamkeit	16
2.3.2	Hilfe zur stadiengerechten Durchführung der Therapien entsprechend des vorherrschenden Schweregrades	17
2.3.3	Reduktion von schweren Verläufen und Narbenbildung	17
2.3.4	Förderung der Therapietreue	17
2.4	Therapieziele bei der Behandlung der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa	17
3.	Was gibt es Neues	17
4.	Hidradenitis suppurativa / Acne inversa	18
4.1	Definition	18
4.2	Epidemiologie	18
4.3	Pathogenese	19
4.3.1	Entzündung	20
4.3.2	Angeborenes Immunsystem: Toll-like-Rezeptoren (TLR) und antimikrobielle Peptide	21
4.3.3	Bakterien	22
4.3.4	Genetische Prädisposition	23
4.3.5	Hormone	24
4.3.6	Schwangerschaft	24
4.3.7	Metabolisches Syndrom und Übergewicht	24
4.3.8	Rauchen	25
4.3.9	Rauchen und Übergewicht	26
4.3.10	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) und AhR	26
4.4	Klinik	26
4.4.1	Klinik der einzelnen Läsionen	26
4.4.2	Befallmuster der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa – Ausdehnung der Erkrankung	27
4.4.3	Entzündliche / vorwiegend nicht entzündliche Formen der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa	28
4.5	Histologie	28
4.6	Komplikationen	29
4.6.1	Topische Komplikationen	29
4.6.2	Systemische Komplikationen	30
4.7	Komorbidität	30
4.7.1	Axiale Spondyloarthritis	30
4.7.2	Entzündliche Darmerkrankungen	31
4.7.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen	31
4.7.4	Akne, Pilonidalsinus und Folliculitis et Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens	32
4.7.5	Andere Komorbiditäten	32
4.8	Syndromale Hidradenitis suppurativa / Acne inversa	32
4.9	Sozioökonomische Auswirkungen	33
5.	Diagnosestellung	33

5.1	Diagnostik einschl. Laboruntersuchungen	33
5.2	Differentialdiagnose	34
6.	Schweregrad-Klassifikation und Bewertung	34
7.	Therapie	35
7.1	Überblick der therapeutischen Möglichkeiten	35
7.2	Konventionelle Chirurgie	40
7.2.1	Einfache Drainage der Abszesse	41
7.2.2	Operative Exzision bei Hurley-Grad II	41
7.2.3	Operative Exzision bei Hurley-Grad III	42
7.2.4	Versorgung des Operationsdefektes	42
7.2.5	Rezidivraten	42
7.3	Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung (LASER)-Behandlung	43
7.3.1	Ablative LASER-Behandlung	43
7.3.2	Konservative LASER-Behandlung	44
7.4	Weitere apparative Therapien	45
7.4.1	Wirksamkeit	45
7.4.2	Unerwünschte Wirkungen	46
7.5	Konservative topische und intraläsionale Therapie	46
7.5.1	Topische Therapie	46
7.5.2	Intraläsionale Therapie	47
7.6	Klassische systemische Therapie	48
7.6.1	Systemische Antibiotika	48
7.6.1.1	Wirkmechanismus	48
7.6.1.2	Wirksamkeit	49
7.6.1.3	Dosierungsschema und Therapiedauer	51
7.6.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	51
7.6.1.5.	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	52
7.6.1.6	Arzneimittelinteraktionen	52
7.6.2	Hormonelle Antiandrogene	53
7.6.2.1	Wirkmechanismus	53
7.6.2.2	Wirksamkeit	53
7.6.2.3	Dosierungsschema und Therapiedauer	53
7.6.2.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	54
7.6.2.5	Arzneimittelinteraktionen	54
7.6.2.6	Anwendungshinweise	55
7.6.3	Retinoide	56
7.6.3.1	Wirkmechanismus	56
7.6.3.2	Wirksamkeit	56
7.6.3.3	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	56
7.6.3.4	Dosierungsschema und Therapiedauer	57
7.6.3.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	57
7.6.3.6	Arzneimittelinteraktionen	57
7.6.3.7	Anwendungshinweise	57
7.6.4	Metformin	58
7.6.4.1	Wirksamkeit	58
7.6.4.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	58
7.6.5	Dapson	58
7.6.5.1	Wirksamkeit	58
7.6.5.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	58
7.6.5.3	Anwendungshinweise	59
7.6.6	Kolchizin	59
7.6.6.1	Wirksamkeit	59
7.6.7	Zinkgluconat	59
7.6.7.1	Wirksamkeit	59
7.6.7.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	59
7.6.8	Immunsuppressiva	59
7.6.8.1	Wirksamkeit	59
7.6.8.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	60
7.6.9	Intramuskuläres humanes Immunglobulin	60
7.6.9.1	Wirksamkeit	60
7.6.10	Apremilast	60
7.6.10.1	Wirksamkeit	60
7.6.10.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	61
7.7	Therapie mit Biologika	61
7.7.1	TNF- α -Hemmer	61
7.7.1.1	Adalimumab	61
7.7.1.1.1	Wirksamkeit	61
7.7.1.1.2	Dosierungsschema und Therapiedauer	62
7.7.1.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	62

7.7.1.1.3	Therapiekosten	63
7.7.1.1.4	Therapieabbruch/Therapiemodifikation	63
7.7.1.1.5	Therapiekombinationen	63
7.7.1.1.6	Einschränkungen	63
7.7.1.1.7	Kontraindikationen	64
7.7.1.2	Infliximab	64
7.7.1.2.1	Wirksamkeit	64
7.7.1.2.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	65
7.7.1.2.3	Therapieabbruch/Therapiemodifikation	65
7.7.1.2.4	Therapiekombinationen	65
7.7.1.3	Etanercept	65
7.7.1.3.1	Wirksamkeit	65
7.7.1.3.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	65
7.7.1.3.3	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	65
7.7.1.4	Adalimumab-Biosimilars	66
7.7.2	IL-17-Inhibitoren	67
7.7.2.1	Secukinumab	67
7.7.2.1.1	Wirksamkeit	67
7.7.2.1.2	Dosierungsschema und Therapiedauer	67
7.7.2.1.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	67
7.7.2.2	Bimekizumab	68
7.7.2.2.1	Wirksamkeit	68
7.7.2.2.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	68
7.7.2.3	Brodalumab	68
7.7.2.3.1	Wirksamkeit	68
7.7.2.3.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	69
7.7.3	IL-1-Inhibitoren	69
7.7.3.1	Anakinra	69
7.7.3.1.1	Wirksamkeit	69
7.7.3.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	69
7.7.3.2	Ixekizumab	69
7.7.3.2.1	Wirksamkeit	69
7.7.3.2.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	70
7.7.4	IL-12p40/IL-23-Inhibitoren	70
7.7.4.1	Ustekinumab	70
7.7.4.1.1	Wirksamkeit	70
7.7.4.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	70
7.7.4.1.3	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	70
7.7.5	IL-23-Inhibitoren	70
7.7.5.1	Guselkumab	70
7.7.5.1.1	Wirksamkeit	71
7.7.5.1.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	71
7.7.5.2	Risankinumab	71
7.7.5.2.1	Wirksamkeit	71
7.7.5.2.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	71
7.7.5.3	Tildrakizumab	72
7.7.5.3.1	Wirksamkeit	72
7.7.6	Rituximab	72
7.8	Therapie mit Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren	72
7.8.1	Upadacitinib	72
7.8.1.1	Wirksamkeit	72
7.9	Weitere Therapeutika	73
7.9.1	Botulinumtoxin	73
7.9.1.1	Wirksamkeit	73
7.9.2	Kryochirurgie	73
7.10	Schmerztherapie	73
7.10.1	Wirksamkeit	73
7.11	Psychologische Therapie	73
8.	Stadien-basierter Therapie-Algorithmus	74
9.	Verfahren zur Konsensbildung	75
9.1	Verantwortlichkeiten	75
9.2	Expertengruppe	76
9.3	Erweiterte, multidisziplinäre Gruppe	76
9.4	Verabschiedung, Gültigkeit	77
10.	Anerkennung, Finanzierung, Interessenkonflikte	77
10.1	Anerkennung	77
10.2	Finanzierung	77
10.3.	Interessenkonflikte	77
11.	Literatur	78

1. Methodik der Leitlinienerstellung

Christos C. Zouboulis

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2012 erschienenen, ersten, deutschen Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 (S1-Leitlinie) zur Therapie der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa (HS/AI) dar. Einige Textpassagen wurden aus der Vorversion übernommen¹.

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Akne Inversa Patientenvereinigung, der Deutschen Dermatologischen Lasergesellschaft (DDL), der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC), der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM), des European Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V. (EHSF), des European Reference Network for Rare Skin Diseases (ERN-Skin), der European Society of Dermatology and Psychiatry (ESDaP) und der mullewupp – Akne inversa SHG. Die Leitlinie wurden von den Vorständen der Fachgesellschaften positiv verabschiedet (Stand 19.08.2024). Die Methodik dieser S2k-Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Es wurde die Entwicklungsstufe S2k für die Aktualisierung der Leitlinie ausgewählt. Die Leitlinie wurde von einer repräsentativen Expertengruppe im Rahmen eines Gruppenprozesses erarbeitet. Die jeweiligen Kapitelautoren haben die Empfehlungen vorformuliert, die Gruppe hat mittels elektronischer Kommunikation die Empfehlungen diskutiert². Die Leitlinie wurde während einer Sitzung der Autoren am 27.04.2023 im Rahmen des 52. DDG-Tagung in Berlin konsentiert. Alle aktualisierten Empfehlungen wurden von den Autoren zwischen dem 04.05.2023 und dem 20.05.2023 geprüft. Eine Modifikation erfolgte zwischen dem 10.08.2023 und dem 30.04.2024. Alle Empfehlungen sind in der aktuellen Form neu.

1.1 Expertennominierung

Die Experten wurden von den Vorständen der eingebundenen Fachgesellschaften nominiert. Themenrelevante Fachgruppen sollen diejenigen sein, die im Kontext der Leitlinie direkt adressiert werden. In Kapitel 9.1. erfolgt die namentliche Nennung der nominierten Experten. Es wurde ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen niedergelassenen und an einer Klinik tätigen Experten angestrebt. Die Nominierung von drei Patientenvertretern wurde durch ihre Interessensvertretungen vorgenommen.

1.2 Konsens-Prozess

Alle Empfehlungen erfolgten nach Darlegung der Evidenzlage aus Expertensicht und wurden im Rahmen eines Rundlaufverfahrens vor der Präsenzabstimmung konsentiert. Alle Konsens-Passagen sind mittels einer grauen Box im Text graphisch hervorgehoben. Die Koordination der Leitlinienerstellung erfolgte durch den Beauftragten der DDG Prof. Dr. med. Prof. honoraire Dr. h.c. Christos C. Zouboulis. Die strukturierte Konsensfindung erfolgte am 27.04.2023 in einer Konsensuskonferenz im NIH-Typ. Frau Dr. med. Dagmar Presser wurde einvernehmlich durch die Leitlinienmandatsträger vor der Verabschiedung der S2k-HS-Leitlinie zur Moderatorin gewählt. Unter ihrer neutralen Moderation wurden die Empfehlungen wie folgt abgestimmt: Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Moderatorin, Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und Änderungsanträge. Bei Bedarf fand eine Diskussion statt, bei fehlendem Konsens wurden Alternativvorschläge erarbeitet und endgültig abgestimmt. Die korrigierte Fassung der Leitlinie erfolgte nach Abstimmung der entsprechend der Bewertung der individuellen Interessenkonflikte Abstimmungsberechtigten nach einem DELPHI-Verfahren. Die Leitlinie wurde durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Sollte /sollte nicht	↑ / ↓
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	↔

Die Konsensstärke wurde nach dem AWMF-Regelwerk bei > 95% als starker Konsens, bei >75% als Konsens, bei >50% als mehrheitliche Zustimmung und bei <50% als keine mehrheitliche Zustimmung bewertet.

1.3 Auswahl der berücksichtigten Interventionen

Die Expertengruppe legte die relevanten Therapieinterventionen fest, welche im Rahmen der Leitlinie behandelt werden sollten. Hierbei war die Gruppe frei in ihrer Auswahl der relevanten Interventionen, wobei jedoch nur Medikamente berücksichtigt wurden, die zu diesem Zeitpunkt in Deutschland zugelassen waren, bzw. deren Zulassung im Zeitraum der Erstellung der Leitlinie voraussichtlich erfolgen würde (jedoch unabhängig davon, ob für HS/AI speziell eine Zulassung bestand).

1.4 Auswahl der berücksichtigten Literatur

Entsprechend der ausgewählten Entwicklungsstufe S2k erfolgte keine systematische Literaturrecherche und Aufarbeitung der Literatur. Die Literatur wurde durch die Autoren selbstständig entsprechend eines narrativen Reviews recherchiert und zusammengestellt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche finden in den Freitexten Berücksichtigung und wurden im Rahmen des Erstellungsprozesses dargestellt und bei der Konsensierung der Empfehlungen berücksichtigt.

1.5 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar abgewichen werden muss (Bundesärztekammer 1997). Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u.a. wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern werden als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Dosierungen oder Angabe von Gegenanzeigen, Arzneimittelinteraktionen u.a. in der Leitlinie vollständig und aktuell sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag bitten jeden Benutzer um das Mitteilen eventuell auffallender Ungenauigkeiten.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse über die vorhandenen Therapien sowie neue Therapieoptionen nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissenstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

Mit den in dieser Arbeit verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen sind, auch wenn sie nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

1.6 Zielgruppe Anwender

Die Leitlinie richtet sich an Fachärzte für Dermatologie und Venerologie, Fachärzte für Dermatologie und Venerologie mit Schwerpunkt Dermatochirurgie und Ärzte der Psychosomatik, die Mitglieder der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Lasergesellschaft (DDL), der Deutschen Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC), der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM), der European Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V. (EHSF), des European Reference Network for Rare and Complex Skin Diseases (ERN-Skin), der European Society of Dermatology and Psychiatry (ESDaP). Darüber hinaus dient die Leitlinie zur Information der Fachärzte für Allgemeinchirurgie, Allgemeinchirurgie mit Schwerpunkt Koloproktologie, Gastroenterologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Urologie und Viszeralchirurgie und die Mitglieder der Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC). Des Weiteren soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

1.7 Zielgruppe Patienten

Die Leitlinie richtet sich auch an die Mitglieder der Deutschen Akne Inversa Patientenvereinigung und der mullewupp – Akne Inversa Selbsthilfe Selbsthilfegruppe (SHG). Die Empfehlungen der Leitlinie sind bezogen auf Patienten, die an einer HS/AI erkrankt sind. Entsprechend des vorliegenden Schweregrades (siehe Therapiealgorithmus) ist die angemessene Therapieoption dargestellt. Eine Leitlinie kann niemals für 100% der medizinischen Entscheidungssituationen Therapievorgaben enthalten, in begründeten Fällen kann bzw. muss von den Empfehlungen abgewichen werden. Nicht primäre Zielgruppe sind Patienten mit Sonderformen wie z.B. HS/AI-assoziierte Syndrome, HS/AI-ähnlicher extragastrointestinaler Morbus Crohn. Zur Diagnosestellung siehe auch Kapitel „Diagnosestellung“.

Die Leitlinie richtet sich an die Mitglieder der Deutschen Akne Inversa Patientenvereinigung und der mullewupp – Akne Inversa Selbsthilfe Selbsthilfegruppe (SHG). Die Empfehlungen der Leitlinie sind bezogen auf Patienten, die an einer HS/AI erkrankt sind. Entsprechend des vorliegenden Schweregrades (siehe Therapiealgorithmus) ist die angemessene Therapieoption dargestellt. Eine Leitlinie kann niemals für 100% der medizinischen Entscheidungssituationen Therapievorgaben enthalten, in begründeten Fällen kann bzw. muss von den Empfehlungen abgewichen werden. Nicht primäre Zielgruppe sind Patienten mit Sonderformen wie z.B. HS/AI-assoziierte Syndrome, HS/AI-ähnlicher extragastrointestinaler Morbus Crohn. Zur Diagnosestellung siehe auch Kapitel 5 „Diagnosestellung“.

1.8 Implementierung

Die Implementierung ist ein maßgeblicher Bestandteil des Erfolges einer Leitlinie. Es wird ein umfangreiches Implementierungsprogramm entwickelt. Dieses soll in weiteren lokalen Implementierungsveranstaltungen umgesetzt werden. Zur möglichst breiten Dissemination ist eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft vorgesehen sowie der Zugriff im Internet unter www.awmf-online.de möglich.

1.9 Evaluation der Leitlinie und der Implementierungsstrategie

Die Veränderungen durch die Veröffentlichung einer Therapieleitlinie sind schwer zu erfassen, da jede Therapieentscheidung eine Einzelfallentscheidung ist. Eine generelle Überprüfung, ob die optimale Therapie ausgewählt wurde oder nicht, ist im medizinischen Alltag nicht praktikabel und zur Bewertung des Nutzens der Leitlinie auch nicht sinnvoll.

Aufbauend auf den Zielen der Leitlinie können jedoch verschiedene Parameter betrachtet werden, an denen Auswirkungen der Leitlinie beobachtet werden könnten. Hierzu soll untersucht werden, ob sich der Einsatz der verschiedenen Therapieoptionen entsprechend den

Empfehlungen der Leitlinie verändert. Eine Reduktion des Anteils der Patienten mit einer hohen bis sehr hohen Einschränkung der Lebensqualität wird angestrebt.

1.10 Aktualisierung

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung.

Die vorliegende, aktualisierte Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.04.2029. Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur sowie der Ergebnisse der Evaluationsstudie können im Vorfeld Aktualisierungen vorbereitet werden. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die erweiterte interdisziplinäre Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen Studienergebnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern, 2) Veränderung von Zulassungen / neue Zulassungen. Ein Update sollte innerhalb des Jahres 2029 erstellt werden.

2. Einführung

2.1 Versorgungslage von Patienten mit HS/AI in Deutschland / Bedarfsanalyse

Elke Just, Kerstin Rosinski, Thomas Winkler

2.1.1 Erste Anzeichen / Verdacht

Die Erkrankung tritt zunächst mit Hautrötungen und Schwellungen auf, die oftmals wieder abklingen. Typischerweise entstehen die Entzündungen der HS/AI an Körperstellen, wo Haut aneinander reibt oder geschwitzt werden kann, z.B. unter der Achselhöhle, unter der Brust, in der Leiste, im Scham- oder im Gesäßbereich. Sofern sich die betroffenen Hautstellen im weiteren Verlauf zu eitrigen Entzündungen, schmerzhaften Knoten oder nässenden, stark riechenden Körperöffnungen entwickeln, die in regelmäßigen Abständen wieder auftreten und sich schleichend verschlechtern, sollte dringend eine ärztliche Abklärung stattfinden. Der weitere Verlauf der Erkrankung hängt maßgeblich von der ersten ärztlichen Konsultation ab.

2.1.2 Erste ärztliche Vorstellung

Der ersten Vorstellung beim Arzt des Vertrauens (meist Hausarzt) kommt eine Schlüsselfunktion bei den HS/AI-Betroffenen zu. Je adäquater der Arzt reagiert, umso besser wird die betroffene Person ihre Erkrankung verstehen und weitere fachärztliche Hilfe suchen. Beim Hausarzt sollten „alle Fäden zusammenlaufen“. Damit können unnötige Verzögerungen zu einer adäquaten fachärztlichen Behandlung dieser schwerwiegenden Hauterkrankung vermieden werden, um zielgerichteter eine Diagnose zu stellen und eine sich anschließende individuelle Therapie einzuleiten. Je früher die Erkrankung diagnostiziert wird, umso bessere Therapiemöglichkeiten bestehen und desto weniger körperliche Einschränkungen werden auftreten. Sofern der anfänglich konsultierte (Haus-)Arzt keine zeitnahe und eindeutige Diagnose stellen kann, wird eine umgehende fachärztliche Verweisung an einen Hautarzt oder eine spezialisierte Hautklinik empfohlen.

2.1.3 Fachärztliche Vorstellung

Bei nicht ausreichender Verbesserung der Symptome unter Therapie, gänzlicher Therapieresistenz oder weiterer Verschlechterung sollte der Hautarzt eine für diese Erkrankung spezialisierte Hautklinik hinzuziehen. Je früher die Erkrankung erkannt, diagnostiziert und behandelt wird, desto größere Behandlungserfolge sind möglich.

2.1.4 Behandlung der HS/AI beim spezialisierten Hautarzt oder in einer Schwerpunkt-Hautklinik

Nach ausführlicher Erhebung der Krankengeschichte, die bestenfalls beim Hausarzt vorliegt, der Beschwerden sowie der Untersuchung der betroffenen Körperstellen, kann oft erstmals die Diagnose [Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD-10)-Code: L 73.2] gestellt werden. Der Patient kann und sollte dann über die Erkrankung und deren Verlauf aufgeklärt, sowie die individuellen Therapiemöglichkeiten mit ihm besprochen werden. Je nach

Schweregrad der Erkrankung kann die fachübergreifende Therapie (multidisziplinäre Behandlung) mehrere Jahre bis lebenslang dauern. Dabei sollte mit dem Betroffenen zusammen erörtert werden, was im konkreten Fall notwendig und je nach Lebenssituation möglich ist. Je mehr sich der Betroffene in diesen Prozess mit eingebunden fühlt, umso besser kann er den Therapieplan akzeptieren. Zwischen Arzt und Patient ist ein gutes Vertrauensverhältnis notwendig.

2.1.5 Wie kann die betroffene Person den Genesungsprozess ihrerseits unterstützen?

Nach den Patientenerfahrungen ist eine ärztliche Vorstellung und Abklärung der Beschwerden unabwendbar. Eigene Therapieversuche sind eher schädlich und verzögern die adäquate Behandlung der chronisch verlaufenden Hauterkrankung ohne ärztliche Hilfe. Beispielsweise sollte an akuten Abszessen auf keinen Fall manipuliert („aufstechen/schneiden/ausdrücken“) werden, da die Gefahr besteht, dass der Abszess sich nicht nach außen öffnet, sondern Eiter weiter in tiefere Gewebsschichten gelangt.

Eine nicht-repräsentative Befragung von mehr als 100 Patienten durch die Deutsche Interessengemeinschaft Akne inversa e.V. (Herr Winkler) ergab:

- Die Erkrankung zeigt sich zumeist bis zum 30. Lebensjahr.
- Es vergehen oft viele Jahre bis zur richtigen Diagnosestellung.
- Es besteht eine hohe familiäre Erkrankungsneigung.
- Die Mehrheit der Patienten war bzw. ist nicht an einer Acne vulgaris erkrankt.
- Rauchen und Übergewicht erscheinen stark einhergehende Trigger-Faktoren zu sein, die die HS/AI zwar verschlimmern können, aber nicht die Ursache der Erkrankung sind.
- Es bestehen oftmals Begleiterkrankungen, wie rheumatische Erkrankungen.
- HS/AI führt offenbar zu erhöhtem Stresszustand. Andererseits kann Stress den Krankheitsverlauf stark negativ beeinflussen. Dies führt zu einem regelrechten „Teufelskreis“.
- Eine topische Desinfektion der Hautveränderungen kann den Ausprägungsgrad der Erkrankung reduzieren.
- Die Nassrasur fördert die Erkrankung.
- Schweiß und enge Kleidung fördern die Erkrankung.

Ausgeprägtes Scham-, Ekel- und Angstgefühl beeinflussen wichtige soziale Kontakte, die für die psychische Gesundheit erheblich sind. Daher sollten soziale Kontakte und Freizeitaktivitäten aufrechterhalten und ein sozialer Rückzug vermieden werden. Gegebenenfalls können andere Betroffene unterstützen, z.B. in einer Selbsthilfegruppe. HS/AI-Betroffene sollten Faktoren, die diese Erkrankung fördern, möglichst reduzieren.

2.1.6 Welche Auswirkungen bestehen, wenn die betroffene Person die Erkrankung verdrängt, sich einer Faktorenreduzierung oder einer Therapiemöglichkeit verweigert?

Nach der fachärztlichen Beratung und Aufzeigen der Therapiemöglichkeiten steht es der betroffenen Person frei, den Therapieplan anzunehmen oder abzulehnen. Gegebenenfalls sollte im Einzelfall weitere Meinungen eingeholt werden. Bei einer Ablehnung der Therapie muss dem Patienten bewusst sein, dass die chronisch verlaufende Hauterkrankung oft weiter voranschreitet, weitreichende Auswirkungen und Einschränkungen nach sich ziehen kann, der Therapieverlauf sich verlängert und die Therapiemöglichkeiten möglicherweise abnehmen.

2.1.7 Welche weiteren Verbesserungen sind notwendig, um die Behandlung der Erkrankung sicherstellen zu können?

- Zwischen den Vorstellungen beim spezialisierten Hautarzt oder einer Schwerpunkt-Hautklinik ist eine örtlich notwendige Betreuung und Versorgung, z.B. durch einen Haus- oder Hautarzt, zu gewährleisten, um benötigte Medikamente oder Verbandsmittel o.ä. erhalten zu können.

- Eine direkte Überweisung in eine Schwerpunkt-Hautklinik durch jeden Arzt, ohne den Umweg über den Hautarzt, könnte die unnötige Verzögerungen der Diagnosestellung und Therapie reduzieren.
- Bei einer Aktualisierung der Bewertungsgrundlage (Versorgungsmedizin-Verordnung – VersMedV vom 10.12.2008; zuletzt geändert am 12.12.2019) für die Entscheider im Schwerbehindertenverfahren sollten die Begriffe Acne triade und Acne tetraade um die Begriffe Hidradenitis suppurativa und Acne inversa ergänzend unter dem Grad der Behinderung (GdB) 17.3 im GdB-Katalog zusammengefasst werden.
- Wir empfehlen allen Betroffenen eine begleitende Verlaufsfotodokumentation und das Führen eines Beschwerdetagebuchs, damit die persönlichen Einschränkungen und Auswirkungen dokumentiert sind.
- Die Berichte und Erfahrungen des Patienten, beispielsweise zur individuellen Ernährung, können im Einzelfall hilfreich sein („Keiner kennt sich besser als jeder sich selbst“³).
- Jeder Patient sollte über Akutmedikamente, z.B. Schmerzmittel, verfügen.

2.2 Psychosomatische und psychosoziale Aspekte sowie die Lebensqualität bei HS/AI

Christos C. Zouboulis, Klaus-M. Taube

Patienten mit HS/AI leiden an einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch ihre Erkrankung⁴⁻⁷, insbesondere wenn sie einen hohen Morbiditätsgrad erfahren⁸⁻¹⁰. Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, Befall mehrerer Körperregionen und anogenitaler Beteiligung, berichten über einen stärkeren Verlust der Lebensqualität (Tabelle 1)^{11,12}. Die Auswirkung von HS/AI auf die Lebensqualität wurde bei fast 60% der untersuchten Patienten als stark oder extrem stark beeinträchtigt eingeschätzt⁵. Ein vermuteter geschlechtsbedingter Unterschied der Beeinflussung der Lebensqualität wurde nicht in allen Studien bestätigt.

Schmerzen bei HS/AI umfassen sowohl nozizeptive als auch neuropathische Schmerzen und scheinen auch mit Depressionen und Angstzuständen verbunden zu sein¹³. Der krankheitsbezogene (nozizeptive) Schmerz, der in der Regel mit tief sitzenden entzündlichen Läsionen zusammenhängt, verursacht die höchste Reduktion der Lebensqualität^{10,14}. Nozizeptive Schmerzen wurden mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) mit $4,5 \pm 2,4$ Punkten (Bereich 0-10 Punkte) oder mit Hilfe einer Numerischen Rating-Skala-11 (NRS) mit $3,6 \pm 3,2$ Punkten bei HS/AI berechnet. In einer Studie mit 1.795 Patienten waren die Schmerzen mit steigender Anzahl der betroffenen Hautbereiche signifikant höher¹⁰. Die Schmerzintensität bei HS/AI war im Vergleich zu anderen dermatologischen Erkrankungen signifikant stärker^{6,12,15}. Der Verlust an Arbeitstagen ist eine sozioökonomische Folge. Frauen verlieren bedeutend mehr Arbeitstage aufgrund der Erkrankung (monatlich 2,9 Tage) als Männer (1,7 Tage).

Nach dem Einteilungsprinzip der psychosomatischen Hauterkrankungen lässt sich erkennen, dass bei HS/AI vorwiegend sekundäre psychische Störungen entstehen, wenngleich Stress und Leistungsdruck von den Betroffenen als Triggerfaktoren angegeben werden¹⁶. In zahlreichen, meist älteren Arbeiten wird auf die umfangreichen assoziierten psychosozialen Erkrankungen (Komorbidität) der HS/AI hingewiesen, die die Lebensqualität der HS/AI-Patienten erheblich beeinflussen. In der Übersicht von Meixner et al.¹⁷ wird darüber hinaus Bezug auf die eingeschränkte Mobilität der HS/AI-Patienten durch Narbenkontrakturen, aufgrund straffer anogenitaler Narben, auf subjektive Belastung durch Immobilität und Schmerzen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, auf das Schamgefühl und die Einschränkungen im sozialen Umfeld genommen. Von der Werth und Jemec⁷ weisen auf die deutlich reduzierte Lebensqualität [gemessen mit dem Dermatologischen LebensQualitäts-Index (DLQI)] der Patienten mit HS/AI hin. In der Arbeit von Sartorius et al.¹¹ wird der Nachweis des Zusammenhangs der Schwere der HS/AI mit Rauchen und dem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) geführt sowie auf die eingeschränkte Lebensqualität, gemessen mittels DLQI, hingewiesen. Weitere Studien zeigen eine deutliche Abnahme der Lebensqualität von Patienten mit HS/AI, wobei der DLQI mit $5,8 \pm 4,6$ bei Hurley-Grad I, $13,1 \pm 6,4$ bei Hurley-Grad II und

20,4±6,7 bei Hurley-Grad III signifikant höher als der entsprechende Score bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis war^{5,6,18}. Die umfangreiche Übersicht von Alikhan et al.¹⁹ berücksichtigt mehrere psychosomatische Aspekte der HS/AI. Es wird verwiesen auf die eingeschränkte Lebensqualität, die Probleme im sozialen Umfeld wie beispielsweise in der Familie bis hin zu Suizidvorstellungen, aber auch auf ökonomische Schwierigkeiten wie den Verlust der Arbeit. Die Untersuchungen von Esmann und Jemec²⁰ zeigen signifikante Belastungen bei HS/AI im Beruf, mit dem Partner, in der Sexualität und der Lebensqualität. Kaaz et al.²¹ fanden heraus, dass HS/AI-Schmerzen mit einer schlechten Schlafqualität verbunden sind. Eine erhebliche, interventionsbedürftige Beeinflussung der Lebensqualität wurde auch bei erkrankten Kindern nachgewiesen²².

Tabelle 1. Psychosomatisch orientierte Störungen bei HS/AI, die auch aus den klinischen Symptomen resultieren können.

- Schmerzen
- Schlafstörungen
- Bewegungseinschränkungen (besonders durch die Schmerzen und Narbenkontrakturen)
- Adipositas (auch durch Bewegungsmangel)
- Schamgefühl
- Ekelgefühl durch belästigenden Geruch (an sich selbst und im sozialen Umfeld)
- Entstellungproblematik durch Narben verbunden mit Schamgefühl
- Nässegefühl, Verschmutzung der Kleidung (bei Eiterentleerung)
- Lymphödeme infolge der chronischen Entzündungen und des Bewegungsmangels
- Eingeschränkte Leistungsfähigkeit durch die Erkrankung selbst und Folgeerkrankungen
- Angststörungen vor Folgeerkrankungen: Anämie, Entwicklung anogenitaler Tumoren
- Angststörungen vor belastenden Therapiemaßnahmen wie Operationen
- Angststörungen vor Belastungen in der Familie/im sozialen Umfeld
- Beeinträchtigung des Sexuallebens
- Angststörungen vor Arbeitslosigkeit/finanziellen Problemen
- Angststörungen vor genetischer Belastung/Vererbbarkeit
- Suchtgefahr durch Rauchen, Essstörungen, Analgetika-Abusus
- Erhöhte Suizidgefahr
- Messbare Einschränkung der Lebensqualität

2.3 Ziele der Leitlinie

Christos C. Zouboulis

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen in der Praxis und Klinik eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie von Patienten mit HS/AI zu liefern.

2.3.1 Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bzgl. der in den Studien nachgewiesenen Wirksamkeit

Die persönlichen Erfahrungen und tradierten Therapiekonzepte der Ärzte bzgl. der Wirksamkeit der einzelnen Therapien der HS/AI sollen durch die konsentierten Empfehlungen ergänzt und gegebenenfalls ersetzt werden.

2.3.2 Hilfe zur stadiengerechten Durchführung der Therapien entsprechend des vorherrschenden Schweregrades

Insbesondere durch die Darstellung der geeigneten Therapieoptionen unter Berücksichtigung des Schweregrades der HS/AI im Therapiealgorithmus soll eine korrekte Therapie sichergestellt werden.

2.3.3 Reduktion von schweren Verläufen und Narbenbildung

Durch die ausführliche Darstellung der systemischen Therapien mit einer genauen Beschreibung der Anwendung und mit Hinweisen zu Sicherheitsaspekten sollen Vorbehalte gegenüber diesen Therapieverfahren auf Seiten der Ärzte und Patienten abgebaut werden und ihre rechtzeitige, suffiziente und optimale Durchführung sichergestellt werden. Durch eine rechtzeitige Einleitung von suffizienten Therapien sollen schwere Verläufe, die oftmals mit starker Narbenbildung einhergehen, reduziert werden. Hierzu gehört auch die Entwicklung von Therapiezielen und Vorgaben, nach denen der Therapieerfolg überwacht und ggf. eine Therapieumstellung erfolgen soll.

2.3.4 Förderung der Therapietreue

Die Therapietreue ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch die individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Quality of Life-Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden²³. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und hierdurch die Therapietreue zusätzlich gefördert werden.

2.4 Therapieziele bei der Behandlung der HS/AI

Christos C. Zouboulis

Eine regelmäßige Kontrolle und ggf. Anpassung der Therapie im Hinblick auf einen sich möglicherweise ändernden Krankheitsschweregrad wird empfohlen. Dies ist auch zur Sicherstellung der Therapietreue (rechtzeitige Therapiemodifikation bei Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die Therapie ansprechen, oder im Falle unerwünschter Arzneimittelreaktionen) sinnvoll. Die Beurteilung sollte nach standardisierten Kriterien (siehe Kapitel 6 „Schweregrad-Klassifikation und Bewertung“) unter Berücksichtigung der objektivierbaren Läsionen sowie nach Erfassung der Einschränkung der Lebensqualität des Patienten durch die Erkrankung erfolgen.

Aufgrund der teilweise unterschiedlich schnellen Wirksamkeit sollte, wenn nach 12 Wochen keine signifikante Reduktion der entzündlichen Aktivität der Läsionen bzw. keine Besserung der Lebensqualität eingetreten ist, eine Therapiemodifikation erfolgen. Für die empfohlenen Indikatoren zur Beurteilung siehe Kapitel 6 „Schweregrad-Klassifikation und Bewertung“.

3. Was gibt es Neues

Christos C. Zouboulis

Die intensive klinische und experimentelle Forschung sowie Überprüfung neuer therapeutischen Ansätze haben seit der Veröffentlichung der alten Leitlinie im Jahr 2012²⁴ die Kenntnisse auf dem Gebiet der HS/AI fast komplett erneuert. Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit liegt die geschätzte weltweite Prävalenz der HS/AI weltweit bei 0,40% (95% Konfidenzintervall 0,26-0,63%)²⁵ und in Deutschland bei 0,3%²⁶. Eine abnormale Differenzierung der Keratinozyten des Haartaldrüsenapparats und eine massive begleitende Entzündung stellen die wichtigsten pathogenetischen Faktoren der Erkrankung dar²⁷⁻²⁹. Obwohl eine klinische Diagnosestellung mit einer hohen Genauigkeit von 97% erfolgen kann³⁰, ist die Erkrankung noch wenig bekannt, wie die Verspätung der Diagnose in Deutschland von 10,0±9,6 Jahren beweist³¹. Entzündliche

Knoten, Abszesse und Tunnel sind die Primäreffloreszenzen der Erkrankung, mit Hilfe welcher, der Schweregrad der Erkrankung durch neue validierte Klassifikationsinstrumente, vor allem das International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4)^{32,33}, berechnen lassen.

Die HS/AI wird aktuell in zwei Formen im Zusammenhang mit der Ausprägung der stets nachweisbarer Entzündung eingeteilt, nämlich der entzündlichen und der vorwiegend nicht entzündlichen Formen^{30,34}. Während die Intensität der entzündlichen Form mit Hilfe der IHS4-Klassifikation in milde, mittelschwere und schwere HS/AI eingeteilt und entsprechend medikamentöse behandelt wird, wird für die vorwiegend nicht entzündliche Form über eine chirurgische Behandlung nach dem Hurley-Grad der befallenen Lokalisation, nämlich Hurley-Grad I, II und III entschieden^{30,35}.

Aus dem Bereich der klassischen medikamentösen Therapie sind die nachgewiesene Wirksamkeit von systemischen oralen Tetrazyklinen, die der Effektivität der oralen systemischen Kombination von Clindamycin und Rifampicin gleich gestellt wird³⁶ und die Zeitverkürzung der systemischen antibiotischen Therapie, die durch eine 5-tägige systemische intravenöse (i.v.) Therapie mit Clindamycin erzielbar ist, besonders ernennungswert. Andererseits nimmt die Zahl klinischer Studien mit Biologika aktuell ständig zu. Adalimumab³⁷, Secukinumab³⁸ und Bimekizumab wurden als subkutane Injektionen für die Therapie der HS/AI bereits zugelassen. Für die vorwiegend nicht entzündliche Form der Erkrankung stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung. Die Kombination einer medikamentösen Therapie zur Reduktion der Entzündung mit einem operativen Verfahren zur Beseitigung des irreversiblen Gewebeschadens gilt aktuell als ganzheitliches Therapieverfahren bei HS/AI³⁹.

4. Hidradenitis suppurativa / Acne inversa

4.1 Definition

Hjalmar Kurzen, Christos C. Zouboulis

HS/AI ist eine chronisch rezidivierende, entzündliche, potentiell mutilierende Hauterkrankung des terminalen Haaralldrüsenapparats, die sich mit schmerzhaften, entzündlichen Läsionen in den apokrinen drüsenreichen Körperregionen manifestiert, insbesondere in der axillären sowie der Inguinal- und Anogenitalregion (Dessauer Definition, 1st International Conference on Hidradenitis suppurativa / Acne inversa, 30. März bis 1. April 2006, Dessau, Deutschland)^{30,40,41}.

4.2 Epidemiologie

Natalia Kirsten, Georgios Kokolakis, Christos C. Zouboulis

Die Prävalenz einer bereits diagnostizierten HS/AI in Deutschland wurde im Jahr 2010 in einer repräsentativen Stichprobe von rund 2,3 Millionen Versicherten mit 0,03% berechnet⁴². In der deutschen erwerbstätigen Bevölkerung konnte unter alleiniger Berücksichtigung von entzündlichen Läsionen eine Punktprevalenz von 0,3% beobachtet werden, sie stieg auf 3,0%, wenn auch die für HS/AI typischen nicht-entzündlichen Läsionen (z.B. Narben) in die Analyse eingeschlossen wurden²⁶.

Die geschätzte weltweite Prävalenz der HS/AI liegt bei 0,40% (95% Konfidenzintervall 0,26-0,63%)²⁵. Abhängig von der Auswertungsmethode (prospektive Studie, Register, Fragebogen oder Daten von Versicherungsträgern) als auch von dem Land, aus dem die Daten stammen, zeigt die berichtete Prävalenz der HS/AI mit 0,09-8% eine große Varianz⁴³. Studien auf der Grundlage klinischer Stichproben ergaben eine höhere gepoolte Prävalenz von HS/AI (1,7%) als bevölkerungsbezogene Studien (0,3%). Es wurde über große regionale Unterschiede berichtet, die von 0,05% in den USA bis zu 4,1% in Dänemark reichen^{43,44}. Diese letzte höchste Prävalenz wurde bei 507 Personen ermittelt, die sich einem Screening auf sexuell übertragbare Infektionen unterzogen⁴⁵. Im Gegensatz dazu wurde mit Hilfe von Versicherungsdaten von mehr als 15 Millionen Menschen in den USA eine niedrigere Prävalenzen von 0,053% berechnet⁴⁶. In einer repräsentativen Stichprobe der französischen Bevölkerung (n=10,000) wurde eine Prävalenz von

1% berichtet⁴⁷. Kürzlich wurde eine globale Initiative gestartet, um die Prävalenz von HS/AI weltweit anhand eines standardisierten Fragebogens zu untersuchen, gefolgt von einer ärztlich bestätigten Diagnose (www.GhiSa.org). Ein erstes Ergebnis dieser Initiative zeigte eine HS/AI-Prävalenz von 3,2% in Grönland bei 506 Personen, was 0,9% der grönländischen Bevölkerung entspricht⁴⁸.

Frauen sollen häufiger betroffen sein, die Männer-Frauen-Ratio bei Krankenhausstudien und nach dem Rücklauf von Befragungsformularen beträgt 1:2 bis 1:5^{6,45}. Eine Ausnahme hiervon stellte die perianale HS/AI dar, hier scheint der Anteil von Männern zu überwiegen⁴⁹. Allerdings berichten die einzigen - bisher durchgeführten - prospektiven Populationsstudien aus Dänemark (793 randomisiert untersuchte Individuen) und Deutschland (20.112 Menschen) über eine ausgeglichene Prävalenz 1:1^{26,45}. Weitere Untersuchungen aus Deutschland bestätigen eine ausgeglichene Prävalenz^{31,50-52}.

Die jährliche HS/AI-Inzidenz wurde mit Hilfe der longitudinalen Daten des Rochester Epidemiology Project in Olmsted County, Minnesota, USA, berechnet und auf 6,0 pro 100.000 Einwohner geschätzt⁵³.

Die Erkrankung entwickelt sich selten vor der Pubertät^{54,55} oder nach der Menopause, obwohl die Persistenz von bestehenden Läsionen nach der Menopause nicht ungewöhnlich ist. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation liegt bei 22 bis 23 Jahren^{47,56}. Eine erhöhte HS/AI-Prävalenz wurde bei Patienten dunkler Hautfarbe⁵⁷ und niedrigem sozioökonomischem Status (SÖS) festgestellt^{44,58}, was darauf hindeuten könnte, dass SÖS-bezogene Faktoren, wie Rauchen, Stress und Ernährung, prädisponierende Faktoren der Erkrankung sein könnten⁴⁵.

4.3 Pathogenese

Hjalmar Kurzen, Thomas Volz, Christos C. Zouboulis

Die Vorstellungen zur Pathogenese der HS/AI haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gewandelt^{40,41,59}. Der natürliche Erkrankungsverlauf in unterschiedlichen Schweregraden und die begleitenden Provokationsfaktoren sind inzwischen teilweise bekannt. Vieles spricht dafür, dass die primären Veränderungen weder, wie ursprünglich vermutet, die apokrinen Drüsen⁶⁰, noch die Hautbarriere⁶¹, sondern den terminalen Haartalldrüsenapparat betreffen^{27,28}. Die zwei Säulen der HS/AI-Pathogenese sollen eine abnormale Differenzierung der Keratinozyten des Haartalldrüsenapparats und eine massive begleitende Entzündung sein^{28,29,62,63}. Das zentrale pathogenetische Ereignis stellt eine Hyperkeratose mit Verschluss des oberen Anteils des Haarfollikels vergleichbar mit der Acne vulgaris und nicht eine suppurative Entzündung der apokrinen Schweißdrüsen dar^{28,64}. Offenbar sind dabei eine perifollikuläre lymphozytäre Entzündung und meist eine ebenfalls sehr frühe infundibuläre epitheliale Hyperplasie die Grundlage der folgenden Sinusbildungen⁶⁴. Folgt man dieser Anschauungsweise, wären beide etablierten Bezeichnungen der Erkrankung, nämlich Hidradenitis suppurativa oder Acne inversa, als Fehlbezeichnung anzusehen. Im Gegensatz zur Acne vulgaris scheint hingegen eine Überproduktion von Sebum bzw. seine veränderte Zusammensetzung kein relevanter Faktor zu sein⁶⁵. Durch die nachfolgende Dilatation kann es zur Ruptur des Follikels mit konsekutiver eitrig-verschmelzender Entzündungsreaktion und Vernarbung in der Dermis kommen, die zu Sinusformation führt. Nach abgeklungener starker Gewebsschädigung lassen sich auch freie Haarschäfte, umgeben von einem entzündlichen Infiltrat, nachweisen, oft als einziger Indikator, dass der Prozess vom Haarfollikel ausging⁶³. Im Gegensatz dazu vermuten andere Autoren, dass die apokrinen Drüsen bei der HS/AI-Manifestation dennoch eine Rolle spielen und zwar, dass apokrine Drüsen durch die Sekretion eines noch unbekannten Faktors einen Effekt auf das Acroinfundibulum haben könnten. Des Weiteren konnten Kamp et al.⁶⁶ zeigen, dass in Follikelbiopsien von läsionaler Haut Talgdrüsen in ihrer Anzahl reduziert sind oder fehlen. Die Autoren vermuten eine frühe Obliteration und Fibrose der Talgdrüsen während der Entwicklung der HS/AI-Läsionen.

Zu den anerkannten Triggerfaktoren der Erkrankung gehören das Rauchen, die Adipositas, die Entzündung der Haarfollikel, die bakterielle Besiedlung - insbesondere mit *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) -, die genetische Prädisposition, die regionale Hyperhidrose sowie die mechanische Irritation⁶³.

4.3.1 Entzündung

In voll ausgebildeten HS/AI-Läsionen finden sich zahlreiche, unterschiedliche Immunzellpopulationen, wie T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen und Granulozyten. Interessanterweise ist die Anzahl der T-Zellen in den HS/AI-Läsionen der Anzahl dieser Zellen in den psoriatischen Läsionen ähnlich⁶⁷. Experimentelle Studien haben mehrere Entzündungswege identifiziert, die an der HS/AI beteiligt sind, darunter die Th1/Th17-Immunachse⁶⁸, aktivierte B-Zellen, Plasmazellen, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten⁶⁹. Über die genaue Abfolge der Mechanismen, die zur Gewebeerkrankung und Narbenbildung bei Patienten mit HS/AI führen, ist jedoch wenig bekannt. Es wird angenommen, dass der Verschluss der Follikel das frühe Ereignis ist, das schrittweise zur Bildung eines neutrophilen Abszesses und zur Rekrutierung von Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen führt⁷⁰. Im Spätstadium der Erkrankung werden Infiltrate von B-Zellen und Plasmazellen beobachtet⁷¹. Die Stimulierung des Toll-like-Rezeptors 2 oder 4, der an der Oberfläche der Immunzellen überexprimiert wird, durch antimikrobielle Peptide ist ein wichtiger Auslöser der abnormen Immunantwort⁷². Eine erhöhte Expression der Zytokine und Chemokine Interleukin (IL)-1 β , CXCL9 (MIG), IL-10, IL-11, BLC und IL-17A, IL-12p35, IL-12p40, IL-23p19 und IL-32 und eine Abnahme der Expression von IL-20 und IL-22 wurde in Hautläsionen von Patienten mit HS/AI nachgewiesen^{67,73-75}. Die Dermis wird von Makrophagen infiltriert, die wichtige proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrose-Faktor (TNF)- α , IL-12 und 23 sezernieren⁷⁶.

TNF- α , das rasch und stark insbesondere durch aktivierte Makrophagen produziert wird, zeigt ähnlich der Situation in anderen Entzündungserkrankungen hohe topische Spiegel in HS/AI-Läsionen⁶⁷. Das breit agierende Zytokin spielt unter anderem durch seine Endothel-aktivierende und Chemokin-induzierende Wirkung eine wichtige Rolle bei der Einwanderung verschiedenster Immunzellen in die Haut und ist damit wichtig für die Initiation und Persistenz der Entzündung. Dementsprechend ist der Anti-TNF- α -Antikörper Adalimumab, der seit Langem durch seine therapeutische Anwendung bei Erkrankungen wie Psoriasis, Psoriasisarthritis, Spondyloarthritis und Morbus Crohn bekannt ist, das erste - und bislang einzige - für die Anwendung bei HS/AI zugelassene Biologikum⁷⁷⁻⁷⁹. Im Kontext der HS/AI scheint TNF- α auch bei der Aktivierung der neutrophilen Granulozyten der Haut wichtig zu sein, in dessen Gegenwart diese Zellen erhöhte Mengen an gewebeschädigenden Proteasen sowie Lipocalin-2, einem Mediator, der weitere neutrophilen Granulozyten in die Haut lockt, bilden⁸⁰.

Weitergehende Charakterisierungen des Entzündungsinfiltrates zeigten, dass IL-12p70 und IL-23 von CD68+ Makrophagen produziert werden^{73,81}. Als Quelle der IL-17-Produktion konnte man CD4+ T Helferzellen und neutrophile Granulozyten identifizieren. IL-23 ist ein zentrales Zytokin, das die Überexpression von IL-17 reguliert⁸². Die von T-Helfer-17 (Th17)-Zellen produzierten Mediatoren IL-17A und IL-17F spielen bei der HS/AI eine Rolle bei der Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und der epidermalen Hyperplasie. Die IL-17-Subtypen A und F wirken über einen Rezeptor, der insbesondere auf den Keratinozyten exprimiert wird. In diesen Zellen induzieren diese Zytokine ein Chemokin, welches Th17-Zellen und dendritische Zellen in die Haut lockt und damit die Rolle der T-Zellen in der HS/AI-Entzündung in einem positiven Verstärkerzyklus fördert. IL-17 fördert weiterhin die keratinozytäre Produktion der auf neutrophile Granulozyten gerichteten Chemokine sowie bestimmter Zytokine. Die Rolle der IL-17-Zytokine in der Hautentzündung scheint weniger auf ihrer isolierten Wirkung als ihrer Synergie mit anderen Zytokinen, unter anderem TNF- α , zu beruhen. Das hat andererseits zur Folge, dass die Induktion der epidermalen Produktion von antimikrobiellen Peptiden (AMP) durch IL-17A/F ohne die Anwesenheit weiterer Induktoren, wie z. B. IL-22, in den HS/AI-Läsionen deutlich begrenzt ist⁶⁷. Die Entdeckung der Bedeutung

von IL-17 (Subtypen A und F) und des IL-17-Rezeptors in der Pathogenese von HS/AI hat zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien beigetragen⁸³⁻⁸⁵.

Andererseits ist IL-1 β ein wesentlicher Auslöser der Einwanderung der in der Haut der HS/AI-Patienten zahlreich vorhandenen neutrophilen Granulozyten. Grund ist die Induktion einer Vielzahl entsprechender chemotaktischer Faktoren vor allem in den regionalen Fibroblasten⁸⁶. Klinisch sichtbar ist die Vielzahl an Granulozyten primär durch die Eiterbildung in den HS/AI-Läsionen. Weiterhin induziert IL-1 β die Sekretion von die extrazelluläre Matrix abbauenden Proteasen durch Fibroblasten und trägt damit wesentlich zur HS/AI-typischen Hautdestruktion bei. IL-1 β agiert auch als Trigger für die Synthese des Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktors (G-CSF) durch Keratinozyten und Fibroblasten, daneben zeigen IL-17 und TNF- α eine G-CSF-induzierende Wirkung⁸⁷. In den Granulozyten erhöht G-CSF weiterhin die Ansprechbarkeit auf aktivierende Produkte der topischen Bakterien und geschädigten Gewebezellen. Dabei wird die gewebeschädigende Wirkung der Granulozyten gefördert^{83,87}. Darüber hinaus konnte eine verstärkte Expression von Zytokinen der IL-36-Familie in HS/AI-Läsionen nachgewiesen werden^{82,83,88,89}. Im Gegensatz dazu sind die auf IL-36 antagonistisch wirkenden Zytokine IL-37 und IL-38 nur in periläsionaler Haut, nicht aber in läsionalen Arealen erhöht⁹⁰. Weiterhin wurde eine verstärkte Expression von IL-32 in HS/AI nachgewiesen, wobei die funktionelle Rolle dieses Zytokins noch unklar ist⁷⁵.

Eine Besonderheit des HS/AI-Entzündungsprozesses ist, dass neben den vielen proentzündlichen Zytokinen auch das antientzündliche Zytokin IL-10 exprimiert wird⁶⁷. Das von vielen Immunzelltypen gebildete IL-10 ist in der Lage, bestimmte Funktionen der CD4⁺ T-Zellen direkt und indirekt zu hemmen. Im Kontext der HS/AI erscheint die Limitierung der IL-22-Produktion durch diese Zellen wichtig⁶⁷. Die mangelnde Produktion dieses wichtigen AMP-induzierenden Zytokins und der daraus folgende, vergleichsweise geringe AMP- Level in der Haut der HS/AI-Patienten könnte die Ursache für die Persistenz von Bakterien tief im Innern der erkrankten Hautareale sein.

Auch periläsionale Haut weist ein verändertes Zytokinprofil mit signifikant verstärkter Expression von TNF- α , IL-1 β , IL-10 und IL-17A auf^{29,74,91}. Eine Blockade von TNF- α führt zur Hemmung der Zytokinexpression, insbesondere von IL-1 β , CXCL9 (MIG) und BLC, und der Abnahme der Zahl der CD11c⁺ (dendritische Zellen), CD14⁺ und CD68⁺ Zellen in läsionaler Haut. Überdies wird durch eine anti-TNF-Therapie die Anzahl von Th17-Zellen in der Haut signifikant reduziert⁶⁸. Die Relevanz der IL-23/IL-17 Achse für die kutane Inflammation bei HS/AI konnte durch Blockade von entweder IL-23 oder IL-17 gezeigt werden^{38,83,92-94}.

4.3.2 Angeborenes Immunsystem: Toll-like-Rezeptoren (TLR) und antimikrobielle Peptide

Für die überschießende Entzündungsreaktion bei der HS/AI spielen viele Faktoren eine Rolle. TLR sind eine Gruppe von Molekülen des angeborenen Immunsystems, die Muster von Mikroorganismen erkennen können und so eine Immunreaktion auslösen⁹⁵. Sie spielen bei verschiedenen (auto)inflammatorischen und autoimmunen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Bei der HS/AI konnte eine differenziell regulierte Expression von TLR in aktiven Läsionen nachgewiesen werden^{29,96,97}. Dies lässt vermuten, dass es bei der HS/AI durch eine Stimulation dieser Rezeptoren durch die normale Hautflora zu einer überschießenden Entzündungsreaktion kommt. Die genaue Rolle von AMP bei der HS/AI ist noch nicht klar definiert. Eine Untersuchung von Genpolymorphismen konnte auch Mutationen im TLR4 finden, was ebenfalls eine Rolle dieser Moleküle bei der HS/AI suggeriert⁹⁸. HS/AI-Läsion-infiltrierende Makrophagen (CD68⁺) und dermale dendritischen Zellen (CD209⁺) wiesen eine erhöhte Expression des TLR-2 auf⁹⁷. Die Bindung von Lipoproteinen Gram-negativer und -positiver Bakterien, die als TLR2-Liganden beschrieben wurden, führt zur raschen Aktivierung der angeborenen Immunität⁹⁹.

Ferner wurde eine veränderte AMP-Expression gefunden, wie z.B. die Überexpression von Psoriasin in den unteren Schichten der Epidermis, wohingegen der Expressionslevel von humanem β -Defensin-2 (hBD-2) in der Epidermis reduziert war. In der subepidermalen Dermis hingegen fanden sich im Gegensatz zur Normalhaut ebenfalls hBD-2 exprimierende Monozyten/Makrophagen. Hierfür könnten eine erhöhte Expression von TNF- α und die nachgewiesene Aktivierung von TLR verantwortlich sein²⁸. Immunhistochemisch konnte eine signifikant verstärkte Expression von Cathelicidin (LL-37) in apokrinen Schweißdrüsen, der Epidermis und der Dermis von Patienten mit HS/AI nachgewiesen werden¹⁰⁰. Weiterhin konnte eine hohe Korrelation von LL-37 mit der Expression der Th1 und Th17-assoziierten Zytokine IFN- γ , IL-17, IL-23 und IL-1 β in läsionaler Haut gefunden werden¹⁰¹.

Neben ihrer direkten antimikrobiellen Wirkung haben AMP auch viele proinflammatorische Effekte. In zwei Arbeiten konnte eine AMP-Überexpression, vor allem Psoriasin und hBD-2 aber auch von Cathelicidin in HS/AI gezeigt werden^{73,100}. Die relativ starke Expression dieser Peptide bei der HS/AI könnte auch erklären, warum es bei HS/AI-Patienten trotz großer ulzerierter Hautläsionen bzw. operativer Wunden nur selten zu Hautinfektionen kommt. Eine Anzahl von weniger als 6 Kopien von *HBD2* korreliert mit früherem Krankheitsbeginn, wenigen befallenen Lokalisationen und häufiger Manifestation stark purulenter Läsionen¹⁰². Dieser Befund unterstreicht die Rolle der Defizienz dieser Peptide in der HS/AI-Pathogenese.

4.3.3 Bakterien

Apokrine drüsenreiche Regionen des Körpers, die für die Entwicklung von HS/AI anfällig sind, haben ein nichtinflammatorisches IL-17/IL-10-Milieu, das bei HS/AI zu der proinflammatorischen Variante IL-17/IFN- γ umgewandelt wird⁶⁷. Im Vergleich zu anderen Hautregionen weisen apokrine drüsenreiche Hautareale eine hohe Dichte an terminalen Haarfollikeln, eine höhere Temperatur und Feuchtigkeit, aber eine geringere Sauerstoffverfügbarkeit auf, was zu einer ortsspezifischen Zusammensetzung der Mikrobiota selbst unter gesunden Bedingungen beiträgt^{103,104}. Diese ortsspezifische Mikrobiota spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Entwicklung eines regionalspezifischen Hautimmunprofils der an apokrinen drüsenreichen gesunden Haut. Dies deutet darauf hin, dass der homöostatische Wirt-Mikrobiota-Dialog in apokrinen drüsenreichen Gebieten im Vergleich zu apokrinen Drüsen-armen Hautregionen ortsspezifische Merkmale aufweisen könnte⁸⁵. Dieses homöostatische Zusammenspiel zwischen dem Immunsystem der Haut und der Mikrobiota scheint bei HS/AI gestört zu sein. Darüber hinaus handelt es sich bei HS/AI nicht um eine Infektionskrankheit. Mikrobiologische Studien zeigten dysbiotische Mikrobiota und eine polymikrobielle opportunistische Bakterienflora bei HS/AI-Patienten. Das follikuläre Mikrobiom von HS/AI-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurde mittels 16S rRNA-Sequenzierung bereits beschrieben¹⁰⁵. Im Allgemeinen ist die Häufigkeit von anaeroben Bakterien und opportunistischen Krankheitserregern wie *Bacteroides*, *Corynebacterium*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus* und *Prevotella* in der HS/AI-befallenen Haut im Vergleich zu gesunder Haut erhöht, während die Zahl der Kommensalen, vor allem *Propionibacterium*, abnimmt. In nicht-läsionaler Haut der HS/AI-Patienten sind überwiegend *Acinetobacter* und *Moraxella*-Spezies nachweisbar. Diese mikrobielle Dysbiose verläuft entsprechend der Schweregradiententwicklung der Erkrankung progressiv¹⁰⁶. Es wird angenommen, dass die anaeroben Bakterien auch zur Biofilmbildung in der schwer befallenen läsionalen Haut und den Tunneln beitragen¹⁰⁷. *Staphylococcus*- und *Streptococcus*-Spezies werden durchweg bei HS/AI nachgewiesen, aber die genauen Arten und die Häufigkeit sind unterschiedlich^{105,108–110}. Interessanterweise ist das kutane Mikrobiom auch im klinisch erscheinungsfreien Zustand an Lokalisationen, an denen zuvor eine HS/AI bestand, verändert und es kann ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat nachgewiesen werden¹¹¹. Die rezidivierenden Läsionen auf den gleichen Lokalisationen, das Vorhandensein der Bakterien und das Anhaften auf Substrate, die Unmöglichkeit der Eradikation mit Antibiotika in diesem Mikromilieu im Vergleich zu der planktonischen Form (freischwimmende Bakterien) und der Befall nur bestimmter Lokalisationen erfüllen die Kriterien für die Charakterisierung von HS/AI als

„Biofilmerkrankung“^{103,104}. Eine Studie aus 42 HS/AI-Biopsaten zeigte das Vorhandensein von Biofilm bei periläsionalen und läsionalen Hautpräparaten¹¹². Die Okklusion des Follikels könnte das anaerobe Milieu der Läsionen und dadurch das anaerobe Wachstum gewisser Erreger fördern.

Obwohl sich die Zusammensetzung der kutanen Mikrobiota mit dem Fortschreiten der HS/AI verändert und der klinische Schweregrad mit dem mikrobiologischen Phänotyp zu korrelieren scheint¹⁰³, ist noch unklar, ob die Dysbiose ein ursächlicher Auslöser oder eine Folge der immunvermittelten Entzündung bei HS/AI ist. Bakterien können bei HS/AI Mustererkennungsrezeptoren (PRR) aktivieren, darunter die transmembranen Toll-like-Rezeptoren und intrazelluläre Nukleotid-bindende Oligomerisierungsdomänen (NOD)-ähnliche Rezeptoren. Die kontinuierliche Erkennung einer mikrobiellen Dysbiose durch Zellen des angeborenen Immunsystems (hauptsächlich Keratinozyten, dendritische Zellen und Makrophagen) kann zu einer signifikanten und abnormen Aktivierung und Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, antimikrobiellen Peptiden und Komplementfaktoren durch diese Zellen führen, was bei HS/AI nicht nur in läsionaler, sondern auch in nicht-läsionaler Haut beobachtet wird und zu den ersten Schritten der Krankheitsentwicklung führen kann^{28,29,88,113}. Die abweichende und hochaktive angeborene Immunfunktion kann zu Keratinozytenproliferation, Hyperkeratose und Verstopfung der Haarfollikel führen und weitere entzündliche und chemotaktische Wirkungen auf weitere angeborene und auch auf adaptive Immunzellen ausüben^{29,88,114}.

4.3.4 Genetische Prädisposition

Die Erkrankung ist wahrscheinlich ein multifaktorielles Geschehen, das auf einer individuellen Prädisposition aufbaut. Unter den Experten der 1. Internationalen Konferenz bestand Konsens, dass unter genetischen Gesichtspunkten HS/AI eine polygenetische Krankheit sein muss mit sporadischen Fällen, die entweder in mehreren wichtigen Genen Defekte aufweisen, welche in der Pathogenese der Erkrankung involviert sind oder familiär ein defektes Gen vererbt wird^{29,115}. Dass genetische Faktoren bei der HS/AI möglicherweise eine Rolle spielen, geht aus der Beobachtung hervor, dass 34% der Verwandten ersten Grades von HS/AI-Patienten ebenfalls an HS/AI leiden^{116,117}. Zwei Zwillingsstudien haben eine wesentlich höhere Erbllichkeit von HS/AI in der Allgemeinbevölkerung von etwa 80% nachgewiesen^{118,119}. Mittels eines molekularen Screenings von vier Generationen einer chinesischen Familie konnte für die HS/AI der Lokus auf Chromosom 1p21.1-1q25.3 in der 76 Mb-Region flankiert von den Markern D1S248 und D1S2711 identifiziert werden¹²⁰. Bei familiärer HS/AI wurden Mutationen in den γ -Sekretase-Komplex-Genen *PSENEN*, *PSENI* und *NCSTN* auf dem Chromosom 19p13 nachgewiesen, aber diese Mutationen beschränken sich auf eine Minderheit (etwa 6%) der Personen, die eine nicht familiäre HS/AI entwickeln^{121–123}. Weiterhin wurden in einer Pilot-Studie mit zehn HS/AI-Patienten keine *CARD15/NOD2*-Polymorphismen gefunden¹²⁴. Diese Polymorphismen werden ansonsten mit Morbus Crohn in Zusammenhang gebracht, was darauf hinweist, dass sich Morbus Crohn mit seinen kutanen Manifestationen von HS/AI unterscheidet^{125–127}.

Mehrere andere Mutationen wurden mit syndromaler HS/AI in Verbindung gebracht, darunter Mutation bei *MEFV*, *POFUT1*, *PSTPIP1* und *FGFR2*. Allerdings scheinen diese Mutationen kaum klinische Relevanz aufzuweisen^{28,29,125}. Genetische Forschungsansätze für die spontane Form der HS/AI werden derzeit durchgeführt. Die Gen- und Proteinexpression-Untersuchungen in befallener HS/AI-Haut haben eine differentielle Expression der natürlichen AMP β -Defensin-2 (*HBD2*), Calgranulin-A (*S100A8*), Calgranulin-B (*S100A9*), Koebnerisin (*S100A7A*) und PI3-Kinase (*PI3*), der proinflammatorischen Proteine Matrixmetallopeptidase-1 (*MMPI*), Matrixmetallopeptidase-9 (*MMP9*), Serpin-B4 (*SERPINB4*) und Serpin-B3 (*SERPINB3*), der Proteine Cytokeratin-16 (*KRT16*), Cytokeratin-6 (*KRT6A*), Klein-Prolin-reiches Protein-3 (*SPRR3*), die in der epithelialen Differenzierung involviert sind und der glandulären Proteine Connexin-32 (*GJB2*), Transcobalamin (*TCNI*) und Transmembran-Serineprotease-11D (*TMPRSS11D*) nachgewiesen²⁸. Eine weitere Analyse der mRNA-Expression der HS/AI-

Läsionen deutet auf eine erhöhte transkriptionelle Aktivität der Androgenrezeptoren in Stammzellen des Haartaldrüsenapparats¹²⁷.

4.3.5 Hormone

Ein sehr frühes Auftreten von HS/AI vor dem zehnten Lebensjahr oder nach der Menopause ist extrem selten^{54,55}, daher wird HS/AI als eine Erkrankung, die nach der Adrenarche auftritt, betrachtet, bei der Sexualhormone eine pathogenetische Rolle spielen können und für prämenstruelle Schübe, die Assoziation mit Nebennierenhyperplasie und vorzeitiger Adrenarche, polyzystisches Ovarialsyndrom und eine Verbesserung während der Schwangerschaft verantwortlich sein könnten^{50,128–132}. Junge Patientinnen scheinen dreimal häufiger betroffen zu sein als Männer, ein jüngeres Erkrankungsalter und eine längere Diagnoseverzögerung zu haben. Ein präpubertäres Auftreten scheint bei Männern häufiger zu sein^{54,55,115}.

Die möglicherweise erhöhte transkriptionelle Aktivität der Androgenrezeptoren in Stammzellen des Haartaldrüsenapparats¹²⁷ kann zur Störung der Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten und Okklusion des oberen Teils des Haarfollikels beitragen^{50,128,129,133,134}.

Eine peri-/prämenstruelle Verschlechterung der HS/AI wird in 44-63% der Frauen beobachtet. Dies korreliert mit dem ovulationsbedingten Anstieg des Progesterons¹³⁵. Wenngleich der genaue Mechanismus nicht geklärt ist, ist der Haartaldrüsenapparat als endokrines Organ anzusehen, welches sowohl Geschlechtshormone als auch Stresshormone produzieren kann und Rezeptoren für diese Hormone (Adrenocorticotropin, Androgene, Corticotropin-freisetzendes Hormon, Luteinisierendes Hormon, Östrogen und Somatoliberin) synthetisiert^{134,136}.

Nach der Menopause verbessert sich die HS/AI bei über der Hälfte der Patientinnen¹³⁰.

4.3.6 Schwangerschaft

In ca. 20-30% der HS/AI-Patientinnen verbessert sich die Erkrankung während der Schwangerschaft, während bei ca. 8-16% eine Verschlechterung eintritt. Postpartal kommt es wahrscheinlich durch hohe Prolaktin-Spiegel in 40-60% der Patientinnen zu einer Verschlechterung^{137,138}.

4.3.7. Metabolisches Syndrom und Übergewicht

Das metabolische Syndrom (Adipositas, Fettstoffwechselstörung, arterielle Hypertonie und/oder Hyperglykämie) erscheint für die HS/AI pathogenetisch relevant zu sein¹³⁹. In der Tat leiden über 40% der HS/AI-Patienten am metabolischen Syndrom und sogar über 60% an einer abdominellen Adipositas. Untersuchungen aus Israel deuten darauf hin, dass eine abdominelle Adipositas der Diagnose der HS/AI um einige Jahre vorausgehen kann^{140,141}. Metabolisches Syndrom/abdominelle Adipositas tragen zur Entstehung von HS/AI wahrscheinlich auf mehreren unterschiedlichen Wegen bei^{141,142}.

Ein Zusammenhang zwischen HS/AI und Übergewicht bzw. Adipositas bei erwachsenen Patienten (Übergewicht bei BMI 25-30, Adipositas bei BMI $\geq$ 30, schwere Adipositas bei BMI $\geq$ 35) wurde in mehreren Studien eindeutig festgestellt^{53,143–145}. Der Anteil an übergewichtigen Patienten belief sich auf 21-27% und der Anteil an HS/AI-Patienten mit Adipositas betrug 55%. Des Weiteren besteht eine positive Korrelation zwischen Schweregrad der HS/AI und dem BMI¹⁴⁶. Kürzlich wurde auch in der pädiatrischen HS/AI-Population eine höhere Prävalenz von Übergewicht und Adipositas berichtet⁵⁵. Adipositas könnte der Auslöser für den Ausbruch der Krankheit sein oder eine bereits bestehende Krankheit verschlimmern. Bei fettleibigen Patienten werden in der Regel erhöhte mechanische Reibungen in den Hautfalten beobachtet, die den Verschluss der Follikel und damit das Auftreten von HS/AI-Läsionen begünstigen können¹⁴⁷. Die genauen molekularen Mechanismen, die HS/AI und Adipositas miteinander verbinden, sind nicht vollständig geklärt. Fettgewebe kann wichtige Entzündungsmediatoren freisetzen, die an der HS/AI-Pathogenese beteiligt sind, z. B. TNF- α sowie IL-6 und IL-36¹⁴⁸. Die medikamentöse

oder chirurgische Behandlung von Adipositas konnte in Einzelfällen zu einer deutlichen Verbesserung der HS/AI führen^{149,150}. Insbesondere die Behandlung mit dem Glucagonon-artigen Peptid Liraglutid greift in den Insulin-Signalweg ein und passt sehr gut zu der häufig vorhandenen Insulinresistenz bei HS/AI Patienten¹⁵¹.

4.3.8 Rauchen

Rauchen stellt einen potentiellen Triggerfaktor für die HS/AI dar. Nikotin ist das Haupttoxin unter den ca. 4000 Toxinen des Zigarettenrauchs. Ein Zusammenhang zwischen HS/AI und Zigarettenrauchen wurde bereits während der ersten experimentellen Studien zur HS/AI nachgewiesen⁴⁰. In einer Fallkontrollstudie erreichte der Anteil der aktiven Zigarettenraucher fast 90%¹⁵². Ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Prävalenz von HS/AI und aktivem Rauchen mit einer Odds-Ratio (OR) von 12,6 [95% Konfidenzintervall (CI) 8,6-18,4] wurde in einer großen französischen Studie festgestellt⁴⁷. Durch Analyse von Gesundheitsdaten von ca. 50 Millionen Versicherten in den USA konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Inzidenz von HS/AI unter Rauchern mit 0,2% nahezu doppelt so hoch war, wie die von Nichtrauchern (0,1%)¹⁵³. Klinisch korrelierte die Erkrankungsschwere der HS/AI und das Ansprechen auf eine Therapie in zwei Studien mit den Rauchgewohnheiten^{154,155}. Eine neuere Studie unterstreicht den Zusammenhang zwischen Rauchen und HS/AI, indem sie zeigt, dass mehr als 50% der vermeintlichen Nichtraucher dem Zigarettenrauch passiv ausgesetzt waren¹⁵⁶. Ein solcher starker Zusammenhang weist auf das Rauchen als Risikofaktor für HS/AI hin¹¹.

Trotz der allgemeinen Akzeptanz gibt es allerdings kaum Daten über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Rauchen und den ersten Manifestationen von HS/AI. Nur in einer Studie, bei welcher der exakte zeitliche Zusammenhang zwischen Rauchbeginn und Beginn der HS/AI untersucht wurde, konnte eine Verzögerung von durchschnittlich 10 Jahren nachgewiesen werden¹⁵⁵. Zudem begannen bei ca. 20% der untersuchten Patienten die Abszesse vor dem Rauchbeginn. Der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der HS/AI und dem Zigarettenrauchen wurde mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht. In einer Studie mit 115 Patienten wurde ein leichter Zusammenhang festgestellt: Aktive Raucher waren [gemessen am modifizierten Sartorius-Score (MSS)] signifikant schwerer betroffen als Nichtraucher, unterschieden sich aber nicht von Ex-Rauchern¹⁵⁷. Umgekehrt wurde in zwei Studien mit 302 Patienten bzw. 268 Patienten kein Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung festgestellt⁴⁷. In einer retrospektiven Studie zeigten Kromann et al.¹⁵⁸, dass eine klinische Remission häufiger bei nicht rauchenden Patienten auftritt. Weitere Studien sollten den exakten Zeitverlauf und damit einen potentiellen Zusammenhang prospektiv untersuchen.

Eine große Unbekannte ist die Auswirkung des aktiven Rauchens auf das Ansprechen auf die Behandlung von der HS/AI. Eine limitierte Studie mit 198 Patienten zeigte, dass Nichtraucher mit größerer Wahrscheinlichkeit ein signifikant besseres Ansprechen auf die Behandlung haben können (OR=2,634, 95% CI=1,301-5,332)¹⁵⁴.

Die Bestandteile des Zigarettenrauchs, von denen angenommen wird, dass sie zur Pathogenese von HS/AI beitragen, sind Nikotin, das über Nikotinrezeptoren wirkt, und Teerkomponenten, die den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) aktivieren. Nikotin trägt zu Akanthose, infundibulärer Keratose und Follikelverschluss und gleichzeitig zu bakterieller Dysbiose und Biofilmbildung bei^{159,160}. Sowohl Nikotinrezeptoren als auch AhR weisen immunregulatorische Funktionen in der Haut auf, die für die Pathogenese von HS/AI relevant sind^{161,162}. Die mittlere Nikotin-Dosis, die mit einer Zigarette aufgenommen und im Blut nachgewiesen wird, liegt bei ca. 1 mg¹⁶³. Im Achselschweiß gesunder Probanden findet man eine Konzentration von 150 nM Nikotin¹⁶⁴. Nikotin kann selbst eine Woche nach dem Rauchen einer Zigarette noch im Achselschweiß nachgewiesen werden¹⁶⁵. Nikotin kann die Sekretion von exokrinen Drüsen und die Funktion von neutrophilen Granulozyten beeinflussen. Weitere Daten weisen darauf hin, dass das nicht neuronale cholinerge Netzwerk der Haut möglicherweise ebenfalls eine wichtige Rolle spielt⁴⁰. Die Wirkung von Nikotin ist hierbei als hochpotenter Induktor epidermaler Hyperplasie

anzusehen: die Stimulation von Acetylcholinrezeptoren (AChR) der Haut mit dem cholinergen Agonisten Nikotin in einem organotypischen Ko-Kultursystem der Haut führte zu einer epidermalen Hyperplasie insbesondere am Infundibulum des Haaralgdrüsenapparates¹⁶⁶. Andererseits verfügt Nikotin als pflanzliches Alkaloid über eine selektive antimikrobielle Aktivität, die bei einer Reihe von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien wirksam wird. Eine wichtige Ausnahme stellt, neben *Borrelia burgdorferi*, *S. aureus* dar, dessen Wachstum in vitro eher sogar gefördert wird¹⁶⁷, was durch den verstärkten Nachweis von *S. aureus* bei Rauchern¹⁶⁸ im allgemeinen und HS/AI-Patienten¹⁶⁹ klinisch bestätigt wird. Für *S. aureus* wiederum konnte eine stimulierende Wirkung auf die endogene Acetylcholin-Produktion nachgewiesen werden¹⁷⁰. Acetylcholin wird unter anderem in Keratinozyten synthetisiert und ist der natürliche Ligand von neuronalen und non-neuronalen „Nikotinrezeptoren“ [nikotinische AChR (nAChR)], die auf Keratinozyten, Fibroblasten, Endothel- und Immunzellen der Haut nachweisbar sind^{171,172}. Bei HS/AI konnte periinfundibulär sowohl eine verstärkte Cholinacetyltransferase-Immunreaktivität als auch eine veränderte nAChR-Zusammensetzung nachgewiesen werden¹⁷³. Am follikulären Infundibulum kommt es zu einem Circulus vitiosus: die Sekretion von Nikotin mit dem ekrinen und apokrinen Schweiß fördert das Wachstum von *S. aureus*, welcher die endogene Acetylcholinproduktion fördert, welche über nAChR das *S. aureus*-Wachstum fördern kann.

In der Gesamtschau ist Nikotin als „Katalysator“ in der Pathogenese der HS/AI anzusehen, der die Ausbildung der follikulären Hyperkeratose und der akuten Entzündungsschübe unterstützt, die Abheilung behindert. Die Interaktion mit anderen pathogenetischen Elementen liegt aufgrund der weiten Verbreitung der nAChR nahe, ist jedoch noch weitgehend unerforscht.

4.3.9 Rauchen und Übergewicht

Rauchen und Übergewicht/Adipositas üben einen additiven Einfluss auf die HS/AI aus¹⁷⁴. Eine aktuelle immunhistochemische Studie, die adipöse Raucher und nicht-adipöse Nichtraucher mit HS/AI untersuchte, zeigte eine signifikant erhöhte Expression des IL-17-Rezeptors in den Läsionen der ersten Gruppe.⁸⁴ Darüber hinaus wurde eine signifikante differenzielle Expression Adipositas-assoziiierter Marker (Irisin, PPAR γ , IGF-1R) in Vergleich zu Rauchen-assoziierten Markern (AhR, EGFR) nachgewiesen.

4.3.10 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) und AhR

Ein anderer Aspekt, der in der HS/AI noch nicht abschließend untersucht ist, ist die AhR-Achse. Neben Nikotin scheinen PAH eine bedeutsame Auswirkung auf Haut und Hauterkrankungen zu haben. PAH werden bei Verbrennungsprozessen freigesetzt und z.B. über Feinstaub mit der Atemluft aufgenommen. Im Körper wirken die PAH über AhR auf unterschiedlichste Zellen¹⁷⁵. Ähnlich wie die AChR wurden AhR sowohl auf unterschiedlichen Epithel- als auch Immunzellen nachgewiesen. Der AhR ist ein Liganden-aktivierter Transkriptionsfaktor und liegt in nicht-aktiver Form im Zytosol in einem Proteinkomplex gebunden vor. Als Transkriptionsfaktor beeinflusst der AhR über den ERK-MAPK-Signalweg Zellalterung, Zellzyklus, Wachstum und Apoptose¹⁷⁶. Durch die Expression in Immunzellen wird eine Wirkung von PAH auf Entzündungsvorgänge verständlich. Der AhR ist involviert in die Th17-Polarisierung, die neutrophile Infiltrate auslösen kann. Mit Tapinarof steht in den USA eine AhR-Signalweg modulierende Substanz bereits für die Behandlung der Psoriasis zu Verfügung¹⁷⁷. Studien zur HS/AI stehen aus.

4.4 Klinik

Georgios Nikolakis, Sylke Schneider-Burrus, Christos C. Zouboulis

4.4.1 Klinik der einzelnen Läsionen

Die primäre Läsion der HS/AI ist ein schmerzhafter, solitär tief sitzender, kutan-subkutaner Knoten, der sich spontan zurückbildet, persistiert oder sich in einen Abszess umwandeln kann. Im Allgemeinen handelt es sich um einen horizontalen Befall der Dermis. Abszesse können in

der Tiefe verschmelzen, nach außen spontan rupturieren und Tunnel, nämlich entzündliche und anschließend epithelisierte Gänge in unterschiedlicher Hauttiefe bilden^{30,178} (Abb. 1). Die Abszess- bzw. Tunnelruptur geht mit einer eitrig und/oder wässrig-blutigen Sekretion einher. Die HS/AI ist keine Akne: Die tiefen Bereiche der Follikel scheinen betroffen zu sein und nicht das Acroinfundibulum, wie bei der Acne vulgaris. Aus diesem Grund finden sich im Gegensatz zur Acne vulgaris keine geschlossenen Komedonen, jedoch können sich in allen Stadien der Erkrankung follikuläre Papeln, Zysten, Pusteln und schmale, intraepidermale Tunnels, die doppelte Pseudokomedonen darstellen, entwickeln^{19,30}. Anfangs können sich die Läsionen wieder zurückbilden, bei längerem Verlauf chronifizieren diese. Es kommt zur Ausbildung von großflächigen, teils livid-erythematösen, knotigen, honigwabenartigen Arealen mit Abszessen und Tunnelgängen, die mit einer erheblichen Fibrose (hypertrophe Narben) und weiterer Knotenbildung einhergehen. Die Erkrankung ist gezeichnet von starken Schmerzen, Juckreiz und chronischem, übel-riechendem Ausfluss.

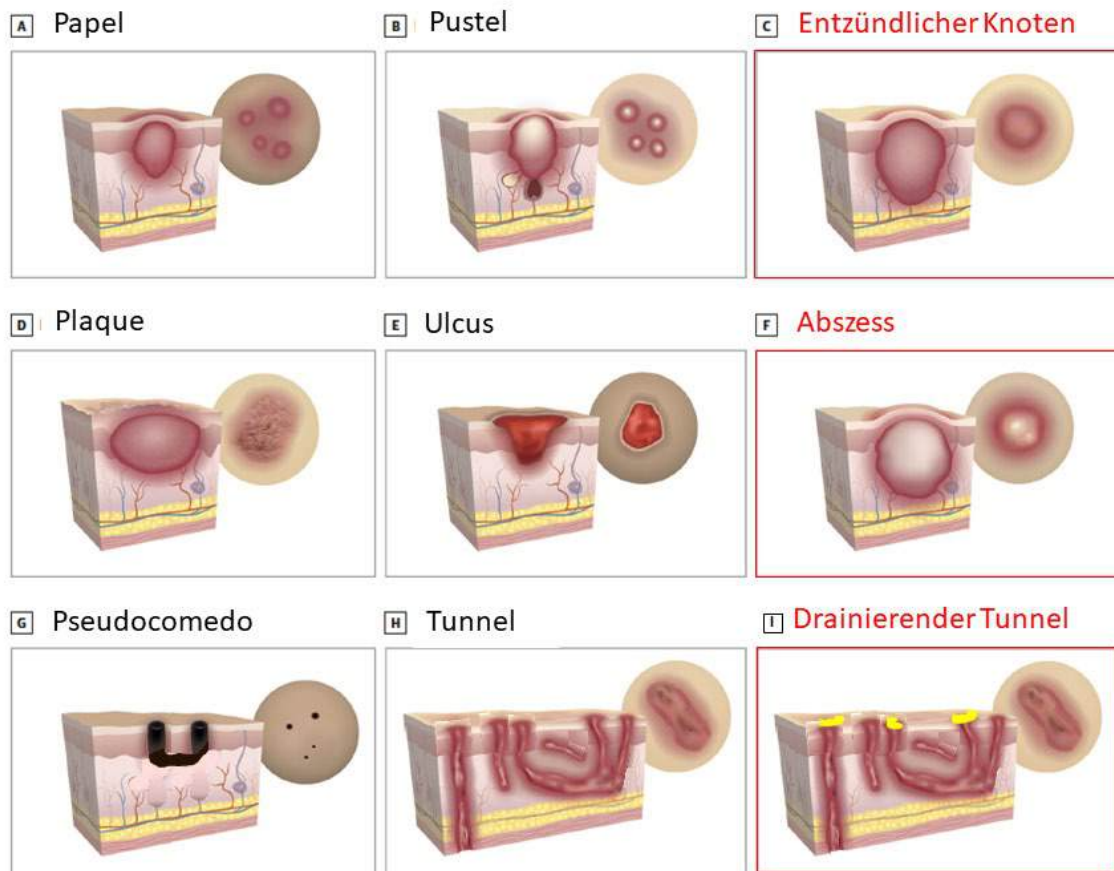


Abb. 1. Graphische Darstellung der Effloreszenzen der HS/AI. Entzündliche Knoten (C), Abszesse (F) und Tunnel (I) stellen die Primäreffloreszenzen der Erkrankung dar (modifiziert aus ¹⁷⁹).

4.4.2 Befallsmuster der HS/AI – Ausdehnung der Erkrankung

Eines der offensichtlichsten Merkmale der HS/AI ist die Beschränkung auf typische Hautregionen, obwohl aberrierende Hautveränderungen auftreten können. Die Krankheit manifestiert sich meist symmetrisch, nahezu ausschließlich auf die konvexen/inversen Hautoberflächen beschränkt, in Arealen mit apokrinen Drüsen: inguinal (90%), axillär (69%), perianal und perineal (37%), gluteal (27%), submammär (18%), genitofemoral, im Mons pubis und seltener im Gesicht, thorakal, retroaurikulär, am Capillitium, den Augenlidern und am Rücken^{30,146,178,180}. Bei etwa 90% der Patienten sind mehr als eine Region betroffen. 23-30% der HS/AI-Patienten leiden auch an einem Pilonidalsinus^{181,182}. Dieser kann, wenn als solitäre

Erkrankung auftretend, als zunächst unilokalisierter Typ einer HS/AI angesehen werden^{182,183}. Zu Beginn der Erkrankung sind häufig die axillären und anogenitalen Regionen befallen. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zunehmend zum Befall weiterer Lokalisationen. Während die axilläre HS/AI häufiger bei Männern vorkommt, finden sich bei Frauen häufiger genitofemorale Manifestationen¹⁸⁴.

4.4.3 Entzündliche / vorwiegend nicht entzündliche Formen der HS/AI

Die HS/AI wird im allgemeinen in zwei Formen im Zusammenhang mit der Ausprägung der stets nachweisbarer Entzündung eingeteilt, nämlich der entzündlichen und der vorwiegend nicht entzündlichen Formen (Abb. 2)^{30,34,35}.

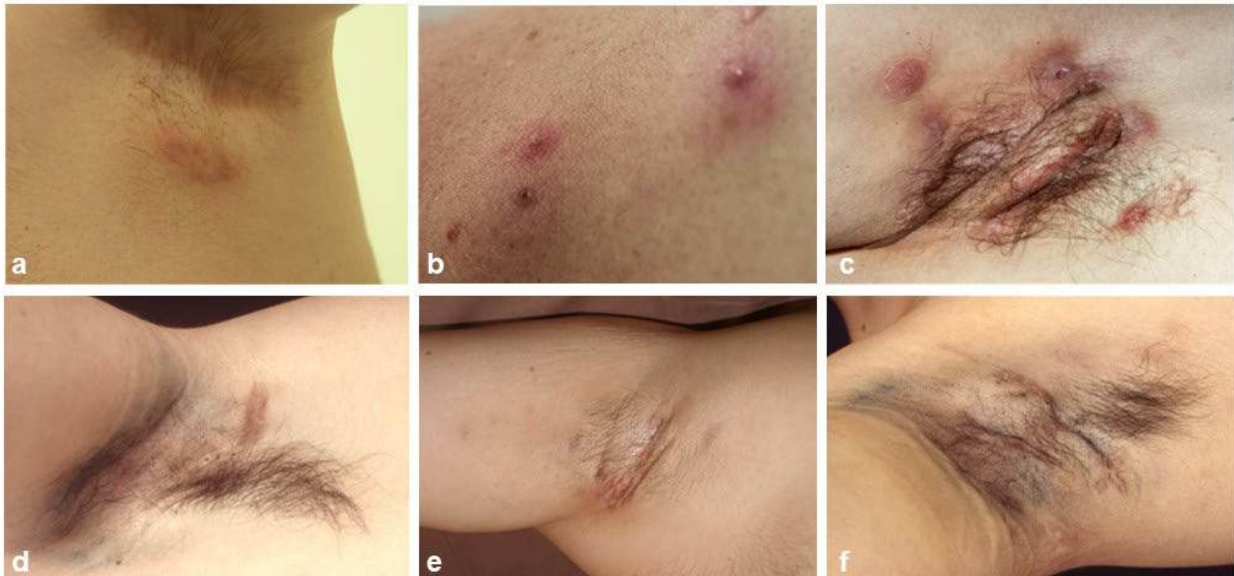


Abb. 2. Entzündliche (a-c) und vorwiegend nicht entzündliche (d-f) Formen der HS/AI. Die Intensität der Entzündung wird nach der International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4)-Klassifikation beurteilt: a) Milde HS/AI (hier ein entzündlicher Knoten: IHS4=1), b) mittelschwere HS/AI (2 Abszesse: IHS4=4), c) Schwere HS/AI (ein drainierender Tunnel, 3 Abszesse, ein entzündlicher Knoten: IHS4=11). Die Empfehlung zu einer chirurgischen Behandlung wird nach dem Hurley-Grad der befallenen Lokalisation entschieden: d) Hurley-Grad I (kein Operationsbedarf), e) Hurley-Grad II (ggf. Operation der einzelnen Läsionen), f) Hurley-Grad III (ggf. radikale Exzision der befallenen Axilla) (modifiziert aus ³⁰)

4.5. Histologie

Christos C. Zouboulis

Die frühen Hautveränderungen der HS/AI zeigen histologisch eine follikuläre Hyperkeratose. Epidermale psoriasiforme Hyperplasie und ein, subepidermales, interfollikuläres, entzündliches Infiltrat werden zusätzlich beobachtet⁶⁴. Auf der Basis der histopathologischen und immunhistologischen Befunde ist der tiefere Teil des Infrainfundibulum des terminalen Haarfollikels entscheidender Ort für die Initiierung der primären HS/AI-Läsion^{28,64,185}. Histologisch sind die apokrinen Drüsen (in 12% der Fälle), deren Ausführungsgänge in den Haarfollikeln münden, und die ekkrinen Schweißdrüsen (in 25 % der Fälle) erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen^{60,66}. Hierfür sprechen auch Beobachtungen, die zeigen, dass eine Entzündung der apokrinen Drüsen keine Voraussetzung für die Entstehung der HS/AI ist. Häufig finden sich auch nur Entzündungen des Haarfollikels ohne Beteiligung der apokrinen Schweißdrüsen. Veränderungen an den apokrinen Drüsen werden oft erst im Rahmen einer ausgedehnten Entzündung nachgewiesen, die auch andere Hautstrukturen, wie z.B. Schweißdrüsen, Talgdrüsen und kleine Hautgefäße, miteinbezieht^{40,182}. Perifollikulitis, aktive

Follikulitis, Abszess, Bildung von Granulomen, Zystenbildung, Tunnelbildung mit epithelialer Proliferation und horizontale Fibrose können beobachtet werden¹⁸⁶. In der Subkutis findet man Fibrose, Fettnekrose und Entzündung.

Das entzündliche Infiltrat ist gemischt, es besteht aus Lymphozyten, Histozyten, Fremdkörperriesenzellen, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Je nach Entzündungsgrad und Stadium der HS/AI-Läsionen lassen sich unterschiedliche histopathologische Befunde erheben. Das histologische Bild ist allerdings recht eindeutig, somit lassen sich klinisch schwer abzugrenzende Differenzialdiagnosen, wie perianaler Morbus Crohn, Furunkulose oder Schweißdrüsenabszesse histologisch mit gewisser Sicherheit ausschließen. Im weiteren Verlauf kann es zur Ruptur des Follikels kommen. Die Einwanderung von entzündungsfördernden neutrophilen Granulozyten wird durch Nikotin gefördert, während die Einwanderung und Funktion der Makrophagen, die zum Abbau des Zelldebris insbesondere der freiliegenden Haarschäfte notwendig sind, gehemmt wird. Anschließend werden noch weitere Immunzellen, wie z. B. Mastzellen, Plasmazellen und zytotoxische T-Lymphozyten beteiligt.

4.6. Komplikationen

Christos C. Zouboulis

Bei ausgeprägter und/oder langbestehender HS/AI können lokale und systemische Komplikationen auftreten.

4.6.1 Lokale Komplikationen

Bei den akuten lokalen Komplikationen handelt es sich hauptsächlich um kutane Superinfektionen. Sie treten bei HS/AI-Patienten häufiger auf, aber führen sehr selten zu einer schweren lokalen (Erysipel, Phlegmone), extrakutanen oder systemischen Dissemination. Akute lokale Infektionen können Krankheitsschübe imitieren oder zu ihnen beitragen.

Zu den chronischen lokalen Komplikationen gehören Lymphödeme, inklusive skrotale Elephantiasis, insbesondere aufgrund einer lang anhaltenden anogenitalen Entzündung¹⁸⁷. Eine gleichzeitige reaktive Lymphadenopathie ist in der Regel mit einem späten Krankheitsstadium verbunden, manchmal als Folge von Sekundärinfektionen^{188,189}. Insbesondere bei fortgeschrittener HS/AI (schwere HS/AI und Hurley-Grad III) können Vernarbung, Kontraktur und Blockade der Lymphbahnen zu einer Ansammlung von Lymphflüssigkeit im interstitiellen Gewebe und/oder einer proximalen sackförmigen Erweiterung der Lymphgefäße führen^{19,190,191}. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden insgesamt 27 Patienten mit HS/AI im Durchschnittsalter von 46 Jahren (30-58) identifiziert, die im Krankheitsverlauf ein Lymphödem entwickelten. Die am häufigsten betroffenen Lokalisationen waren das Skrotum (59%), gefolgt von Penis (44%), den großen Schamlippen (15%), Damm und Leiste (11%), Gesäß (7%) und Bauch (4%). In 22% der Fälle betraf das Lymphödem zwei oder mehr Lokalisationen¹⁹². Ein chronisches Lymphödem stellt ein Risiko für rezidivierende Infektionen dar¹⁹³. Eine weitere ungewöhnliche und sehr seltene Komplikation bei anogenitaler Lokalisation der Erkrankung ist die Ausbildung von Fisteln mit Beteiligung der Harnröhre, der Blase, des Rektums oder des Peritoneums. Bei Vorliegen von Fisteln sollte unbedingt ein perianaler Morbus Crohn ausgeschlossen werden¹⁸⁷.

Narbenbildung bei schwerer HS/AI kann durch die entstehenden Narbenzüge zu Bewegungseinschränkungen (vor allem bei axillärer Manifestation) führen. Bei genitoanaler Lokalisation kann es zu Strikturen an Urethra, Anus und Rektum kommen und gelegentlich sind pararektale und paraurethrale Fisteln zu beobachten.

Das Plattenepithelkarzinom (SCC) tritt als Komplikation der chronischen, unbehandelten HS/AI auf und zeigt einen Androtropismus (78%)¹⁹⁴, ein frühes, hohes Metastasierungsrisiko (54%) und eine schlechte Prognose (59% Mortalität)^{126,194-196}. Die häufigsten Lokalisationen eines SCC

sind die glutealen, perianalen, genitalen und perinealen Regionen¹⁹⁷. Zu den Hauptrisikofaktoren für die SCC-Entwicklung gehören eine lange HS/AI-Dauer, Nikotinkonsum und eine Humanpapillomvirus (HPV)-Infektion¹⁹⁷. Die mittlere Dauer der HS/AI vor dem Auftreten eines SCC wurde auf 25,5 Jahre geschätzt¹⁹⁴. Allerdings sind Fälle berichtet, bei welchen ein SCC viel früher beobachtet wurde. Darüber hinaus wiesen Jourabchi et al.¹⁹⁸ bei 88% und 73% der HS/AI-assoziierten SCC β - bzw. α -HPV nach.

	Stärke	Zustimmung
• Chronische HS/AI-Läsionen sollen regelmäßig überwacht werden, insbesondere solche in der Gluteal-, Perianal-, Genital- und Perinealregion.	↑↑	Konsens
• Bei klinischem Verdacht auf SCC soll eine histologische Abklärung erfolgen ¹⁹⁹ .	↑↑	Starker Konsens

In einer Studie mit 22.468 HS/AI-Patienten stellten Jung et al.²⁰⁰ fest, dass insbesondere Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI, ein höheres Risiko für das Auftreten von Hodgkin-Lymphomen, Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen, Neoplasmen des Zentralnervensystems, SCC sowie Prostata- und Darmmalignomen aufwiesen.

4.6.2 Systemische Komplikationen

Chronische, systemische Komplikationen können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen¹⁹¹. Zu den systemischen Komplikationen gehören chronische Schmerzen²⁰¹ und seltener eine systemische Amyloidose mit anschließender Nieren-, Herz- und Zentralnervenschädigung, Anämie und Hypoproteinämie^{202,203}. Bei Patienten mit schwerer HS/AI sollte ein Screening auf eine Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie durchgeführt und gegebenenfalls eine Nierenbiopsie erwogen werden^{202,204}. Die frühzeitige Diagnose und Behandlung der HS/AI ist eine Schlüsselkomponente zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und zur Vermeidung systemischer Komplikationen.

Die HS/AI kann eine starke psychische Belastung mit oft resultierenden Einschränkungen der sozialen Kontakte und sozialem Rückzug der Patienten, gar die Entwicklung von Depressionen verursachen²⁰⁵.

4.7 Komorbidität

Christos C. Zouboulis

HS/AI ist durch Chronizität (länger als 6 Monate) und Rezidive (mehr als 2x in den letzten 6 Monaten) gekennzeichnet^{30,178}. Als chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit systemischer Entzündungskomponente geht HS/AI mit Komorbidität von klinischer Bedeutung einher, die früh genug erkannt, bei der Wahl des Behandlungsansatzes berücksichtigt und durch die Umsetzung geeigneter Maßnahmen modifiziert werden muss (Tabelle 2).

4.7.1 Axiale Spondyloarthritis

HS/AI ist unabhängig von Alter und Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für Spondyloarthritis assoziiert^{206,207}. Patienten mit axialer Spondyloarthritis können eine höhere Krankheitsaktivität aufweisen. Eine Querschnittsstudie fand in einer Kohorte von Patienten mit axialer Spondyloarthritis ein häufigeres Auftreten der HS/AI als in der Allgemeinbevölkerung und zeigte einen höheren Krankheitsaktivitätsscore für die axiale Spondyloarthritis unabhängig vom Schweregrad der HS/AI²⁰⁷. Eine Metaanalyse ergab, dass HS/AI-Patienten ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer entzündlichen Arthritis haben, insbesondere für Spondyloarthritis und ihre Unterformen, ankylosierende Spondylitis und rheumatoide Arthritis²⁰⁸.

	Stärke	Zustimmung
• Patienten mit HS/AI, die osteoartikuläre Symptome aufweisen, insbesondere Schmerzen im unteren Rücken, sollten auf das Vorliegen einer Spondyloarthritis untersucht werden.	↑	Konsens

Tabelle 2. Wichtigste Komorbiditäten, auf die bei HS/AI zu achten ist, Instrumente und Häufigkeit des Screenings sowie Empfehlungsgrad

Komorbidität	Häufigkeit	Instrumente	Vorgeschlagene Maßnahmen
Rauchen	Erstbesuch und Follow-up	Anamnese	Patientenberatung
Alkohol	Erstbesuch und Follow-up	Anamnese	Patientenberatung
Psoriasis	Erstbesuch und Follow-up	Körperliche Untersuchung	Dermatologische Beurteilung
Psychiatrische Erkrankungen	Erstbesuch und Follow-up mindestens einmal jährlich	Fragebogen	Überweisung an einen kooperierenden Spezialisten
Entzündliche Darmerkrankungen	Bei Perianaltunneln und/oder chronischen Verdauungsbeschwerden	Klinische Untersuchung, Fragebogen, entsprechendes Labor (potenziell)	Überweisung zum Gastroenterologen
Spondylitis	Erstbesuch und Follow-up	Körperliche Untersuchung, Fragebogen	Überweisung zum Rheumatologen
Arthritis der kleinen und mittleren Gelenke	Erstbesuch und Follow-up	Körperliche Untersuchung	Überweisung zum Rheumatologen
Kardiovaskuläres Risiko	Erstbesuch* und Follow-up mindestens einmal jährlich	Anamnese und körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen **	Überweisung zum Kardiologen
Diabetes mellitus und endokrinologische Erkrankungen	Erstbesuch und Follow-up mindestens einmal jährlich	Anamnese und körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen ***	Überweisung zum Facharzt

*umfasst die Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks

**Harnstoff, Kreatinin, Aminotransferasen, Gesamtcholesterin, Gesamttriglyceride, LDL, HDL

***Glukose und glykiertes Hämoglobin (HbA1c), T3, T4, TSH

4.7.2. Entzündliche Darmerkrankungen

Unter den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) spielen hauptsächlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa bei HS/AI Patienten eine Rolle. Der Morbus Crohn ist durch einen die gesamte Darmlänge und Dicke der Darmwand betreffenden entzündlichen Prozess gekennzeichnet²⁰⁹. während sich die Colitis ulcerosa auf die Dickdarmschleimhaut beschränkt. Kürzlich wurde in einer Metaanalyse von Beobachtungsstudien eine signifikante Assoziation von HS/AI mit CED festgestellt²¹⁰.

	Stärke	Zustimmung
• HS/AI-Patienten mit gastrointestinalen Symptomen und/oder perianalen Tunneln sollten auf das Vorliegen einer CED gastroenterologisch untersucht werden²¹¹.	↑	Konsens

4.7.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen HS/AI und Erkrankungen des metabolischen Syndroms wie Adipositas, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus und Rauchen, wie eine große Kohorte von 6.147 HS/AI-Patienten im Vergleich zu 24.993 Kontrollpersonen zeigte²¹¹. Darüber hinaus zeigte die multivariate Analyse einer Kohortenstudie, bei der Alter, Geschlecht, SÖS, Rauchen, Komorbiditäten und medikamentöse Therapie berücksichtigt

wurden, dass HS/AI mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist²¹². Die beobachteten OR betrugen 1,8 (95% CI 1,1-2,2) für Myokardinfarkte, 1,3 (1,0-1,8) für ischämische Schlaganfälle, 2,0 (1,4-2,7) für kardiovaskulär bedingte Todesfälle und 1,5 (1,3-1,9) für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Adipokine und Zytokine wie IL-32, die bei kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle spielen, wurden im Serum, aber auch in der läsionalen Haut von HS/AI-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen in höherer Konzentration gefunden⁷⁵.

	Stärke	Zustimmung
HS/AI-Patienten sollten auf modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes mellitus, körperliche Inaktivität, Rauchen, Übergewicht/Adipositas und Dyslipidämie untersucht und entsprechend beraten werden.	↑	Konsens

4.7.4 Akne, Pilonidalsinus und Folliculitis et Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens

Akne, Pilonidalsinus und Folliculitis et Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens stellen zusammen mit der HS/AI, die sogenannte Acne Tetrad dar. Die drei Erkrankungen können auch einzeln mit HS/AI auftreten. Sie werden in der Regel häufiger bei jungen Männern nachgewiesen^{54,55}.

4.7.5 Andere Komorbiditäten

HS/AI wurde auch mit einem höheren Risiko für Alopecia areata²¹³, Down-Syndrom¹²⁶, kongenitale Keratinerkrankungen (Pachyonychia congenita, Morbus Dowling-Degos)¹²⁶, Keratitis-Ichthyose-Taubheit (KID)-Syndrom¹²⁶, Langzeit-Opioidkonsum²¹⁴, Morbus Adamantiades-Beçet¹²⁶, Psoriasis²¹⁵, Pyoderma gangrenosum^{126,216}, SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulosis palmoplantaris, Hyperostose und Osteitis)¹²⁶ und Vitiligo²¹⁶ in Verbindung gebracht. Die Entwicklung epithelialer Tumoren auf HS/AI-Läsionen – neben dem SCC z. B. dem Adenokarzinom – wird der chronischen Inflammation zugeschrieben¹²⁶.

	Stärke	Zustimmung
Bei der Erstdiagnose der HS/AI und bei Änderung der Symptomatik soll ein angemessenes Screening durchzuführen werden, um eine frühzeitige Erkennung einer möglichen Komorbidität und eine evidenzbasierte Behandlung zu ermöglichen.	↑	Konsens

4.8 Syndromale HS/AI

Christos C. Zouboulis

HS/AI kann selten mit weiteren Krankheiten assoziiert sein und im Rahmen komplexer (autoinflammatorischer) Syndrome auftreten. Verschiedene Syndrome wurden beschrieben, die wichtigsten sind PASH, PAPASH, PASS und PsAPASH^{217–219}.

PASH bezeichnet die Kombination von Pyoderma gangraenosum, Akne und HS/AI. Es wird angenommen, dass es durch IL-1 und IL-18 vermittelt wird.

PAPASH ist die Kombination von Pyoderma gangraenosum, Akne, HS/AI und steriler Arthritis. Es kann durch IL-1, IL-17A, IL-18 und TNF- α vermittelt werden.

PASS ist die Abkürzung für Pyoderma gangraenosum, Akne, HS/AI und ankylosierende Spondylitis²²⁰.

PsAPASH ist die Abkürzung von Psoriasis-Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne und HS/AI.

Bei den meisten dieser Syndrome wurden genetische Anomalien in Genen beschrieben, die für IL-1- und TNF- α -Signalwege relevant sind. Es wurde festgestellt, dass HS/AI bei diesen Syndromen stärker ausgeprägt und therapierefraktärer als in der Normalbevölkerung sein kann.

Angeichts der Seltenheit dieser Erkrankungen gibt es keine Anhaltspunkte für eine individuelle Empfehlung zur Behandlung der genannten Syndrome. Es erscheint ratsam, einen multidisziplinären Ansatz mit geeigneten Spezialisten zu verfolgen.

4.9 Sozioökonomische Auswirkungen

Christos C. Zouboulis

HS/AI hat nachweislich erhebliche Auswirkungen auf die Arbeitsproduktivität der Patienten und beeinträchtigt die beruflichen Aufstiegsmöglichkeiten^{221,222}. Eine aktuelle Studie zeigt für Patienten mit HS/AI in Deutschland eine signifikante Einschränkung der Arbeitsfähigkeit und Produktivität, die zu einem geschätzten Verlust des Bruttoeinkommens von insgesamt 12,6 Milliarden Euro pro Jahr in Deutschland führt. Die Höhe der Einschränkung der Arbeitsfähigkeit und Produktivität korreliert mit der Aktivität der Erkrankung, sowie mit Depressivität und Schmerzen²²¹. 46% der erwerbstätigen Patienten mit HS/AI gaben an, dass sie aufgrund ihrer Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monate 35,8 (SD 44,2) Tage arbeitsunfähig waren²²¹. In einer weiteren Untersuchung aus Polen erklärten 10% der erwerbstätigen HS/AI-Patienten, dass sie aufgrund ihrer Erkrankung ihren Arbeitsplatz verloren haben. 23% waren der Meinung, dass HS/AI ihre berufliche Karriere beeinträchtigt hat und 58% gaben an, dass die Krankheit zu Arbeitsausfällen mit durchschnittlich 33,6 Tagen pro Jahr führt⁵. In einer Analyse einer US-amerikanischen Schadensdatenbank wiesen HS/AI-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen mehr Arbeitsausfalltage, höhere jährliche indirekte Gesamtkosten und ein geringeres Jahreseinkommen auf²²³. Neu diagnostizierte HS/AI-Patienten hatten ein deutlich langsames Einkommenswachstum und ein höheres Risiko als Kontrollpersonen, aus dem Berufsleben auszuscheiden²²³.

5. Diagnosestellung

Andreas Pinter, Thomas Volz, Christos C. Zouboulis

5.1 Diagnostik einschließlich Laboruntersuchungen

Die Diagnose der HS/AI wird in erster Linie klinisch durch Inspektion, Palpation und ggf. Tunnelsondierung gestellt. Dabei ist auf das Auftreten von follikulär gebundenen, entzündlichen schmerzhaften Knoten, Abszessen, Vorhandensein von Tunnelgängen und Narben sowohl an den Prädispositionsstellen (axillär, submammär, inguinal, genital und perineal) aber auch an anderen Lokalisationen (z.B. nuchal), zu achten (Abb. 3)³⁰. Rezidive solcher Läsionen in den letzten 6 Monaten mit mindestens 2 Läsionen an den Prädispositionsstellen verweisen mit einer Genauigkeit von 97% auf das Vorliegen von HS/AI²²⁴.

Ein Teil der Patienten mit HS/AI weist eine positive Familienanamnese auf (bis 30%²²⁵), die entsprechend zu erheben ist. Auch nach Tabakkonsum muss gefragt und der BMI bestimmt werden, da sowohl Adipositas als auch Nikotinkonsum nachgewiesene Risikofaktoren für das Auftreten einer HS/AI darstellen^{153,226,227}. Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) weisen auf erhöhte Aktivität der Erkrankung hin. Bei Verdacht einer Superinfektion müssen Abstriche aus tiefen betroffenen Gewebsbereichen und nicht allein von der Hautoberfläche entnommen werden. Zur Bestimmung der Ausdehnung subklinischer HS/AI-Läsionen kann eine hochauflösende Ultraschalluntersuchung hilfreich sein^{228,229}. Bei perianalem Befall kann die Tiefenausdehnung und die Lokalisation von Tunnelgängen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt werden²³⁰. Durch den Einsatz der langwelligen medizinischen Infrarot-Thermographie ist es möglich geworden, entzündliche Prozesse im Hautgewebe samt ihrer Ausdehnung zu dokumentieren²³¹.

Nach aktuellen Studien wird die Diagnose einer HS/AI mit einer Verspätung von $7,2 \pm 8,7$ Jahren gestellt²³². In Deutschland beträgt die Diagnoseverspätung $10,0 \pm 9,6$ Jahre³¹. Ein frühes Auftreten

der HS/AI verursacht eine Diagnoseverspätung besonders bei Kindern, welche wieder mit einer schwereren Erkrankungsform bei der Diagnosestellung assoziiert ist⁵⁵.

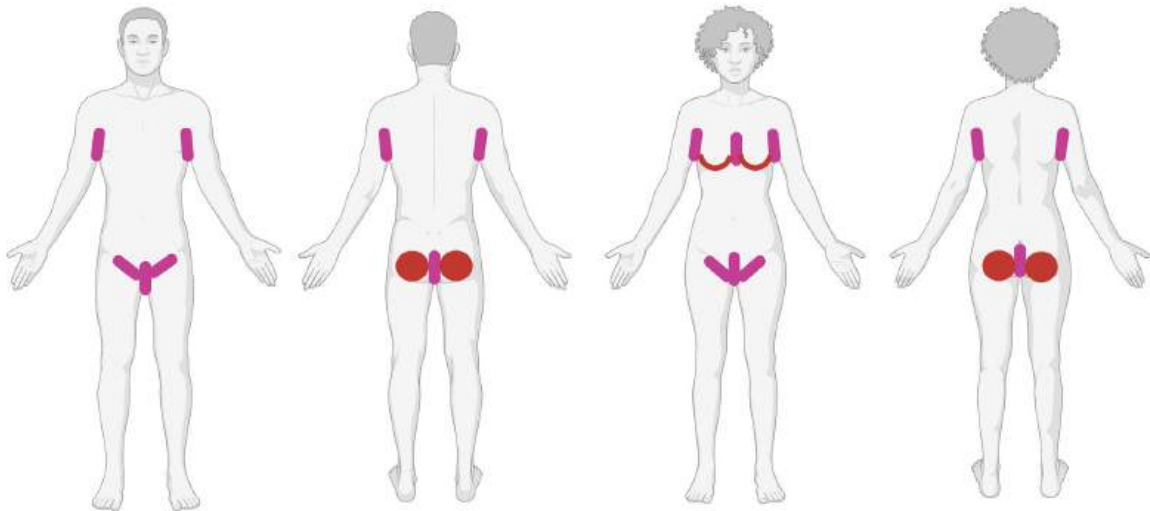


Abb. 3. Prädilektionsstellen der HS/AI bei beiden Geschlechtern (erstellt mit BioRender.com)

5.2. Differentialdiagnose

Im perianalen Bereich müssen hauptsächlich ein Morbus Crohn, ein periproktaler Abszess und das Vorliegen eines Pilonidalsinus (als unilokulärer Typ der HS/AI¹⁸²) differentialdiagnostisch erwogen werden²³³. Im Initialstadium ist es schwierig, rezidivierende Follikulitiden von einer beginnenden HS/AI an den inversen Hautregionen zu differenzieren. Des Weiteren ist insbesondere perianal das Vorhandensein einer Neoplasie in die differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen.

6. Schweregrad-Klassifikation und Bewertung

Sylke Schneider-Burrus, Christos C. Zouboulis

Die HS/AI wird phänotypisch in eine nicht-entzündliche und eine entzündliche Form klassifiziert. Zur Klassifikation der HS/AI, zur Beurteilung des Schweregrades und zur Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung werden klinische Scores eingesetzt (Tabelle 3).

Bereits 1996 wurde von Hurley eine Einteilung in drei Grade vorgeschlagen²³⁴. Dieser Score ist ein Klassifikationsscore und für die Dokumentation der Entscheidung einer chirurgischen Therapie, insbesondere beim nicht-entzündlichen HS/AI-Phänotyp geeignet, vermag aber die Dynamik des entzündlichen HS/AI-Phänotyps nicht widerzuspiegeln. Der Einsatz des Hurley-Scores für die Dokumentation der Krankheitsaktivität der HS/AI ist nicht hilfreich, da die Entzündungsintensität nicht abgebildet wird.

	Stärke	Zustimmung
• Der Hurley-Score soll für die Dokumentation der Entscheidung einer chirurgischen Therapie verwendet werden.	↑↑	Konsens

Innerhalb der letzten Jahre, insbesondere seit der Entwicklung neuer Systemtherapien für HS/AI, wurden eine Reihe dynamischer Schweregradscores entwickelt, die sowohl den Schweregrad der Erkrankung als auch das Ansprechen auf medikamentöse Therapien erfassen^{11,32–34,37,235–243}. Grundsätzlich können die derzeit gebräuchlichen Scores in Instrumente zur Klassifikation (statische Gradeinteilung)^{32,34,37,234} und dynamische Scores (Messinstrumente für das Ansprechen von Therapien) unterteilt werden^{11,32,33,235–241,243}.

Ein zentrales Problem aller Scores ist, dass Effloreszenzen ausgezählt werden müssen, was einen hohen zeitlichen Aufwand bedeutet und im Hurley-Grad III aufgrund konfluierender und extensiv entzündeter Areale ohne klare Abgrenzung einzelner Knoten und Abszesse kaum möglich ist. Aus diesem Grund ist das IHS4, welches eine Gewichtung der primären HS/AI-Läsionen nutzt und daher inter- und intraindividuelle Unterschiede reduziert aber auch den Placebo-Effekt begrenzt, als Messinstrument für die Beurteilung des Ansprechens von Therapien besonders geeignet^{244,245}.

Neben Scores, die den Schweregrad der Erkrankung aus der ärztlichen Seite einschätzen, stehen patientenseitig die sogenannten Patient-Reported Outcome Measures (PROMs), z.B. der Dermatology Life Quality Index (DLQI), die Visuelle Analogskala (VAS), der Pain-Index und weitere Instrumente, zur Beurteilung der Einschränkung der Lebensqualität sowie der Schmerzen zur Verfügung^{33,236,241,244–251}. Es gibt allerdings noch keine HS/AI-spezifische PROMs, die man bevorzugen und empfehlen kann. Daher wird weiterhin überwiegend der DLQI – auch wenn er nicht HS/AI-spezifisch ist - eingesetzt. Bei der Beurteilung des Schmerzes wurden bereits zuverlässige Ergebnisse mit dem Pain-Index²⁴⁸ erzielt.

Ingram et al.²⁵² haben die in klinischen Studien angewendeten Scores für HS/AI systematisch untersucht. Sie fanden, dass 90% der in Studien eingesetzten Messinstrumente nicht validiert waren. Unter den von ihnen untersuchten Scores zeigte nur der Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)-Score eine relativ hohe Validität, doch auch dieser lag im Vergleich zum Hurley-Score und dem modifizierten Sartorius Score (MSS) außerhalb eines akzeptablen Bereichs ($\rho > 0.6$). Der in 2017 publizierte IHS4 wies als erster Score eine ausreichend hohe qualitative Messvalidität ($\rho > 0.6$) verglichen mit Hurley-Score, Hidradenitis Suppurativa-Physician's Global Score (HS-PGA) und MSS auf²⁴⁵.

	Stärke	Zustimmung
Für die Dokumentation der Krankheitsaktivität der HS/AI in der täglichen Praxis soll ein validiertes Klassifikationsinstrument, vor allem das IHS4, verwendet werden (Tabelle 4).	↑↑	Konsens
Für die Dokumentation des Verlaufs der HS/AI – sowohl bei klinischen Studien als auch in der täglichen Praxis – soll ein validiertes dynamisches Messinstrument, vor allem das IHS4, verwendet werden (Tabelle 4).	↑↑	Konsens
Für die Beurteilung der Einschränkung der Lebensqualität sowie der Schmerzen bei HS/AI – sowohl bei klinischen Studien als auch in der täglichen Praxis – sollte ein validiertes, von Patienten anwendbares Messinstrument (PROM) eingesetzt werden.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung

7. Therapie

7.1 Überblick der therapeutischen Möglichkeiten

Christos C. Zouboulis

Der TNF- α -Inhibitor Adalimumab und der IL-17A-Hemmer Secukinumab sind zur Zeit die zugelassenen Substanzen für die medikamentöse Behandlung der HS/AI. Adalimumab ist für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven HS/AI bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS/AI-Therapie ansprechen^{78,79}, zugelassen. Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver HS/AI, die auf eine konventionelle systemische HS/AI-Therapie unzureichend angesprochen haben. Alle weitere in dieser Leitlinie eingegangenen

Therapieoptionen – mit Ausnahme den Einsatz der Monotherapie mit Antibiotika – sollten als „off label“ betrachtet werden.

Tabelle 3. Gebräuchliche Schweregrad-Klassifikationen für HS/AI. Die validierten Instrumente davon werden mittels Fettschrift gekennzeichnet.

Name des Scores (Abkürzung)	Beschreibung des Scores	Bemerkungen
Hurley Score (Hurley et al. 1996) ²³²	Stadium I Einzelne Abszesse, keine Fistelgänge und Vernarbungen Stadium II Ein oder mehrere weit auseinander liegende Abszesse mit Fistelgängen und Narbenbildung Stadium III Flächiger Befall mit Abszessen, Fistelgängen und Narbenzügen	Ältester Score, Dynamik nur aufsteigend, nicht als Verlaufsbeurteilung von Systemtherapien geeignet
Sartorius Score / Hidradenitis Suppurativa Lesion, Area and Severity Index (Sartorius et al. 2003) ²⁴¹	Summenscore aus: (i) Involvierte anatomische Regionen (axillär, submammär, gluteal, intergluteal, inguinal, genital, 3 Punkte pro Region). (ii) Anzahl und Punktwerte der Läsionen (Punkte pro Läsion in allen involvierten Regionen: Knoten 2 Punkte, Fisteln 4 Punkte, Narben 1 Punkt, andere 1 Punkt) (iii) Größter Abstand zwischen zwei relevanten Läsionen, z.B. Knoten und Fisteln in jeder Region oder Durchmesser wenn nur eine Läsion (< 5 cm, 2 Punkte; < 10 cm, 4 Punkte; > 10 cm, 8 Punkte). (iv) Sind alle Läsionen durch gesunde Haut voneinander getrennt? ja = 0; nein = 6 Punkte	Erster dynamischer Score, inzwischen mehrfach modifiziert
Modifizierter Sartorius-Score (MSS) (Sartorius et al. 2009) ¹¹	Summenscore aus: (i) Involvierte Regionen (axillär, submammär, gluteal, intergluteal, inguinal, genital, 3 Punkte pro Region). (ii) Anzahl und Punktwerte der Läsionen (Punkte pro Läsion in allen involvierten Regionen: Knoten 1 Punkt, Fisteln 6 Punkte) (iii) Größter Abstand zwischen zwei relevanten Läsionen, z.B. Knoten und Fisteln in jeder Region oder Durchmesser wenn nur eine Läsion (< 5 cm, 1 Punkt; 5-10 cm, 3 Punkte; > 10 cm, 9 Punkte). (iv) Jede Hurley III Region 9 Punkte, jede Hurley I / II Region 0 Punkte	Modifikation des Sartorius Score
HS Severity Index (HSSI) (Grant et al. 2010) ²³⁴	- Anzahl involvierter Regionen: 0: 0 Punkte, 1: 1 Punkte, 2: 2 Punkte, 3: 3 Punkte, ≥4: 4 Punkte - Betroffene Körperoberfläche: 0%: 0 Punkte, 1% 1 Punkte, 2-3%: 2 Punkte, 4-5%: 3 Punkte, >5%: 4 Punkte - Anzahl schmerzhafter/erythematöser Läsionen: 0: 0 Punkte, 1-2: 1 Punkte, 2-3: 2 Punkte, 4-5: 3 Punkte, >5: 4 Punkte - Suppuration/Anzahl Verbandswechsel: 0: 0 Punkte, 1: 2 Punkte, >1: 3 Punkte - Schmerz (VAS): 0-1: 0 Punkte, 2-4: 2 Punkte, 5-7: 3 Punkte, 8-10: 4 Punkte Summen-Score: mild (0–7), mittelschwer (8–12) schwer (≥ 13)	Score inkludiert Läsionen und Ausmaß der Suppuration sowie Schmerz
Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment (HS-PGA) (Kimball et al. 2012) ³⁷	0 - klar: keine entzündlichen oder nicht-entzündliche Knoten 1 - minimal: nur nicht-entzündliche Knoten vorhanden 2 - mild: < 5 entzündliche Knoten oder ein Abszess oder drainierende Fistel und keine entzündlichen Knoten 3 - mäßig: < 5 entzündliche Knoten oder ein Abszess oder drainierende Fistel und ein oder mehr entzündliche Knoten oder 2 - < 5 Abszesse oder drainierende Fisteln und < 10 entzündliche Knoten 4 - stark: 2-5 Abszesse oder drainierende Fisteln und ≥ 10 entzündliche Knoten 5 - sehr stark: > 5 Abszesse oder drainierende Fistel	Einfach und schnell, da nur 4 Items beurteilt werden müssen (Anzahl der Abszesse, aktiven Fisteln, Vorhandensein entzündlicher und nicht-entzündlicher Knoten)
Acne Inversa Severity Index (AISI) (Chiricozzi 2015) ²⁴⁸	Summenscore aus: (i) Anzahl an Komedonen x1 x Anzahl an betroffenen Regionen (ii) Anzahl an Abszessen und entzündlichen Knoten x2 x Anzahl an betroffenen Regionen (iii) Anzahl an Sinus x3 x Anzahl an betroffenen Regionen (iv) Anzahl an Keloiden, fibrotischen Verklebungen x4 x Anzahl an betroffenen Regionen (v) Anzahl an fibrosklerotischen entzündlichen Plaques x5 x Anzahl an betroffenen Regionen Krankheitslast (Schmerz, Unwohlsein, Behinderung) VAS (0-10)	Erster Score, der Krankheitslast aus Sicht des Patienten inkludiert. Nur Daten von 46 Patienten vorliegend

Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) (Kimball et al. 2016) ²³⁹	≥50% Reduktion der entzündlichen Läsionen (Summe aus entzündlichen Knoten und Abszessen), keine Zunahme der Abszesse oder drainierenden Fisteln verglichen mit Baseline	Score zur Beurteilung des Therapieerfolgs, Dichotome Einteilung in Responder / Non-Responder
International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4) (Zouboulis et al. 2017) ³²	(i) Anzahl der Knoten x1 (ii) Anzahl der Abszesse x2 (iii) Anzahl drainierender Tunnel x4 Summenscore: mild ≤ 3 Punkte, mittelschwer 4-10 Punkte, schwer ≥ 11 Punkte	Einfach und schnell - Klassifikationssystem und linearer, dynamischer Score, entwickelt mittels Delphi-Prozess und anschließender prospektiver Studie - Mehrfach validiert
Hurley Score refined (Horváth et al. 2017) ³⁴	Score basiert auf Hurley Score, klassifiziert Patienten in 7 Kategorien Hurley IA (mild): Kein Tunnel, ≤ 2% der Körperoberfläche, UND < 5 entzündliche Knoten/Abszesse Hurley IB (mittelschwer): Kein Tunnel, > 2% der Körperoberfläche, ODER ≥ 5 entzündliche Knoten/Abszesse, vor allem rezidivierende Läsionen Hurley IC (schwer): Kein Tunnel, > 2% der Körperoberfläche, ODER ≥ 1 entzündliche Knoten/Abszesse, vor allem migrierende/wechselnde Läsionen Hurley IIA (mild): Tunnel vorhanden, keine Entzündung Hurley IIB (mittelschwer): Tunnel vorhanden, Entzündung vorhanden, ≤ 2% der Körperoberfläche Hurley IIC (schwer): Tunnel vorhanden, Entzündung vorhanden, > 2% der Körperoberfläche Hurley III (schwer): Tunnel vorhanden, ≥ 1% der Körperoberfläche mit kommunizierenden Tunnel durchbaut	Score soll Therapieentscheidungen unterstützen. Stage I und II Unterkategorien sind im Vergleich mit IHS4 und DLQI validiert (Rondags et al. 2019) ²³²
Severity Assessment Scoring System (SAHS) (Hessam et al. 2018) ²³⁵	Beurteilung durch den Arzt: • Anzahl involvierter Regionen: 0: 0 Punkte, 1-2: 1 Punkt, 3-4: 2 Punkte, ≥5: 3 Punkte • Anzahl entzündlicher/schmerzhafter Läsionen (außer Tunnel) 0: 0 Punkte, 1-4: 1 Punkt, 5-9: 2 Punkte, ≥10: 3 Punkte • Anzahl der Fisteln 0: -0 Punkte, 1-2: 1 Punkt, 3: 2 Punkte, ≥4: 3 Punkte Beurteilung durch den Patienten: • Anzahl neuer Knoten/Abszesse innerhalb der letzten 4 Wochen: 0: 0 Punkte, 1-2: 1 Punkt, 3-4: 2 Punkte, ≥5: 3 Punkte • Schmerz (VAS): 0-1: 0 Punkte, 2-4: 1 Punkt, 5-6: 2 Punkte, ≥7: 3 Punkte Summen-Score: mild (0-4), mittelschwer (5-8), schwer (≥ 9)	Score wird von Arzt und Patient (subjektive Items) erhoben, Schmerz und Verlauf in letzten 4 Wochen gehen ebenfalls ein.
HIDRAscore (Marzano et al. 2020) ²³⁸	Entzündliche Knoten: 0-2: 0 Punkte, 3-5: 1 Punkt, ≥ 6: 2 Punkte Abszesse: 0: 0 Punkte, ≥ 1: 1 Punkt Drainierende Tunnel: 0: 0 Punkte, ≥ 1: 1 Punkt HIDRADisk: ≤ 20: 0 Punkte, 20-60: 4 Punkte, ≥ 60: 5 Punkte Subumbilikale Läsionen: 0-2: 0 Punkte, > 2: 1 Punkt Max. Punktzahl: 10 Punkte	Zusammen mit den klinischen Variablen, enthält dieses Instrument auch ein validiertes Lebensqualitätsinstrument (HIDRADisk) ^{242,243}
Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index Revised (HASI-R) (Goldfarb et al. 2021) ²³⁶	Umfassung von 4 Schweregradbewertungsbereichen: HS-Aktivität (einschl. entzündlicher Farbveränderung), entzündliche Verhärtung, offene Hautoberfläche und Ausmaß der Tunnel: 0: keine, 1: gering/leicht, 2: mäßig, 3: schwer/ausgedehnt (max. Punktzahl: 12 von 3 für alle 4 Komponenten) Beurteilung der HS-Aktivität an 10 Körperstellen: Kopf/Hals, linke Achselhöhle, rechte Achselhöhle, Brust, Bauch, Rücken, Gesäß einschließlich Gesäßspalte, rechter Oberschenkel, linker Oberschenkel und Schambereich/Genitalien. Anschließende Schätzung der BSA anhand der gesamten Handfläche (Handfläche plus Finger) Berechnung des HASI-R: ortsspezifische Wert x BSA-Ordinalscore (max. Punktzahl für jede Körperstelle: 72, Gesamtwert für alle Körperstellen: 0-720 Punkte)	Sehr gute konvergente und divergente Validität mit IHS4, gute mit dem modifizierten Sartorius-Score
Dichotomus International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4-55) (Tzello et al. 2022) ³³	Dichotome Einteilung des Therapieerfolgs: • Patienten mit einer ≥55%igen Reduktion des IHS4-Scores - Responder Patienten mit einer < 55%igen Reduktion des IHS4-Scores - Non-Responder	Basierend auf IHS4, dichotome Unterteilung Responder / Non-Responder - Validiert
HS Investigator Global Assessment (HS-IGA) (Garg et al. 2022) ²³⁷	Sechsstufige Beurteilung der maximalen Anzahl der Läsionen in entweder der oberen oder unteren Körperregion: 0-1 Läsionen: 0 Punkte, 2-5 Läsionen: 1 Punkt, 6-10 Läsionen: 2 Punkte, 11-15 Läsionen: 3 Punkte, 16-20 Läsionen: 4 Punkte, ≥ 20 Läsionen: 5 Punkte	Niedrige konvergente und divergente Validität mit anderen Scores

Tabelle 4. Klassifikation- und Schweregradbewertungsinstrumente für HS/AI und ihr Empfehlungsgrad (aus der Europäischen Leitlinie zur Therapie der HS/AI, 2024; in Druck)

Soll empfohlen werden (↑↑) - IHS4 (Einsatz sowohl in klinischen Studien als auch in der täglichen klinischen Praxis) - Hurley staging refined
Sollte empfohlen werden (↑) - SAHS - HS-PGA - Sartorius-Score - Hurley-Score (nur für die Auswahl des chirurgischen Behandlungsansatzes für den untersuchten Körperbereich)
Kann erwogen werden (⇔) - HASI-R - MSS - AISI - ADDI
Soll nicht empfohlen werden (↓↓) - Hurley-Score - HSSI

Der aktuellen Studienlage der Behandlungsmethoden der HS/AI, die bis zum 31.12.2022 veröffentlicht oder zur Publikation angenommen wurden, **sollen** folgende Therapien **empfohlen werden** :

- Topische Therapie mit Clindamycin 1%-Lösung bei milder HS/AI,
- orale systemische Therapie mit Doxycyclin 2 x 100 mg/d (alternativ 2 x 50 mg/d) für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI,
- spätestens nach 3 Monaten unter einer antibiotischen Therapie Überprüfung der Sinnhaftigkeit einer verlängerten Therapiedauer und möglicher Wechsel auf eine andere Therapieform,
- hormonelle antiandrogene Therapie (Ethinylestradiol in Kombination mit Cyproteron-acetat) bei weiblichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI und PCOS,
- Einleitung der hormonellen antiandrogenen Therapie zusammen mit einem Facharzt für Gynäkologie,
- Weiterverordnung der hormonellen antiandrogenen Therapie durch einen in dieser Therapie erfahrenen Dermatologen,
- Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Adalimumab s.c. ab dem Alter von 12 Jahren in der registrierten Dosis,
- systemische Kombinationstherapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Adalimumab s.c. in der registrierten Dosis und Antibiotika p.o.,
- Kombination von Adalimumab s.c. mit einem chirurgischen Eingriff bei mittelschwerer bis schwerer HS/AI
- Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Secukinumab s.c. in der registrierten Dosis,
- komplette operative Exzision des irreversiblen Gewebeschadens bei vorwiegend nicht-entzündlicher HS/AI-Form.

Darüber hinaus **sollten** folgende Therapien **empfohlen werden**:

- a) Regelmäßige Hautpflege zur Verbesserung der Barrierefunktion in den betroffenen Arealen,
- b) Kombinationstherapie von IPL+RF und topischem Clindamycin als Alternative zur topischen Clindamycin-Monotherapie bei milder und mittelschwerer HS/AI,
- c) Monotherapie mit IPL+RF als Erhaltungstherapie,
- d) topische Therapie mit Clindamycin 1%-Lösung als Begleitmedikation zur systemischen oder chirurgischen Therapie mittelschwerer bis schwerer HS/AI,
- e) intraläsionale Kortikosteroidtherapie zur Behandlung von akuten entzündlichen Läsionen,
- f) systemische i.v. Clindamycin-Therapie über 5 Tage (3 x 600 mg/d) für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI vor einer anderen systemischen Therapie,
- g) orale systemische Clindamycin 2 x 300 mg/d kombiniert mit Rifampicin 2 x 300 mg/d bei mittelschwerer bis schwerer HS/AI,
- h) orale hormonelle antiandrogene Therapie mit Ethinylestradiol/Cyproteronacetat bei zyklusassoziierten Veränderungen der HS/AI-Aktivität weiblicher Patienten,
- i) Kombination von Adalimumab s.c. mit einem chirurgischen Eingriff bei mittelschwerer bis schwerer HS/AI.
- j) systemische i.v. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Infliximab,
- k) systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Bimekizumab,
- l) Deroofing von superfiziellen Tunneln,
- m) Exzision einzelner Knoten und Abszesse,
- n) Primärverschluss bei lokaler Exzision einzelner Knoten und Abszesse bei Hurley-Grad II,
- o) Sekundäre Wundheilung nach kompletter operativer Exzision des irreversiblen Gewebeschadens,
- p) Spalthauttransplantation mit oder ohne Vakuumtherapie nach kompletter operativer Exzision des irreversiblen Gewebeschadens und adäquater Wundkonditionierung.
- q) Ablation von HS/AI-Läsionen mit dem CO₂-LASER als Alternativtherapie zur klassischen Chirurgie,
- r) Einsatz des langgepulsten Neodym-YAG-LASER zur Entzündungshemmung und Zerstörung von Haarfollikeln im Sinne der Sekundärprävention der HS/AI,

Folgende Therapien **können erwogen werden**:

- a) Topische Therapie mit Resorcinol-Peeling 15% bei Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI,
- b) orale systemische Therapie mit Zinkgluconat bei Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI,
- c) orale systemische Therapie mit Clindamycin 2 x 300 mg/d bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI,
- d) systemische i.v. Therapie mit Ertapenem 1g/d bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI in Ausnahmefällen,
- e) orale systemische Therapie mit Kortikosteroiden,
- f) orale systemische Therapie mit Acitretin,
- g) orale systemische Therapie mit Alitretinoin,
- h) orale systemische Therapie mit Metformin,
- i) orale systemische Therapie mit Dapson,
- j) orale systemische Therapie mit Cyclosporin-A,
- k) orale systemische Therapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI mit Apremilast,
- l) vorübergehende Dosisintensivierung von Adalimumab s.c. bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI und partiellem Ansprechen oder Reduktion des Ansprechens auf Adalimumab mit der Zeit,
- m) vorübergehende Dosisintensivierung von Infliximab i.v. bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI und partiellem Ansprechen oder Reduktion des Ansprechens auf Infliximab mit der Zeit,

- n) systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Anakinra,
- o) systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Ustekinumab,
- p) systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Ixekizumab,
- q) systemische p.o. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Upadacitinib,
- r) systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Brodalumab,
- s) Therapie mit Boltulinumtoxin,
- t) Anwendung weiterer konservativer LASER (außer Neodym-YAG-LASER) zur Zerstörung von Haarfollikeln im Sinne der Sekundärprävention der HS/AI,
- u) Eröffnung und Drainage von Abszessen in Akutfällen,
- v) primärer Wundverschluss oder Teilverschluss in bestimmten anatomischen Regionen nach kompletter operativer Exzision des irreversiblen Gewebeschadens bei Hurley-Grad III,
- w) Rekonstruktion mittels Lappenplastik in bestimmten anatomischen Regionen nach kompletter operativer Exzision des irreversiblen Gewebeschadens bei Hurley-Grad III.

Folgende Therapien **sollten/sollen nicht empfohlen werden:**

- a) Einsatz der klassischen PDT zur Therapie der HS/AI,
- b) Einsatz des blauen Lichtes zur Therapie der HS/AI
- c) Einsatz der Röntgen-Bestrahlung zur Therapie der HS/AI,
- d) hormonelle antiandrogene Therapie als primäre Monotherapie einer HS/AI,
- e) orale systemische Therapie mit Isotretinoin,
- f) orale systemische Therapie mit Kolchizin,
- g) systemische Therapie mit Methotrexat,
- h) orale systemische Therapie mit Azathioprin,
- i) systemische i.m. Therapie mit humanem Immunglobulin,
- j) systemische s.c. Therapie mit Etanercept,
- k) Umstellung von HS/AI-Patienten, die sich in einer Remission unter Adalimumab-Originalpräparat befinden, auf ein Adalimumab-Biosimilar,
- l) systemische s.c. Therapie mit Risankizumab,
- m) systemische s.c. Therapie mit Guselkumab,
- n) systemische s.c. Therapie mit Tildrakizumab,
- o) systemische s.c. Therapie mit Rituximab,
- p) intraoperatives intraläsionales Gentamycin,
- q) Eröffnung und Drainage von Abszessen als einzige operative Therapie,
- r) Kryochirurgie.

Obwohl Rauchen einer der pathogenetischen Faktoren der HS/AI ist, liegen keine Studien dazu vor, dass eine anhaltende Beendigung des Tabakkonsums zu kurzfristiger klinischer Verbesserung führt.

7.2 Konventionelle Chirurgie

Falk G. Bechara, Mauricio Podda, Christos C. Zouboulis

Innerhalb der chronisch entzündlichen Hauterkrankungen ist die HS/AI durch einen Krankheitsverlauf gekennzeichnet, bei welchem entzündliche Hautveränderungen zu einer irreversiblen Gewebeerstörung führen können, welche auf eine medikamentöse Therapie nicht angemessen ansprechen. Daher spielt die Chirurgie eine wichtige Rolle bei den therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten, was HS/AI von anderen entzündlichen Hauterkrankungen wie Psoriasis oder atopische Dermatitis unterscheidet²⁵³. Ähnlich wie bei der schrittweisen Behandlung mit Medikamenten wird der chirurgische Eingriff mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung und irreversiblen Gewebeschäden wie Tunnel- und Narbenbildung unumgänglich.

Bei akuter Abszessbildung sind Inzision und Drainage sinnvolle Optionen, gefolgt von einer obligatorischen medikamentösen oder weiteren chirurgischen Behandlung. Bei einer schwereren

HS/AI ist eine großflächige, komplette Entfernung des geschädigten Gewebes, insbesondere bei der vorwiegend nicht-entzündlichen Form (Abb. 2), angezeigt. Es gibt mehrere chirurgische Techniken, die derzeit angewendet werden (Tabelle 5)^{254–259}.

Bis heute gibt es keine klaren Definitionen für die chirurgischen Begriffe wie lokale, breite oder radikale Exzision. Das allgemeine chirurgische Konzept besteht jedoch darin, das gesamte irreversibel geschädigte Gewebe zu entfernen. Häufig muss die Operation mit systemischen entzündungshemmenden Behandlungen kombiniert werden, um bei Patienten mit Hurley-Grad II und III, insbesondere nach Erreichen einer nicht-entzündlichen Form durch die medikamentöse Behandlung, die größtmögliche Wirksamkeit zu erzielen.

Tabelle 5. Chirurgische Techniken bei HS/AI

Technik	Anzahl der behandelten Patienten oder Meta-Analyse-Studien	Rezidivrate	Nachbeobachtungszeit	Referenz
Deroofing	44 Patienten	17%	Median 3 Jahre	van der Zee et al. ²⁵⁴
CO ₂ -Laser-Evaporation	58 Patienten	29%	1 Jahr	Mikkelsen et al. ²⁵⁵
CO ₂ -Laser-Exzision	61 Patienten	1,1%	1 bis 19 Jahre	Hazen und Hazen ²⁵⁶
Breite Exzision	63 Patienten	24%	5 Jahre	Cuenca-Barrales et al. ²⁵⁷
Breite Exzision	97 Studien	5%	Median 2 Jahre	Ovadjia et al. ²⁵⁸
Chirurgische Verfahren	33 Studien	8%	Mittelwert 3 Jahre	Riddle et al. ²⁵⁹

Es ist schwierig die chirurgischen Behandlungsmethoden der HS/AI und ihrer postoperativen Verläufe zu vergleichen, da die Krankheit sehr komplex ist, zahlreiche komplizierte chirurgische Eingriffe zur Behandlung eingesetzt werden und die in der Literatur berichteten Ergebnisse sehr unterschiedlich sind.

Die chirurgische Behandlung bleibt die tragende Säule bei der Behandlung sowohl von einzelnen, tiefen und vernarbenden Läsionen (Hurley-Grad II) als auch der extensiven Formen der HS/AI (Hurley-Grad III), insbesondere der vorwiegend nicht-entzündlichen Form^{260–262}.

7.2.1 Einfache Drainage der Abszesse

Die einfache Eröffnung und Drainage von schmerzhaften Abszessen kann als akute chirurgische Notfallmaßnahme für einzelne Läsionen wirksam sein, stellt aber aufgrund der Rezidivrate von 100% keine langfristige Therapie der HS/AI dar^{262,263}.

7.2.2 Operative Exzision bei Hurley-Grad II

Beim nicht-entzündlichen Phänotyp einer HS/AI mit einzelnen Knoten und Abszessen (Hurley-Grad II), die in toto exzidiert werden, kann ein primärer Wundverschluss erfolgen²⁶⁴. Eine lockere Adaptation der Wundränder und ggf. vorübergehende Einlage einer Drainage (z.B. Gummilasche) sollte hier bevorzugt werden. Die operative Entfernung des Knoten- bzw. Tunnel-"Daches" mit Offenlegung und Verbleib des "Boden"-Epithels (Deroofing) kann in manchen Fällen von Vorteil sein und die Abheilung der operativen Wunden im Vergleich mit sekundärer Wundheilung beschleunigen^{254,265}. Die Deroofing-Technik ist eine einfache chirurgische Technik, die sich vorzugsweise im Hurley-Grad II für einen Eingriff unter Lokalanästhesie in der Praxis eignet. Mit einem begrenzten chirurgischen Aufwand und unter maximaler Schonung

des umgebenden gesunden Gewebes können schmerzhaft rezidivierende Läsionen in kosmetisch akzeptable Narben umgewandelt werden, die eine Rezidivrate von 15% und wenige postoperative Komplikationen aufweisen^{254,265–268}. In einer retrospektiven Studie von Blok et al.²⁶⁹ wiesen 482 Operationen (363 Primäreingriffe und 119 Reoperationen), die mit der Deroofing-Variante der gewebesparenden Exzision mit elektrochirurgischem Peeling (STEEP) unter Vollnarkose durchgeführt wurden, eine Rezidivrate von 29% auf.

7.2.3 Operative Exzision bei Hurley-Grad III

Bei ausgeprägten Befunden des nicht-entzündlichen Phänotyps mit Konfluenz der Abszesse und Vorhandensein von Tunnelgängen (Hurley-Grad III) ist die radikale Exzision der betroffenen Areale bis in das gesunde Fettgewebe teils bis epifaszial und wenn erforderlich auch tiefer, die Methode der Wahl^{261,270,271}. Die Tunnelgänge und Narbenzüge im Randbereich und an der Basis des betroffenen Areals sollten intraoperativ dargestellt und komplett entfernt werden. Zur Darstellung der Tunnelgänge kann intraoperativ eine Injektion von Farbstoffen (z.B. Toluidinblau) oder die Darstellung des befallenen Gewebes durch Thermographie erfolgen^{231,272}.

7.2.4 Versorgung des Operationsdefektes

Der Verschluss des Operationsdefektes nach radikaler Exzision durch sekundäre Intentionsheilung (SIH) - ohne Rekonstruktion - ist eine Standardoption nach radikalen HS/AI-Operationen. Eine Konditionierung des Wundgrundes des Operationsdefektes durch geeignete Wundauflagen oder Vakuumtechnik wird empfohlen^{273–277}. Ein primärer Wundverschluss sollte vermieden werden. Der Verschluss mittels Nahlappenplastiken wird immer wieder beschrieben, birgt aber die Gefahr einer Infektion aufgrund einer bakteriellen Kontamination des Operationsgebietes. Die Deckung des Hautdefektes mittels eines Spalthauttransplantates nach ausreichender Wundgranulation kann ebenfalls durchgeführt werden. Lediglich nach radikaler Exzision bei axillärer Manifestation kann aufgrund der geringen Rezidivrate (4-8%) im Einzelfall ein primärer Wundverschluss mittels einer Lappenplastik erwogen werden^{259,261,278}.

Nachteil der SIH ist, dass die Wundheilung je nach Ausmaß der Wunde 2-3 Monate andauern kann. Alternativ ist nach ausreichender Bildung von Granulationsgewebe (in der Regel 10-14 Tage) eine Defektdeckung mittels Spalthauttransplantation möglich. Der Vorteil der SIH liegt für die Patienten in der Verkürzung des stationären Aufenthaltes und im Vermeiden eines zusätzlichen Defektes an der Transplantatentnahmestelle. Es sind gute kosmetische Ergebnisse zu beobachten, wenn auch die Wundheilung eine längere Zeit in Anspruch nimmt. Um eine Bewegungseinschränkung durch Narbenzüge zu minimieren, sollten Dehnung der Wundränder und Beweglichkeitsübungen – ggf. unter physiotherapeutischer Anleitung – bereits während der Wundheilung erfolgen. Eine Ruhigstellung der Wunden ist unbedingt zu vermeiden. In manchen Fällen kann durch die Defektdeckung mittels Spalthauttransplantation die Bildung von Gewebestrukturen und daraus resultierenden Bewegungseinschränkungen, die bei einer SIH beobachtet werden können, weitgehend vermieden werden.

7.2.5 Rezidivraten

Die Rezidivrate der Erkrankung ist nicht unerheblich und sowohl abhängig von der chirurgischen Vorgehensweise (Tabelle 5) als auch von der Lokalisation der Erkrankung. Die Rezidivrate wird bei axillären (3%) und perianalen Manifestationen (0%) deutlich geringer berichtet als bei inguinoperinealer (37%) und submammärer (50%) HS/AI (nach 118 radikalen Exzisionen bei 82 Patienten)²⁷⁰.

Autoren, die eine Exzision mit sowohl SIH als auch mit primärer plastischer Deckung durchgeführt hatten, berichten über gute Ergebnisse^{279–283}. Die postoperative Komplikationsrate des Primärverschlusses (Rezidivrate 39-70%) ist im Vergleich zur SIH (Rezidivrate 12-24%) jedoch größer^{258,259,284,285}.

	Stärke	Zustimmung
• Eine komplette operative Exzision des irreversiblen Gewebeschadens bei vorwiegend nicht-entzündlicher HS/AI-Form soll empfohlen werden.	↑↑	Konsens
• Für die Behandlung von superfiziellen Tunneln sollte das Deroofing empfohlen werden.	↑	Starker Konsens
• Eine Exzision einzelner Knoten und Abszesse sollte empfohlen werden.	↑	Konsens
• Der Primärverschluss bei lokaler Exzision einzelner Knoten und Abszesse bei Hurley-Grad II sollte empfohlen werden.	↑	Konsens
• Nach kompletter operativer Exzision des irreversiblen Gewebeschadens sollte eine sekundäre Wundheilung empfohlen werden.	↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Nach einer kompletten operativen Exzision des irreversiblen Gewebeschadens und adäquater Wundkonditionierung sollte eine Spalthauttransplantation mit oder ohne Vakuumtherapie empfohlen werden.	↑	Konsens
• Nach einer kompletten operativen Exzision des irreversiblen Gewebeschadens kann eine Rekonstruktion mittels Lappenplastik in bestimmten anatomischen Regionen erwogen werden.	⇔	Mehrheitliche Zustimmung
• Ein primärer Wundverschluss oder Teilverschluss nach kompletter operativer Exzision des irreversiblen Gewebeschadens bei Hurley-Grad III kann in bestimmten anatomischen Regionen erwogen werden.	⇔	Konsens
• Die Eröffnung und Drainage von Abszessen kann in Akutfällen erwogen werden. Die Eröffnung und Drainage von Abszessen stellt keine alleinige Therapieoption dar.	⇔	Mehrheitliche Zustimmung

7.3 Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung (LASER)-Behandlung

Klaus Fritz, Hjalmar Kurzen, Thomas Volz

7.3.1 Ablative LASER-Behandlung

Die Ablation von HS/AI-Läsionen mit dem CO₂-LASER wurde bereits 1987 von Dalrymple und Monaghan²⁸⁶, später von Sherman und Reid²⁸⁷ sowie von Lapins et al.²⁸⁸ als Modifikation der radikalen chirurgischen Sanierung vorgeschlagen. In einer 1996 publizierten Fallberichtserie zeigten von 7 Patienten lediglich ein Patient ein Rezidiv²⁸⁹. In einer 2002 publizierten Studie zeigten von 34 Patienten lediglich 4 Patienten Rezidive in den operierten Arealen, was einer Rezidivrate von 12,5% bei dieser Methode entspricht²⁹⁰. Hazen und Hazen untersuchten retrospektiv 61 Patienten bei denen insgesamt 154 Areale mittels CO₂-Laser operiert wurden. Sie konnten bei nur 2 Patienten (3,2%) ein Rezidiv in den behandelten Arealen identifizieren²⁵⁶.

Eine neuere Studie konnte die niedrige Rezidivrate nach CO₂-LASER gestützter Gewebsdestruktion nicht bestätigen²⁵⁵. Innerhalb der behandelten Areale lag die Rezidivrate nach >2 Jahren bei 17/58 (29%) der Patienten und ist damit höher als nach radikaler Exzision (siehe 6.2.3.). Die Zufriedenheit der Patienten mit dem Eingriff und dem postoperativen Verlauf lag mit >90% sehr hoch. Ebenfalls wird die Zufriedenheit der Patienten mit dem kosmetischen und funktionellen Ergebnis der CO₂-LASER-Gewebeablation wird ohne genaue Zahlenangabe als gut beschrieben. Die Wundheilung scheint mit 4-9 Wochen nicht wesentlich kürzer zu sein, als bei radikaler Exzision^{288,291}. Bemerkenswert erscheint jedoch, dass die meisten Behandlungen ambulant durchgeführt wurden und die meisten Patienten bereits nach einigen Tagen trotz Verband wieder arbeitsfähig waren. Da bislang keine kontrollierten vergleichenden Studien vorliegen, kann die CO₂-LASER assistierte Entfernung des betroffenen Gewebes derzeit nicht

generell als überlegende Methode empfohlen werden²⁹⁰. In einer schwedischen Registerstudie an 255 Patienten konnte jedoch die Überlegenheit der CO₂-basierten Exzision gegenüber einem konservativen Vorgehen - welches allerdings nicht die Anwendung von Biologika beinhaltet - gezeigt werden. Sowohl der Sartorius-Score als auch der DLQI und eine „minimale klinische Verbesserung“ waren in der LASER-behandelten Gruppe signifikant besser als in der konservativ behandelten Gruppe²⁹².

7.3.2 Konservative LASER-Behandlung

Die Anwendung konservativer LASER hat entweder eine alleinige direkte Entzündungshemmung oder aber zusätzlich eine indirekte Wirkung über die Zerstörung von Haarfollikeln im Sinne der Sekundärprävention zum Ziel. Hierzu liegen Daten kleiner Fallserien zu Intense Pulsed Light (IPL), Dioden- und langgepulstem Neodym - Yttrium-Aluminium-Granat (YAG)- und Farbstoff-LASERn vor²⁹³⁻²⁹⁵.

In einer kontrollierten, prospektiven Studie wurden bei 22 HS/AI-Patienten Hurley-Grad II-III dreimalig in 4-Wochen-Abständen mit einem langgepulsten Neodym-YAG-LASER Behandlungen durchgeführt. Es kam hierbei zu einer durchschnittlich 65-prozentigen Verbesserung der Symptome im Durchschnitt aller Lokalisationen, wobei die Minderung der Symptome 73% inguinal, 62% axillär und 53% inframammär betrug²⁹⁵. Die Reduktion der HS/AI-Ausprägung vor und 3 Monaten nach Behandlung war statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine neuere retrospektive Fragebogen-gestützte Analyse an 15 Patienten, wobei der therapeutische Ansatz der Behandelten eine Haarreduktion durch die LASER-Behandlung war und nicht primär entzündliche Läsionen therapiert wurden. Auch hier konnte eine deutliche Verbesserung des Krankheitsschweregrades erzielt werden²⁹⁶.

Die Wirksamkeit des Neodym-YAG-LASER konnte in einer weiteren kleinen Studie an 20 HS/AI-Patienten mit Hurley-Grade I-II durch den viermaligen kombinierten Einsatz mit einem vorgeschalteten fraktionierten CO₂-LASER noch gesteigert werden. Im Halbseitenvergleich wurde die kombinierte Therapie im Vergleich zu Neodym-YAG alleine untersucht. Die Auswertung erfolgte klinisch und histologisch 2 Wochen nach Behandlung. Es zeigte sich 3 Monate nach Therapie eine signifikant höhere Ansprechrates (90% in HS-PGA versus 70%), eine höhere Zufriedenheit und Reduktion der Rezidivrate (55% versus 35%) bei den Patienten, die eine kombinierte Behandlung erhielten²⁹⁷. In einer intraindividuell gesplitteten prospektiven Studie aus Frankreich konnte an 32 Patienten mit einer viermaligen Therapie mit einem Neodym-YAG LASER in 6-wöchigem Abstand mit einer Enthaarungseinstellung eine signifikante Reduktion entzündlicher Läsionen im Vergleich zur unbehandelten Seite erreicht werden. Leider wurde das Ausmaß der Haarentfernung in dieser Studie nicht dokumentiert. Es konnte damit allerdings kein nachhaltiger kausaler Effekt erzielt werden, da nach 30 Wochen die Ergebnisse nicht mehr unterschiedlich waren²⁹⁸.

Bislang stehen kontrollierte Studien mit anderen zur Enthaarung zugelassenen Lasern (Dioden-LASER, Alexandrit-LASER, IPL) bei der HS/AI aus. Auch wenn der Dioden-LASER unterschiedlicher Wellenlänge bei einzelnen Fällen mit oder ohne Verstärkung durch zur Wellenlänge passende photosensibilisierende Substanzen zur Behandlung der HS/AI eingesetzt wurde, bleibt der Wirkmechanismus ungeklärt. Ein Dioden-LASER der Wellenlänge von 1064 nm wurde intraläsional erfolgreich bei der milden HS/AI eingesetzt, wobei der HiSCR in 65% der Patienten erreicht wurde²⁹⁹. Als Einschränkung stellte sich die begleitende Azithromycin-Therapie aller Patienten dar. Eine hohe Patientenzufriedenheit wurde registriert.

Die LASER-gestützte intraläsionale photodynamische Therapie (PDT; auch als antimikrobielle PDT bezeichnet) wurde mit unterschiedlichen Sensibilisatoren und LASERn untersucht. Die Kombination von 5-Aminolävulinsäure Gel mit einem Dioden-LASER der Wellenlänge 630 nm führte bei 29/38 (76%) Patienten zu einem vollständigen Ansprechen der behandelten Läsion bei guter Verträglichkeit³⁰⁰.

Zusammenfassend erscheint die Wirksamkeit der unterschiedlichen konservativen LASER-Verfahren vielversprechend, ist jedoch noch nicht in größeren Studien validiert. Für die Anwendung des Neodym-YAG-LASERs sprechen multizentrische, prospektive Studien, die eine Krankheitskontrolle bei milder HS/AI bzw. bei Hurley-Grad I-II gezeigt haben. Die Photoepilation (unabhängig vom LASER-Typ) könnte das Auftreten von entzündlichen Knoten und Abszessen im Sinne der Sekundärprävention reduzieren und kann zur Entfernung der Terminalhaarfollikel als kausaler Präventionsansatz erwogen werden³⁰¹.

	Stärke	Zustimmung
• Die Ablation von HS/AI-Läsionen mit dem CO ₂ -LASER sollte als Alternativtherapie zur klassischen Chirurgie empfohlen werden .	↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Die Anwendung des langgepulsten Neodym-YAG-LASER als alternative antientzündliche Therapie bei Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI sollte empfohlen werden .	↑	Konsens
• Die Anwendung des langgepulsten Neodym-YAG-LASER zur Zerstörung von Haarfollikeln im Sinne der Sekundärprävention der HS/AI sollte empfohlen werden .	↑	Konsens
• Die Anwendung weiterer konservativer LASER zur Zerstörung von Haarfollikeln im Sinne der Sekundärprävention der HS/AI kann zur Zeit erwogen werden .	⇔	Konsens

7.4. Weitere apparative Therapien

Klaus Fritz, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Andras Pinter

7.4.1. Wirksamkeit

Die Kombination eines nicht-ionischen liposomalen Methylenblau-Gels mit einem IPL ähnlicher Wellenlänge (630-1200 nm Filter) führte bei 77% der HS/AI-Läsionen von 11 Patienten in einer prospektiven, randomisierten Halbseitenstudie zu einer deutlichen Verbesserung während freies Methylenblau nur bei 44% der Läsionen eine Verbesserung erzielte³⁰². Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass durch die liposomale „Verpackung“ des Methylenblaus eine bessere Gewebepenetration und damit eine bessere Wirksamkeit erreicht werden konnte.

IPL-Geräte finden eine breite Anwendung für unterschiedliche Indikationen, abhängig von den verwendeten Filtersystemen. Eine kleine Studie an 18 HS/AI-Patienten mit Hurley-Grad II-III verwendete ein IPL mit einem Filter von 420-950 nm und damit ein breites Wellenlängenspektrum. Es wurde 2x/Woche über 4 Wochen einseitig behandelt. Die kontralaterale Seite diente als Kontrolle. Unmittelbar nach Behandlung zeigte sich eine ca. 50%ige Verbesserung des Sartorius-Score, die jedoch im Laufe eines Jahres deutlich auf ca. 30% zurückging, im Vergleich zur Kontrolle jedoch immer noch signifikant besser war³⁰³.

Eine Kombination aus IPL und Radiofrequenzen (RF), bekannt als LAight® Therapie, wurde für die Behandlung der HS/AI erprobt, wobei Phase-I-Daten für den Wirkungsmechanismus der Therapie fehlen. Es wird eine primär antientzündliche und eine auf dem dermalen Umbau bezogene Komponente Wirkung postuliert. IPL wurde bereits für follikuläre Erkrankungen wie Acne vulgaris, angewendet³⁰⁴ und non-ablative fraktionierte RF für die Behandlung von Narben eingesetzt³⁰⁵. Die initiale explorative monozentrische Studie von Wilden et al.³⁰⁶ zeigte bei 43 Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der entzündlichen HS/AI-Läsionen nach 12-wöchiger IPL+RF-Therapie. Diese Reduktion war eindeutiger nach Fortführung der Therapie für insgesamt 24 Wochen und besser als durch IPL- oder RF-Monotherapie. Fast ein Drittel der Patienten hatten Hurley-Grad III. Die Therapie wurde auch bei Hurley-Grad I-II-Patienten mit milder HS/AI in Kombination mit topischem Clindamycin versus topische Clindamycin-

Monotherapie untersucht. Die multizentrische randomisierte Studie mit verblindeter Auswertung zeigte innerhalb von 16 Wochen eine Reduktion des IHS4 um 60%, gefolgt von paralleler Reduktion vom Schmerz und DLQI³⁰⁷. Die Weiterführung der Therapie auf insgesamt 32 Wochen (Periode B) führte zur signifikanten Reduktion der IHS4 für die Clindamycin-Monotherapie Gruppe. Darüber hinaus zeigte sich eine Beibehaltung des Ansprechens bei der bei der Clindamycin-IPL+RF-Gruppe. Die Lebensqualität der Patienten zeigte eine signifikante Besserung in beiden Fällen.

Der Einsatz der klassischen PDT und des blauen Lichtes in Fallberichten^{308–311} und in einer kleinen kontrollierten Studie³¹² blieben überwiegend erfolglos.

Im Jahre 2000 publizierten Fröhlich et al.³¹³ ihre Radiotherapie-Resultate bei 231 Patienten mit HS/AI: 38% der Patienten waren symptomfrei und 40% zeigten eine Besserung. Allerdings kann heute die Behandlung entzündlicher Dermatosen mit radioaktiven Strahlen bei jungen Menschen – auch aufgrund des Tumorigenitätsrisiko – nicht empfohlen werden. Zusätzlich kann eine im Rahmen der Therapie auftretende Radiodermatitis eine spätere Operation deutlich erschweren.

7.4.2 Unerwünschte Wirkungen

Die Röntgen-Bestrahlung ist mit erhöhtem Tumorentwicklungsrisiko und Myelosuppression verbunden.

	Stärke	Zustimmung
• Eine Kombinationstherapie von IPL+RF und topischem Clindamycin sollte als Alternative zur topischen Clindamycin-Monotherapie bei milder und mittelschwerer HS/AI empfohlen werden .	↑↑	Konsens
• Eine Monotherapie mit IPL+RF sollte als Erhaltungstherapie empfohlen werden .	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Der Einsatz der klassischen PDT soll zur Therapie der HS/AI nicht empfohlen werden .	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung
• Der Einsatz des blauen Lichtes soll zur Therapie der HS/AI nicht empfohlen werden .	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung
• Der Einsatz der Röntgen-Bestrahlung soll zur Therapie der HS/AI nicht empfohlen werden .	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.5 Konservative topische und intraläsionale Therapie

Matthias Goebeler, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Christos C. Zouboulis

7.5.1 Topische Therapie

Durch regelmäßige Pflege der intertriginösen Haut kann der Patient einen Beitrag zur Sekundärprävention der HS/AI leisten³¹⁴. Insbesondere in den frühen Stadien kann dies neben der Wahl geeigneter, nicht irritierender oder scheuernder Kleidung und dem Verzicht auf eine Hautrasur das Auftreten initialer Follikulitiden, Papeln und Knoten minimieren. Treten diese dennoch auf, kann durch rechtzeitige antibiotische bzw. entzündungshemmende Intervention das Fortschreiten von frühen oberflächlichen Läsionen zu reifen Abszessen häufig verhindert und die Abheilung beschleunigt werden. Zusätzlich vermindern sich auch Schmerzen und Sekretion, was zu einer verbesserten klinischen Situation führt³¹⁴.

Die lokale Anwendung von topischen Antibiotika (Clindamycin, Erythromycin, Fusidinsäure) ist ebenso wie die Anwendung von topischen Antiseptika (Triclosan, Chlorhexidin, Iod) bei HS/AI international weit verbreitet³¹⁵. Die gesamte Datenlage ist für alle angewendeten Substanzen jedoch eher unbefriedigend. Ein keimreduzierender Effekt konnte für keine einzige Substanz nachgewiesen werden. In der bis dato einzigen randomisierten kontrollierten Studie an 27 Patienten, zeigte Clemmensen³¹⁶, dass topisches Clindamycin (1%ige Lösung) innerhalb von

3 Monaten besser wirkt als das Placebo. Jemec und Wendelboe³¹⁷ konnten bei 46 Patienten betreffend der absoluten Anzahl von Knoten und Abszessen, der VAS-Evaluation durch Arzt und Patient und des VAS für Schmerz keinen signifikanten Unterschied zwischen einer topischen Clindamycinapplikation und einer systemischen Tetrazyklingabe feststellen. Die langfristige Applikation topischer Antibiotika zur Behandlung einer pathophysiologisch nicht primär infektiösen Erkrankung wird kritisch diskutiert. Topisches Clindamycin könnte die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung resistenter Erreger erhöhen³¹⁸.

Resorcinol ist ein Phenol-Derivat, welches keratolytische, antimikrobielle und antientzündliche Effekte aufweist. Seine Wirkung stützt sich vermutlich auf eine Interaktion mit dem Prostaglandin-Metabolismus^{319,320}. Ein 15%iges Resorcinol-Peeling führte bei 12 Frauen mit HS/AI Hurley-Grad I-II zu einer signifikanten Abnahme der schmerzhaften Abszesse und des Schmerzgefühls insgesamt³²¹. Die Anwendung von Resorcinol 15% über 12 Wochen bei 61 Patienten mit leichter bis mittelschwerer HS/AI führte zum Erreichen des HiSCR in 50% der Fälle nach 4 Wochen bzw. in 85% der Fälle nach 12 Wochen. Dies wurde von einer signifikanten Abnahme der VAS-Schmerzskala und des DLQI begleitet³²². Diese retrospektive Studie zeigte eine vergleichbare Wirkung von Resorcinol 15% und Clindamycin 1%. Eine weitere spanische Querschnittstudie untersuchte die Zufriedenheit von 92 Patienten mit Hurley-Grad I-II, deren Knoten und Abszessen mit Resorcinol 15% behandelt wurden. Männer und nicht-adipöse Patienten zeigten sich mit der Therapie zufrieden, 85% der behandelten Patienten würden die Therapie weiterempfehlen³²³. Die häufigsten Nebenwirkungen sind ein irritatives oder seltener allergisches Kontaktekzem und eine bräunliche Verfärbung der Haut^{24,187}. Die Kombination mit IPL kann das irritative Potential des Präparats aufgrund der keratolytischen Eigenschaften begünstigen³²⁴.

Es soll beachtet werden, dass die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft empfiehlt, Resorcin nicht mehr einzusetzen³²⁵. Allerdings steht Resorcin nicht in der Liste der bedenklichen Stoffe sondern wird aufgrund des Nebenwirkungsprofils als obsolet eingeschätzt. In Rezepturarzneimitteln wird Resorcin als keratolytischer und antiseptischer Wirkstoff eingesetzt.

	Stärke	Zustimmung
• Regelmäßige Hautpflege zur Verbesserung der Barrierefunktion in den betroffenen Arealen sollte empfohlen werden.	↑	Konsens
• Eine topische Therapie mit Clindamycin 1%-Lösung soll bei milder HS/AI empfohlen werden.	↑↑	Konsens
• Eine topische Therapie mit Clindamycin 1%-Lösung soll als Begleitmedikation zur systemischen oder chirurgischen Therapie mittelschwerer bis schwerer HS/AI empfohlen werden.	↑	Konsens
• Eine topische Therapie mit Resorcinol-Peeling 15% kann bei Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI erwogen werden.	⇔	Konsens

7.5.2 Intraläsionale Therapie

Intraläsionale Injektionen mit Kortikosteroiden können eine vorübergehende Besserung einzelner Läsionen erzielen³²⁶. Die Therapie kann sowohl als Monotherapie als auch als Zusatztherapie von Hurley-Grad I-Läsionen angeboten werden. Das klinische Ansprechen mit spontaner Abflachung, Ablösung oder spontaner Entleerung der Läsionen wird in der Regel nach 48-72 Stunden beobachtet^{320,327}. Eine prospektive Fallserie mit 36 HS/AI-Patienten demonstrierte eine signifikante patienteneingeschätzte Reduktion der Schmerzen 1-2 Tage nach Infiltration mit 10 mg/ml Triamcinolonacetonid³²⁸. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Erythems, der Suppuration und der Größe der Läsionen. Eine spanische multizentrische Studie dokumentierte eine vollständige Remission bei 70% der Läsionen von Patienten (n=98,

131 infiltrierte Läsionen), die mittels intraläsionaler Glucokortikosteroide behandelt wurden³²⁹. Die Menge betrug 0,5–1 ml in Kombination mit lokalen Anästhetika. 93% der Läsionen wurde einmal infiltriert. Eine vollständige Remission wurde in 76% der Fälle beobachtet. Das Ergebnis war somit vereinbar mit einer einfachen Exzision. Die dreimonatige Verlaufsuntersuchung zeigte eine signifikante Abnahme der HS-PGA und Schmerz-VAS.

Eine Studie mit 200 Patienten zeigte, dass die Verabreichung von intraläsionalem Gentamycin nach der primären Exzision der Läsionen, die Zahl der Komplikationen in der postoperativen Phase reduzieren kann, aber unwirksam hinsichtlich der langfristigen Rezidivrate ist³³⁰.

	Stärke	Zustimmung
• Eine intraläsionale Kortikosteroidtherapie soll zur Behandlung von akuten entzündlichen Läsionen empfohlen werden .	↑	Konsens
• Intraoperatives intraläsionales Gentamycin soll nicht empfohlen werden .	↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.6 Klassische systemische Therapie

Matthias Goebeler, Georgios Kokolakis, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Christos C. Zouboulis

7.6.1 Systemische Antibiotika

7.6.1.1 Wirkmechanismus

Als Wirkmechanismus systemisch applizierter Antibiotika bei HS/AI steht weniger die Verminderung der Kolonisation der Haarfollikel mit Bakterien im Vordergrund als vielmehr die Modulation inflammatorischer Prozesse. Deshalb gibt es keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung. Bei HS/AI ist eine Dysbiose im Haarfollikel dokumentiert, die dann über Vermittlung durch extrazelluläre Toll-like Rezeptoren und intrazelluläre NOD-like Rezeptoren zur Aktivierung von Komponenten der natürlichen Immunität und anschließend zur Inflammation führt⁶³.

Clindamycin gehört zu den am häufigsten eingesetzten Antibiotika bei HS/AI. Es blockiert die Proteinbiosynthese von Bakterien durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen und hemmt das Enzym Peptidyltransferase. Es hat einen bakteriostatischen Wirkungsmechanismus und ihm werden auch immunmodulatorische Eigenschaften zugesprochen; nämlich eine in vitro nachgewiesene Hemmung der Komplement-abhängigen Chemotaxis von Leukozyten und dadurch eine Reduktion der Entzündung³³¹.

Rifampicin hemmt die bakterielle DNA-abhängige RNA-Polymerase³³², wirkt bei *Staphylococcus-Spezies* auch bei Abszedierung und eignet sich für die Behandlung granulomatöser Infektionen. Rifampicin kann Biofilme penetrieren, obwohl die Bakterien nicht immer effektiv abgetötet werden³³³. Es wirkt immunmodulatorisch auf neutrophile Granulozyten und T-Lymphozyten^{334,335}.

Tetracycline wirken durch eine reversible Bindung an die 30S ribosomale Untereinheit und verhindern damit die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA und die Translation bakterieller Proteine. Für ihren entzündungshemmenden Wirkungsmechanismus gibt es zahlreiche Hypothesen wie die Hemmung der Lymphozytentransformation, der Synthese bestimmter Zytokine, Matrixmetalloproteinasen, Proteinkinase C, Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Eosinophilen, Freisetzung von Sauerstoffradikalen, Freisetzung von Stickstoffmonoxid, Komplementfunktion, Lipase- und Kollagenaseaktivität, DNA- und Proteinsynthese sowie der Zellmotilität, Zellproliferation, Granulom- und Gefäßneubildung^{336–339}.

Ertapenem ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Carbapeneme, die wiederum zu den β -Laktam-Antibiotika gehören. Ertapenem wirkt bakterizid sowohl gegen Gram-positive als auch Gram-negative Bakterien als auch gegen einige Anaerobier³⁴⁰.

7.6.1.2 Wirksamkeit

Ein kombinierter Einsatz von Clindamycin und Rifampicin bei HS/AI wurde in vier prospektiven Studien mit 206 Patienten^{36,341–343} und drei retrospektive Studien mit 164 Patienten^{344–346} untersucht, in denen beide Antibiotika in einer Dosierung von jeweils 2x300 mg pro Tag per os (p.o.) für 10 Wochen bis 1 Jahr verabreicht wurden (Tabelle 6).

In wie weit für die nachgewiesene Wirkung zwingend die Kombination von Rifampicin mit Clindamycin notwendig ist, wird kontrovers diskutiert, da Rifampicin eventuell den Abbau von Clindamycin stimuliert und Clindamycin bereits nach 2 Wochen nur noch 10% der ursprünglichen Plasmakonzentration aufweist³⁴⁷. Die beabsichtigte Hemmung der Resistenzentwicklung gegen Rifampicin könnte damit wohl nicht erreicht werden. Allerdings könnte diese Plasmareduktion von Clindamycin auch eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit der Substanz im Gewebe bedeuten. Einen Ausweg bietet die i.v. Gabe von Clindamycin an, bei der auch in Kombination mit Rifampicin relevante Clindamycin-Plasmaspiegel nachgewiesen werden³⁴⁸. Nikolakis et al.³⁴⁹ zeigten bei 61 HS/AI-Patienten, dass eine 5-tägige Therapie mit i.v. Clindamycin (3 x 600 mg/d) eine signifikante Reduktion des IHS4 von 10 (5–20) auf 7 (3–14) und des DLQI von 17 (7–21) auf 8 (5–19) erzielen kann, während die minimal klinisch wichtige DLQI-Differenz 56% der Patienten erreichten. Eine weitere prospektive Studie mit 60 Patienten verglich die Wirksamkeit von Clindamycin alleine gegen die Kombination von Clindamycin/Rifampicin. Interessanterweise zeigte sich eine vergleichbare Besserung des IHS4 in beiden Studienarmen, wobei sowohl der DLQI als auch der VAS für Schmerz einen Vorteil bei der Monotherapie zeigten³⁵⁰. Eine Monotherapie mit Rifampicin eine Woche vor Einleitung der Clindamycin/Rifampicin-Kombination wurde erprobt, um die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern³⁵¹. Diese Therapieoption scheint aber bezüglich der Cytochroms (CYP)450-3A4-induzierten Metabolisierung von Clindamycin zu einer frühzeitigen Reduktion des Clindamycin-Serumspiegels zu führen, was theoretisch die Wirksamkeit der Kombination beeinträchtigen könnte. Es ist also denkbar, dass eine Monotherapie mit Rifampicin ähnlich wirksam wie die Kombinationstherapie mit Clindamycin sein könnte³⁴⁷; bislang fehlen jedoch Studien, die eine Monotherapie mit Rifampicin gegen die Kombination von Rifampicin und Clindamycin vergleichen.

Die nachgewiesene Wirksamkeit von systemischen oralen Tetrazyklinen, die der Effektivität der oralen systemischen Kombination von Clindamycin und Rifampicin gleich gestellt wird und die Zeitverkürzung der systemischen antibiotischen Therapie, die durch eine 5-tägige systemische intravenöse (i.v.) Therapie mit Clindamycin erzielbar ist, bieten gleichwertige Alternativen zur bisher peroralen Clindamycin/Rifampicin-Standardkombinationstherapie an.

Zur Wirkung systemischer Tetrazykline liegen zwei randomisierte prospektive Studien vor. Die erste Studie verglich bei 46 Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI die Wirkung von Tetrazyklin 1 g/d p.o. mit topischem Clindamycin 1%. In beiden Therapiearmen wurde eine vergleichbare Besserung der Hautläsionen und der Schmerzen beobachtet³¹⁷. Die zweite Studie verglich die Therapie mit Clindamycin/Rifampicin p.o. gegenüber Tetracyclinen p.o. bei 283 Patienten über 12 Wochen³⁶. Beide Therapieschemata waren vergleichsweise wirksam und zeigten eine signifikante Senkung des IHS4 im Vergleich zur Baseline. HiSCR wurde erzielt bei 48,2% bzw. 40,1% der Patienten. Die minimal klinisch wichtige DLQI-Differenz und Schmerz-VAS waren bei beiden Therapieschemata vergleichbar. In einer dritten prospektiven Studie zeigten Nikolakis et al.³⁴⁹, dass eine Therapie mit Doxycyclin 2 x 100 mg/d p.o. die Wirksamkeit einer vorher durchgeführten, erfolgreichen 5-tägigen i.v. Clindamycin-Therapie mit 3 x 600 mg/d erhalten aber nicht weiter erhöhen konnte. In einer weiteren prospektiven Studie mit 108 Patienten wurden 3 unterschiedliche Tetrazyklinpräparate auf ihre Wirkung bei HS/AI untersucht,

ohne jedoch die Wirksamkeit gegeneinander zu vergleichen. Für alle 3 Präparate (Tetracyclin, Doxycyclin und Lyme cyclin) konnte eine signifikante Abnahme des Sartorius-Score gezeigt werden³⁵².

Tabelle 6. Ergebnisse der Kombinationstherapie Clindamycin/Rifampicin

Patientenzahl	Therapiedauer	Ergebnis	Nebenwirkungen	Referenz
Prospektive Studien				
23	10 Wochen	17 von 20 auswertbaren Pat.: Sartorius-Score $\leq 75\%$ Schübe: von 6 auf 2,4	Nausea, Diarrhö und abdominelle Beschwerden	Bettoli et al. ³⁴¹
26	1 Jahr	Klinisches Ansprechen bei 73% Pat. Langfristige Remission bei 41% Pat.		Dessinioti et al. ³⁴²
54	6 Monate	Signifikante Reduktion des Sartorius-Score von 35,5 (25,0-62,3) auf 23,5 (11,5-45,8). Vollremission: 7 Pat. Remission ≥ 20 Pat. Verschlechterung/keine Änderung: 11 Pat. Signifikante Reduktion des DLQI von 14,5 (IQR=8,8-21,0) auf 10,0 (IQR=4,0-16,0)	Therapie-Unterbrechung: 5 Pat.	Yao et al. ³⁴³
103	12 Wochen	Signifikante IHS4-Reduktion von 13,0 (6,0-27,0) auf 6,0 (1,0-17,0). Abnahme aller Primäreffloreszenzen		Van Straalen et al. ³⁶
Retrospektive Studien				
14	10 Wochen	Remission: 8/14 Pat. und 2/14 nach Substitution von Clindamycin durch Minocyclin (100 mg/d)	Diarrhö: 2/14	Mendonça und Griffiths ³⁴⁴
34	10 Wochen	Komplette Remission: 17/34 Pat. Partielle Remission: 12/34 Pat. Rezidiv: 8/13 in 5 Monaten		Van der Zee et al. ³⁴⁵
116	10 Wochen	Sartorius-Score: 45/70 Pat. $\leq 50\%$.	Unterbrechung: 8/70	Gener et al. ³⁴⁶

Pat. = Patienten

In einer retrospektiven Studie mit 52 Patienten wurde Lyme cyclin gegen Clindamycin/Rifampicin bei HS/AI evaluiert³⁵³. Beide Therapieschemata zeigten eine deutliche Besserung des klinischen Befundes. Lyme cyclin war beim Fehlen ausgedehnter Tunnelgänge wirksamer, wobei Patienten mit schwerer HS/AI und drainierenden Tunnel besser auf Clindamycin/Rifampicin ansprachen. Zur Kombination von Doxycyclin mit Rifampicin liegen keine Studien vor. Vor dem Hintergrund der Resistenzentwicklung gegen Rifampicin studierten Delaunay et al.³⁵⁴ die Kombination von oralem Ofloxacin und Clindamycin. In einer retrospektiv angelegten Studie zeigten 22 von 65 Patienten eine komplette und weitere 16 eine partielle Remission. Join-Lambert et al.³⁵⁵ untersuchten die Wirksamkeit einer Kombination von Rifampicin, Moxifloxacin und Metronidazol. Sechzehn von 28 Patienten erreichten in dieser retrospektiven Studie eine komplette Remission.

In zwei retrospektiven Studien mit insgesamt 66 Patienten wurde der Einsatz von Ertapenem bei der Behandlung von HS/AI untersucht^{356,357}. In der ersten Studie wurden Infusionen (1 g/d) über einen Zeitraum von 6 Wochen verabreicht. Dies führte zu einer signifikanten Verringerung des Sartorius-Score von 49,5 (28-62) auf 19,0 (12-28). Insgesamt erreichten 29/43 (67%) bzw. 13/50 (26%) der Patienten mit milder bzw. mittelschwerer HS/AI nach der Ertapenem-Behandlung eine

klinische Remission³⁵⁶. Die meisten Patienten erhielten nach dem Absetzen von Ertapenem ein zusätzliches Antibiotikum als Konsolidierungsbehandlung. Die Behandlungsdauer in der zweiten Studie lag zwischen 8 und 128 Tagen, wobei Ertapenem mit verschiedenen Begleitmedikamenten verabreicht wurde³⁵⁷. Die Autoren berichten über eine mittlere Rückfallzeit von 5,8 Wochen (1-22 Wochen). Die Mehrheit der Patienten (25/28, 89,3 %) teilten eine Verbesserung der Drainagemenge aus den HS/AI-Läsionen mit.

7.6.1.3 Dosierungsschema und Therapiedauer

Clindamycin/Rifampicin: Clindamycin 2 x 300 mg/d p.o., Rifampicin 2 x 300 mg/d p.o. bis maximal 12 Wochen

Doxycyclin 2 x 100 mg/d (alternativ 2 x 50 mg/d) p.o. bis maximal 12 Wochen

Clindamycin 3 x 600 mg/d i.v. über 5 Tage

Die Therapiedauer richtet sich nach dem Ansprechen. Bei schubweisem Verlauf kann auch eine intermittierende Therapie angezeigt sein.

7.6.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit / Komplikationen

Clindamycin: Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen sowie eine vorübergehende Erhöhung der Serumtransaminasen. Eine seltene Nebenwirkung der Lincosamid-Antibiotika, zu deren Gruppe Clindamycin gehört, ist die pseudomembranöse Enterokolitis. Sie ist Anlass zum sofortigen Abbruch der Therapie mit Clindamycin. Selten sind Leberschäden mit Anstieg der Transaminasen, Allergien und Leukozytopenie zu befürchten.

Rifampicin: Als wichtigste Nebenwirkung sind Leberschädigungen bekannt. Nach Therapiebeginn kann es vorübergehend zum Anstieg des Bilirubins kommen. Weitere potenzielle Nebenwirkungen sind interstitielle Nephritis mit akutem Nierenversagen, Appetitlosigkeit, Diarrhö, Erbrechen und Übelkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. Red Man-Syndrom. Rifampicin führt bei Einnahme zu einer rot-orange Färbung von Körperflüssigkeiten (Speichel, Urin).

Clindamycin/Rifampicin: Marasca et al.³⁵¹ berichten, dass ein Therapiestart zunächst nur mit Rifampicin und in Kombination mit Clindamycin erst 7 Tage später die Verträglichkeit deutlich verbessert. Albrecht et al.³⁴⁷ wiesen jüngst darauf hin, dass Nebenwirkungen der Kombinationstherapie meist in den ersten Therapiewochen auftreten während sie bei langfristiger Therapie nicht mehr beobachtet wurden.

Tetracycline: Die Therapiedauer mit Tetracyclinen p.o. sollte 12 Wochen nicht überschreiten. Wegen besserer Verträglichkeit sollte Doxycyclin gegenüber Minocyclin der Vorzug gegeben werden. Minocyclin kann im Gegensatz zu den anderen Tetracyclinen bei Langzeittherapie einen systemischen Lupus erythematodes induzieren³⁵⁸. Daneben können selten schwerwiegende Nebenwirkungen in den ersten Behandlungswochen wie u.a. Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis, Polyarteriitis nodosa, Hypersensitivitätsreaktionen (Pneumonie, Eosinophilie, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen-Syndrom), Arthritis und Vaskulitis auftreten. Doxycyclin kann Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, Hypersensitivitätsreaktionen, Photosensitivität, Exantheme, Hämaturie, Blutgerinnungsstörungen (DRESS-Syndrom) hervorrufen.

Fluoroquinolone: Vor dem Hintergrund aktueller Empfehlungen zur Sicherheit von Fluoroquinolonen durch die European Medicines Agency (EMA)³⁵⁹ kann der Einsatz Fluoroquinolon-basierter Therapien bei der HS/AI nicht empfohlen werden.

Ertapenem: Ertapenem soll bei schwerer Überempfindlichkeit gegen andere Beta-Laktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) nicht angewendet werden. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ertapenem wurden Fälle von Enzephalopathie berichtet. Bei Verdacht auf eine Ertapenem-induzierte Enzephalopathie (z. B. Myoklonus, Krampfanfälle, veränderter mentaler Status, herabgesetztes Bewusstsein) sollte ein Absetzen von Ertapenem erwogen werden. Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Risiko für eine Ertapenem-induzierte Enzephalopathie und die Rückbildung kann verlängert sein. Ansonsten treten Diarrhö (4,8%), Komplikationen an der Infusionsstelle (4,5%) und Übelkeit (2,8%) auf. Darüber hinaus kann es zu Laborwertveränderungen kommen: Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT;

4,6%), Aspartataminotransferase (AST; 4,6 %), der alkalischen Phosphatase (3,8%) und der Thrombozytenzahl (3,0%).

Durch eine antibiotische Therapie werden generell Hefepilzinfektionen begünstigt (Schleimhäute, Darm).

7.6.1.5 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Clindamycin: Eine absolute Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeit gegen Lincosamiden. Relative Kontraindikationen sind das Vorliegen einer eingeschränkten Leberfunktion, Störungen der neuromuskulären Übertragung (z.B. Myasthenia gravis) und Magen-Darm-Erkrankung in der Anamnese des Patienten. Bei Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Rifampicin: Schwere Leberfunktionsstörungen, Ikterus, Leberzirrhose; gleichzeitige Therapie mit Protease-Inhibitoren und Voriconazol. Rifampicin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert; in der Stillzeit Anwendung nur nach strenger Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses.

Doxycyclin: Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder unter 8 Jahren; schwere Leberfunktionsstörungen.

7.6.1.6 Arzneimittelinteraktionen

Die verwendeten Antibiotika weisen zahlreiche Arzneimittelinteraktionen auf. Eine kontrollierte Studie und Auswertungen der Literatur zeigten, dass Rifampicin und Clindamycin die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinflussen^{360,361}. Rifampicin wird meistens mit mindestens einem anderen wirksamen Antibiotikum kombiniert. Es kann den Wirkungsverlust verschiedener Medikamente, z.B. von Psychopharmaka und neue orale Antikoagulanzen. Tetrazykline dürfen nicht mit Isotretinoin kombiniert werden (erhöhter Hirndruck!). Aufgrund der kurzen Antibiotika-Halbwertszeit genügt eine eintägige Pause zwischen dem Ende der Antibiotikatherapie und dem Beginn einer weiteren systemischen Behandlung.

Wird Clindamycin als Infusion verabreicht, so darf es auf keinen Fall mit Aminophyllin (zur Bronchienerweiterung), Ampicillin (Breitbandpenicillin), Calciumgluconat (Kalzium-Substitutionsmittel), Magnesiumsulfat (Magnesium-Substitutionsmittel), Phenytoin-Natrium (Antiepileptikum) oder Wirkstoffen aus der Gruppe der Barbiturate (Beruhigungsmittel) wie Methohexital, Thiopental und Phenobarbital gemischt werden.

Eine gleichzeitige Therapie mit Ertapenem und Valproinsäure kann zu Minderung der Valproinsäurekonzentration im Serum führen.

	Stärke	Zustimmung
• Laborkontrollen (Blutbild, Leberwerte) können vor einer Antibiotikatherapie erwogen werden .	⇔	Mehrheitliche Zustimmung
• Unter Therapie mit Rifampicin sollen regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenparameter sowie des Blutbildes empfohlen werden .	↑↑	Starker Konsens
• Eine i.v. Clindamycin-Therapie über 5 Tage (3 x 600 mg/d) sollte für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI vor einer anderen systemischen Therapie empfohlen werden .	↑	Konsens
• Eine Therapie mit Doxycyclin 2 x 100 mg/d (alternativ 2 x 50 mg/d) p.o. soll für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI empfohlen werden .	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Eine Therapie mit Clindamycin 2 x 300 mg/d und Rifampicin 2 x 300 mg/d p.o. soll für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI empfohlen werden .	↑	Mehrheitliche Zustimmung

• Eine Therapie mit Clindamycin 2 x 300 mg/d p.o. kann für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI erwogen werden .	⇔	Konsens
• Eine Therapie mit Ertapenem 1g/d i.v. kann bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI in Ausnahmefällen erwogen werden .	⇔	Konsens
• Bei der Therapie mit systemischen Antibiotika soll nach spätestens 3 Monaten eine Überprüfung der Sinnhaftigkeit einer verlängerten Therapiedauer und der mögliche Wechsel auf eine andere Therapieform (Biologika, operative Exzision) empfohlen werden .	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung

7.6.2 Hormonelle Antiandrogene

7.6.2.1 Wirkmechanismus

Hormonelle Antiandrogene reduzieren das zirkulierende freie Testosteron um 40 bis 50%^{362,363}. Nach ihrem Mechanismus teilt man die Antiandrogene ein in Androgenrezeptorhemmer und Hemmer des peripheren Androgenmetabolismus (5 α -Reduktase-Inhibitoren)³⁶⁴. Besonders werden hormonelle Antiandrogene bei weiblichen Patienten mit Polyzystischem Ovarien-Syndrom (PCOS) eingesetzt³⁶⁵.

7.6.2.2 Wirksamkeit

In einer kontrollierten Studie mit Ethinylestradiol 50 μ g/Cyproteronacetat 50 mg täglich gegen ein Placebo zeigten 50% der mit Ethinylestradiol/Cyproteronacetat behandelten Frauen eine Besserung ihrer Erkrankung, 30% wiesen eine komplette Remission über 18 Monate auf³⁶⁶. Vier weitere weibliche Patienten mit langfristigem Befall besserten sich unter Cyproteronacetat 100 mg/d¹³⁸. Eine retrospektive Studie an 64 weiblichen Patienten konnte zeigen, dass eine Antiandrogen-Therapie effektiver ist als die eingesetzten oralen Antibiotika (55% vs 26%)³⁶⁷. Dagegen kam es in einer Studie bei einem Viertel der Patientinnen mit Intrauterinpeissar oder Einnahme eine Gestagenpille zu einer HS/AI-Verschlechterung¹³⁷. Auf der anderen Seite können prämenstruelle Verschlechterungen durch die Einnahme einer Gestagenpille abgefedert werden („hormoneller Steady-state“). Die Einnahme einer antiandrogen-wirksamen Kombinationspille wird zwar immer wieder empfohlen, die Datenlage ist jedoch eher dünn und geht auf Studien aus den 80er Jahren zurück, in der bei ca. der Hälfte der Frauen zu einer Verbesserung der HS/AI kam¹³⁸. Zusammenfassend ist die Datenlage nicht zufriedenstellend und daher sollen Empfehlungen in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Gynäkologen individuell erarbeitet werden.

In einigen retrospektiven Fallserien und Fallberichten wurde über eine Wirksamkeit des 5 α -Reduktase Typ-II-Inhibitors Finasterid und des antiandrogen-wirkenden Diuretikums Spironolacton bei weiblichen und männlichen Patienten berichtet^{50,133,318,368–371}. Bei Spironolacton handelt es sich um eine Dauertherapie und soll von 4 Monate bis 1 Jahr durchgeführt werden.

7.6.2.3 Dosierungsschema und Therapiedauer

Ethinylestradiol 30 μ g/Cyproteronacetat 2 mg (bei Unwirksamkeit 50 mg Cyproteronacetat zufügen)

Therapiedauer: $\geq$ 6 Monate

7.6.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die Reduktion der initial hohen Östrogendosis (50 μ g) in den oralen Antiandrogenen auf 35 μ g bis hin zu 20 μ g in manchen Präparaten hat zu einer erheblichen Abnahme eines kardiovaskulären Risikos von Cyproteronacetat-haltigen Präparaten geführt³⁶⁵. Allerdings ist bei der Verordnung von Cyproteronacetat-haltigen Präparaten das im Vergleich zu anderen

Gestagenen weiterhin erhöhte Risiko (um 2-fach) von venösen Thromboembolien zu beachten^{372,373}.

Präparate mit mittlerer Östrogendosis (30-40 µg) führen zu einer leichten Gewichtszunahme³⁷⁴. Milde bis moderate Episoden von Kopfschmerz, Brustschmerz, Nausea und Dysmenorrhö sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Antiandrogenen. Amenorrhö tritt bei 1,5-1,8% der Patientinnen auf. Reduzierte Libido und Nervosität können auch auftreten. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wurde in 3,4% der Frauen unter Ethinylestradiol/Cyproteronacetat registriert³⁷⁵. Weitere Nebenwirkungen sind Hypertonie, metabolische Erkrankungen und Herzklappendefekte.

Die Behandlung mit Finasterid ist mit einem erhöhten Teratogenitätsrisiko, Reduktion der Libido, erektiler Dysfunktion und Gynäkomastie bei Männern und Brustvergrößerung bei Frauen assoziiert.

Die Behandlung mit Spironolacton kann zu Gynäkomastie, Hyperkaliämie und Hypotonie führen. Aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer Induktion östrogenabhängiger Tumoren ist die Therapie bei Patienten mit genetischer Prädisposition zu Mammakarzinom kontraindiziert.

7.6.2.5 Arzneimittelinteraktionen

Hormonelle Antiandrogene unterliegen komplexen Abbau- und Regulationsmechanismen. Damit können zahlreiche Interaktionen bis hin zum Verlust ihrer Wirkung verbunden sein.

Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin bewirken durch Induktion der CYP450-Enzyme der Leber einen gesteigerten metabolischen Abbau und somit eine Verminderung der Wirksamkeit der hormonellen Antiandrogene. Gleiches gilt für Tranquilizer, Neuroleptika, Hypnotika und Sedativa wie Barbiturate, Promethazin, Chlorpromazin oder Benzodiazepine. Auch Antimykotika wie Griseofulvin können zu einer Induktion der CYP450-Enzyme und somit zu einem verstärkten Metabolismus und Serumspiegelabfall der Antiandrogene führen. Da auch Hypericin die Aktivität von CYP250-3A4 induziert, geht die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut-Präparaten mit vermehrten Zwischenblutungen und einer Abnahme der Wirkung der hormonellen Antiandrogene einher. Auch hier muss die Patientin auf die Bedeutung zusätzlicher empfängnisverhütender Maßnahmen aufmerksam gemacht werden.

Zu einer Wirkungsminde rung kann auch die gleichzeitige Einnahme von Antibiotika wie Clindamycin und Rifampicin führen.

In Kombination mit Antidiabetika führen hormonelle Antiandrogene zu einer Veränderung der Glukosetoleranz und Zunahme der peripheren Insulinresistenz. Der diabetogene Effekt macht die strenge Kontrolle bei Diabetikerinnen erforderlich. Hormonelle Antiandrogene sind bei Patientinnen mit metabolischem Syndrom als Risikokonstellation kontraindiziert. Als Kontraindikationen gelten weiter hormonabhängige maligne Tumoren, schwere Leberschäden, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas und schwere Formen der Hypertonie, angeborene oder erworbene Fettstoffwechselstörungen sowie Thrombosen und Embolien (s. Fachinformation orale hormonelle Kontrazeptiva).

7.6.2.6 Anwendungshinweise

Bei der Verordnung oraler hormoneller Antiandrogene, die aufgrund ihrer Zusammensetzung genauso wie orale hormonelle Kontrazeptiva wirken, sind die Warnhinweise der Fachinformationen unbedingt zu berücksichtigen. Weiterhin sind eine Risikoanamnese und eine frauenärztliche Untersuchung erforderlich. Im Rahmen der Risikoanamnese ist auch auf Brustkrebs- und Ovarialkarzinomerkrankungen, Diabetes in der Familien- und Eigenanamnese sowie auf aktuelle gesundheitliche Risiken wie bspw. Übergewicht, Rauchen, Drogen, Alkohol,

Arzneimittel usw. zu achten. Zigarettenrauchen bei Einnahme oraler hormoneller Kontrazeptiva führt zu einem deutlichen Anstieg der kardio- und cerebrovaskulären Morbidität und Mortalität. Bei mehr als 15 Zigaretten pro Tag ist das Sterberisiko gegenüber nicht rauchenden Pillenanwenderinnen um 114% erhöht. Aufgrund der deutschen Fachinformationen zu oralen hormonellen Kontrazeptiva sowie internationaler Empfehlungen sollten Frauen über 35 Jahren, die rauchen, keine oralen hormonellen Kontrazeptiva anwenden (absolute Kontraindikation). Bei der Verordnung ist die Patientin weiterhin auf Frühsymptome kardiovaskulärer Erkrankungen hinzuweisen (Bauchschmerzen, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, insbesondere bei Halbseitensymptomatik, Sehstörungen, Beinödeme).

Durch Schädigung der Magenschleimhaut sowie eine verminderte Resorption und verringerte Serumspiegel können auch Erkrankungen wie Gastritiden, Enteritiden, Zöliakie, Morbus Crohn, Diarrhö (schwere Verlaufsform) oder Erbrechen (innerhalb von 3-4 Stunden nach Tabletteneinnahme) infolge von Anorexie oder Bulimie zur Abnahme der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva führen. Einen negativen Einfluss auf den empfängnisverhütenden Effekt oraler Kontrazeptiva durch erhöhte Aktivität der CYP450-Enzyme können zudem drastisches Untergewicht zum Beispiel durch psychische Erkrankungen beziehungsweise exzessive Diäten haben.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale hormonelle antiandrogene Therapie mit Ethinylestradiol/Cyproteronacetat sollte bei zyklusassoziierten Veränderungen der HS/AI-Aktivität weiblicher Patienten empfohlen werden .	↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Die hormonelle antiandrogene Therapie (Ethinylestradiol in Kombination mit Cyproteronacetat) soll bei weiblichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI und PCOS empfohlen .	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Es soll empfohlen werden , die Einleitung der hormonellen antiandrogenen Therapie zusammen mit einem Facharzt für Gynäkologie durchzuführen.	↑↑	Konsens
• Es soll empfohlen werden , in dieser Therapie erfahrene Dermatologen die Weiterverordnung der Therapie mit hormonellen Antiandrogenen zu übernehmen.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Es soll empfohlen werden , bei der Einleitung der Therapie mit hormonellen Antiandrogenen das erhöhte Thrombophilierisiko zu berücksichtigen und eine entsprechende Untersuchung und Risikoaufklärung durchzuführen.	↑↑	Konsens
• Es soll empfohlen werden , eine regelmäßige Risikobewertung und Nutzenbetrachtung der Therapie mit hormonellen Antiandrogenen im Verhältnis zum Therapieergebnis und einer Erhaltungstherapie unter Abwägung patientenspezifischer Risikofaktoren durchzuführen.	↑↑	Konsens
• Die hormonelle antiandrogene Therapie soll als primäre Monotherapie einer HS/AI nicht empfohlen werden .	↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.6.3 Retinoide

7.6.3.1 Wirkmechanismus

Retinoide sind Substanzen mit ähnlichen biologischen Eigenschaften wie Vitamin-A. Die meisten Moleküle aktivieren nukleare Rezeptoren, die zur Steroidrezeptorsuperfamilie gehören. Der Ligand-Rezeptor-Komplex bindet an spezifische Stellen der Genpromotorregion und moduliert anschließend die Expression von Retinoid-regulierbaren Genen. Retinoide haben

antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften. In der Haut beeinflusst Acitretin die mitotische Aktivität und Ausdifferenzierung der Keratinozyten und bremst die intraepidermale Einwanderung neutrophiler Granulozyten³⁷⁶. Retinoide inhibieren die IL-6 bedingte Induktion von Th17-Zellen, welche eine wichtige Rolle in der HS/AI-Pathogenese spielen und die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen bewirken¹²⁶. Für Acitretin, einem synthetischen monoaromatischen Retinoid der 2. Generation, sind allerdings keine Rezeptoren bekannt. Nach oraler Einnahme wird Acitretin zu 36-95% im Darm absorbiert. Acitretin wird an Albumin gebunden, ist lipophil, wird im Fettgewebe gespeichert und daher langsam ausgeschieden. Die Halbwertszeit nach multipler Einnahme beträgt 80-175 Tage³⁷⁶. Alitretinoin gehört zur Gruppe der Rexinoide: Es wirkt im Gegensatz zu den anderen Retinoiden sowohl als Agonist auf den Retinsäurerezeptor als auch auf den Retinoid-X-Rezeptor und entfaltet so an Keratinozyten und Immunzellen seine differenzierungs- und immunmodulierende Wirkung³⁷⁷.

7.6.3.2 Wirksamkeit

Orales Isotretinoin ist praktisch unwirksam bei der Behandlung von HS/AI. In einer retrospektiven Studie mit 358 Patienten, die bezüglich der Wirkung einer vorangegangenen oralen Isotretinoin-Behandlung interviewt und untersucht wurden, erklärten nur 16,1% eine Verbesserung beobachtet zu haben³⁷⁸. In einer weiteren retrospektiven Studie mit 68 Patienten zeigten 23,5% eine deutliche Besserung innerhalb von 4-6 Monaten bei einer mittleren Isotretinoin-Dosis von 0,56 mg/Kg Körpergewicht, allerdings war der Effekt bei lediglich 16,2% während der Nachbeobachtungszeit erhalten oder verbessert³⁷⁹.

In einer retrospektiven Studie mit 12 Patienten³⁸⁰ und in einzelnen Fallberichten^{381,382} wurde eine Remission der Erkrankung in Bezug auf Schmerz und entzündliche Knoten durch eine Langzeittherapie mit oralem Acitretin beobachtet. Die Remission hielt 6 Monate bis über 4 Jahre an³⁸⁰. In einer prospektiven Studie von Matusiak et al.³⁸³ wurden 17 Patienten in einer Dosierung zwischen 0,5 bis 0,6 mg/Kg Körpergewicht über 9 Monate therapiert; 8 Patienten erzielten hier eine mindestens 50%ige Verbesserung nach HSSI.

In einer weiteren Studie wurden 14 Patientinnen mit 10 mg Alitretinoin/d p.o. behandelt. Sowohl der Sartorius-Score als auch der DLQI zeigten eine signifikante Verbesserung bei 11 Patienten³⁸⁴.

7.6.3.3 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwerwiegende Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Schwangerschaft, Stillen, Kinderwunsch oder nicht ausreichende Gewährleistung sicherer kontrazeptiver Maßnahmen
- Alitretinoin:
 - Soja- und Erdnussallergie
 - Nicht ausreichend eingestellte Hypothyreose

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Alkoholmissbrauch³⁸⁵
- manifester Diabetes mellitus
- Tragen von Kontaktlinsen
- Kindesalter
- Pankreatitis in der Anamnese
- medikamentös eingestellte Hyperlipidämie
- Arteriosklerose
- Gleichzeitige Einnahme von Tetracyclinen oder Methotrexat

7.6.3.4 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Acitretin
Initialdosis: Acitretin 0,2 - 0,5 mg/Kg Körpergewicht/d
Therapiedauer: individuell

Anpassung: individuell - Bei optimaler Dosierung in geringem Ausmaß trockene Lippen (potentieller Maßstab zur Bestimmung der optimalen Dosierung³⁸⁶)

Beendigung der Therapie: Erkrankung in Remission - Langzeittherapie wird nicht allgemein empfohlen

- Alitretinoin
10 oder 30 mg/d
Therapiedauer bis zu 24 Wochen, je nach Ansprechen
Zur Langzeittherapie liegen keine Daten vor.

7.6.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die Behandlung mit einer effektiven Dosis ist oftmals verbunden mit den unerwünschten Wirkungen einer Hypervitaminose-A, die mit Ausnahme von Hyperostosen zu einem Großteil dosisabhängig und reversibel sind. Die Cheilitis tritt bei nahezu 100% der behandelten Patienten auf. Die Teratogenität schränkt die Behandlungsmöglichkeiten von Frauen im gebärfähigen Alter erheblich ein.

7.6.3.6 Arzneimittelinteraktionen

- Tetracycline (Tetracyclin, Doxycyclin und Minocyclin) und Acitretin können zu Hirndrucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) führen. Sie sollten nicht gleichzeitig mit Acitretin angewendet werden.
- Acitretin kann bei gleichzeitigem Gebrauch von Phenytoin, es von den Bindungsstellen von Plasma-Eiweißen verdrängen.
- Von einer gleichzeitigen Einnahme einer hohen Dosis Vitamin A sowie anderen systemischen Retinoiden wird abgeraten.
- Bei gleichzeitigem Gebrauch von Methotrexat besteht ein erhöhtes Risiko einer toxischen Hepatitis.
- Der kontrazeptive Effekt von niedrig dosierten Progesteron-Pillen (Minipille) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Acitretin vermindert sein.
- Alitretinoin kann die Exposition gegenüber Substraten von CYP450-2C8 erhöhen; daher wird die gleichzeitige Anwendung mit Amiodaron (einem Substrat von CYP450-2C8 mit langer Halbwertszeit und geringer therapeutischer Breite) nicht empfohlen.
- Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Alitretinoin und anderen Arzneimitteln, die Substrate von CYP450-2C8 sind (z. B. Repaglinid, Paclitaxel, Rosiglitazon).
- Alitretinoin reduziert den Plasmaspiegel von Simvastatin um < 25 %.

7.6.3.7 Anwendungshinweise

Acitretin wird bevorzugt während einer fetthaltigen Mahlzeit oder mit Vollmilch eingenommen. Um sicher zu sein, dass keine Schwangerschaft vorliegt, sollte die Behandlung am zweiten oder dritten Tag des Menstruationszyklus begonnen werden, wenn mindestens einen Monat vorher eine ausreichende Kontrazeption vorlag. Bei einigen Patienten wird Acitretin in Etreinat umgewandelt. Dies wird durch Alkohol begünstigt. Deshalb ist Alkohol bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme und zwei Monate danach verboten. Die mögliche Umwandlung von Acitretin zu Etreinat bedingt, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter die kontrazeptiven Maßnahmen bis drei Jahre nach Therapieende einzuhalten sind. Bei geplanter Einnahme von Alitretinoin muss laut Fachinformation ein Monat vor bis ein Monat nach Beendigung der Therapie eine sichere Schwangerschaftsverhütungsmethode angewendet werden.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale systemische Therapie mit Acitretin kann erwogen werden.	⇔	Konsens
• Eine orale systematische Therapie mit Alitretinoin kann erwogen werden.	⇔	Konsens

• Eine orale systemische Therapie mit Isotretinoin sollte nicht empfohlen werden.	⇓	Mehrheitliche Zustimmung
--	---	--------------------------

7.6.4 Metformin

Metformin induziert die Insulinwirkung in der Leber und den Skelettmuskeln, wirkt auf die Insulinresistenz und hat einen direkten antiinflammatorischen Effekt. Metformin reduziert die Triglyzerid- und Low-Density-Lipoprotein- und erhöht die High-Density-Lipoprotein-Serumspiegel³⁸⁷. Metformin wurde bereits in klinischen Studien mit positiven Ergebnissen bei Hauterkrankungen, wie Acanthosis nigricans, Akne und allergischer Kontaktdermatitis eingesetzt³⁸⁸. Unterschiedliche Berichte sprechen für eine Metformin-induzierte Abnahme der Expression bzw. Produktion von Stickstoffoxid, Prostaglandin E2 und proinflammatorische Zytokinen (IL-1 β , IL-6, TNF- α) direkt durch die Hemmung von NF- κ B-Aktivierung in Makrophagen³⁸⁹. Unterdessen wurde über eine indirekte antiinflammatorische Wirkung durch die Hemmung von 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ-1 berichtet⁶³. Ein Gen-Knockdown dieses Enzyms eliminiert die Antwort auf proinflammatorische Zytokine³⁹⁰.

7.6.4.1 Wirksamkeit

Metformin zeigte eine Wirkung in HS/AI-Patienten mit auffälligen Hormonwerten, Diabetes mellitus oder PCOS¹³³. In der Studie von Verdolini et al.³⁸⁴ wurden 25 HS/AI-Patienten untersucht, bei denen andere Therapien (inklusive Hormontherapien und Antibiotika) nicht erfolgreich waren. Sie wurden mit Metformin behandelt und nach 24 Wochen zeigten 18 Patienten eine deutliche klinische Besserung. 5/16 pädiatrische HS/AI-Patienten zeigten nach Anwendung von Metformin als Zusatztherapie eine Reduktion der Schübe in einer kleinen retrospektiven Studie³⁹¹.

Auch die Insulinresistenz, die eine Komorbidität der HS/AI darstellt, kann durch Metformin verbessert werden. In ähnlicher Weise kann auch das PCOS, das bei Patienten mit HS/AI häufiger auftritt, von einer Behandlung mit Metformin profitieren.

7.6.4.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Metformin ist sicher und kostengünstig und kann auch während der Schwangerschaft eingesetzt werden.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale systemische Therapie mit Metformin kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.6.5 Dapson

7.6.5.1 Wirksamkeit

Nach Dapson-Therapie (25-150 mg/d) von 5 Patienten mit HS/AI über 4 bis 12 Wochen kam es zu einer Besserung der klinischen Symptome³⁹². Diese positiven Ergebnisse wurden von Fallberichten unterstützt³⁹³. Eine Studie mit 24 Patienten zeigte eine Besserung des klinischen Bildes bei 38% der Patienten, insbesondere bei solchen mit milden Krankheitsformen³⁹⁴.

7.6.5.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Potentielle unerwünschte Wirkungen von Dapson sind hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Blutbildveränderungen, Hepatitis, periphere Neuropathie, Lupus erythematodes-ähnliche Reaktion, psychische Labilität, Erythema multiforme.

7.6.5.3 Anwendungshinweise

Vor dem Beginn der Therapie muss die Enzymaktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase überprüft werden.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale systemische Therapie mit Dapson kann erwogen werden.	⇔	Mehrheitliche Zustimmung

7.6.6 Kolchizin

7.6.6.1 Wirksamkeit

Nach Kolchizin-Therapie (0,5 mg 2x/d) von 8 Patienten mit HS/AI über 4 Monate kam es zu keiner Besserung der klinischen Symptome³⁹⁵. In einer neueren Studie wurden 20 Patienten mit 1 mg/d Kolchizin p.o. in Kombination mit 100 mg/d Minocyclin p.o. über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt, an den sich eine 3-monatige Erhaltungstherapie nur mit Kolchizin anschloss. Alle Patienten erfuhren eine Verbesserung ihres Befundes³⁹⁶.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale systemische Monotherapie mit Kolchizin sollte nicht empfohlen werden.	↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.6.7 Zinkgluconat

Patienten mit HS/AI weisen einen niedrigeren Serumspiegel von Zink auf³⁹⁷.

7.6.7.1 Wirksamkeit

In einer retrospektiven Pilot-Studie wurden 22 Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI mit Zinkgluconat 90 mg/d behandelt³⁹⁸. Es wurden 8 komplette Remissionen und 14 partielle Remissionen beobachtet. Bei kompletter Remission wurde die Behandlungsdosis schrittweise verringert. In einer weiteren retrospektiven Studie wurden 66 Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI über 3 Monate mit 90 mg/d Zinkgluconat sowie topisch mit 2% Triclosan Creme behandelt³⁹⁹. Hierdurch konnten der MSS und der DLQI bei den behandelten Patienten signifikant verbessert werden. Die Zahl der entzündlichen Knoten, neuer Knoten oder Abszesse sowie das begleitende Erythem gingen ebenfalls signifikant zurück. Die Zahl der Tunnel zeigte keine Veränderung. Die Therapie war insgesamt gut verträglich. Es bleibt in dieser Studie leider unklar, in wie weit die lokale Anwendung von Triclosan Creme effizient war, da die Anwendung nicht Placebo-kontrolliert erfolgte. Das Keimspektrum der Läsionen wurde nicht bestimmt.

7.6.7.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Etwa 20-25% der Patienten klagten über Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich wie Übelkeit oder abdominelle Schmerzen³⁹⁹.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale systemische Therapie mit Zinkgluconat bei Patienten mit milder bis mittelschwerer HS/AI kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.6.8 Immunsuppressiva

7.6.8.1 Wirksamkeit

Kortikosteroide wirken antientzündlich, wobei beim Absetzen akute Rezidive beobachtet wurden. In einer retrospektiven Studie wurde der Effekt einer niedrig dosierten oralen Gabe von Prednisolon in 13 therapierefraktären Patienten untersucht. Alle Patientin in dieser Studie erhielten vorab und begleitend Systemtherapien (Antibiotika, anti-TNF- α , Dapson, Retinoide). 10 mg Prednisolon wurden zu einer bis zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend effizienten Therapie hinzugegeben. Hierunter konnte bei 11/13 Patienten eine Verbesserung erzielt werden, die teilweise auch länger Bestand hatte⁴⁰⁰. Die Inhomogenität der untersuchten Gruppe macht eine klinische Bewertung jedoch sehr schwer.

Einzelfall-Berichte weisen auf einen mäßigen bis guten Effekt von Cyclosporin-A hin⁴⁰¹⁻⁴⁰³. Eine retrospektive Analyse von 18 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI zeigte ein

Ansprechen in ca. der Hälfte der Patienten. Allerdings wurden die Patienten mit unterschiedlichen Dosen von Cyclosporin-A und begleitend z.T. auch mit Antibiotika behandelt, so dass eine klare Aussage zur Wirksamkeit von Cyclosporin-A nicht möglich ist⁴⁰⁴.

Zur Wirksamkeit von Methotrexat liegen keine ausreichenden Daten vor. Nach einer retrospektiven Studie mit 15 Patienten kann Methotrexat bei älteren Patienten mit einem niedrigeren BMI eine wirksame Behandlungsoption darstellen, bringt aber bei Patienten, die gleichzeitig eine Biologika-Therapie erhalten, keinen Nutzen⁴⁰⁵. In einer retrospektiven Studie an 9 Patienten zeigte Azathioprin keine Wirkung⁴⁰⁶.

7.6.8.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Systemische Kortikosteroide haben ein hohes Risiko relevanter unerwünschter Wirkungen, z.B. Hypertonus, klinische Zeichen eines Morbus Cushing, Suppression der Nebennierenrinden-Achse, weshalb sie als Langzeittherapie nicht geeignet sind. Trotz einer initialen Besserung verschlechtert sich die Erkrankung bei Dosisreduktion oder Absetzen.

Bei Cyclosporin-A muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigt werden, wobei es bei langfristiger Therapie Hypertonus und Nephrotoxizität verursachen kann. Pankreatitis, Blutbildveränderungen, Immunsuppression, Hepatotoxizität, Hypomagnesemie, Gingivahyperplasie und Hypertrichose (Hirsutismus) sind weitere Nebenwirkungen von Cyclosporin-A.

Methotrexat kann Myelosuppression, Hepatotixizität, Nausea, Nephropathie oder interstitielle Pneumonitis verursachen.

	Stärke	Zustimmung
• Eine orale systemische Therapie mit Kortikosteroiden kann erwogen werden.	⇔	Starker Konsens
• Eine orale systemische Therapie mit Cyclosporin-A kann erwogen werden.	⇔	Konsens
• Eine systemische Therapie mit Methotrexat soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung
• Eine orale systemische Therapie mit Azathioprin soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.6.9 Intramuskuläres humanes Immunglobulin

7.6.9.1 Wirksamkeit

Intramuskuläres humanes Immunglobulin (12,38 mg/kg Körpergewicht/Monat über mehrere Monate) angewendet in 5 Patienten mit HS/AI führte zu einer mehr als 50%igen Verbesserung in 4 Fällen⁴⁰⁷. Neuere Studien hierzu liegen nicht vor.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische Therapie mit intramuskulärem humanem Immunglobulin sollte nicht empfohlen werden.	↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.6.10 Apremilast

7.6.10.1 Wirksamkeit

In einer randomisierten, 3:1 gegen Placebo kontrollierten Studie mit 20 Patienten mit mittelschwerer HS/AI wurde Apremilast 2 x 30 mg/d p.o. über 16 Wochen verabreicht⁴⁰⁸. Ein klinisches Ansprechen der HS/AI wurde bei 8 von 15 Patienten in der Apremilast-Gruppe und bei keinem der 5 Patienten in der Placebo-Gruppe erreicht. Darüber hinaus wiesen die mit Apremilast behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten über 16 Wochen eine signifikant geringere Anzahl von Abszessen und entzündlichen Knoten auf. NRS-Scores für Schmerzen und Juckreiz nahmen in der Apremilast-Gruppe signifikant ab.

Allerdings zeigte sich hinsichtlich des DLQI kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

7.6.10.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse bei den mit Apremilast behandelten Patienten waren leichte bis mittelschwere Kopfschmerzen und gastrointestinale Symptome, die jedoch nicht zu Abbruch der Behandlung führten⁴⁰⁸.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische orale Therapie mit Apremilast bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.7 Therapie mit Biologika

Christos C. Zouboulis

Die Zahl klinischer Studien mit Biologika nimmt aktuell ständig zu^{409–412}. Als erstes untersuchtes Biologicum, erwies sich der TNF-Rezeptor-Blocker Etanercept praktisch als unwirksam⁴¹³. Infliximab und Adalimumab waren in jeweils einer kontrollierten Studie kurzfristig wirksam^{238,403}, hier wurden insbesondere bei Patienten mit schwerer HS/AI die klinischen Befunde besser. Der Effekt war aber nicht dauerhaft und die Erkrankung rezidierte nach dem Absetzen der Therapie. Die Langzeitbehandlung, insbesondere mit Infliximab war von signifikanten Nebenwirkungen begleitet. Zu Beginn ihres Einsatzes wurde eine kurzzeitige Therapie der HS/AI mit Biologika empfohlen, um die Akuität der Entzündung - wie bei anderen Erkrankungen - zu reduzieren und zwecks der Konditionierung für ein kuratives operatives Vorgehen^{83,244,414–417}.

7.7.1 TNF- α -Hemmer

7.7.1.1 Adalimumab

Adalimumab ist ein von der EMA und der Food and Drug Administration USA (FDA) zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren HS/AI, das für Patienten (>12 Jahre) mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle systemische HS/AI-Therapie angezeigt ist. Antibiotika können während der Biologika-Therapie fortgesetzt werden⁴¹⁸.

Adalimumab ist ein vollständig humaner therapeutischer monoklonaler Antikörper. Er entspricht dem menschlichen Immunglobulin IgG1 und besitzt variable Regionen der schweren und leichten Kette, die eine Spezifität für den menschlichen TNF- α aufweisen⁷⁹. Adalimumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an lösliches und membrangebundenes TNF- α . Dadurch wird die Bindung an den TNF- α -Rezeptor (p55 und p75) verhindert und die biologische Wirkung von TNF- α blockiert.

7.7.1.1.1 Wirksamkeit

Die optimale Dosierung wurde von Kimball et al.³⁷ in einer dreiarmligen, kontrollierten Studie mit 154 Patienten untersucht. Die Studie bestand aus einer Doppelblindphase und einer offenen Phase. Die Patienten erhielten 40 mg Adalimumab jede Woche (nach 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2), 40 mg jede zweite Woche (nach 80 mg in Woche 0) oder Placebo. In Woche 16 betrug der Anteil der Patienten, die einen PGA-Score von deutlich, minimal oder leicht erreichten, mit einer Verbesserung um mindestens zwei Stufen im Vergleich zum Ausgangswert, 17,6 %, 9,6 % und 3,9 % für jede Woche, jede zweite Woche bzw. Placebo. Ein signifikanter Unterschied wurde nur in der Gruppe, die jede Woche behandelt wurde, im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Signifikante Verbesserungen wurden auch bei den sekundären Endpunkten, einschließlich VAS-Schmerz und DLQI, in der wöchentlichen Gruppe beobachtet. Nach der Umstellung von wöchentlich auf alle zwei Wochen in der offenen Phase wurde ein Rückgang des Ansprechens registriert. Darüber hinaus betrug die „Numbers Needed to Treat (NNT)“ für HiSCR in der 16. Woche 4 (95%CI: 2,1-10,7), während die „Numbers Needed to Harm (NNH)“ für alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse 26 betrug.

Später wurden diese Daten durch die beiden randomisierten, doppelt verblindeten Phase-3-Studien PIONEER I und II sowie deren Open-Label-Extension-Studie bestätigt^{78,419}. PIONEER I und II waren ähnlich angelegte, multizentrische Phase-3-Studien zu Adalimumab bei HS/AI mit zwei doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phasen. In Phase 1 wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 12 Wochen lang 40 mg Adalimumab wöchentlich oder ein entsprechendes Placebo erhalten. In der zweiten Phase wurden die Patienten erneut auf Adalimumab in wöchentlicher oder alle zwei Wochen verabreichter Dosis oder auf Placebo für 24 Wochen festgelegt. Als primärer Endpunkt wurde der HiSCR eingesetzt. 307 Patienten wurden in PIONEER I und 326 in PIONEER II eingeschlossen. Die klinischen Ansprechraten in Woche 12 waren in den Gruppen, die wöchentlich Adalimumab erhielten, signifikant höher als in den Placebogruppen: 41,8 % gegenüber 26,0 % in PIONEER I und 58,9 % gegenüber 27,6 % in PIONEER II. Die Patienten, die Adalimumab erhielten, wiesen in Woche 12 nur in PIONEER II eine signifikant größere Verbesserung bei den nach Rangfolge geordneten sekundären Endpunkten (Läsionen, Schmerzen und MSS für den Schweregrad der Erkrankung) auf als die Placebogruppen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Verschlechterung der Grunderkrankung) traten in Zeitraum 1 bei 1,3 % der Patienten unter Adalimumab und 1,3 % der Patienten unter Placebo in PIONEER I und bei 1,8 % bzw. 3,7 % der Patienten in PIONEER II auf. Im zweiten Behandlungszeitraum lag die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in beiden Studien in allen Gruppen bei 4,6 % oder weniger, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Bei langfristiger, kontinuierlicher Behandlung (mindestens 2 Jahre) bleibt die Wirksamkeit bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, konstant und das Sicherheitsprofil ist akzeptabel⁴¹⁹.

7.7.1.1.2 Dosierungsschema und Therapiedauer

Die zugelassene Dosierung für HS/AI ist:

Für Erwachsene: Adalimumab 160 mg am ersten Tag, 80 mg am 15. Tag und ab dem 29. Tag kann Adalimumab in Form von 40 mg pro Woche oder 80 mg alle 2 Wochen gegeben werden. Wenn Adalimumab abgesetzt wird, kann es mit einer Dosis von 40 mg pro Woche oder 80 mg alle 2 Wochen wieder eingeführt werden.

Patienten ≤ 12 Jahre alt und ≤ 30 kg: 80 mg Woche 0, gefolgt von 40 mg alle 2 Wochen ab Woche 1. Wenn keine Wirkung erzielt wird, kann Adalimumab jede Woche in einer Dosis von 40 mg oder jede zweite Woche in einer Dosis von 80 mg verabreicht werden.

Adalimumab wird als subkutane Injektion verabreicht.

Es gibt keine zugelassene Dosisanpassung für Patienten mit Fettleibigkeit (BMI>30).

7.7.1.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne Verschlechterung der Grunderkrankung) traten in Zeitraum 1 bei 1,3% der mit Adalimumab und 1,3% der mit Placebo behandelten Patienten in PIONEER I und bei 1,8% bzw. 3,7% der Patienten in PIONEER II auf. Im zweiten Behandlungszeitraum lag die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in allen Gruppen beider Studien bei 4,6% oder weniger, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse war leicht oder mäßig schwerwiegend. Bei den mit Adalimumab behandelten Patienten wurden keine klinisch bedeutsamen negativen Veränderungen der Laborwerte oder Vitalparameter festgestellt (d. h. keine unerwünschten Ereignisse des Grades 2 oder höher gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 der National Institutes of Health, für die die Grade von 1 bis 5 reichen, wobei höhere Grade auf schwerere unerwünschte Ereignisse hinweisen).

7.7.1.1.4 Therapiekosten

Bei Patienten mit HS/AI, die mit Adalimumab behandelt wurden, waren die kumulativen indirekten Kosten deutlich geringer und die Gesamtarbeitsbeeinträchtigung verbesserte sich im Vergleich zu Placebo signifikant^{58,420}.

7.7.1.1.5 Therapieabbruch/Therapiemodifikation

Bei Patienten, bei denen sich die Anzahl der Abszesse und entzündlichen Knoten nach 12 Wochen um weniger als 25% verbessert hat, sollte die Behandlung mit Adalimumab nicht fortgesetzt werden.

Bei Patienten, die keine HiSCR, aber eine 25-50%ige Verbesserung der Zahl der Abszesse und entzündlichen Knoten (partiellles Ansprechen) nach 12 Wochen erreichen, sollte eine Fortsetzung der Behandlung für weitere 3 Monate in Betracht gezogen werden, da gezeigt wurde, dass 73% der Patienten mit partiellem Ansprechen in Woche 12 eine HiSCR erreichten⁷⁹. Kurzfristig zeigen Studien ein Wiederauftreten von Läsionen 11-12 Wochen nach Absetzen der Behandlung.

Bei Patienten mit partiellem Ansprechen oder Reduktion des Ansprechens auf Adalimumab mit der Zeit kann eine kurzfristige Therapieintensivierung (80 mg/Woche s.c. über mindestens einem Monat) zu signifikanter Wirkungszunahme führen^{421,422}.

7.7.1.1.6 Therapiekombinationen

Die Kombination mit einem chirurgischen Eingriff wird durch eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-IV-Studie zu Adalimumab in Verbindung mit einem chirurgischen Eingriff unterstützt³⁹. In Frage kamen Patienten (im Alter von 18 bis 65 Jahren) mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI, die eine radikale Operation in der Achsel- oder Leistenregion erforderte, und mit 2 weiteren betroffenen anatomischen Regionen, wobei eine oder mehrere Regionen im Hurley-Grad II oder III waren. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten während der präoperativen (12 Wochen), perioperativen (2 Wochen) und postoperativen (10 Wochen) Phase kontinuierlich Adalimumab 40 mg (n=103) oder Placebo (n=103). In Woche 12 erreichten signifikant mehr Patienten unter Adalimumab (49/103, 48%) im Vergleich zur Placebogruppe (35/103, 34%) ein klinisches Ansprechen in allen Körperregionen. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 74/103 Patienten (72%) unter Adalimumab und 69/103 Patienten (67%) in der Placebogruppe gemeldet. Unter Adalimumab wurde im Vergleich zur Placebogruppe kein erhöhtes Risiko für postoperative Wundinfektionen, Komplikationen oder Blutungen beobachtet. Adalimumab war in Verbindung mit einer großflächigen Operation mit anschließender sekundärer Wundheilung wirksam, ohne dass die Behandlung vor der Operation unterbrochen werden musste. Jedoch konnte eine Verkleinerung der operierten Areale unter Adalimumab vs. Placebo nicht nachgewiesen werden.

7.7.1.1.7 Einschränkungen

Ausschluss einer akuten Infektion, Ausschluss von Tuberkulose gemäß den aktuellen nationalen Leitlinien für die Anwendung von TNF- α -Hemmern, Infektion mit dem humanen Immunodefizienz-Virus (HIV) oder virale Hepatitis sollten durch entsprechende Anamnese, klinische und/oder Labornachweise ausgeschlossen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass der Verlauf von Infektionen während der Behandlung schwerer oder atypisch sein kann und dass sie in unklaren Fällen frühzeitig einen Arzt aufsuchen müssen.

7.7.1.1.8 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen: Herzinsuffizienz-Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III - IV, vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen, Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Kontraindikationen: Schwere Lebererkrankung, demyelinisierende Prozesse, maligne Erkrankungen (außer: Basalzellkarzinom) und lymphoproliferative Erkrankungen sowie maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, Impfung mit Lebendimpfstoffen

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Adalimumab ab dem Alter von 12 Jahren in der registrierten Dosis soll empfohlen werden.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Eine Kombinationstherapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Adalimumab s.c. in der registrierten Dosis und Antibiotika p.o. soll empfohlen werden.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Die Kombination von Adalimumab s.c. mit einem chirurgischen Eingriff bei mittelschwerer bis schwerer HS/AI soll empfohlen werden.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung
• Eine vorübergehende Dosisintensivierung von Adalimumab s.c. bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI und partiellem Ansprechen oder Reduktion des Ansprechens auf Adalimumab mit der Zeit kann erwogen werden.	⇔	Starker Konsens

7.7.1.2 Infliximab

Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch) monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Er bindet spezifisch sowohl an lösliches als auch an transmembranes, rezeptorgebundenes TNF- α . Lösliches TNF- α wird ligiert und seine entzündungsfördernde Aktivität neutralisiert. Infliximab hat eine Serumhalbwertszeit von etwa 8 bis 9,5 Tagen. Die Eliminationszeit beträgt bis zu 6 Monate.

Die Vorbehandlung und die Screening-Untersuchung sind dieselben wie bei Adalimumab.

7.7.1.2.1 Wirksamkeit

Die erste randomisierte, kontrollierte Studie, die zu Biologika bei HS/AI erschien, betraf Infliximab²³⁶. 38 Patienten wurden in einer doppelblinden Studie über 52 Wochen mit Infliximab (5 mg/kg in den Wochen 0, 2 und 6 und anschließend alle 8 Wochen) oder mit Placebo behandelt. Nach 8 Wochen schloss sich an die doppelblinde Phase eine offene Phase an, in der die Patienten, die Placebo erhielten, die Möglichkeit hatten, die Behandlung zu wechseln. Bei mehr Patienten in der Infliximab-Gruppe verringerte sich der Schweregrad der HS/AI im Vergleich zu Placebo in Woche 8 um $\geq 50\%$, obwohl der Verbesserungsunterschied nicht signifikant war (27% gegenüber 5%). Infliximab war jedoch signifikant wirksamer in Bezug auf PGA, VAS, DLQI und bei der Verbesserung des HS/AI-Schweregrads um 25-50%. Außerdem wurde in Woche 8 ein signifikanter Rückgang der Entzündungsmarker beobachtet. In einer Metaanalyse mit 314 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI konnte eine Ansprechrates von 83% gezeigt werden⁴²³.

Belege für die Langzeitwirkung beruhen nur auf einer Fallserie eines Zentrums mit 8 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI, die über 1 Jahr mit Infliximab behandelt wurden und eine signifikante Verringerung der Anzahl der spezifischen Hautveränderungen und der Schübe erfuhren⁴²⁴.

7.7.1.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die Infliximab-Monotherapie wurde gut vertragen, wobei in der Placebogruppe eine größere Anzahl unerwünschter Ereignisse auftrat. Die unerwünschten Ereignisse in der Infliximab-Gruppe waren leicht und umfassten grippeähnliche Erkrankungen, Myalgien, Schwindel und Kopfschmerzen. Hypertonus wurde bei einem Patienten als schwerwiegend beurteilt.

Die Verträglichkeit der Langzeittherapie war zufriedenstellend, es traten nur 4 leichte Infektionen, ein Keratoakanthom und eine rasch abklingende Hepatitis auf.

7.7.1.2.3 Therapieabbruch/Therapiemodifikation

Bei Patienten, die unzureichend ansprechen oder deren zufriedenstellendes Ansprechen mit der Zeit nachlässt, kann eine Dosisintensivierung (7,5-10 mg/kg alle 4 Wochen) verabreicht werden, um das therapeutische Ergebnis zu verbessern⁴²⁵.

Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat kann die Bildung von inaktivierenden Antikörpern gegen Infliximab reduzieren⁴²⁶.

7.7.1.2.4 Therapiekombinationen

Bei der Kombination von Infliximab mit der Chirurgie ist die Qualität der Studien gering (Fallserien)⁴²⁷.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische i.v. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Infliximab sollte empfohlen werden.	↑	Konsens
• Eine vorübergehende Dosisintensivierung von Infliximab i.v. bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI und partiellem Ansprechen oder Reduktion des Ansprechens auf Infliximab mit der Zeit kann erwogen werden.	⇔	Konsens
• Die Kombination von Infliximab i.v. mit einem chirurgischen Eingriff bei mittelschwerer bis schwerer HS/AI kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.7.1.3 Etanercept

Etanercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das den TNF-Rezeptor fusioniert und mit TNF- α interferiert.

7.7.1.3.1 Wirksamkeit

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Studie zur Behandlung von 20 Patienten mit HS/AI mit Etanercept 50 mg 2x wöchentlich s.c. über drei Monate konnte kein Unterschied zu Placebogruppe festgestellt werden⁴¹³. Anschließend erhielten alle Patienten für weitere 12 Wochen Etanercept in offener Dosierung. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im PGA zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe. Auch keiner der sekundären Endpunkte, einschließlich PGA und DLQI, wurde signifikant verbessert.

7.7.1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkung war eine leichte Reaktionen an der Injektionsstelle.

7.7.1.3.3 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen: Herzinsuffizienz NYHA Grad III-IV, bekannte Überempfindlichkeit gegen Mausproteine, vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen, Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen: Malignome (außer Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch Impfungen mit Lebendimpfstoffen, Autoimmunerkrankungen, Demyelinisierende Prozesse

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Etanercept soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.7.1.4 Adalimumab-Biosimilars

In den letzten Jahren hat sich der Einsatz der Adalimumab-Biosimilars als Alternative zum Originalpräparat bei der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer HS/AI zugenommen⁴²⁸. Der Durchbruch der Biosimilar-Medikamente hat aufgrund ihrer Auswirkungen auf die Pharmakoökonomie den insgesamt Einsatz von Adalimumab zugänglicher gemacht. Bis heute gibt es wenige Studien, die den Wechsel vom Adalimumab-Originalpräparat zu Biosimilars unter Berücksichtigung medizinischer Aspekte untersuchten.

In einer retrospektiven Studie wurden die Auswirkungen einer Umstellung vom Adalimumab-Originalpräparat auf ein Adalimumab-Biosimilar auf den Krankheitsschweregrad und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei 94 Patienten mit HS/AI des Deutschen HSBest-Registers, die von Adalimumab-Originalpräparat auf Adalimumab-Biosimilar umgestellt wurden, untersucht⁴²⁹. Es traten bei 31/94 (33,3%) der Patienten innerhalb von 12-14 Wochen nach der Umstellung unerwünschte Ereignisse und/oder der Verlust des Ansprechens auf. Davon trat bei 19/31 (61,3%) ein Verlust des Ansprechens, aber keine unerwünschte Ereignisse auf, bei 7/31 (22,6%) ein Verlust des Ansprechens in Kombination mit unerwünschten Ereignissen und bei 5/31 (16,1%) nur unerwünschte Ereignisse.

326 Patienten mit einer HS/AI-Diagnose aus 14 italienischen Kliniken wurden in vier Gruppen eingeteilt: 171 (52,5%) Patienten, die das Originalpräparat einnahmen; 61 (18,7%) Patienten, die das Biosimilar einnahmen; 66 (20,2%) Umsteiger von Originalpräparat auf Biosimilar; 28 (8,6%) Umsteiger vom Originalpräparat zum Biosimilar und zurück⁴³⁰. In der Gruppe, die das Biosimilar erhielt, wurde ein größerer Wirksamkeitsverlust beobachtet als in der Gruppe der Originalpräparate. Auch die Analyse der Wechsler ergab einen Wirksamkeitsverlust beim Biosimilar im Vergleich zum Originalpräparat. Auch eine Rückkehr zur vorherigen Behandlung gewährleistete nicht die Wirksamkeit.

Eine weitere retrospektive Studie mit 37 Patienten untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung unter realen Bedingungen über 12 Monate anhand des IHS4 und des HiSCR⁴³¹. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Originalpräparat von Adalimumab und dem Biosimilar in Bezug auf das klinische Ansprechen. Allerdings werfen die hohen Abbruchraten (43,2%) Fragen zur Patiententherapietreue mit dem neuen Arzneimittelregime auf, da starke Schmerzen an der Injektionsstelle eine wesentliche Ursache für den Abbruch der Behandlung mit dem Biosimilar darstellten (31,5% der Fälle).

Letztlich hat eine retrospektive Kohortenstudie mit 17 Patienten einer Klinik, die mit dem Adalimumab-Originalpräparat über eine mediane Dauer von 48 Wochen ein klinisches Ansprechen nach HiSCR erreichten, und die nur aus pharmako-ökonomischen Gründen auf ein Biosimilar umgestellt wurden, die klinischen Ergebnisse der Umstellung untersucht⁴³². Nach der Umstellung behielten 7/17 (41,2%) der Patienten ihr HiSCR-Ansprechen ohne zusätzliche Probleme bei, während 10/17 (58,8%) nach der Umstellung über Probleme (Wirkungsverlust, Schwindelgefühl und Übelkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle) berichteten.

Die Umstellung vom Adalimumab-Originalpräparat auf ein Biosimilar bei gut kontrollierten Patienten könnte Probleme bei der Wirksamkeit und der Therapietreue mit sich bringen. Damit wird die Umstellung von Patienten, die sich in der Remissionserhaltungstherapie befinden, kritisch gesehen. Die sorgfältige Einbeziehung pharmako-ökonomischer Maßnahmen mit einer gründlichen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer nichtmedizinischen Umstellung

von Originalpräparaten auf Biosimilars ist nach wie vor unerlässlich, um jedem HS-Patienten die beste therapeutische Option zu bieten.

	Stärke	Zustimmung
Die Umstellung von HS/AI-Patienten, die sich in einer Remission unter Adalimumab-Originalpräparat befinden, auf ein Adalimumab-Biosimilar soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.7.2 IL-17-Inhibitoren

In mehreren Studien wurden eine erhöhte Anzahl von Th17-Zellen und eine Überexpression von IL-17 bei HS/AI nachgewiesen, was ein Grundprinzip für die IL-17-Hemmung als therapeutische Strategie darstellt^{68,73,91}.

7.7.2.1 Secukinumab

Secukinumab ist ein von der EMA zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver HS/AI, die auf eine konventionelle systemische HS/AI-Therapie unzureichend angesprochen haben.

7.7.2.1.1 Wirksamkeit

Secukinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-17A, wurde in zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer HS/AI untersucht. Der primäre Endpunkt beider Studien war HiSCR-Ansprechen nach 12 Wochen. In der SUNSHINE-Studie erreichten 45% der mit Secukinumab 300 mg alle 2 Wochen behandelten Patienten eine HiSCR-Ansprechen im Vergleich zu 33,7% der Patienten unter Placebo³⁸. In der SUNRISE-Studie erreichten 42,3% der Patienten, die alle 2 Wochen mit Secukinumab 300 mg subkutan behandelt wurden, in Woche 12 ein HiSCR-Ansprechen, verglichen mit 31,2% der Patienten unter Placebo. In der SUNSHINE-Studie erzielte Secukinumab in einer Dosis von 300 mg subkutan alle 4 Wochen nach 12 Wochen ein HiSCR-Ansprechen von 41,8%, verglichen mit 33,7% unter Placebo. In der SUNRISE-Studie wurde ein HiSCR-Ansprechen bei 46,1% der Patienten erzielt, verglichen mit 31,2% der Patienten unter Placebo.

7.7.2.1.2 Dosierungsschema und Therapiedauer

Die zugelassene Dosierung für HS/AI ist:

Secukinumab 300 mg mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Erhaltungsdosis auf 300 mg alle 2 Wochen erhöht werden.

Secukinumab wird durch als subkutane Injektion verabreicht.

7.7.2.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

In beiden Studien wurde die Behandlung mit beiden Secukinumab-Schemata gut vertragen. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (SUNSHINE: Secukinumab 9,4-11,1%, Placebo 7,8%; SUNRISE: Secukinumab 9,4-11,7%, Placebo 8,2%; und Nasopharyngitis (SUNSHINE: Secukinumab 8,9-11,0%, Placebo 7,2%; SUNRISE: Secukinumab 5,0-7,2%, Placebo 8,7%). Während der 52 Wochen wurden keine neuen behandlungsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen festgestellt. Zwei Todesfälle der SUNRISE-Studie wurden aufgrund von Vorerkrankungen und der gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten nicht als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen. In der SUNSHINE-Studie war die Häufigkeit von Patienten mit überwiegend lokalisierten, leicht oder mäßig ausgeprägten Pilzinfektionen in der alle 2 Wochen Therapie-Gruppe (15,5%) höher als in der alle 4 Wochen-Therapie-Gruppe (8,3%). In beiden Studien wurden drei Fälle von neu auftretenden entzündlichen Darmerkrankungen gemeldet.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Secukinumab soll empfohlen werden.	↑↑	Konsens

7.7.2.2 Bimekizumab

Bimekizumab ein von der EMA zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver HS/AI, die auf eine konventionelle systemische HS/AI-Therapie unzureichend angesprochen haben. Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper in voller Länge, der selektiv sowohl IL-17A als auch IL-17F hemmt. IL-17A und IL-17F wurden als Auslöser chronischer Gelenk- und Hautentzündungen identifiziert, sind etwa zur Hälfte strukturell homolog und haben überlappende proinflammatorische Funktionen. Die Blockierung beider Zytokine könnte eine zusätzliche Wirksamkeit bei HS/AI bewirken.

7.7.2.2.1 Wirksamkeit

Bimekizumab wurde in einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie mit 90 Patienten zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht⁴³³. In Woche 12 erreichten von den 46 Patienten, die Bimekizumab in einer Dosis von 320 mg alle zwei Wochen erhielten, 57,3% eine HiSCR im Vergleich zu 26,1 % der Placebo-Patienten. Unter Bimekizumab wurde eine Verbesserung des IHS4 (16,0, SD 18,0) im Vergleich zu Placebogruppe (40,2, SD 32,6) festgestellt. Mehr mit Bimekizumab behandelte Patienten erzielten im Vergleich zu Placebogruppe positive Ergebnisse bei strengeren Ergebnismessungen. In Woche 12 erreichten 46% der mit Bimekizumab behandelten Patienten die HiSCR75 und 32% die HiSCR90, während 10% der mit Placebo behandelten Patienten die HiSCR75 und keiner die HiSCR90 erreichten.

7.7.2.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die Inzidenz schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen war in den Behandlungsarmen der Studie ähnlich⁴³³. Vier lokal begrenzte, leichte oder mittelschwere orale Candidiasis-Ereignisse wurden bei 3/46 Patienten in der Bimekizumab-Gruppe beobachtet, ein Ereignis trat in der Adalimumab-Gruppe auf und keines in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Bimekizumab sollte empfohlen werden.	↑	Konsens

7.7.2.3 Brodalumab

7.7.2.3.1 Wirksamkeit

Brodalumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-17-Rezeptor, in einer Dosis von 210 mg subkutan alle 2 Wochen und einer Dosis von 210 mg subkutan wöchentlich, hat sich in zwei offenen Studien mit je 10 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI als wirksam erwiesen^{434,435}. Bei Teilnehmern mit drainierenden Tunneln wurde jedoch ein zyklisches Ansprechen bei der alle 2 Wochen-Therapie beobachtet (schneller Rückgang der akuten Symptome mit langsamem Wiederauftreten von Tunnelndrainage und Schmerzen). Bei der wöchentlichen Applikation erreichten alle Patienten eine HiSCR und 80% eine Reduktion des IHS4-Schweregrades in Woche 12. Signifikante Verbesserungen wurden bei Schmerzen, Juckreiz, Lebensqualität und Depression beobachtet.

7.7.2.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 2/3 im Zusammenhang mit der Anwendung von Brodalumab gemeldet.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Brodalumab kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.7.3 IL-1-Inhibitoren

IL-1 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das nachweislich in läsionaler HS/AI-Haut stark hochreguliert ist, wahrscheinlich als Folge der Aktivierung des Inflammasoms, was es zu einem Ziel für die Behandlung von HS/AI macht⁴³⁶. Die Biologika Anakinra, Bermekimab und Canakinumab blockieren die biologische Aktivität von IL-1 und verringern so die Entzündung und die gesamte Krankheitsaktivität^{437,438}. Randomisierte kontrollierte Studien bei HS/AI wurden nur mit Anakinra und Bermekimab durchgeführt^{439,440}. Die Placebo-kontrollierte Phase-2-RCT mit Bermekimab bei 144 Patienten wurde nach einer Zwischenanalyse aufgrund der Erfüllung der Futility-Kriterien vorzeitig abgebrochen, was das Ende der klinischen Entwicklung von Bermekimab für HS/AI bedeuten kann⁴⁴⁰.

7.7.3.1 Anakinra

Anakinra ist ein rekombinanter IL-1-Rezeptor-Antagonist. Er blockiert die biologische Aktivität des natürlich vorkommenden IL-1, indem er die Bindung sowohl von IL-1 α als auch von IL-1 β an den IL-1-Typ-1-Rezeptor kompetitiv blockiert. Anakinra ist für die Behandlung von rheumatoider Arthritis und autoinflammatorischen Syndromen zugelassen.

7.7.3.1.1 Wirksamkeit

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit einer 12-wöchigen Behandlung und einer 12-wöchigen Nachbeobachtung wurden 10 Patienten in die Behandlungs- und 10 in die Placebogruppe aufgenommen⁴³⁹. Anakinra wurde täglich in einer Dosis von 100 mg s.c. verabreicht. HiSCR wurde von 6/9 Patienten (67%) in der Anakinra-Gruppe im Vergleich zu 3/10 Patienten (30%) in der Placebogruppe erreicht. Darüber hinaus verging in der Anakinra-Gruppe signifikant mehr Zeit bis zum ersten neuen Schub nach der Behandlung. Es gab keine Unterschiede zwischen der Anakinra- und der Placebogruppe in Bezug auf die von den Patienten angegebene Schwere der Erkrankung und die Lebensqualität. In einigen wenigen Fallserien wurde sowohl über positive Ergebnisse als auch über ein Versagen der Behandlung mit Anakinra berichtet.

7.7.3.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet⁴³⁹.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Anakinra kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.7.3.2 Ixekizumab

7.7.3.2.1 Wirksamkeit

Bei fünf HS/AI-Patienten mit schwerer Manifestation der Erkrankung, die seit mindestens drei Monaten auf konventionelle Behandlungen und Adalimumab nicht oder nicht mehr ansprachen, wurde Ixekizumab (160 mg s.c. einmalig, gefolgt von 80 mg in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12) verabreicht. Vier der 5 Patienten beobachteten eine Verbesserung der VAS- und DLQI-Werte, der Rückgang bei einem Patienten war begrenzt⁴⁴¹.

7.7.3.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Es wurde kein unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit Ixekizumab festgestellt.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Ixekizumab kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.7.4 IL-12p40/IL-23-Inhibitoren

7.7.4.1 Ustekinumab

Ustekinumab ist ein rekombinanter, vollhumaner IgG1 Antikörper. Er bindet mit hoher Spezifität und Affinität die gemeinsame p40 Untereinheit der Zytokine IL-12 und IL-23. Deren Interaktion mit dem IL-12Rβ1-Rezeptor auf natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten wird so verhindert. Somit unterbleibt die von IL-12 und IL-23 vermittelten Signalen abhängige Ausreifung und Expansion von Th1- und Th17-Zellen.

7.7.4.1.1 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Ustekinumab s.c. 45 mg/Woche als Monotherapie bei Patienten mit schweren HS/AI könnten in mehreren Fallberichten als auch in einer nicht-kontrollierten perspektiven Studie mit 17 Patienten nachgewiesen werden. In der Studie wurde die für die Psoriasis zugelassene Dosis verwendet. Eine moderat bis ausgesprochene Besserung des MSS konnte in 82% der Patienten nachgewiesen werden. HiSCR konnte in 47% erreicht werden⁹². Bei Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg betrug die Dosis pro Injektion 90 mg/Woche. In einer Fallserie mit 10 Patienten wurde bei 7/10 (70%) der Patienten eine Verbesserung des PGA-Scores und bei 8/10 (80%) eine Verbesserung der Numerischen Schmerzbewertungsskala beobachtet⁴⁴². In der systematischen Übersichtsarbeit wurde bei 34/45 (76%) der Patienten eine klinische Verbesserung der Krankheitsschwere und bei 38/45 (84%) eine Verbesserung der Symptome festgestellt⁴⁴².

7.7.4.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Es wurde kein schwerwiegendes Ustekinumab-bedingtes unerwünschtes Ereignis verzeichnet. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Müdigkeit, Erythem und Schmerzen an der Injektionsstelle. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Pruritus, Schwindel und Kopfschmerzen.

7.7.4.1.3 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen: Vorbestehende Tuberkulose oder andere schwere Infektionen, Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen: Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch, Impfungen mit Lebendimpfstoffen

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Ustekinumab kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.7.5 IL-23-Inhibitoren

7.7.5.1 Guselkumab

Guselkumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen IL-23p19, welcher die IL-23/T-Helfer 17-Achse zielt.

7.7.5.1.1 Wirksamkeit

Eine offene, multizentrische Phase-IIa-Therapiestudie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI mit Guselkumab 200 mg s.c. alle 4 Wochen über 16 Wochen bei 20 Patienten zeigte bei 13/20 Patienten (65%) das Erreichen von HiSCR mit einem statistisch signifikanten Rückgang des medianen IHS4-Scores (von 8,5 auf 5,0)⁴⁴³. Allerdings wurde bei einer multizentrischen, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-IIb-Studie mit zwei Dosierungsschemata und 181 behandelten Patienten das Erreichen von HiSCR bei 45,0% und 50,8% der Patienten im Vergleich zu 38,7% in der Placebogruppe berichtet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Guselkumab nicht bei allen Patienten mit HS/AI wirksam ist^{443,444}.

7.7.5.1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Es wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet, das wahrscheinlich nicht mit der Guselkumab-Behandlung zusammenhing. In der läsionalen Haut zeigte die transkriptomische Analyse eine Hochregulierung verschiedener Gene, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden, darunter Immunglobuline, S100, Matrix-Metalloproteinasen, Keratin, B-Zell- und Komplement-Gene, die bei klinischer Ansprache nach der Behandlung abnahmen.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Guselkumab soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Konsens

7.7.5.2 Risankizumab

Risankizumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch IL-23 durch Bindung an seine p19-Untereinheit hemmt.

7.7.5.2.1 Wirksamkeit

In einer offenen Studie erhielten 26 Personen mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI Risankizumab 150 mg s.c. in den Wochen 0, 4 und 12. Achtzehn von 26 (69,2%) Patienten erreichten in Woche 16 eine HiSCR-Ansprechen⁴⁴⁵. Das klinische Ansprechen auf den IL-23-Antagonismus war mit dem männlichen Geschlecht, erhöhtem Gesamtserumtestosteron und verringerten Follikel-stimulierendes Hormon-Werten verbunden. Bei der Stratifizierung nach klinischen Respondern/Non-Respondern wurden differentiell exprimierte Gene identifiziert, darunter PLPP4 und MAPK10. In der Immunhistochemie wurde eine erhöhte Anzahl von CD11c, IL-17A und IL-17F positiven Zellen im Vergleich zu Non-Respondern festgestellt.

Darüber hinaus untersuchte eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Doppelblindstudie mit 243 Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI⁴⁴⁶. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten in den Wochen 0, 1, 2, 4 und 12 Risankizumab 180 mg s.c., Risankizumab 360 mg s.c. oder ein Placebo. Patienten, die zunächst auf ein Placebo randomisiert wurden, erhielten in den Wochen 16, 17 und 18 verblindet Risankizumab 360 mg s.c.; Patienten, die zunächst auf Risankizumab randomisiert wurden, erhielten zu denselben Zeitpunkten verblindet das gleiche Placebo. In den Wochen 20-60 erhielten alle Patienten alle 8 Wochen Risankizumab 360 mg s.c. in offener Dosierung. Insgesamt wurden 243 Patienten randomisiert (Risankizumab 180 mg, n = 80; Risankizumab 360 mg, n = 81; Placebo, n = 82). In der Woche 16 erreichten 46,8% der Patienten mit Risankizumab 180 mg, 43,4% mit Risankizumab 360 mg und 41,5 % mit Placebo eine HiSCR. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen.

7.7.5.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war im Allgemeinen gering und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

	Stärke	Zustimmung
--	--------	------------

• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Risankizumab soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung
---	-----	--------------------------

7.7.5.3 Tildrakizumab

7.7.5.3.1 Wirksamkeit

Es wurde lediglich eine Serie von 9 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS/AI publiziert, von denen 5 eine Vorthherapie mit einem Biologikum hatten. Tildrakizumab 100 oder 200 mg p.o. alle 4 Wochen führte zu einer Verringerung der entzündlichen Knoten- und Abszesszahl nach 2, 5 und 15 Monaten⁴⁴⁷.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Tildrakizumab soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.7.6 Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler anti-CD20 Antikörper, der die B-Zellen depletiert. In einer Metanalyse mit 10 Patienten hat die Therapie mit Rituximab zu einer kompletten Remission der Erkrankung bei 40% der Patienten geführt. Ein Patient hat an die Therapie mit Rituximab nicht angesprochen und für den Rest der Kohorte gab es keine Wirksamkeitsdaten⁴⁴⁸.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische s.c. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Rituximab wird nicht empfohlen.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.8. Therapie mit Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren

Christos C. Zouboulis

JAK-Inhibitoren sind orale, niedermolekulare Inhibitoren, die auf Janus-Kinasen abzielen, einem wichtigen Regulator der proinflammatorischen Zytokin-Signalwege, die bei verschiedenen immunologischen Krankheiten eine Rolle spielen.

7.8.1 Upadacitinib

7.8.1.1 Wirksamkeit

Bei einer offenen Studie erhielten 20 Patienten bis Woche 4 täglich 15 mg Upadacitinib p.o.. Bei Patienten, die in Woche 4 kein klinisches Ansprechen HiSCR erreichten, wurde die Dosis auf 30 mg Upadacitinib pro Tag erhöht⁴⁴⁹. Die Patienten wurden dann in den Wochen 12 und 24 überprüft. 15/20 (75%) Patienten erreichten in Woche 4 eine HiSCR50, die in Woche 12 auf 100% anstieg und in Woche 24 beibehalten wurde. HiSCR75 wurde bei 6/20 (30%) Patienten in Woche 4 erreicht, stieg auf 19/20 (95%) in Woche 12 und blieb in Woche 24 erhalten. HiSCR90 wurde bei 4/20 (20%) Patienten in Woche 4 und 6/20 (30%) in Woche 12 festgestellt und blieb in Woche 24 erhalten. Das IHS4 ging während der Therapie signifikant zurück. Der DLQI und die Schmerzbewertung verringerten sich signifikant in Woche 4 der Therapie. Bei 4/20 (20%) Patienten traten während der Behandlung Schübe auf.

	Stärke	Zustimmung
• Eine systemische p.o. Therapie der mittelschweren bis schweren HS/AI mit Upadacitinib kann erwogen werden.	⇔	Konsens

7.9. Weitere Therapeutika

Christos C. Zouboulis

7.9.1 Botulinumtoxin

Über den Einsatz von Botulinumtoxin (BTX), eines starken Neurotoxins, das seit langem zur Behandlung neurologischer und dermatologischer Erkrankungen eingesetzt wird und ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist, liegen Daten aus einer prospektiven Studie und zwei systematischen Übersichtsarbeiten vor.

7.9.1.1 Wirksamkeit

Zwanzig Patienten mit HS/AI im Hurley-Grad I-III wurden nacheinander entweder mit Placebo oder mit BTX-B s.c. über 3 Monaten behandelt⁴⁵⁰. Der DLQI verbesserte sich signifikant in der BTX-B-Gruppe von 17 bei Studienbeginn auf 8, verglichen mit einer Reduktion von 13,5 auf 11 in der Placebogruppe. Eine Verbesserung der von den Patienten selbst eingeschätzten Symptome und eine Verringerung der Gesamtläsionen ergänzten das primäre Ergebnis. In der systematischen Übersicht von Ravi und Trinidad erfüllten 7 Studien die Kriterien für die Aufnahme und Überprüfung⁴⁵¹. Die Verabreichung von BTX führte bei 30/31 der Patienten entweder zu einer klinischen Verbesserung oder einer Verbesserung der Lebensqualität. Der Evidenzgrad war mäßig. In der systematischen Übersicht von Geoghegan et al.⁴⁵² erfüllten 6 die vollständigen Einschlusskriterien und erhielten Daten zu 26 Patienten, daher bleibt die Wirksamkeit und Sicherheit von BTX bei der Behandlung von HS/AI noch unbekannt.

7.9.2 Kryochirurgie

Die Kryochirurgie^{453,454} wurde nur gelegentlich in Fallberichten berichtet, so dass es keine ausreichende Erfahrung über diesen therapeutischen Ansatz existiert.

	Stärke	Zustimmung
• Eine subkutane Therapie mit BTX kann erwogen werden.	⇔	Konsens
• Die Kryochirurgie zur Therapie der HS/AI soll nicht empfohlen werden.	↓↓↓	Mehrheitliche Zustimmung

7.10 Schmerztherapie

Christos C. Zouboulis

Schmerzen sind ein Schlüsselsymptom der HS/AI und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten²⁴⁸. Eine erfolgreiche Behandlung der entzündlichen HS/AI kann die Schmerzsymptome lindern, doch bei einer bedeutenden Minderheit können die Symptome fortbestehen. Schmerzen können mit Depressionen, einer anerkannten Komorbidität der HS/AI, verbunden sein^{455,456}. Die Beurteilung der Schmerzen kann komplex sein²⁴⁸, und es sollte eine Überweisung an einen Allgemeinmediziner oder Schmerzspezialisten in Betracht gezogen werden.

7.10.1 Wirksamkeit

Es gibt wenige Belege für Empfehlungen zur akuten und chronischen Schmerzlinderung bei HS/AI. Allerdings wurden Strategien für das Schmerzmanagement bei HS/AI veröffentlicht. Zur Untermauerung dieser Empfehlungen sind weitere Nachweise erforderlich.

7.11 Psychologische Therapie

Klaus-M. Taube

Zur Verbesserung des psychosomatischen und psychosozialen Zustandes von Patienten mit HS/AI werden empfohlen:

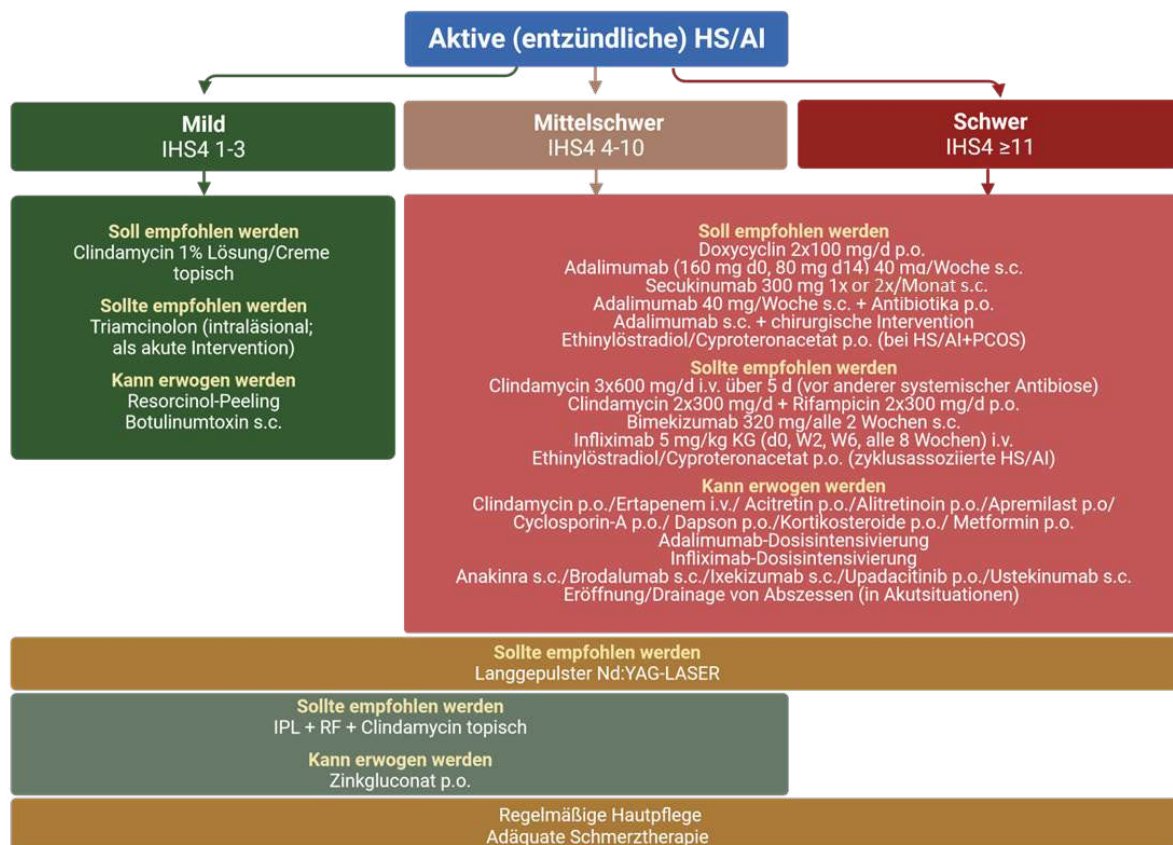
- Information über Krankheitsursache und Verlauf (Psychoedukation)
- Eingehen auf subjektive Vorstellungen und Bedürfnisse des Patienten

- Verständnis für die vielschichtige Belastung durch die Erkrankung
- Beachten und Ansprechen der Anzeichen von psychischen Störungen wie Depression, soziale Ängste und suizidale Tendenzen
- Beachten psychischer Veränderungen, auch im Verlauf der Therapie
- Motivation zu einer gesünderen Lebensweise, zum Abgewöhnen des Rauchens, Kalorienbewusster Ernährung und körperlicher Bewegung
- Hilfe anbieten oder vermitteln bei psychosozialen Problemen
- Bei erhöhter Komorbidität psychischer Störungen Zusammenarbeit mit Fachpsychotherapeuten suchen.

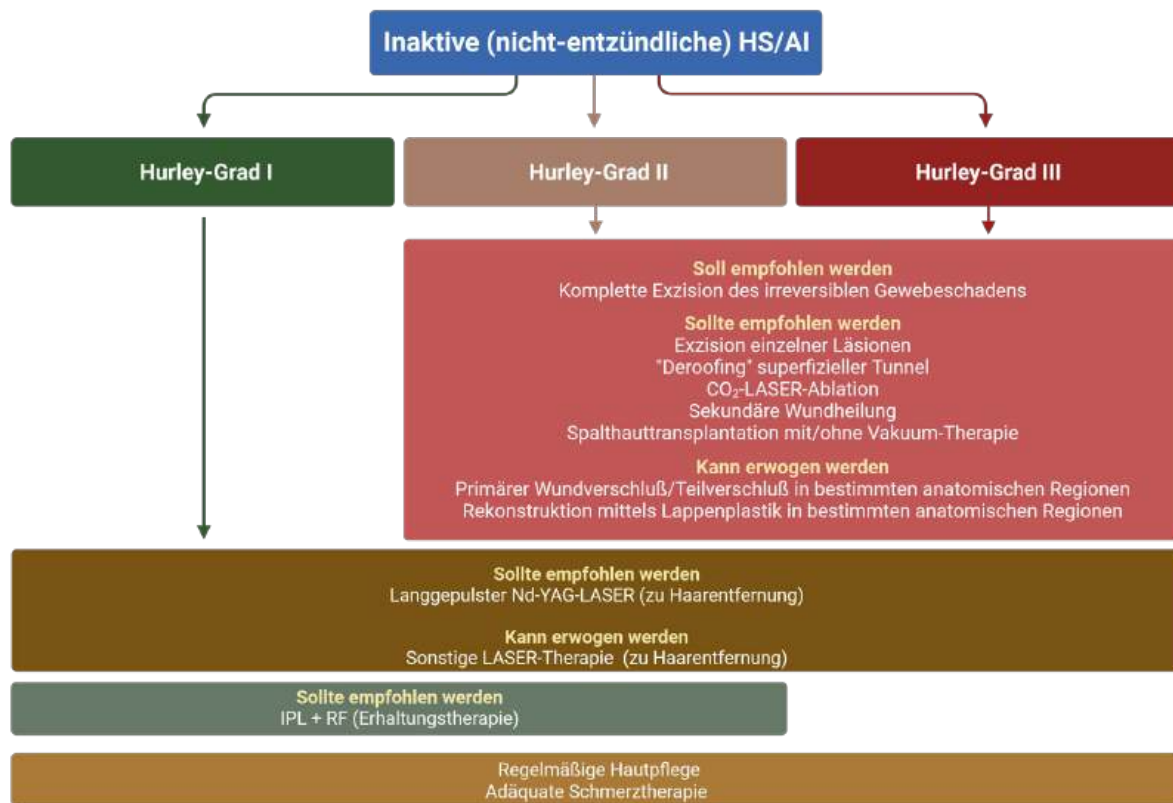
8. Stadien-basierter Therapie-Algorithmus

Falk G. Bechara, Klaus Fritz, Matthias Goebeler, Frank H. Hetzer, Elke Just, Georgios Kokolakis, Natalia Kirsten, Hjalmar Kurzen, Georgios Nikolakis, Andreas Pinter, Maurizio Podda, Kerstin Rosinski, Sylke Schneider-Burrus, Klaus-M. Taube, Thomas Volz, Thomas Winkler, Christos C. Zouboulis,

Zur stadiengerechten Therapie der HS/AI wird von der Expertengruppe folgender Therapie-Algorithmus (Abb. 4) empfohlen.



A



B

Abb. 4. Algorithmus der Therapie der HS/AI. a) Therapie der aktiven (entzündlichen HS/AI), b) Therapie der inaktiven (nicht-entzündlichen) HS/AI (erstellt mit BioRender.com)

9. Verfahren zur Konsensbildung

Christos C. Zouboulis

9.1. Verantwortlichkeiten

Projektleitung, Projektkoordination und Med. Dokumentation	Prof. Dr. med. Prof. honoraire Dr. h.c. Christos C. Zouboulis	Dessau
---	--	--------

Anschrift

Hochschulklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Immunologisches Zentrum
Städtisches Klinikum Dessau
Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane und Fakultät für
Gesundheitswissenschaften Brandenburg
Auenweg 38
06847 Dessau-Roßlau
E-Mail: christos.zouboulis@mhb-fontane.de

Koordination der Delegiertensitzung am 27.04.2023	Dr. med. Dagmar Presser	Würzburg
	Anna Kristandt (unterstützend)	Neuruppin
	Viktor A. Zouboulis (unterstützend)	Hamburg

9.2. Expertengruppe

Die Nominierung der Experten erfolgte durch die Berufsverbände der jeweiligen Fachgruppen. Stimmberechtigte Teilnehmer am Konsensverfahren waren alle nominierten Experten der jeweiligen Fachgruppen sowie die Patientenvertreter.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft	
Prof. Dr. med. Falk G. Bechara	Bochum
Prof. Dr. med. Klaus Fritz *	Landau (Pfalz)
Dr. med. Georgios Kokolakis	Berlin
Prof. Dr. med. Christian Kunte	München (nicht teilgenommen)
Prof. Dr. med. Hjalmar Kurzen	Freising
Prof. Dr. med. Alexander Nast	Berlin (nicht teilgenommen)
Prof. Dr. med. Maurizio Podda	Darmstadt
Prof. Dr. med. Klaus M. Taube *	Halle (Saale)
PD Dr. med. Thomas Volz	München
Prof. Dr. med. Prof. honoraire Dr. h.c. Christos C. Zouboulis	Dessau
Berufsverband Deutscher Dermatologen	
Prof. Dr. med. Klaus Fritz *	Landau (Pfalz)
Prof. Dr. med. Christian Kunte	München (nicht teilgenommen)
Prof. Dr. med. Hjalmar Kurzen	Freising
Patientenvertretung	
Elke Just *	Kreis Coefeld
Kerstin Rosinski *	Velten
Thomas Winkler *	Lüdinghausen

* stimmberechtigte Teilnehmer am Konsensverfahren

9.3. Erweiterte, multidisziplinäre Gruppe

Deutsche Dermatologische Lasergesellschaft (DDL)	
Prof. Dr. med. Klaus Fritz *	Landau (Pfalz)
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC)	
Prof. Dr. med. Maurizio Podda	Darmstadt
Prof. Dr. med. Falk G. Bechara	Bochum
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	
Prof. Dr. med. Franc H. Hetzer	Zürich, Schweiz
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	
Dr. med. Albrecht Krause-Bergmann	Gütersloh (nicht teilgenommen)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin (DGPM) / Arbeitskreis Psychosomatische Dermatologie der DDG / European Society of Dermatology and Psychiatry (ESDaP)	
Prof. Dr. med. Klaus M. Taube *	Halle (Saale)
European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF) e.V.	
Prof. Dr. med. Matthias Goebeler	Würzburg

PD Dr. med. Natalia Kirsten	Hamburg
PD Dr. med. Georgios Nikolakis *	Dessau
PD Dr. med. Andreas Pinter	Frankfurt/M.
Dr. med. Sylke Scheider-Burrus	Berlin
Thomas Winkler *	Lüdinghausen
Prof. Dr. med. Prof. honoraire Dr. h.c. Christos C. Zouboulis	Dessau
European Reference Network for Rare Skin Diseases (ERN Skin)	
Prof. Dr. med. Matthias Goebeler	Würzburg
Prof. Dr. med. Prof. honoraire Dr. h.c. Christos C. Zouboulis	Dessau

* *stimmberechtigte Teilnehmer am Konsensverfahren*

9.4. Verabschiedung, Gültigkeit

Die Verabschiedung aller beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen hat am 31.12.2023. stattgefunden. Die letzte inhaltliche Überarbeitung der Leitlinie erfolgte am 30.04.2024. Die vorliegende, aktualisierte Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.04.2029. Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie ist Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis, christos.zouboulis@mhb-fontane.de.

10. Anerkennung, Finanzierung, Interessenkonflikte

Christos C. Zouboulis

10.1. Anerkennung

Die S2k-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa / Acne inversa ist ein gemeinschaftliches Projekt der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD).

10.2. Finanzierung

Das Projekt erhielt eine Finanzierung aus Mitteln der DDG (Verfügungstellung von Räumlichkeiten) und des European Reference Network (ERN) Skin (Reisekosten). Die Arbeit des Koordinators und die der Mitglieder wurden aus eigenen Ressourcen finanziert. Eine Vergütung erfolgte nicht. Die Arbeit der Expertengruppe erfolgte ehrenamtlich.

10.3. Interessenkonflikte

Die Interessenkonflikte der Autoren wurden mit Hilfe der AWMF-Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten erhoben. Die Interessenerklärungen wurden vom Leitlinienkoordinator bewertet. Der Interessenkonflikt des Leitlinienkoordinators wurde vom neutralen Koordinator bewertet. Gemäß der AWMF-Regel wurden bei thematischem Bezug zur Leitlinie, Vorträge für die Industrie als gering betrachtet. Berater- und Gutachtertätigkeit/Drittmittelforschung wurden als moderat bewertet und führten zu Stimmenthaltung bei relevanter Abstimmung. Eigentümerinteressen wie Patente sowie eine überwiegende Tätigkeit für die Industrie wurden als hoch kategorisiert und hätten zum Ausschluss aus der Beratung geführt.

11. Literatur

1. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, *et al.* [S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa * (number ICD-10 L73.2)]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;**10** Suppl 5:S1-31.
2. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, *et al.* Das Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001;**95**(suppl 1):1–84.
3. Just E, Winkler T. [Acne inversa: A rare disease with far-reaching consequences for those affected : Experiences and wishes of patients]. *Hautarzt* 2021;**72**:715–8.
4. Alavi A, Farzanfar D, Rogalska T, Lowes MA, Chavoshi S. Quality of life and sexual health in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol* 2018;**4**:74–9.
5. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol* 2010;**62**:706–8, 708.e1.
6. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, Quality of Life Group of the French Society of Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;**56**:621–3.
7. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;**144**:809–13.
8. Kurek A, Peters EMJ, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol* 2012;**67**:422–8, 428.e1.
9. Janse IC, Deckers IE, van der Maten AD, *et al.* Sexual health and quality of life are impaired in hidradenitis suppurativa: a multicentre cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2017;**176**:1042–7.
10. Matusiak Ł, Szczęch J, Kaaz K, Lelonek E, Szepietowski JC. Clinical Characteristics of Pruritus and Pain in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2018;**98**:191–4.
11. 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.
12. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, *et al.* Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;**27**:473–8.
13. Nielsen RM, Lindsø Andersen P, Sigsgaard V, Theut Riis P, Jemec GB. Pain perception in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2020;**182**:166–74.
14. Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo J-A, *et al.* The Burden of Hidradenitis Suppurativa Signs and Symptoms in Quality of Life: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**:6709.
15. Smith HS, Chao JD, Teitelbaum J. Painful hidradenitis suppurativa. *Clin J Pain* 2010;**26**:435–44.
16. Frings VG, Bauer B, Glöditzsch M, Goebeler M, Presser D. Assessing the psychological burden of patients with hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol* 2019;**29**:294–301.
17. Meixner D, Schneider S, Krause M, Sterry W. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;**6**:189–96.

18. Krajewski PK, Matusiak Ł, von Stebut E, *et al.* Quality-of-Life Impairment among Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study of 1795 Patients. *Life (Basel)* 2021;**11**:34.
19. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009;**60**:539–61; quiz 562–3.
20. Esmann S, Jemec GBE. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol* 2011;**91**:328–32.
21. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2018;**98**:757–61.
22. Seivright JR, Collier E, Grogan T, Hogeling M, Shi VY, Hsiao JL. Physical and psychosocial comorbidities of pediatric hidradenitis suppurativa: A retrospective analysis. *Pediatr Dermatol* 2021;**38**:1132–6.
23. Kirsten N, Frings V, Nikolakis GD, *et al.* [Epidemiology, patient quality of life, and treatment costs of hidradenitis suppurativa/acne inversa]. *Hautarzt* 2021;**72**:651–7.
24. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, *et al.* [S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa / acne inversa * (number ICD-10 L73.2)]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;**10** Suppl 5:S1-31.
25. Jfri A, Nassim D, O'Brien E, Gulliver W, Nikolakis G, Zouboulis CC. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol* 2021;**157**:924–31.
26. Kirsten N, Zander N, Augustin M. Prevalence and cutaneous comorbidities of hidradenitis suppurativa in the German working population. *Arch Dermatol Res* 2021;**313**:95–9.
27. Dajnoki Z, Somogyi O, Medgyesi B, *et al.* Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;**36**:462–71.
28. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A, Makrantonaki E, *et al.* Alterations in innate immunity and epithelial cell differentiation are the molecular pillars of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:846–61.
29. Zouboulis VA, Zouboulis KC, Zouboulis CC. Hidradenitis Suppurativa and Comorbid Disorder Biomarkers, Druggable Genes, New Drugs and Drug Repurposing-A Molecular Meta-Analysis. *Pharmaceutics* 2021;**14**:44.
30. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology* 2015;**231**:184–90.
31. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, *et al.* Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. *Dermatology* 2020;**236**:421–30.
32. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, *et al.* Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol* 2017;**177**:1401–9.
33. Tzellos T, van Straalen KR, Kyrgidis A, *et al.* Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;**37**:395–401.

34. 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.
35. Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, *et al.* Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;**33**:19–31.
36. van Straalen KR, Tzellos T, Guillem P, *et al.* The efficacy and tolerability of tetracyclines and clindamycin plus rifampicin for the treatment of hidradenitis suppurativa: Results of a prospective European cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2021;**85**:369–78.
37. 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.
38. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, *et al.* Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet* 2023;**401**:747–61.
39. Bechara FG, Podda M, Prens EP, *et al.* Efficacy and Safety of Adalimumab in Conjunction With Surgery in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: The SHARPS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2021;**156**:1001–9.
40. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GBE, *et al.* What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008;**17**:455–6; discussion 457–472.
41. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, *et al.* What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol* 2020;**29**:1154–70.
42. Kirsten N, Petersen J, Hagenström K, Augustin M. Epidemiology of hidradenitis suppurativa in Germany - an observational cohort study based on a multisource approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:174–9.
43. Jemec GBE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol* 2015;**73** 5 Suppl 1:S4–7.
44. Ingram JR. The epidemiology of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2020;**183**:990–8.
45. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35** 2 Pt 1:191–4.
46. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, Montgomery MO, Stang P. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013;**68**:412–9.
47. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, *et al.* Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;**59**:596–601.
48. Botvid SHC, Storgaard Hove L, Bouazzi D, *et al.* Hidradenitis Suppurativa Prevalence in Nuuk, Greenland: Physician Validation of a Hidradenitis Suppurativa Questionnaire in a Greenlandic Setting. *Acta Derm Venereol* 2023;**103**:adv00847.
49. Kurzen H, Schönfelder-Funcke S, Hartschuh W. Surgical treatment of Acne inversa at the University of Heidelberg. 2000;**22**:76–80.

50. Nikolakis G, Karagiannidis I, Vaiopoulos AG, Becker M, Zouboulis CC. [Endocrinological mechanisms in the pathophysiology of hidradenitis suppurativa]. *Hautarzt* 2020;**71**:762–71.
51. Schneider-Burrus S, Lux G, van der Linde K, *et al.* Hidradenitis suppurativa - prevalence analyses of German statutory health insurance data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;**35**:e32–5.
52. Schneider-Burrus S, Tsaousi A, Barbus S, *et al.* Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. *Front Med (Lausanne)* 2021;**8**:676241.
53. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013;**133**:97–103.
54. Vaiopoulos AG, Nikolakis G, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa in paediatric patients: a retrospective monocentric study in Germany and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:2140–6.
55. Di Cesare A, Nikolakis G, Kanni T, *et al.* Identification of clinical features affecting diagnostic delay in paediatric hidradenitis suppurativa: results from a multicentre observational study. *Br J Dermatol* 2022;**187**:428–30.
56. Loget J, Saint-Martin C, Guillem P, *et al.* [Misdiagnosis of hidradenitis suppurativa continues to be a major issue. The R-ENS Verneuil study]. *Ann Dermatol Venereol* 2018;**145**:331–8.
57. Zouboulis CC, Goyal M, Byrd AS. Hidradenitis suppurativa in skin of colour. *Exp Dermatol* 2021;**30 Suppl 1**:27–30.
58. Zouboulis CC. The socioeconomic burden of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol* 2019;**181**:7–8.
59. Nikolakis G, Kokolakis G, Kaleta K, *et al.* [Pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa]. *Hautarzt* 2021;**72**:658–65.
60. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A, Fimmel S, Zouboulis KC. Apocrine glands are bystanders in hidradenitis suppurativa and their involvement is gender specific. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:1555–63.
61. Somogyi O, Dajnoki Z, Szabó L, *et al.* New Data on the Features of Skin Barrier in Hidradenitis Suppurativa. *Biomedicines* 2023;**11**:127.
62. Kashyap MP, Khan J, Sinha R, *et al.* Advances in molecular pathogenesis of hidradenitis suppurativa: Dysregulated keratins and ECM signaling. *Semin Cell Dev Biol* 2022;**128**:120–9.
63. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, *et al.* What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol* 2020;**29**:1154–70.
64. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010;**19**:533–7.
65. Jemec GB, Gniadecka M. Sebum excretion in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1997;**194**:325–8.

66. Kamp S, Fiehn AM, Stenderup K, *et al.* Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011;**164**:1017–22.
67. Wolk K, Warszawska K, Hoeflich C, *et al.* Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* 2011;**186**:1228–39.
68. Moran B, Sweeney CM, Hughes R, *et al.* Hidradenitis Suppurativa Is Characterized by Dysregulation of the Th17:Treg Cell Axis, Which Is Corrected by Anti-TNF Therapy. *J Invest Dermatol* 2017;**137**:2389–95.
69. Byrd AS, Carmona-Rivera C, O’Neil LJ, *et al.* Neutrophil extracellular traps, B cells, and type I interferons contribute to immune dysregulation in hidradenitis suppurativa. *Sci Transl Med* 2019;**11**:eaav5908.
70. Frew JW. Hidradenitis suppurativa is an autoinflammatory keratinization disease: A review of the clinical, histologic, and molecular evidence. *JAAD Int* 2020;**1**:62–72.
71. Lowe MM, Naik HB, Clancy S, *et al.* Immunopathogenesis of hidradenitis suppurativa and response to anti-TNF- α therapy. *JCI Insight* 2020;**5**:e139932, 139932.
72. Jiang SW, Whitley MJ, Mariottoni P, Jaleel T, MacLeod AS. Hidradenitis Suppurativa: Host-Microbe and Immune Pathogenesis Underlie Important Future Directions. *JID Innov* 2021;**1**:100001.
73. 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**:790–8.
74. van der Zee HH, Laman JD, de Ruiter L, Dik WA, Prens EP. Adalimumab (antitumour necrosis factor- α) treatment of hidradenitis suppurativa ameliorates skin inflammation: an in situ and ex vivo study. *Br J Dermatol* 2012;**166**:298–305.
75. Thomi R, Yerly D, Yawalkar N, Simon D, Schlapbach C, Hunger RE. Interleukin-32 is highly expressed in lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2017;**177**:1358–66.
76. Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B, *et al.* Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 2019;**139**:964–8.
77. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GBE, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;**17**:343–51.
78. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, *et al.* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016;**375**:422–34.
79. Zouboulis CC. Adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;**12**:1015–26.
80. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, *et al.* Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2017;**177**:1385–93.
81. Lima AL, Karl I, Giner T, *et al.* Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2016;**174**:514–21.

82. Navrazhina K, Frew JW, Krueger JG. Interleukin 17C is elevated in lesional tissue of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2020;**182**:1045–7.
83. Zouboulis CC, Frew JW, Giamarellos-Bourboulis EJ, *et al.* Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment. *Exp Dermatol* 2021;**30 Suppl 1**:8–17.
84. Kaleta KP, Nikolakis G, Hossini AM, *et al.* Metabolic Disorders/Obesity Is a Primary Risk Factor in Hidradenitis Suppurativa: An Immunohistochemical Real-World Approach. *Dermatology* 2022;**238**:251–9.
85. Jenei A, Dajnoki Z, Medgyesi B, *et al.* Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 2019;**139**:964–8.
86. Witte-Händel E, Wolk K, Tsaousi A, *et al.* The IL-1 Pathway Is Hyperactive in Hidradenitis Suppurativa and Contributes to Skin Infiltration and Destruction. *J Invest Dermatol* 2019;**139**:1294–305.
87. Wolk K, Brembach T-C, Šimaitė D, *et al.* Activity and components of the granulocyte colony-stimulating factor pathway in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2021;**185**:164–76.
88. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, *et al.* Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 2016;**136**:1768–80.
89. Di Caprio R, Balato A, Caiazzo G, *et al.* IL-36 cytokines are increased in acne and hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res* 2017;**309**:673–8.
90. Hessam S, Sand M, Gambichler T, Skrygan M, Rüddel I, Bechara FG. Interleukin-36 in hidradenitis suppurativa: evidence for a distinctive proinflammatory role and a key factor in the development of an inflammatory loop. *Br J Dermatol* 2018;**178**:761–7.
91. Kelly G, Hughes R, McGarry T, *et al.* Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2015;**173**:1431–9.
92. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Horvátovich P, Jonkman MF, Horváth B. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* 2016;**174**:839–46.
93. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, *et al.* Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021;**157**:1279–88.
94. Schuch A, Fischer T, Boehner A, Biedermann T, Volz T. Successful Treatment of Severe Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa with the Interleukin-17A Antibody Secukinumab. *Acta Derm Venereol* 2018;**98**:151–2.
95. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010;**11**:373–84.
96. Dréno B, Khammari A, Brocard A, *et al.* Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity. *Arch Dermatol* 2012;**148**:182–6.
97. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol* 2008;**158**:691–7.

98. Savva A, Kanni T, Damoraki G, *et al.* Impact of Toll-like receptor-4 and tumour necrosis factor gene polymorphisms in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2013;**168**:311–7.
99. Volz T, Kaesler S, Biedermann T. Innate immune sensing 2.0 - from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks. *Exp Dermatol* 2012;**21**:61–9.
100. Emelianov VU, Bechara FG, Gläser R, *et al.* Immunohistological pointers to a possible role for excessive cathelicidin (LL-37) expression by apocrine sweat glands in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol* 2012;**166**:1023–34.
101. Thomi R, Cazzaniga S, Seyed Jafari SM, Schlapbach C, Hunger RE. Association of Hidradenitis Suppurativa With T Helper 1/T Helper 17 Phenotypes: A Semantic Map Analysis. *JAMA Dermatol* 2018;**154**:592–5.
102. Giamarellos-Bourboulis EJ, Platzer M, Karagiannidis I, *et al.* High Copy Numbers of β -Defensin Cluster on 8p23.1, Confer Genetic Susceptibility, and Modulate the Physical Course of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *J Invest Dermatol* 2016;**136**:1592–8.
103. Nikolakis G, Liakou AI, Bonovas S, *et al.* Bacterial Colonization in Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: A Cross-sectional Study of 50 Patients and Review of the Literature. *Acta Derm Venereol* 2017;**97**:493–8.
104. Nikolakis G, Join-Lambert O, Karagiannidis I, Guet-Revillet H, Zouboulis CC, Nassif A. Bacteriology of hidradenitis suppurativa/acne inversa: A review. *J Am Acad Dermatol* 2015;**73** 5 Suppl 1:S12-18.
105. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, *et al.* The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol* 2017;**153**:897–905.
106. Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais J-P, *et al.* Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:1990–8.
107. Ring HC, Bay L, Nilsson M, *et al.* Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2017;**176**:993–1000.
108. Riverain-Gillet É, Guet-Revillet H, Jais J-P, *et al.* The Surface Microbiome of Clinically Unaffected Skinfolids in Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Culture-Based and 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing Study in 60 Patients. *J Invest Dermatol* 2020;**140**:1847-1855.e6.
109. Schell SL, Schneider AM, Nelson AM. Yin and Yang: A disrupted skin microbiome and an aberrant host immune response in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2021;**30**:1453–70.
110. Williams SC, Frew JW, Krueger JG. A systematic review and critical appraisal of metagenomic and culture studies in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2021;**30**:1388–97.
111. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, *et al.* The Follicular Skin Microbiome in Patients With Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol* 2017;**153**:897–905.
112. Ring HC, Bay L, Nilsson M, *et al.* Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2017;**176**:993–1000.
113. Vossen ARJV, van der Zee HH, Tsoi LC, *et al.* Novel cytokine and chemokine markers of hidradenitis suppurativa reflect chronic inflammation and itch. *Allergy* 2019;**74**:631–4.

114. Chopra D, Arens RA, Amornpairoj W, *et al.* Innate immunity and microbial dysbiosis in hidradenitis suppurativa - vicious cycle of chronic inflammation. *Front Immunol* 2022;**13**:960488.
115. Moltrasio C, Tricarico PM, Romagnuolo M, Marzano AV, Crovella S. Hidradenitis Suppurativa: A Perspective on Genetic Factors Involved in the Disease. *Biomedicines* 2022;**10**:2039.
116. Fitzsimmons JS, Guilbert PR. A family study of hidradenitis suppurativa. *J Med Genet* 1985;**22**:367–73.
117. 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**:460–7.
118. Kjaersgaard Andersen R, Clemmensen SB, Larsen LA, *et al.* Evidence of gene-gene interaction in hidradenitis suppurativa: a nationwide registry study of Danish twins. *Br J Dermatol* 2022;**186**:78–85.
119. van Straalen KR, Prens EP, Willemsen G, Boomsma DI, van der Zee HH. Contribution of Genetics to the Susceptibility to Hidradenitis Suppurativa in a Large, Cross-sectional Dutch Twin Cohort. *JAMA Dermatol* 2020;**156**:1359–62.
120. Gao M, Wang P-G, Cui Y, *et al.* Inversa acne (hidradenitis suppurativa): a case report and identification of the locus at chromosome 1p21.1-1q25.3. *J Invest Dermatol* 2006;**126**:1302–6.
121. Duchatelet S, Miskinyte S, Delage M, *et al.* Low Prevalence of GSC Gene Mutations in a Large Cohort of Predominantly Caucasian Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol* 2020;**140**:2085-2088.e14.
122. Pink AE, Simpson MA, Desai N, *et al.* Mutations in the γ -secretase genes NCSTN, PSENEN, and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol* 2012;**132**:2459–61.
123. Wang B, Yang W, Wen W, *et al.* Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010;**330**:1065.
124. Nassar D, Hugot JP, Wolkenstein P, Revuz J. Lack of association between CARD15 gene polymorphisms and hidradenitis suppurativa: a pilot study. *Dermatology* 2007;**215**:359.
125. Frew JW, Navrazhina K. No evidence that impaired Notch signalling differentiates hidradenitis suppurativa from other inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol* 2020;**182**:1042–3.
126. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2010;**2**:9–16.
127. Gauntner TD. Hormonal, stem cell and Notch signalling as possible mechanisms of disease in hidradenitis suppurativa: a systems-level transcriptomic analysis. *Br J Dermatol* 2019;**180**:203–4.
128. Karagiannidis I, Nikolakis G, Sabat R, Zouboulis CC. Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord* 2016;**17**:335–41.
129. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;**34**:45–9.

130. Chu C-B, Yang C-C, Tsai S-J. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. *Chin J Physiol* 2021;**64**:257–65.
131. Seivright JR, Villa NM, Grogan T, *et al.* Impact of Pregnancy on Hidradenitis Suppurativa Disease Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2022;**238**:260–6.
132. Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and polycystic ovarian syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2020;**61**:e28–33.
133. Nikolakis G, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Is There a Role for Antiandrogen Therapy for Hidradenitis Suppurativa? A Systematic Review of Published Data. *Am J Clin Dermatol* 2019;**20**:503–13.
134. Chu C-B, Yang C-C, Tsai S-J. Hidradenitis suppurativa: Disease pathophysiology and sex hormones. *Chin J Physiol* 2021;**64**:257–65.
135. Vossen ARJV, van Straalen KR, Prens EP, van der Zee HH. Menses and pregnancy affect symptoms in hidradenitis suppurativa: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017;**76**:155–6.
136. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* 2004;**3**:9–26.
137. Collier EK, Price KN, Grogan TR, Naik HB, Shi VY, Hsiao JL. Characterizing perimenstrual flares of hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol* 2020;**6**:372–6.
138. Mortimer PS, Dawber RP, Gales MA, Moore RA. A double-blind controlled cross-over trial of cyproterone acetate in females with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1986;**115**:263–8.
139. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, *et al.* Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One* 2012;**7**:e31810.
140. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol* 2015;**173**:464–70.
141. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2020;**183**:999–1010.
142. Nikolakis G, Kaleta KP, Vaiopoulos AG, *et al.* Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? A Systematic Review. *Dermatology* 2021;**237**:673–97.
143. Theut Riis P, Saunte DM, Benhadou F, *et al.* Low and high body mass index in hidradenitis suppurativa patients-different subtypes? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;**32**:307–12.
144. Calao M, Wilson JL, Spelman L, *et al.* Hidradenitis Suppurativa (HS) prevalence, demographics and management pathways in Australia: A population-based cross-sectional study. *PLoS One* 2018;**13**:e0200683.
145. Delany E, Gormley G, Hughes R, *et al.* A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;**32**:467–73.

146. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, *et al.* Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009;**61**:51–7.
147. Boer J, Nazary M, Riis PT. The Role of Mechanical Stress in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;**34**:37–43.
148. Hayran Y, Allı N, Yücel Ç, Akdoğan N, Turhan T. Serum IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ levels in patients with hidradenitis suppurativa: association with disease characteristics, smoking, obesity, and metabolic syndrome. *Arch Dermatol Res* 2020;**312**:187–96.
149. Gallagher C, Kirthi S, Burke T, O’Shea D, Tobin A-M. Remission of hidradenitis suppurativa after bariatric surgery. *JAAD Case Rep* 2017;**3**:436–7.
150. Sivanand A, Gulliver WP, Josan CK, Alhusayen R, Fleming PJ. Weight Loss and Dietary Interventions for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* 2020;**24**:64–72.
151. Jennings L, Nestor L, Molloy O, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. The treatment of hidradenitis suppurativa with the glucagon-like peptide-1 agonist liraglutide. *Br J Dermatol* 2017;**177**:858–9.
152. Knaysi GA, Cosman B, Crikelair GF. Hidradenitis suppurativa. *JAMA* 1968;**203**:19–22.
153. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol* 2018;**178**:709–14.
154. Denny G, Anadkat MJ. The effect of smoking and age on the response to first-line therapy of hidradenitis suppurativa: An institutional retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017;**76**:54–9.
155. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;**198**:261–4.
156. Aparício Martins I, Valente C, Simões Farinha P, Figueira Vilela B, Cabete J. Passive smoking and hidradenitis suppurativa: a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;**37**:e466–7.
157. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Ntritsos G, Kontochristopoulos G, Antoniou C. A retrospective institutional study of the association of smoking with the severity of hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci* 2017;**87**:206–7.
158. Kromann 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**:819–24.
159. Hana A, Booken D, Henrich C, *et al.* Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci* 2007;**80**:2214–20.
160. Kalayciyan A, Orawa H, Fimmel S, *et al.* Nicotine and biochanin A, but not cigarette smoke, induce anti-inflammatory effects on keratinocytes and endothelial cells in patients with Behçet’s disease. *J Invest Dermatol* 2007;**127**:81–9.
161. Proietti E, Rossini S, Grohmann U, Mondanelli G. Polyamines and Kynurenines at the Intersection of Immune Modulation. *Trends Immunol* 2020;**41**:1037–50.

162. Stegemann A, Böhm M. Targeting the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-A novel road towards the future treatment of skin diseases. *Exp Dermatol* 2020;**29**:924–31.
163. Feyerabend C, Ings RM, Russel MA. Nicotine pharmacokinetics and its application to intake from smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1985;**19**:239–47.
164. Kintz P, Henrich A, Cirimele V, Ludes B. Nicotine monitoring in sweat with a sweat patch. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;**705**:357–61.
165. Balabanova S, Krupinski M. [Detection of nicotine in eccrine sweat after stimulation of sweat glands during nicotine withdrawal]. *Hautarzt* 1995;**46**:255–8.
166. Hana A, Booken D, Henrich C, *et al.* Functional significance of non-neuronal acetylcholine in skin epithelia. *Life Sci* 2007;**80**:2214–20.
167. Pavia CS, Pierre A, Nowakowski J. Antimicrobial activity of nicotine against a spectrum of bacterial and fungal pathogens. *J Med Microbiol* 2000;**49**:675–6.
168. Durmaz R, Tekerekoğlu MS, Kalcioğlu T, Ozturan O. Nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among smokers and cigarette factory workers. *New Microbiol* 2001;**24**:143–7.
169. Lapins J, Jarstrand C, Emtestam L. Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol* 1999;**140**:90–5.
170. Kawashima K, Fujii T. The lymphocytic cholinergic system and its biological function. *Life Sci* 2003;**72**:2101–9.
171. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res* 2007;**39**:125–35.
172. Kurzen H, Berger H, Jäger C, *et al.* Phenotypical and molecular profiling of the extraneuronal cholinergic system of the skin. *J Invest Dermatol* 2004;**123**:937–49.
173. Sørensen LT, Nielsen HB, Kharazmi A, Gottrup F. Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery* 2004;**136**:1047–53.
174. Cesko E, Korber A, Dissemond J. Smoking and obesity are associated factors in acne inversa: results of a retrospective investigation in 100 patients. *Eur J Dermatol* 2009;**19**:490–3.
175. Ju Q, Yu Q, Song N, Tan Y, Xia L, Zouboulis CC. [Expression of aryl hydrocarbon receptor in human epidermis, hair follicles and sebaceous glands and its significance]. *Chin J Dermatol* 2011;**44**:761–4.
176. Hou X-X, Chen G, Hossini AM, *et al.* Aryl Hydrocarbon Receptor Modulates the Expression of TNF- α and IL-8 in Human Sebocytes via the MyD88-p65NF- κ B/p38MAPK Signaling Pathways. *J Innate Immun* 2019;**11**:41–51.
177. Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol* 2021;**84**:1059–67.
178. Zouboulis C, Brunner M, Lippert U, Seele P, Trebing D. Hidradenitis suppurativa / Acne inversa: Aktuelles zur Definition, Epidemiologie, Pathogenese, Klassifikation und Evidenz-basierten Therapie. *Akt Dermatol* 2015;**45**:185–99.

179. Frew JW, Lowes MA, Goldfarb N, *et al.* Global Harmonization of Morphological Definitions in Hidradenitis Suppurativa for a Proposed Glossary. *JAMA Dermatol* 2021;**157**:449–55.
180. Poli F, Wolkenstein P, Revuz J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010;**221**:137–41.
181. Benhadou F, Van der Zee HH, Pascual JC, *et al.* Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol* 2019;**181**:1198–206.
182. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011;**223**:349–55.
183. Breuninger H. [Treatment of pilonidal sinus and acne inversa]. *Hautarzt* 2004;**55**:254–8.
184. Sabat R, Tsaousi A, Ghoreschi K, Wolk K, Schneider-Burrus S. Sex-disaggregated population analysis in patients with hidradenitis suppurativa. *Front Med (Lausanne)* 2022;**9**:1028943.
185. Danby FW, Jemec GBE, Marsch WC, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol* 2013;**168**:1034–9.
186. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of follicular epithelium, rather than apocrine glands. *Br J Dermatol* 1990;**122**:763–9.
187. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;**29**:619–44.
188. Nazzaro G, Passoni E, Veraldi S, Marzano AV. Lymph node involvement in hidradenitis suppurativa: Ultrasound and color Doppler study of 85 patients. *Skin Res Technol* 2020;**26**:960–2.
189. Wortsman X, Revuz J, Jemec GBE. Lymph nodes in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;**219**:22–4.
190. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2014;**33** 3 Suppl:S54-56.
191. Yuan JT, Naik HB. Complications of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg* 2017;**36**:79–85.
192. Micieli R, Alavi A. Lymphedema in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review of published literature. *Int J Dermatol* 2018;**57**:1471–80.
193. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2017;**77**:1009–20.
194. Sachdeva M, Mufti A, Zaaroura H, *et al.* Squamous cell carcinoma arising within hidradenitis suppurativa: a literature review. *Int J Dermatol* 2021;**60**:e459–65.
195. Blum FR, Miles JA, Farag SW, *et al.* Characterizing the immune checkpoint marker profiles of cutaneous squamous cell carcinomas in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;**37**:e316–8.

196. Pena ZG, Sivamani RK, Konia TH, Eisen DB. Squamous cell carcinoma in the setting of chronic hidradenitis suppurativa; report of a patient and update of the literature. *Dermatol Online J* 2015;**21**:13030/qt9q9707dp.
197. Li Pomi F, Macca L, Motolese A, Ingrasciotta Y, Berretta M, Guarneri C. Neoplastic Implications in Patients Suffering from Hidradenitis Suppurativa under Systemic Treatments. *Biomedicines* 2021;**9**:1594.
198. Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, Waters KM, Okoye GA. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. *Int Wound J* 2017;**14**:435–8.
199. Chapman S, Delgadillo D, Barber C, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat* 2018;**27**:25–8.
200. Jung JM, Lee KH, Kim Y-J, *et al.* Assessment of Overall and Specific Cancer Risks in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol* 2020;**156**:844–53.
201. Jedrzejczak MJ, Ingram JR, Lowes MA, *et al.* Expert Knowledge, Attitudes, and Practices in Management of Hidradenitis Suppurativa Pain. *JAMA Dermatol* 2021;**157**:464–6.
202. Helvacı Ö, Güz G, Adışen E, Cevher SK, Güz G. Hidradenitis Suppurativa: a lesser-known cause of AA amyloidosis. *Hippokratia* 2020;**24**:33–7.
203. Kridin K, Amber KT, Comaneshter D, Cohen AD. Amyloidosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 2020;**45**:565–71.
204. Utrera-Busquets M, Romero-Maté A, Castaño Á, Alegre L, García-Donoso C, Borbujo J. Severe hidradenitis suppurativa complicated by renal AA amyloidosis. *Clin Exp Dermatol* 2016;**41**:287–9.
205. Ooi XT, Choi E, Han H, Ahmad H, Patwardhan KR, Chandran NS. The psychosocial burden of hidradenitis suppurativa in Singapore. *JAAD Int* 2023;**10**:89–94.
206. Fauconier M, Reguiai Z, Barbe C, *et al.* Association between hidradenitis suppurativa and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;**85**:593–7.
207. Rondags A, Arends S, Wink FR, Horváth B, Spoorenberg A. High prevalence of hidradenitis suppurativa symptoms in axial spondyloarthritis patients: A possible new extra-articular manifestation. *Semin Arthritis Rheum* 2019;**48**:611–7.
208. Almuhanha N, Finstad A, Alhusayen R. Association between Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2021;**237**:740–7.
209. Gomollón F, Dignass A, Annese V, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;**11**:3–25.
210. Chen W-T, Chi C-C. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019;**155**:1022–7.

211. Tzellos T, Zouboulis CC. Which hidradenitis suppurativa comorbidities should I take into account? *Exp Dermatol* 2022;**31 Suppl 1**:29–32.
212. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GBE. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2015;**173**:1142–55.
213. Horissian M, Maczuga S, Kirby JS, Nelson AM. Increased risk of alopecia areata for people with hidradenitis suppurativa in a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2019;**81**:1431–2.
214. Reddy S, Orenstein LAV, Strunk A, Garg A. Incidence of Long-term Opioid Use Among Opioid-Naïve Patients With Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol* 2019;**155**:1284–90.
215. Kjaersgaard Andersen R, Saunte SK, Jemec GBE, Saunte DM. Psoriasis as a comorbidity of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2020;**59**:216–20.
216. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Kim GM, Bae JM. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;**32**:1784–90.
217. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol* 2022;**18**:448–63.
218. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, Malvaso D, Marzano AV. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol* 2021;**39**:240–7.
219. Nikolakis G, Kaleta KP, Vaiopoulos AG, *et al*. Phenotypes and Pathophysiology of Syndromic Hidradenitis Suppurativa: Different Faces of the Same Disease? A Systematic Review. *Dermatology* 2021;**237**:673–97.
220. Leuenberger M, Berner J, Di Lucca J, *et al*. PASS Syndrome: An IL-1-Driven Autoinflammatory Disease. *Dermatology* 2016;**232**:254–8.
221. Schneider-Burrus S, Kalus S, Fritz B, Wolk K, Gomis-Kleindienst S, Sabat R. The impact of hidradenitis suppurativa on professional life. *Br J Dermatol* 2023;**188**:122–30.
222. Hamzavi IH, Sundaram M, Nicholson C, *et al*. Uncovering burden disparity: A comparative analysis of the impact of moderate-to-severe psoriasis and hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2017;**77**:1038–46.
223. Kirby JS, Miller JJ, Adams DR, Leslie D. Health care utilization patterns and costs for patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014;**150**:937–44.
224. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, Ibler KS, Ellervik C, Jemec GBE. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014;**170**:884–9.
225. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;**119**:345–50.
226. Kromann 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**:553–7.

227. Seyed Jafari SM, Knüsel E, Cazzaniga S, Hunger RE. A Retrospective Cohort Study on Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2018;**234**:71–8.
228. Lyons AB, Zubair R, Kohli I, Hamzavi IH. Preoperative Ultrasound for Evaluation of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Surg* 2019;**45**:294–6.
229. Martorell A, Giovanardi G, Gomez-Palencia P, Sanz-Motilva V. Defining Fistular Patterns in Hidradenitis Suppurativa: Impact on the Management. *Dermatol Surg* 2019;**45**:1237–44.
230. Griffin N, Williams AB, Anderson S, *et al.* Hidradenitis suppurativa: MRI features in anogenital disease. *Dis Colon Rectum* 2014;**57**:762–71.
231. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A, Jemec GBE, Trebing D. Long-Wave Medical Infrared Thermography: A Clinical Biomarker of Inflammation in Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatology* 2019;**235**:144–9.
232. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, *et al.* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol* 2015;**173**:1546–9.
233. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2017;**318**:2019–32.
234. Hurley H. 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 edn. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1996. p. 623–45.
235. Chiricozzi A, Faleri S, Franceschini C, Caro RDC, Chimenti S, Bianchi L. AISI: A New Disease Severity Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa. *Wounds* 2015;**27**:258–64.
236. 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.
237. Hessam S, Scholl L, Sand M, Schmitz L, Reitenbach S, Bechara FG. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol* 2018;**154**:330–5.
238. Goldfarb N, Lowes MA, Butt M, King T, Alavi A, Kirby JS. Hidradenitis Suppurativa Area and Severity Index Revised (HASI-R): psychometric property assessment. *Br J Dermatol* 2021;**184**:905–12.
239. Garg A, Zema C, Kim K, *et al.* Development and initial validation of the HS-IGA: a novel hidradenitis suppurativa-specific investigator global assessment for use in interventional trials. *Br J Dermatol* 2022;**187**:203–10.
240. Marzano AV, Chiricozzi A, Giovanardi G, *et al.* Creation of a severity index for hidradenitis suppurativa that includes a validated quality-of-life measure: the HIDRAscore. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:1815–21.
241. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;**30**:989–94.

242. Rondags A, van Straalen KR, van Hasselt JR, *et al.* Correlation of the refined Hurley classification for hidradenitis suppurativa with patient-reported quality of life and objective disease severity assessment. *Br J Dermatol* 2019;**180**:1214–20.
243. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L, Jemec GBE. Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;**149**:211–3.
244. Zouboulis CC, Gulliver W, Ingram J, *et al.* Endpoints of clinical trials for Hidradenitis Suppurativa: Proceedings of a round-table session. *Exp Dermatol* 2020;**29 Suppl 1**:67–72.
245. Zouboulis CC, Matusiak Ł, Jemec GBE, *et al.* Inter-rater and intrarater agreement and reliability in clinical staging of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol* 2019;**181**:852–4.
246. Kimball AB, Sundaram M, Banderas B, Foley C, Shields AL. Development and initial psychometric evaluation of patient-reported outcome questionnaires to evaluate the symptoms and impact of hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* 2018;**29**:152–64.
247. 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 J Dermatol* 2011;**165**:391–8.
248. Zouboulis CC. Pain Index: a new prospective hidradenitis suppurativa patient-reported outcome measure instrument. *Br J Dermatol* 2021;**184**:1203–4.
249. Zouboulis CC, Chernyshov PV. Hidradenitis suppurativa-specific, patient-reported outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;**35**:1420–1.
250. Chiricozzi A, Bettoli V, De Pità O, *et al.* HIDRADisk: an innovative visual tool to assess the burden of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;**33**:e24–6.
251. Peris K, Lo Schiavo A, Fabbrocini G, *et al.* HIDRADisk: validation of an innovative visual tool to assess the burden of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;**33**:766–73.
252. Ingram JR, Hadjieconomou S, Piguet V. Development of core outcome sets in hidradenitis suppurativa: systematic review of outcome measure instruments to inform the process. *Br J Dermatol* 2016;**175**:263–72.
253. Zouboulis CC, von Stebut E. [Hidradenitis suppurativa/acne inversa: From “orphan disease” to a curable inflammatory skin disorder]. *Hautarzt* 2021;**72**:647–50.
254. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010;**63**:475–80.
255. Mikkelsen PR, Dufour DN, Zarchi K, Jemec GBE. Recurrence rate and patient satisfaction of CO2 laser evaporation of lesions in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *Dermatol Surg* 2015;**41**:255–60.
256. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg* 2010;**36**:208–13.
257. Cuenca-Barrales C, Montero-Vílchez T, Sanchez-Diaz M, *et al.* Patterns of Surgical Recurrence in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2023;**239**:255–61.

258. Ovadja ZN, Zugaj M, Jacobs W, van der Horst CMAM, Lapid O. Recurrence Rates Following Reconstruction Strategies After Wide Excision of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Surg* 2021;**47**:e106–10.
259. Riddle A, Westerkam L, Feltner C, Sayed C. Current Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg* 2021;**47**:349–54.
260. 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.
261. Altmann S, Fansa H, Schneider W. Axillary hidradenitis suppurativa: a further option for surgical treatment. *J Cutan Med Surg* 2004;**8**:6–10.
262. Ellis LZ. Hidradenitis suppurativa: surgical and other management techniques. *Dermatol Surg* 2012;**38**:517–36.
263. Lam J, Krakowski AC, Friedlander SF. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): management of a recalcitrant disease. *Pediatr Dermatol* 2007;**24**:465–73.
264. 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.
265. van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FWJ. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2012;**38**:494–7.
266. Haoxiang X, Chengrang L, Baoxi W, Xinfeng W. Modified abscess drainage in treatment of eight cases with hidradenitis suppurativa in China. *Dermatol Surg* 2013;**39**:779–83.
267. Dahmen RA, Gkalpakiotis S, Mardesicova L, Arenberger P, Arenbergerova M. Deroofing followed by thorough sinus tract excision: a modified surgical approach for hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;**17**:698–702.
268. Saylor DK, Brownstone ND, Naik HB. Office-Based Surgical Intervention for Hidradenitis Suppurativa (HS): A Focused Review for Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;**10**:529–49.
269. Blok JL, Boersma M, Terra JB, *et al.* Surgery under general anaesthesia in severe hidradenitis suppurativa: a study of 363 primary operations in 113 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;**29**:1590–7.
270. Rompel R, Petres J. Long-term results of wide surgical excision in 106 patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg* 2000;**26**:638–43.
271. Wollina U, Tilp M, Meseg A, Schönlebe J, Heinig B, Nowak A. Management of severe anogenital acne inversa (hidradenitis suppurativa). *Dermatol Surg* 2012;**38**:110–7.
272. Schmidt SC, Möller J, Schütte H, Matz R, Matthees B, Marusch F. Surgical Repair of a Traumatic Gastrobronchial Fistula. *Am J Case Rep* 2022;**23**:e938506.
273. Calibre C, Bouhanna A, Salmin J-P, Bodin F, Benaïssa-Beck M, Bruant-Rodier C. [Axillary hidradenitis suppurativa: a single-stage surgical treatment]. *Ann Chir Plast Esthet* 2013;**58**:670–5.
274. Chen E, Friedman HI. Management of regional hidradenitis suppurativa with vacuum-assisted closure and split thickness skin grafts. *Ann Plast Surg* 2011;**67**:397–401.

275. Pearce FB, Richardson KA. Negative pressure wound therapy, staged excision and definitive closure with split-thickness skin graft for axillary hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Wound Care* 2017;**26**:S36–42.
276. Ge S, Orbay H, Silverman RP, Rasko YM. Negative Pressure Wound Therapy with Instillation and Dwell Time in the Surgical Management of Severe Hidradenitis Suppurativa. *Cureus* 2018;**10**:e3319.
277. Tchero H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L. Two-stage surgical repair in 31 patients with stage II-III hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2018;**57**:745–7.
278. 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** 5 Suppl 1:S70-77.
279. Harrison BJ, Mudge M, Hughes LE. Recurrence after surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;**294**:487–9.
280. Bohn J, Svensson H. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001;**35**:305–9.
281. Tanaka A, Hatoko M, Tada H, Kuwahara M, Mashiba K, Yurugi S. Experience with surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Ann Plast Surg* 2001;**47**:636–42.
282. Burney RE. 35-Year Experience with Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa. *World J Surg* 2017;**41**:2723–30.
283. Humphries LS, Kueberuwa E, Beederman M, Gottlieb LJ. Wide excision and healing by secondary intent for the surgical treatment of hidradenitis suppurativa: A single-center experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;**69**:554–66.
284. Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. *Surgeon* 2005;**3**:23–6.
285. 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.
286. Dalrymple JC, Monaghan JM. Treatment of hidradenitis suppurativa with the carbon dioxide laser. *Br J Surg* 1987;**74**:420.
287. Sherman AI, Reid R. CO2 laser for suppurative hidradenitis of the vulva. *J Reprod Med* 1991;**36**:113–7.
288. 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.
289. Finley EM, Ratz JL. Treatment of hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser excision and second-intention healing. *J Am Acad Dermatol* 1996;**34**:465–9.
290. 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.

291. Madan V, Hindle E, Hussain W, August PJ. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 2008;**159**:1309–14.
292. Grimstad Ø, Tzellos T, Dufour DN, *et al.* Evaluation of medical and surgical treatments for hidradenitis suppurativa using real-life data from the Scandinavian registry (HISREG). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;**33**:1164–71.
293. Krasner BD, Hamzavi FH, Murakawa GJ, Hamzavi IH. Dissecting cellulitis treated with the long-pulsed Nd:YAG laser. *Dermatol Surg* 2006;**32**:1039–44.
294. Sehgal VN, Verma P, Sawant S, Paul M. Contemporary surgical treatment of hidradenitis suppurativa (HS) with a focus on the use of the diode hair laser in a case. *J Cosmet Laser Ther* 2011;**13**:180–90.
295. 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. *Dermatol Surg* 2009;**35**:1188–98.
296. Vossen ARJV, van der Zee HH, Terian M, van Doorn MBA, Prens EP. Laser-Haarentfernung verändert den Krankheitsverlauf bei leichter Hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;**16**:901–3.
297. 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. *Int J Dermatol* 2018;**57**:1135–44.
298. Naouri M, Maruani A, Lagrange S, *et al.* Treatment of hidradenitis suppurativa using a long-pulsed hair removal neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser: A multicenter, prospective, randomized, intraindividual, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 2021;**84**:203–5.
299. Fabbrocini G, França K, Lotti T, *et al.* Intralesional Diode Laser 1064 nm for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Report of Twenty Patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;**6**:31–4.
300. Suárez Valladares MJ, Eiris Salvado N, Rodríguez Prieto MA. Treatment of hidradenitis suppurativa with intralesional photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and 630nm laser beam. *J Dermatol Sci* 2017;**85**:241–6.
301. Paasch U, Zidane M, Baron JM, *et al.* S2k-Leitlinie: Lasertherapie der Haut. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;**20**:1248–70.
302. Fadel MA, Tawfik AA. New topical photodynamic therapy for treatment of hidradenitis suppurativa using methylene blue niosomal gel: a single-blind, randomized, comparative study. *Clin Exp Dermatol* 2015;**40**:116–22.
303. Highton L, Chan W-Y, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011;**128**:459–66.
304. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, *et al.* Unconventional use of intense pulsed light. *Biomed Res Int* 2014;**2014**:618206.

305. Kaminaka C, Uede M, Matsunaka H, Furukawa F, Yamamoto Y. Clinical studies of the treatment of facial atrophic acne scars and acne with a bipolar fractional radiofrequency system. *J Dermatol* 2015;**42**:580–7.
306. Wilden S, Friis M, Tuettenberg A, *et al.* Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *J Dermatolog Treat* 2021;**32**:530–7.
307. Schultheis M, Staubach P, Nikolakis G, *et al.* LAight® Therapy Significantly Enhances Treatment Efficacy of 16 Weeks of Topical Clindamycin Solution in Hurley I and II Hidradenitis Suppurativa: Results from Period A of RELIEVE, a Multicenter Randomized, Controlled Trial. *Dermatology* 2022;**238**:476–86.
308. Gold M, Bridges TM, Bradshaw VL, Boring M. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2004;**3** 1 Suppl:S32-35.
309. Strauss RM, Pollock B, Stables GI, Goulden V, Cunliffe WJ. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid does not lead to clinical improvement in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2005;**152**:803–4.
310. Rose RF, Stables GI. Topical photodynamic therapy in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2008;**5**:171–5.
311. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Ioannides D. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with photodynamic therapy: report of five cases. *Clin Exp Dermatol* 2009;**34**:e235-236.
312. Passeron T, Khemis A, Ortonne J-P. Pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy for acne inversa is not successful: a pilot study on four cases. *J Dermatolog Treat* 2009;**20**:297–8.
313. Fröhlich D, Baaske D, Glatzel M. [Radiotherapy of hidradenitis suppurativa--still valid today?]. *Strahlenther Onkol* 2000;**176**:286–9.
314. Kurzen H, Kurzen M. Secondary prevention of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Reports* 2019;**11**:8243.
315. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;**10**:2040622319830646.
316. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol* 1983;**22**:325–8.
317. Jemec GB, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;**39**:971–4.
318. Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2017;**76**:309-313.e2.
319. Cassano N, Alessandrini G, Mastrolonardo M, Vena GA. Peeling agents: toxicological and allergological aspects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;**13**:14–23.
320. Nikolakis G, von Stebut E. [Topical and novel device-based therapies for mild hidradenitis suppurativa]. *Hautarzt* 2021;**72**:676–85.
321. Boer J, Jemec GBE. Resorcinol peels as a possible self-treatment of painful nodules in hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol* 2010;**35**:36–40.

322. Molinelli E, Brisigotti V, Simonetti O, *et al.* Efficacy and safety of topical resorcinol 15% versus topical clindamycin 1% in the management of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: A retrospective study. *Dermatol Ther* 2022;**35**:e15439.
323. Docampo-Simón A, Beltrá-Picó I, Sánchez-Pujol MJ, *et al.* Topical 15% Resorcinol Is Associated with High Treatment Satisfaction in Patients with Mild to Moderate Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology* 2022;**238**:82–5.
324. Theut Riis P, Saunte DM, Sigsgaard V, Wilken C, Jemec GBE. Intense pulsed light treatment for patients with hidradenitis suppurativa: beware treatment with resorcinol. *J Dermatolog Treat* 2018;**29**:385–7.
325. Dicheva-Radev S. Bedenkliche Stoffe und Rezepturen – Hinweise für die ärztliche Verschreibung. *Arzneiverordnung in der Praxis*. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2018;**45**:92–8.
326. Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;**23**:985–98.
327. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012;**366**:158–64.
328. Riis PT, Boer J, Prens EP, *et al.* Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol* 2016;**75**:1151–5.
329. García-Martínez FJ, Vilarrasa Rull E, Salgado-Boquete L, *et al.* Intralesional corticosteroid injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: a multicenter retrospective clinical study. *J Dermatolog Treat* 2021;**32**:286–90.
330. Buimer MG, Ankersmit MFP, Wobbles T, Klinkenbijn JHG. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa with gentamicin sulfate: a prospective randomized study. *Dermatol Surg* 2008;**34**:224–7.
331. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis* 2005;**40**:127–35.
332. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis* 1983;**5 Suppl 3**:S402-406.
333. Zheng Z, Stewart PS. Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;**46**:900–3.
334. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Vogelaers D, Ringoir S. Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. *Infection* 1996;**24**:275–91.
335. Scheinfeld N. Why rifampin (rifampicin) is a key component in the antibiotic treatment of hidradenitis suppurativa: a review of rifampin's effects on bacteria, bacterial biofilms, and the human immune system. *Dermatol Online J* 2016;**22**:13030/qt85s8s1s8.
336. Humbert P, Treffel P, Chapuis JF, Buchet S, Derancourt C, Agache P. The tetracyclines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991;**25**:691–7.
337. Webster GF, Toso SM, Hegemann L. Inhibition of a model of in vitro granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinase C. *Arch Dermatol* 1994;**130**:748–52.
338. Brinkmeier T, Frosch PJ. [Oral antibiotics with antiinflammatory/ immunomodulatory effects in the treatment of various dermatoses]. *Hautarzt* 2002;**53**:456–65.
339. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;**22**:287–94.

340. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;**55**:4943–60.
341. Bettoli V, Zauli S, Borghi A, *et al.* Oral clindamycin and rifampicin in the treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;**28**:125–6.
342. Dessinioti C, Zisimou C, Tzanetakou V, Stratigos A, Antoniou C. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2016;**41**:852–7.
343. Yao Y, Jørgensen A-HR, Ring HC, Thomsen SF. Effectiveness of clindamycin and rifampicin combination therapy in hidradenitis suppurativa: a 6-month prospective study. *Br J Dermatol* 2021;**184**:552–3.
344. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;**154**:977–8.
345. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;**219**:143–7.
346. Gener G, Canoui-Poitaine F, Revuz JE, *et al.* Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009;**219**:148–54.
347. Albrecht J, Barbaric J, Nast A. Rifampicin alone may be enough: is it time to abandon the classic oral clindamycin-rifampicin combination for hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* 2019;**180**:949–50.
348. Zeller V, Magreault S, Heym B, *et al.* Influence of the clindamycin administration route on the magnitude of clindamycin-rifampicin interaction: a prospective pharmacokinetic study. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:1857.e1-1857.e7.
349. Nikolakis G, Kristandt A, Hauptmann M, Becker M, Zouboulis CC. Efficacy of short-term intravenous clindamycin prior to oral clindamycin-rifampicin treatment in hidradenitis suppurativa: a retrospective case series. *Br J Dermatol* 2021;**185**:1270–2.
350. Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E, *et al.* Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: Clinical and ultrasound observations. *J Am Acad Dermatol* 2019;**80**:1314–21.
351. Marasca C, Masarà A, Annunziata MC, Bettoli V, Luciano MA, Fabbrocini G. Long-term clinical safety of clindamycin and rifampicin combination for the treatment of hidradenitis suppurativa: a strategy to reduce side-effects, improving patients' compliance. *Br J Dermatol* 2019;**180**:949.
352. Jørgensen A-HR, Yao Y, Thomsen SF, Ring HC. Treatment of hidradenitis suppurativa with tetracycline, doxycycline, or lymecycline: a prospective study. *Int J Dermatol* 2021;**60**:785–91.
353. Caposiena Caro RD, Molinelli E, Brisigotti V, Offidani A, Bianchi L. Lymecycline vs. clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: clinical and ultrasonography evaluation. *Clin Exp Dermatol* 2021;**46**:96–102.

354. Delaunay J, Villani AP, Guillem P, Tristan A, Boibieux A, Jullien D. Oral ofloxacin and clindamycin as an alternative to the classic rifampicin-clindamycin in hidradenitis suppurativa: retrospective analysis of 65 patients. *Br J Dermatol* 2018;**178**:e15–6.
355. Join-Lambert O, Coignard H, Jais J-P, *et al.* Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011;**222**:49–58.
356. Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais J-P, *et al.* Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother* 2016;**71**:513–20.
357. Braunberger TL, Nartker NT, Nicholson CL, *et al.* Ertapenem - a potent treatment for clinical and quality of life improvement in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2018;**57**:1088–93.
358. McManus P, Iheanacho I. Don't use minocycline as first line oral antibiotic in acne. *BMJ* 2007;**334**:154.
359. Aussetzung bzw. Einschränkungen in der Anwendung von Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika aufgrund von die Lebensqualität beeinträchtigenden und möglicherweise dauerhaften Nebenwirkungen. European Medicines Agency; 2019https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_de.pdf.
360. Archer JSM, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002;**46**:917–23.
361. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol* 2019;**133**:e128–50.
362. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;:CD004425.
363. Swink SM, Jones-Sheets MA, Sinharoy A, Butt M, Gust A, Zaenglein AL. Evaluating Dermatology Residents Combined Oral Contraceptive Pill Prescribing Practices, Knowledge, and Comfort Level in the Management of Acne Vulgaris: A Cross-sectional Survey Study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2023;**16**:47–50.
364. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol* 2002;**119**:992–1007.
365. Zouboulis CC, Rabe T. [Hormonal antiandrogens in acne treatment]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;**8 Suppl 1**:S60-74.
366. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1986;**115**:269–74.
367. Kraft JN, Searles GE. Hidradenitis suppurativa in 64 female patients: retrospective study comparing oral antibiotics and antiandrogen therapy. *J Cutan Med Surg* 2007;**11**:125–31.
368. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat* 2005;**16**:75–8.
369. Lee A, Fischer G. A case series of 20 women with hidradenitis suppurativa treated with spironolactone. *Australas J Dermatol* 2015;**56**:192–6.

370. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2019;**80**:114–9.
371. Babbush KM, Andriano TM, Cohen SR. Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clin Exp Dermatol* 2022;**47**:86–92.
372. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;**339**:b2890.
373. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;**339**:b2921.
374. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphasic desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;**6**:46–53.
375. Gollnick H, Albring M, Brill K. [The effectiveness of oral cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol in acne tarda of the facial type]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999;**60**:157–66.
376. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;**53**:358–88.
377. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, *et al.* Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004;**140**:1453–9.
378. Soria A, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, *et al.* Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology* 2009;**218**:134–5.
379. Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:73–6.
380. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* 2011;**164**:170–5.
381. Hogan DJ, Light MJ. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with acitretin. *J Am Acad Dermatol* 1988;**19** 2 Pt 1:355–6.
382. Scheman AJ. Nodulocystic acne and hidradenitis suppurativa treated with acitretin: a case report. *Cutis* 2002;**69**:287–8.
383. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol* 2014;**171**:170–4.
384. Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;**150**:155–62.
385. Grønhøj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000;**143**:1164–9.
386. Gollnick HP, Dümmler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997;**15**:799–810.

387. Solymár M, Ivic I, Pótó L, *et al.* Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PLoS One* 2018;**13**:e0207947.
388. Chang J-E, Choi MS. A Molecular Perspective on the Potential Benefits of Metformin for the Treatment of Inflammatory Skin Disorders. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:8960.
389. Zhou Z, Tang Y, Jin X, *et al.* Metformin Inhibits Advanced Glycation End Products-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages Partly through AMPK Activation and RAGE/NFκB Pathway Suppression. *J Diabetes Res* 2016;**2016**:4847812.
390. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;**440**:265–70.
391. Moussa C, Wadowski L, Price H, Mirea L, O'Haver J. Metformin as Adjunctive Therapy for Pediatric Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Drugs Dermatol* 2020;**19**:1231–4.
392. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients. *J Dermatolog Treat* 2006;**17**:211–3.
393. Hofer T, Itin PH. [Acne inversa: a dapsone-sensitive dermatosis]. *Hautarzt* 2001;**52** 10 Pt 2:989–92.
394. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* 2011;**222**:342–6.
395. van der Zee HH, Prens EP. The anti-inflammatory drug colchicine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2011;**223**:169–73.
396. Armyra K, Kouris A, Markantoni V, Katsambas A, Kontochristopoulos G. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int J Dermatol* 2017;**56**:346–50.
397. Poveda I, Vilarrasa E, Martorell A, *et al.* Serum Zinc Levels in Hidradenitis Suppurativa: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol* 2018;**19**:771–7.
398. Brocard A, Knol A-C, Khammari A, Dréno B. Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach. A pilot study. *Dermatology* 2007;**214**:325–7.
399. Hessam S, Sand M, Meier NM, Gambichler T, Scholl L, Bechara FG. Combination of oral zinc gluconate and topical triclosan: An anti-inflammatory treatment modality for initial hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Sci* 2016;**84**:197–202.
400. Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2016;**75**:1059–62.
401. 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.
402. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 1995;**88**:289P-290P.
403. Rose RF, Goodfield MJD, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2006;**31**:154–5.

404. Anderson MD, Zauli S, Bettoli V, Boer J, Jemec GBE. Cyclosporine treatment of severe Hidradenitis suppurativa--A case series. *J Dermatolog Treat* 2016;**27**:247–50.
405. Savage KT, Brant EG, Rosales Santillan M, *et al.* Methotrexate shows benefit in a subset of patients with severe hidradenitis suppurativa. *Int J Womens Dermatol* 2020;**6**:159–63.
406. Nazary M, Prens EP, Boer J. Azathioprine lacks efficacy in hidradenitis suppurativa: a retrospective study of nine patients. *Br J Dermatol* 2016;**174**:639–41.
407. Goo B, Chung HJ, Chung WG, Chung KY. Intramuscular immunoglobulin for recalcitrant suppurative diseases of the skin: a retrospective review of 63 cases. *Br J Dermatol* 2007;**157**:563–8.
408. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2019;**80**:80–8.
409. Haslund P, Lee RA, Jemec GBE. Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Acta Derm Venereol* 2009;**89**:595–600.
410. Karampetsou MP, Liossis S-NC, Sfrikakis PP. TNF- α antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM* 2010;**103**:917–28.
411. Shuja F, Chan CS, Rosen T. Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: an evidence-based review. *Dermatol Clin* 2010;**28**:511–21, 523–4; quiz 522–3.
412. Huang C-H, Huang I-H, Tai C-C, Chi C-C. Biologics and Small Molecule Inhibitors for Treating Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines* 2022;**10**:1303.
413. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* 2010;**146**:501–4.
414. van Straalen KR, Ingram JR, Augustin M, Zouboulis CC. New treatments and new assessment instruments for Hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2022;**31 Suppl 1 Suppl 1**:33–9.
415. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A. Drug repurposing through drug-gene interaction profiles for hidradenitis suppurativa/acne inversa treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;**35**:e251–4.
416. Zouboulis CC, Readhead B, Dudley JT. An additional drug repurposing study for hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Br J Dermatol* 2021;**184**:748–50.
417. Zouboulis CC, von Stebut E. [Need for real-world data studies on hidradenitis suppurativa/acne inversa treatment]. *Hautarzt* 2021;**72**:700–5.
418. Sabat R, Tsaousi A, Rossbacher J, *et al.* [Acne inversa/hidradenitis suppurativa: An update]. *Hautarzt* 2017;**68**:999–1006.
419. Zouboulis CC, Okun MM, Prens EP, *et al.* Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2019;**80**:60-69.e2.
420. Tzellos T, Yang H, Mu F, Calimlim B, Signorovitch J. Impact of hidradenitis suppurativa on work loss, indirect costs and income. *Br J Dermatol* 2019;**181**:147–54.

421. Zouboulis CC, Hansen H, Caposiena Caro RD, *et al.* Adalimumab Dose Intensification in Recalcitrant Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa. *Dermatology* 2020;**236**:25–30.
422. Sánchez Martínez EM, Murray G, Alfageme Roldán F, García Ruiz R, Tobin AM, Zouboulis CC. Adalimumab dose intensification in hidradenitis suppurativa: effectiveness and safety results of a multicentre study. *Br J Dermatol* 2021;**185**:863–5.
423. Shih T, Lee K, Grogan T, De DR, Shi VY, Hsiao JL. Infliximab in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther* 2022;**35**:e15691.
424. Lesage C, Adnot-Desanlis L, Perceau G, *et al.* Efficacy and tolerance of prolonged infliximab treatment of moderate-to-severe forms of hidradenitis suppurativa. *Eur J Dermatol* 2012;**22**:640–4.
425. Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High-dose, high-frequency infliximab: A novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2020;**82**:1094–101.
426. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008;**159**:527–36.
427. Lim SYD, Cheong EC, Oon HH. Management of severe hidradenitis suppurativa with biologic therapy and wide excision. *Arch Plast Surg* 2019;**46**:272–6.
428. Grau-Pérez M, Rodríguez-Aguilar L, Roustan G, Alfageme F. Drug survival of adalimumab biosimilar vs adalimumab originator in hidradenitis suppurativa: Can equivalence be assumed? A retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;**37**:e678–80.
429. Kirsten N, Ohm F, Gehrda K, *et al.* Switching from Adalimumab Originator to Biosimilar in Patients with Hidradenitis Suppurativa Results in Losses of Response-Data from the German HS Registry HSBest. *Life (Basel)* 2022;**12**:1518.
430. Burlando M, Fabbrocini G, Marasca C, *et al.* Adalimumab Originator vs. Biosimilar in Hidradenitis Suppurativa: A Multicentric Retrospective Study. *Biomedicines* 2022;**10**:2522.
431. Roccuzzo G, Rozzo G, Burzi L, *et al.* Switching from adalimumab originator to biosimilars in hidradenitis suppurativa: What's beyond cost-effectiveness? *Dermatol Ther* 2022;**35**:e15803.
432. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Rodriguez-Tejero A, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Switching from Adalimumab Originator to Biosimilar: Clinical Experience in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Clin Med* 2022;**11**:1007.
433. Glatt S, Jemec GBE, Forman S, *et al.* Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2021;**157**:1279–88.
434. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, *et al.* The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: An open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2020;**83**:1341–8.
435. Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Krueger JG. Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *Br J Dermatol* 2021;**184**:350–2.

436. van der Zee HH, de Ruiter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- α and IL-1 β . *Br J Dermatol* 2011;**164**:1292–8.
437. Dinarello CA. Blocking interleukin-1 β in acute and chronic autoinflammatory diseases. *J Intern Med* 2011;**269**:16–28.
438. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol* 2022;**13**:888392.
439. 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**:52–9.
440. Gottlieb A, Natsis NE, Kerdel F, *et al.* A Phase II Open-Label Study of Bermekimab in Patients with Hidradenitis Suppurativa Shows Resolution of Inflammatory Lesions and Pain. *J Invest Dermatol* 2020;**140**:1538-1545.e2.
441. Esme P, Botsali A, Akoglu G, Caliskan E. An Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, Ixekizumab, in the Treatment of Resistant Hidradenitis Suppurativa: A Case Series. *Skin Appendage Disord* 2022;**8**:342–5.
442. Montero-Vilchez T, Pozo-Román T, Sánchez-Velicia L, Vega-Gutiérrez J, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Ustekinumab in the treatment of patients with hidradenitis suppurativa: multicenter case series and systematic review. *J Dermatolog Treat* 2022;**33**:348–53.
443. Dudink K, Bouwman K, Chen Y, *et al.* Guselkumab for hidradenitis suppurativa: a phase II, open-label, mode-of-action study. *Br J Dermatol* 2023;**188**:601–9.
444. Casseres RG, Kahn JS, Her MJ, Rosmarin D. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol* 2019;**81**:265–7.
445. Flora A, Kozera EK, Jepsen R, Gill K, Xu J, Frew JW. Baseline clinical, hormonal and molecular markers associated with clinical response to IL-23 antagonism in hidradenitis suppurativa: A prospective cohort study. *Exp Dermatol* 2023.
446. Kimball AB, Prens EP, Passeron T, *et al.* Efficacy and Safety of Risankizumab for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023;**1**:1–13.
447. Kok Y, Nicolopoulos J, Dolianitis C. Tildrakizumab as a potential long-term therapeutic agent for severe Hidradenitis Suppurativa: A 15 months experience of an Australian institution. *Australas J Dermatol* 2021;**62**:e313–6.
448. Seigel K, Croitoru D, Lena ER, Dienes S, Alsukait S, Piguet V. Utility of Rituximab in the Treatment of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* 2023;**27**:176–7.
449. Kozera E, Flora A, Frew JW. Real-world safety and clinical response of Janus kinase inhibitor upadacitinib in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2022;**87**:1440–2.
450. Grimstad Ø, Kvammen BØ, Swartling C. Botulinum Toxin Type B for Hidradenitis Suppurativa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Clin Dermatol* 2020;**21**:741–8.

451. Ravi M, Trinidad J. Botulinum Toxin in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol* 2022;**21**:408–12.
452. Geoghegan L, Rodrigues R, Harrison CJ, Rodrigues JN. The Use of Botulinum Toxin in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2022;**10**:e4660.
453. Bong JL, Shalders K, Saihan E. Treatment of persistent painful nodules of hidradenitis suppurativa with cryotherapy. *Clin Exp Dermatol* 2003;**28**:241–4.
454. Daveluy S. Cryoinsufflation in the presurgical assessment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2020;**82**:e127.
455. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, *et al.* Quality of life measurement in hidradenitis suppurativa: position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology task forces on Quality of Life and Patient-Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;**33**:1633–43.
456. Chernyshov PV, Finlay AY, Tomas-Aragones L, *et al.* Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa: An Update. *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**:6131.

Versionsnummer: 6.0

Erstveröffentlichung: 10/2000

Überarbeitung von: 05/2024

Nächste Überprüfung geplant: 04/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online