

1. Maailmapraktikas on infliksimab HS näidustusel kasutusel ning seda soovitab ka Euroopa ravijuhend. Kas oskate lähemalt kirjeldada, milline on infliksimabi raviskeem HS näidustuse korral (annuse suurus, annustamise sagedus).

Euroopa ravijuhistes soovitatakse infliksimabi infundeerida annuses 5mg/kg nädalatel 0, 2, 6 ning seejärel iga 8 nädala tagant.

Zoubolis CC, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12966/abstract>

Arvestades, et infliksimabravi ajal tekib siiski uusi põletikulisi elemente kuni 50% patsientidest, leidub kirjanduses ka soovitusi infusioonideks iga 4-6 nädala tagant, aga erinevate annuste võrdlusuuringuid pole läbi viidud.

Moriarty B, et al. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014;170:986
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.12713/full>

2. Olete oma hinnangus ühe oodatava adalimumab-ravi tulemusena 12-16. nädala jooksul toonud välja patsiendi ettevalmistamise kuratiivseks kirurgiliseks raviks. Palume selgitada kas selles kehapiirkonnas, kus abstsesse või nooduleid ravitakse kirurgiliselt, haigus uuesti ei avaldu?

Kirurgilise ravi uuringuid on kahjuks vähe ja need on madala kvaliteediga.

Ingram JR, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol* 2016;174:970
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14418/epdf>

Euroopa ravijuhistes on välja toodud seni avaldatud uuringute kokkuvõtlikud tabelid:

Table 5. Surgical management of each individual lesion

	<i>Number of treated patients/sites/lesions</i>	<i>Recurrence rate</i>	<i>Follow-up period</i>
<i>Deroofing</i>	88 lesions	17%	Median 34 months
<i>Excision</i>	100 sites (PIH)	69.9%	1–7 years (median 3)
	87 sites (SIH)	21.4%	1 year
<i>CO₂ laser</i>	185 sites	1.1%	1 to 19 years
	34 patients	11.8%	34.5 months (range, 7–87 months)
	24 patients	8.3%	27 months (range 15–47 months)
<i>Electro-surgery</i>	30 lesions	14%	Mean of 16 days (range 15 to 21 days).

Table 6. Experiences in Hidradenitis suppurativa radical surgery

	<i>Number of treated sites</i>	<i>Recurrence rate</i>	<i>Follow-up period</i>
<i>SIH</i>	87 sites	31.6%	1 year
<i>Primary closure</i>	92 sites	34%	1–5 years
<i>Grafts (immediate or delayed)</i>	367 sites	33%	1–19 years
	24 sites (NPWT)	20.9%	n.d.
<i>Flaps</i>	50 sites	18.75%	Mean 2 years

Zoubolis CC, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12966/abstract>

Seega kirurgilise ravi puhul ei saa garanteerida, et haigus uuesti ei avaldu. Retsidiivide hulk varieerub sõltuvalt kasutatud kirurgilisest meetodist. Meetodi valik omakorda sõltub nii haiguse väljendusest (haaratud piirkond, raskusaste) kui ka kirurgi oskustest ja eelistusest.

Mehdizadeh A, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:S70
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215019921>

HS kirurgilise ravi puhul on alati tegu balansseimisega noatera peal: laialdasem sekkumine viib suurema armistumise, kontraktuuride ja liikuvuse vähenemiseni, liiga säästva operatsiooni puhul on suur retsidiivi tõenäosus.

Jemec GB, et al. What happens after a single surgical intervention for hidradenitis suppurativa? A retrospective claims-based analysis. *J Med Econ* 2016; [Epub ahead of print]
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3111/13696998.2016.1161636?journalCode=ijme20>

Kirurgilise ravi tulemused on paremad, kui eelnevalt põletik medikamentoosse raviga maha jahutada.

Danby FW, et al. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:S62
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096221501991X>

Pole teada, et Eestis oleks uuritud HS kirurgilise ravi korral kasutatavaid meetodeid ja nende tulemusi. Täpsema info saamiseks tuleks pöörduda rekonstruktiivkirurgia spetsialistide poole.

3. Kanada ekspertide hinnangus on ravimi ohutuse juures juhitud tähelepanu asjaolule, et adalimumab ravi foonil võib toimuda haiguse ägenemine. Kas oskate selgitada, mis võib seda põhjustada, st. kas ravim ei ole piisavalt efektiivne ja seetõttu toimub haiguse ägenemine või võib teatud patsientidel adalimumab aktiveerida haiguse protsesse?

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf

“Overall, the safety and tolerability profile of adalimumab in HS does not appear to be different from that previously observed with adalimumab in other indications, with the exception of the reporting of hidradenitis as an AE in this patient population (i.e., which was considered to be an exacerbation of the underlying disease)”.

Pole teada, miks mõnikord HS bioloogilise ravi ajal halveneb.

TNF alfa vastaste ravimite kasutamisel esinevate paradoksaalsete reaktsioonidena on lisaks HSle kirjeldatud ka psoriaasi, palmoplantaarset pustuloosi, artriiti ja Crohni tõbe.

Shmidt E, et al. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e179
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962211006207>

Collamer AN, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017210000739>

Toussiroit E, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine* 2012;79:457
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X11002326>

HS esmakordset avaldumist on harva kirjeldatud ka teiste põletikuliste haiguste bioloogilise ravi foonil.

Faivre C, et al. Hidradenitis suppurativa (HS): An unrecognized paradoxical effect of biologic agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:1153
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216000669>

4. Erinevad rahvusvahelised eksperdid on oma hinnangutes seadnud ravimile ka ravi lõpetamise kriteeriumid lähtuvalt ravivastusest 12. nädalal: näiteks, et ravi tuleb lõpetada peale 12. nädalat, kui ei ole saavutatud ravivastust st. peab olema tõendatud vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi olla suurenenud abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes. Kas sarnaste kohaldamise tingimuste sätestamine oleks Teie hinnangul mõistlik ka Eestis? Kas ravivastuse hindamise definitsioon on praktikas spetsialistide seas üheselt tõlgendatav ning ravidokumentatsioonis tegelikult kontrollitav?

Kliinilises praktikas ei ole mõistlik seada iga patsiendi puhul ravi katkestamise kriteeriumiks haiguse paranemist (HiSCR) vähem kui 50% võrra 12. ravinädalaks, sest

- a) *see on kokkuleppeline kunstlik konstruktsioon ravimi efektiivsuse hindamiseks kliinilises uuringus;*
- b) *ka nt 20-49% paranemine võib olla patsiendi elukvaliteedile kriitiliselt oluline;*
- c) *on võimalik, et HS puhul saabub kliiniliselt oluline ravivastus hiljem kui mõne teise haiguse puhul.*

Esialgul võiks ravi jätkamise kriteeriumina kaaluda nt paranemist (HiSCR) vähemalt 25% ulatuses 16. ravinädalaks.

Pikaajalised randomiseeritud kontrollitud uuringud HS puhul puuduvad. Euroopa ravijuhistele toetavas HS tõenduspõhise käsitluse soovitusel on ravivastuse (HiSCR) hindamise ajaks seatud 16 nädalat, aga pole paika pandud paranemise protsenti.

Gulliver W, et al. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016 Feb 1. [Epub ahead of print]
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11154-016-9328-5>

Randomiseeritud platseebokontrollitud topelpimedas infliksimabravi uuringus (n=33) saavutas 8 nädalaga HSSI vähenemise 25-50% võrra 60% patsientidest vs 5,6% platseeborühmas (p<0,001). Kuigi aktiivse ravi rühmas saavutas selleks ajaks vähemalt 50% paranemise proportsionaalselt suurem hulk patsiente kui platseeborühmas, jäi p=0,092.

Grant A, et al. 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
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962209007828>

1 aasta kestnud avatud adalimumabi uuringus (adalimumab madalamas annuses, 40 mg iga 2 nädala tagant; n=8) vähenesid valu ja dreneeruvate kollete arv ka veel pärast 3. ravikuud, kuni 6. kuuni. Haigus püsis stabiilsena vahemikus 6-12 kuud.

Arenbergerova M, et al. Effective long-term control of refractory hidradenitis suppurativa with adalimumab after failure of conventional therapy. Int J Dermatol 2010;49:1445
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2010.04638.x/abstract>

HiSCR pole täna dermatoveneroloogide seas igapäevases kasutuses, aga haiguse aktiivsuse hindamise instrumendina on see vajadusel kindlasti juurutatav.