

72°

# CONGRESSO NAZIONALE FIMMG - METIS

MEDICINA DI FAMIGLIA: CAMBIARE PER MANTENERE I PROPRI VALORI



PERCORSI SIMPeSV PER UN  
AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA:

## **IDROSADENITE SUPPURATIVA CRONICA E LA MEDICINA GENERALE**

**Terapia, Indicazioni generali per la terapia dell'HS**

**SIMONE GARCOVICH**

*Istituto di Dermatologia  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Fondazione Policlinico A. Gemelli  
Roma*



**SIMP**  
**eSV**

Società Italiana  
di Medicina di Prevenzione  
e degli Stili di Vita

**3/8 Ottobre 2016**

Complesso Chia Laguna  
Domus de Maria (CA)



# Idrosadenite suppurativa (HS): una sfida terapeutica

Descritti in letteratura più di 15 tipi di interventi terapeutici per la HS, con limitato livello di evidenza scientifica

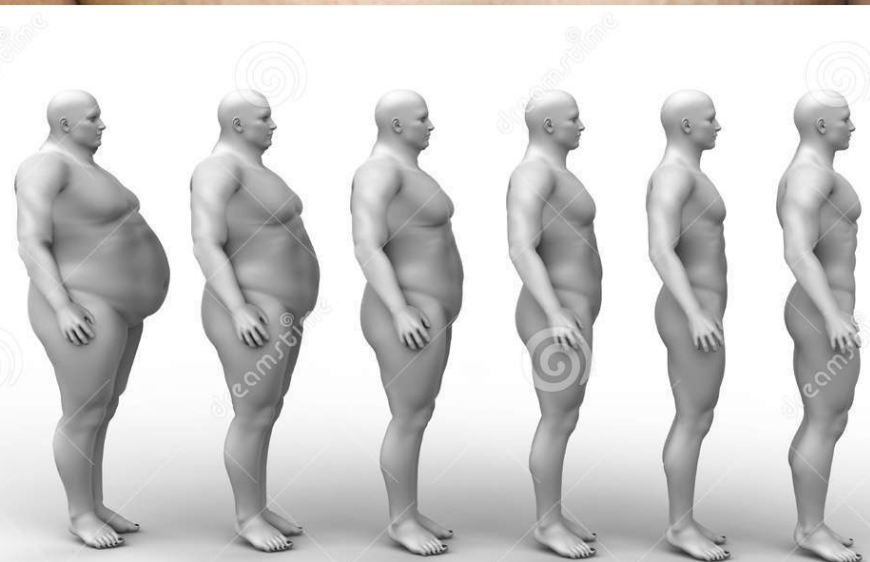
## Obiettivi terapeutici:

- Riduzione dell'infiammazione/suppurazione
- Controllo del dolore
- Miglioramento della qualità di vita del paziente
- Riduzione della carica batterica
- Prevenzione delle recidive infiammatorie e progressione di malattia
- Riduzione del danno tissutale

*Zouboulis CC, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatology Venereol 2015*

*Ingram JR, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database Syst Rev. 2015*

# Eterogeneità clinica dei pazienti con HS





# HS: interventi sugli stili di vita

Coordinamento di interventi mirati alla correzione degli stili di vita e fattori di rischio rilevanti per la patogenesi della malattia:

- Obesità
- Tabagismo
- Sindrome metabolica
  - Diabete/insulino-resistenza
  - Dislipidemia
  - Ipertensione arteriosa





# HS e obesità: implicazioni terapeutiche

Interventi di tipo medico-dietetico o chirurgico con riduzione di almeno 15% del peso corporeo dimostrano potenziali benefici:

- Remissione completa (48,6%) o parziale (20%) di HS dopo chirurgia bariatrica in uno studi retrospettivo (n=383)
- Riduzione di attività di malattia dopo terapia medica-dietetica
- Miglioramento della la risposta clinica a laser-terapia chirurgica CO2
- Modulazione della la risposta clinica alla terapia anti-TNF-alfa (correlata a BMI?!)

*Kromann CB. et al. Acta Derm Venereol 2014*

*Thomas CL et al. Clin Exp Dermatol 2014*

*Boer J et al. JEADV 2015*



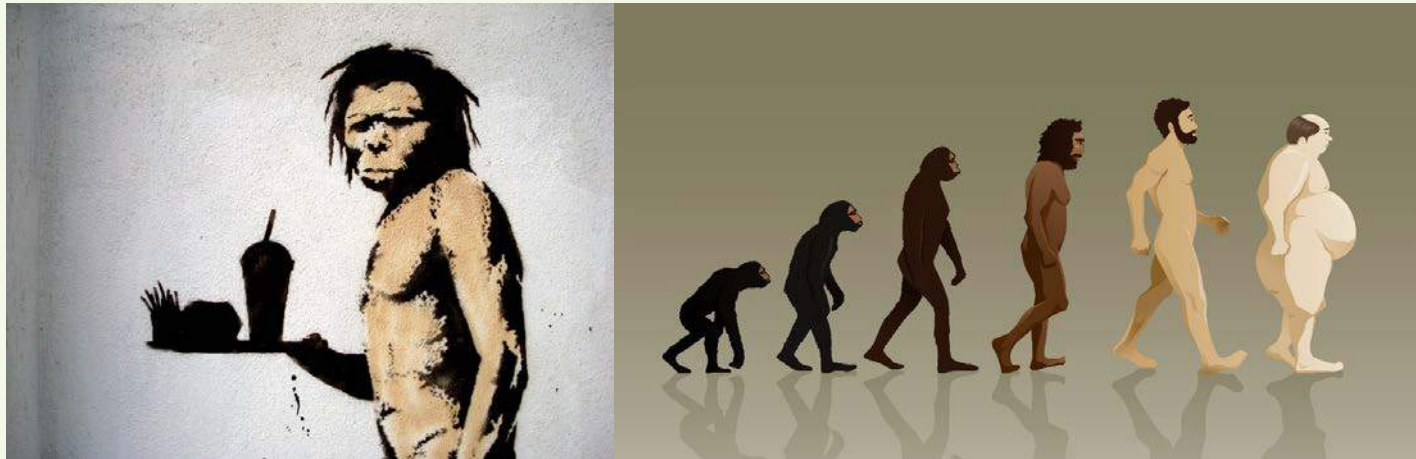
# HS e obesità: gestione clinica

- Importanza di una strategia dietetico-nutrizionale nella prevenzione primaria e secondaria di segni e sintomi di HS:
- Riduzione del peso corporeo/BMI
- Correzione dei parametri dismetabolici (colesterolo HDL, trigliceridi, iperglicemia/insulino-resistenza) e deficit micro-nutrizionali (Zinco, Vitamina D) mediante interventi dietetico-nutrizionali e medico/farmacologici.
- Ridotti livelli di Vit.D in 75% dei pazienti, non correlati con fumo, BMI, CRP.

*Kelly G, et al. Vitamin D status in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2014*  
*Brocard A, e al. A pilot study. Dermatology 2007*  
*Mortimore M, et al. J Crohn's Colitis 2010*



# HS e obesità: gestione clinica



- Proposta di regimi dietetici a basso contenuto di carboidrati semplici/raffinati con esclusione di latte e derivati → alimenti insulinotropici attivanti l'asse di segnale mTORC1

*Melnik BC. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signaling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris. Exp Dermatol. 2015*

*Danby FW. Diet in the prevention of hidradenitis suppurativa (acne inversa). J Am Acad Dermatol 2015*





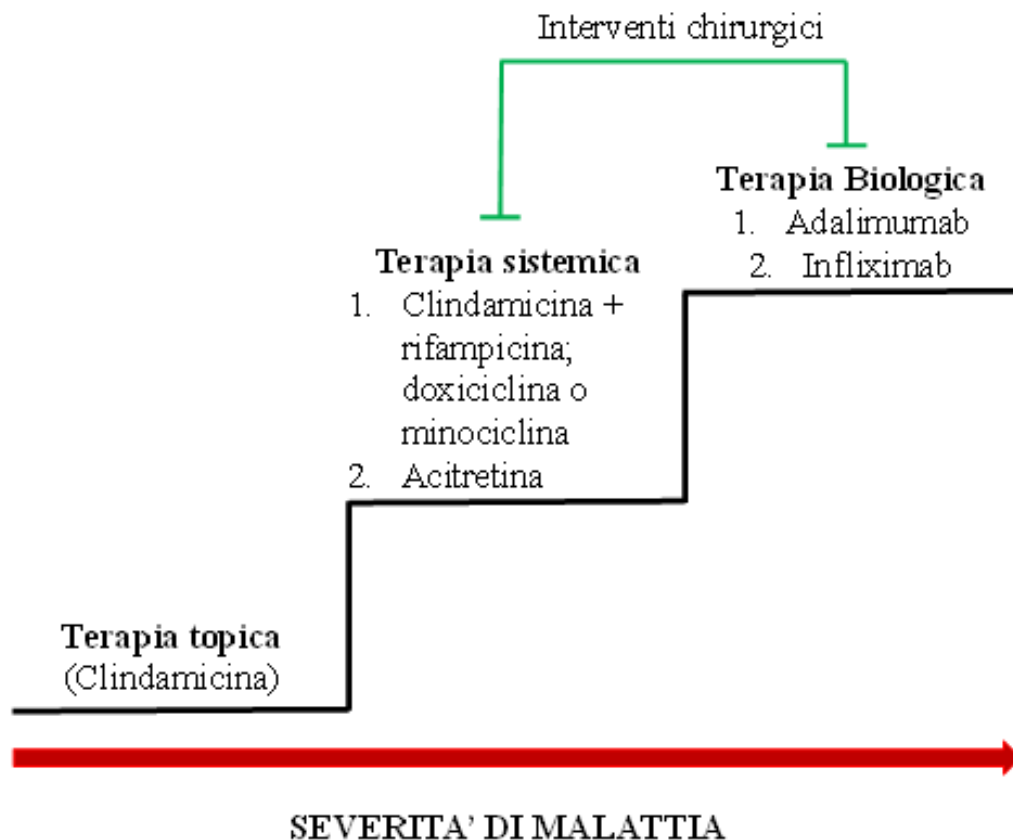
# HS: Terapia medica

Antibiotici	Clindamicina topica Rifampicine+ clindamicina Tetracicline (minociclina, limeciclina, doxiciclina)
	Altri antibiotici (fluorochinolonici, cefalosporine, trimetoprim/sulfametossazolo, metronidazolo, altri)
Retinoidi	Acitretina
Farmaci immunomodulanti	Farmaci biologici – adalimumab
	Steroidi sistemici, ciclosporina A, dapsonsone, colchicina (etc).
Farmaci antiormonali	Contraccettivi e anti-androgeni, metformina, finasteride



# Algoritmo terapeutico

Gestione terapeutica dell'idrosadenite suppurativa secondo la linea guida SideMast



*(adattato da: Megna M, Bettoli V, Chimenti S, et al. Hidradenitis suppurativa: guidelines of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEMaST) for the use of anti TNF- $\alpha$  agents. G Ital Dermatol Venereol. 2015;150(6):731-739.*

# HS: Terapia medica

Aspetti clinici rilevanti per la decisione terapeutica:

- Gravità della malattia (stadio di Hurley, punteggio Sartorius, HS-Physician Global Assessment)
- Tipo di lesioni (lesioni superficiali vs. sottocutanee)
- Estensione della cute interessata e nr. di sedi corporee coinvolte
- Dolore e qualità di vita
- Decorso e attività di malattia (nr. di recidive infiammatorie)
- Comorbidità
- Resistenza o intolleranza alle precedenti terapie
- Adesione terapeutica (compliance)



# HS: Terapia antibiotica

Razionale della terapia antibiotica nella HS:

→ riduzione della carica batterica

→ effetto anti-infiammatorio e modulazione della chemiotassi dei PMN

- La terapia topica con clindamicina 1% in gel è efficace per il trattamento delle lesioni superficiali nei casi lievi (Hurley I)

La terapia antibiotica soppressiva prevede l'utilizzo continuo di antibiotici per periodo di 4-12 settimane, nei pazienti con HS moderata-severa (Hurley II-III):

- **Tetracicline** (doxiciclina, minociclina, limeciclina) 200-300 mg/die
- Combinazione di **rifampicina** 600 mg/die + **clindamicina** 600 mg/die
- Combinazione di rifampicina-moxifloxacina e mantenimento con metronidazolo

*Garrido-Mesa N, et al. Minocycline: far beyond an antibiotic. Br J Pharmacol. 2013*

*Mu X, et al. Effects of erythromycin and rifampicin on immunomodulatory gene expression and cellular function in human polymorphonuclear leukocytes. Chemotherapy. 2013*



# HS: Terapia antibiotica

L'utilizzo della terapia antibiotica deve essere razionale e seguire le norme dell'«*antibiotic stewardship*» per limitare il rischio di antibiotico resistenza:

- Limitare utilizzo di antibiotici a largo spettro
- Mirare la terapia antibiotica in base ai risultati degli esami microbiologici e antibiogramma
- Evitare il sotto-dosaggio degli antibiotici
- Evitare molteplici cicli di terapia antibiotica
- Garantire una ottimale adesione terapeutica
- Cambiare terapia medica o combinare una terapia chirurgica in caso di insufficiente risposta clinica o scarso controllo dell'attività di malattia

*Bettoli V, et al. Dermatol Clin 2016*





## HS Hurley III, paziente di 56 anni

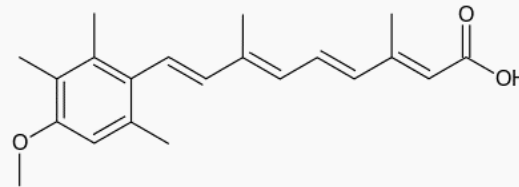
Risposta clinica dopo rifampicina+  
clindamicina  
12 settimane di terapia





# Retinoidi

**ISOTRETINOINA** – non efficace per HS lieve-moderata-severa



## ACITRETINA

Modula la differenziazione e proliferazione cheratinocitaria, riduce l'infiammazione interferendo con la chemiotassi dei neutrofili e la produzione di citochine infiammatorie (IL-6)

Buona efficacia ad alte dosi (0.25-0.88 mg/kg/die)

Durata della terapia: 3-12 mesi

Limiti: contra-indicazione assoluta nelle donne in età fertile, durante la gravidanza e allattamento per il **potere teratogeno** (fino a tre anni).

Effetti collaterali dose-dipendenti → Xerosi cutanea e delle mucose, alterazioni del profilo lipidico e funzionalità epatica, dolore articolare, depressione/fatica

*Matusiak, et al. Br J Dermatol 2014*





# HS: Terapia biologica

## ADALIMUMAB

Anticorpo monoclonale, completamente umano, bloccante il TNF-alfa

Primo agente immunomodulante approvato da FDA, EMA e AIFA per il trattamento di HS (studi clinici PIONEER I e II)

- Efficacia clinica alla dose di 40 mg/settimane, con induzione a 160-80 mg (1. e 2. settimana)
- Efficacia nel trattamento delle lesioni infiammatorie (noduli e ascessi) dopo 12 settimane di terapia
- Miglioramento significativo del dolore (VAS) e della qualità di vita (DLQI) nei pazienti trattati per almeno 12 settimane

*Kimball et al. N Engl J Med 2016*





# HS: Terapia biologica

Quando è indicata la terapia biologica?

1. HS di grado moderato-severo (Hurley II-III) sintomatica
2. Età del paziente >18 anni
3. Durata di malattia >1 anno
4. Interessamento di almeno 2 distretti corporei
5. Impatto significativo sulla qualità di vita dermatologica (DLQI)
6. Insufficiente risposta o intolleranza ad almeno un ciclo di terapia antibiotica, di durata >10 settimane
7. Insufficiente risposta o intolleranza ad almeno un ciclo di terapia con acitretina, per almeno 4 mesi

**? Impatto delle comorbidità ?**  
**? Combinazione con le terapia chirurgiche ?**  
**? Durata del trattamento ?**

*Megna M. et al. G Ital Dermatol Venereol. 2015*



# HS: Terapia biologica

Quale è il paziente con HS ideale per il trattamento con adalimumab?

- Prevalenza di lesioni infiammatorie (noduli, ascessi) diffuse e attive

*Zouboulis CC. Expert Rev Clin Immunol. 2016*

- Donne in età fertile
- Presenza di comorbidità di tipo autoimmunitario (artriti sieronegative, sindromi auto-infiammatorie, morbo di crohn, psoriasi etc.)

*dos Santos CH, et al. Association and management of Crohn's disease plus hidradenitis suppurativa. Inflamm Bowel Dis. 2012*

- Presenza di sindrome metabolica (rischio cardio-vascolare, NAFLD-NASH, PCOS e insulino-resistenza)

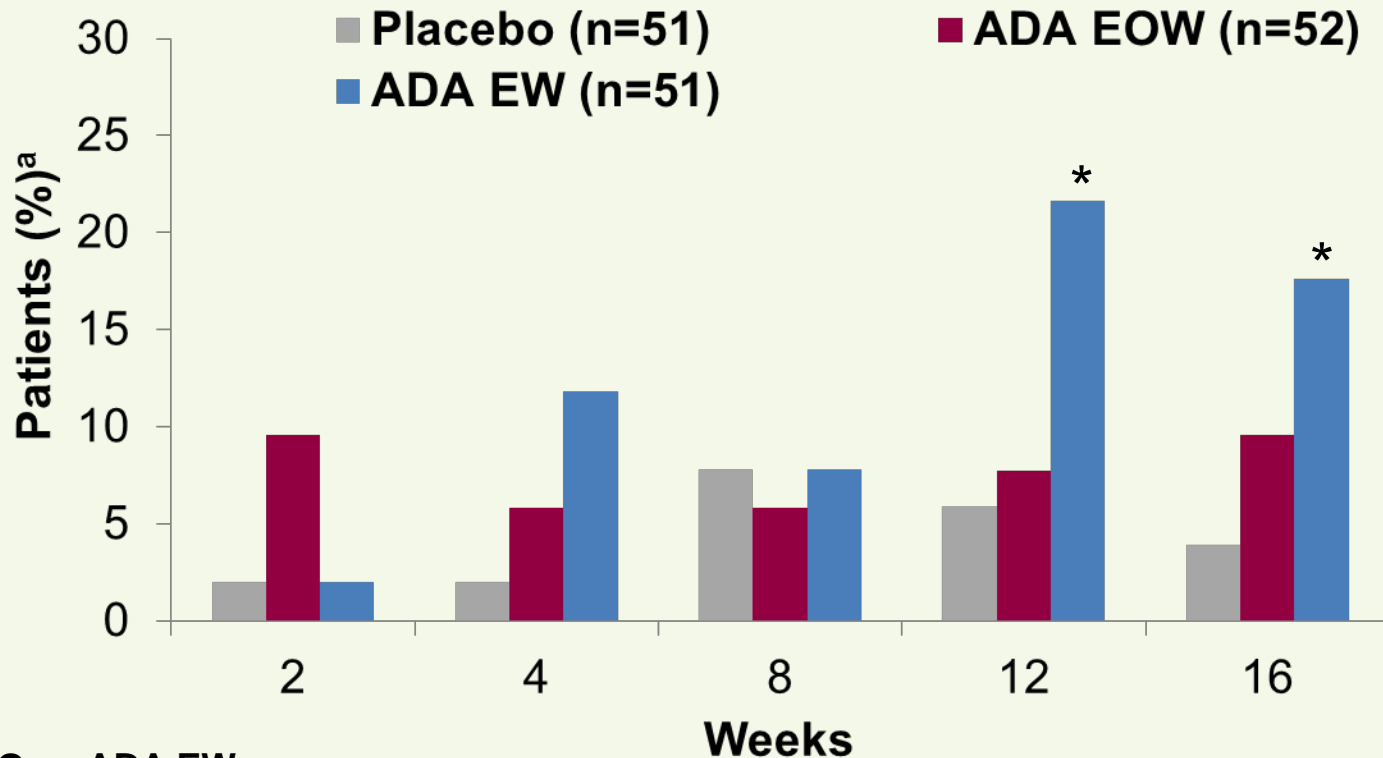
*Costa L, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol. 2014*

- Paziente con indicazione al trattamento chirurgico radicale, prima e dopo intervento



# HS: Terapia con adalimumab

Clinical response: Clear, minimal, or mild, and  $\geq 2$  grade improvement in PGA



\* $p < 0.05$ , PBO vs ADA EW

<sup>a</sup>% achieving HS-PGA score of clear, minimal or mild, with  $\geq 2$  grade improvement relative to baseline.

1/16 responders was Hurley Stage III (ADA EW group)

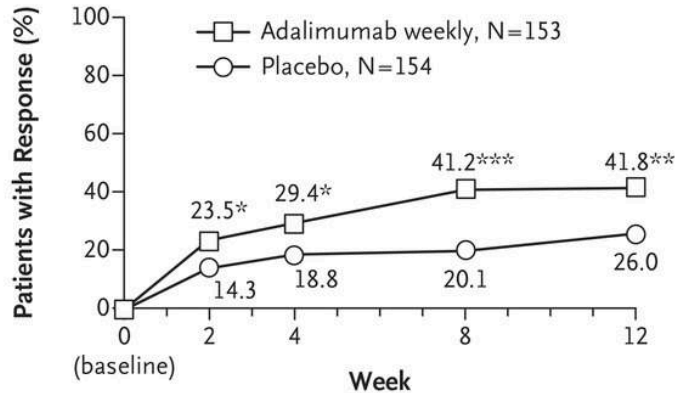
Kimball AB, et al. Ann Intern Med 2012

ITT, intention to treat; NRI, non-responder; PGA, physician global assessment

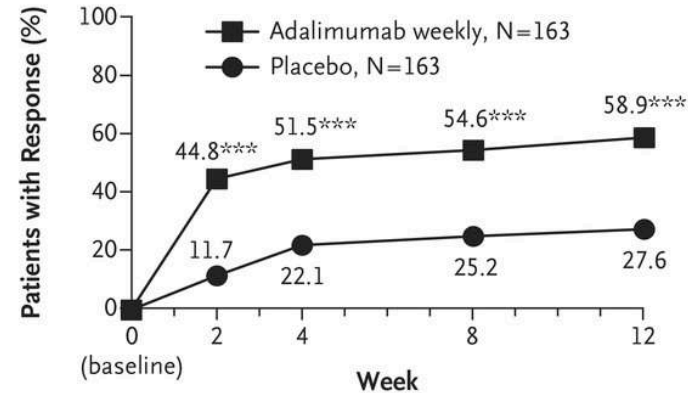


# HS: Terapia biologica

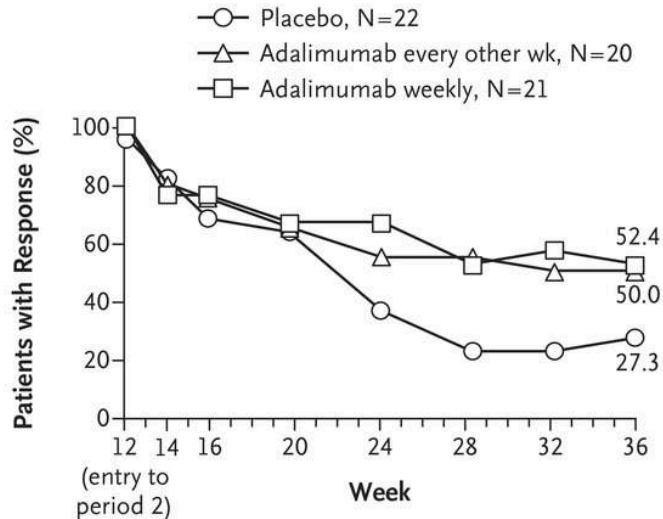
**A PIONEER I, Period 1: All Patients**



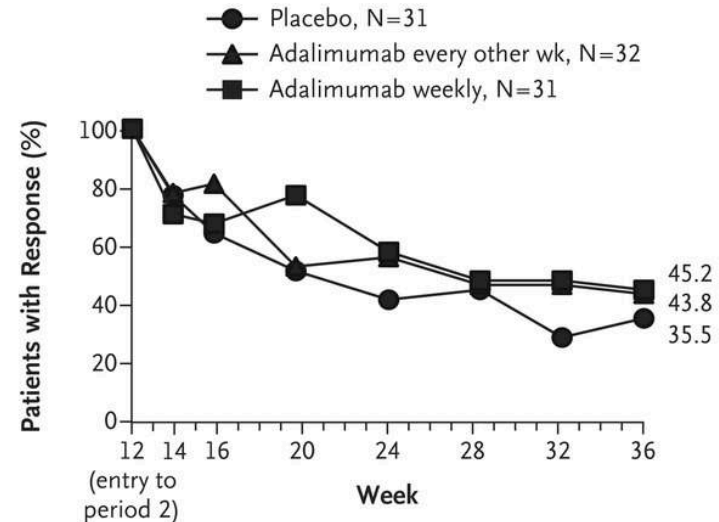
**B PIONEER II, Period 1: All Patients**



**C PIONEER I, Period 2: Patients with Wk-12 Response**



**D PIONEER II, Period 2: Patients with Wk-12 Response**



**Uomo, 37 anni**  
**HS Hurley II multi-distrettuale**  
**Pregresse terapie: antibiotici,**  
**acitretina, ciclosporina A**



**Adalimumab 40 mg/settimana, 12**  
**settimane**



**Risposta clinica dopo 12 settimane di  
Adalimumab 40 mg/settimana**





**Adalimumab  
40 mg/settimana  
per 12 settimane**





**Risposta clinica dopo 12 settimane di Adalimumab  
40 mg/settimana**





# HS: altre opzioni terapeutiche

- **Metformina** – indicata nei pazienti con insulino-resistenza e PCOS, anche in associazione ad altre terapie.

*Verdolini R. et al, JEADV 2013*

- **Zinco gluconato** – 90-100 mg/die, come terapia di mantenimento in casi lievi-moderati

*Brocard et al., Dermatology 2007*

- **Terapia ormonale** – con attività anti-androgena, ciproterone acetato 50-100 mg/etinil-estradiolo, indicati come terapia alternativa nelle donne con PCOS e HS

*Van Rappard D. et al, Dermatol Clin 2015*

- **Ciclosporina A** – alla dose di 2-6 mg/kg/die, per 6 settimane-7 mesi

*Rose RF et al., Clin Exp Dermatol 2006*



# HS: Terapia medica – eventi avversi

*Eventi avversi più comuni:*

- **Sintomi gastro-intestinali e colite** (*Clostridium difficile*) – per utilizzo prolungato di antibiotici (clindamicina, tetracicline) → profilassi con probiotici
- **Alterazioni funzionalità epatica e del profilo lipidico** - steatosi/epatite da farmaci (antibiotici, acitretina) → valutare impatto sindrome metabolica
- **Interazioni farmacologiche** – per induzione citocromo P-450 (rifampicina)
- **Aumentato rischio di infezioni batteriche e fungine, sovra-infezione batterica delle lesioni cutanee** – per utilizzo di farmaci immunomodulatori e immunosoppressori (steroidi sistemici, ciclosporina, farmaci biologici), riattivazione di TB latente (adalimumab)





# HS: Terapia chirurgica

Indicazione alla terapie chirurgica dipende da molteplici fattori:

- ✓ Stadio di malattia (Hurley II-III)
- ✓ Tipo di lesione - ascessi, fistole, cicatrici
- ✓ Localizzazione anatomica
- ✓ Risposta alle terapie mediche (inefficacia)
- ✓ Compliance del paziente





FR 68Hz  
Ris./Vel.

2D  
34%  
C 60  
P Med.  
AGen

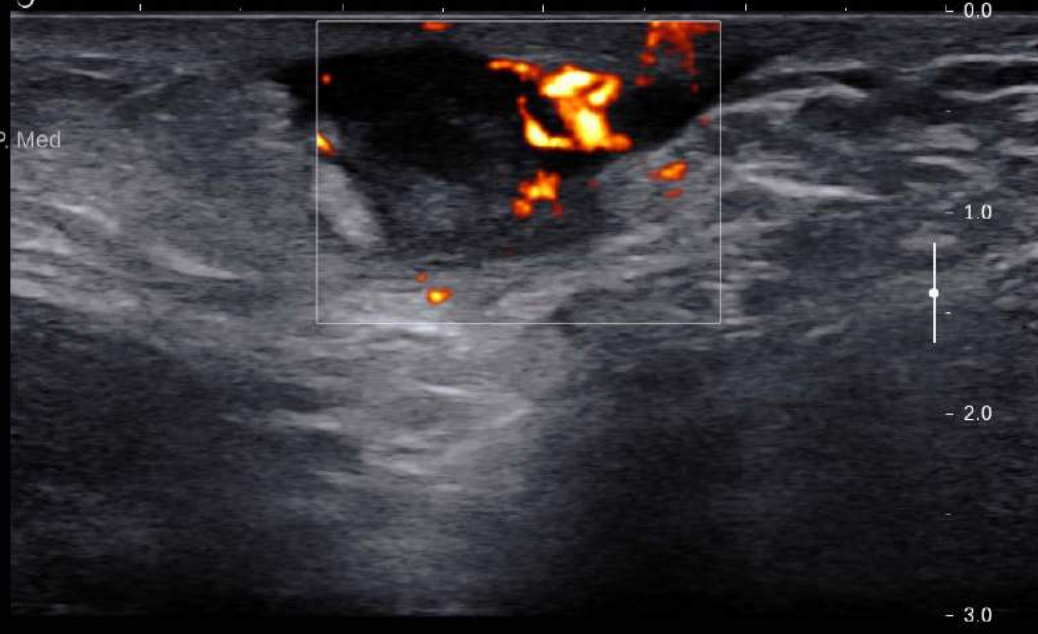


+ Dist 3.52 cm  
x Dist 4.64 cm



SSO

S  
in/P. Med



# HS: Terapia chirurgica

Tipi di interventi chirurgici:

- Incisione e drenaggio di ascessi fluttuanti, complicati
- Escissione/curettage/deroofing di lesioni isolate, semplici
- Escissione totale della cute lesionale e pelosa circostante, seguita da –
  - riparazione primaria con sutura semplice
  - guarigione per seconda intenzione
  - riparazione con innesto cutaneo immediato o ritardato
  - riparazione con plastica a lembi cutanei o mio-cutanei
  - riparazione diretta o differita con utilizzo di terapia a pressione negativa

**Necessità di medicazioni avanzate adeguate  
e assistenza post-operatoria**



# HS: Terapia chirurgica



L'incisione e drenaggio di ascessi è indicato solo nei casi di HS lieve-moderata e ascessi fluttuanti → non risolutivo nella maggior parte dei casi



# HS: Terapia chirurgica



Deroofing e specillazione di fistole sottocutanee



Escissione radicale della cute lesionale e guarigione di seconda intenzione dopo 9 settimane

*Hazen, et al. Derm Surg 2009*



# HS: Terapia chirurgica



Escissione radicale della cute lesionale con riparazione mediante innesto cutaneo a rete





# HS: Terapia chirurgica

Riparazione con  
lembo libero  
microvascolare



# HS: Terapie fisiche e strumentali

- Terapia con laser Co2 ablativo
- Epilazione Laser Nd:Yag
- Epilazione con luce pulsata IPL
- Terapia fotodinamica (PDT) topica e intralesionale
- Tossina botulinica (BTX)



# HS: Gestione delle lesioni locali

Tabella 3: Concetto TIME adattato alla fisiopatologia sottostante all'HS				
Tessuto	Necrosi	Necrosi gialla (slough)	Granulazione	Epitelizzazione
Terapia	Sbrigliamento	Alginato, idrofibra, NPWT	Alginato, NPWT, elettrostimolazione	Collagene, bismuto, elettrostimolazione
Infezione	No	Colonizzazione	Infezione	Germi multiresistenti
Terapia	Soluzione di risciacquo per la pulizia delle lesioni (NaCl 0,9%, soluzione di Ringer, soluzione PHMB, Steralyth)	Iodopovidone 5 min; PHMB 15 min; octenidina 5 min; Steralyth 30 min; alginato con argento, DACC	In aggiunta: plasma, argento, bismuto, analisi del sangue	In aggiunta: screening e isolamento regolari, analisi del sangue e coltura del plasma, argento, bismuto
Umidità	No	Bassa	Moderata	Elevata
Terapia	Medicazioni in teli, schiume e gel	Schiume	Idrofibra	Superassorbente, NPWT

La preparazione del letto delle ferite croniche segue il concetto di **TIME**  
**T**issue non-viable  
**I**nfection or Inflammation  
**M**oisture imbalance  
**E**dges non-advancing

Necessità di integrazione di cure ospedaliere e domiciliari delle ferite croniche associate a HS e utilizzo di presidi di medicazioni avanzate.

Da: *Wounds International, WUWHS 2016*



# HS: Gestione delle recidive infiammatorie

La recidiva infiammatoria di malattia è la causa più frequente per visita al medico di base.

Come comportarsi?

- Gestione della lesione infiammatoria acuta (ascesso)
- Utilizzo sintomatico della terapia antibiotica
- Iniezione intra-lesionale di steroidi (triamcinolone acetone)
- Terapia antidolorifica e anti-infiammatoria

**NON** ci sono attualmente evidenze cliniche definitive

- Invio a centro specialistico per rivalutazione
- Nuovo ciclo di terapia
- Modifica di terapia in atto



# HS: Gestione delle recidive infiammatorie



Gestione di lesione infiammatoria acuta  
mediante steroide intralesionale

*Riis PT et al, J Am Acad Dermatol 2016*



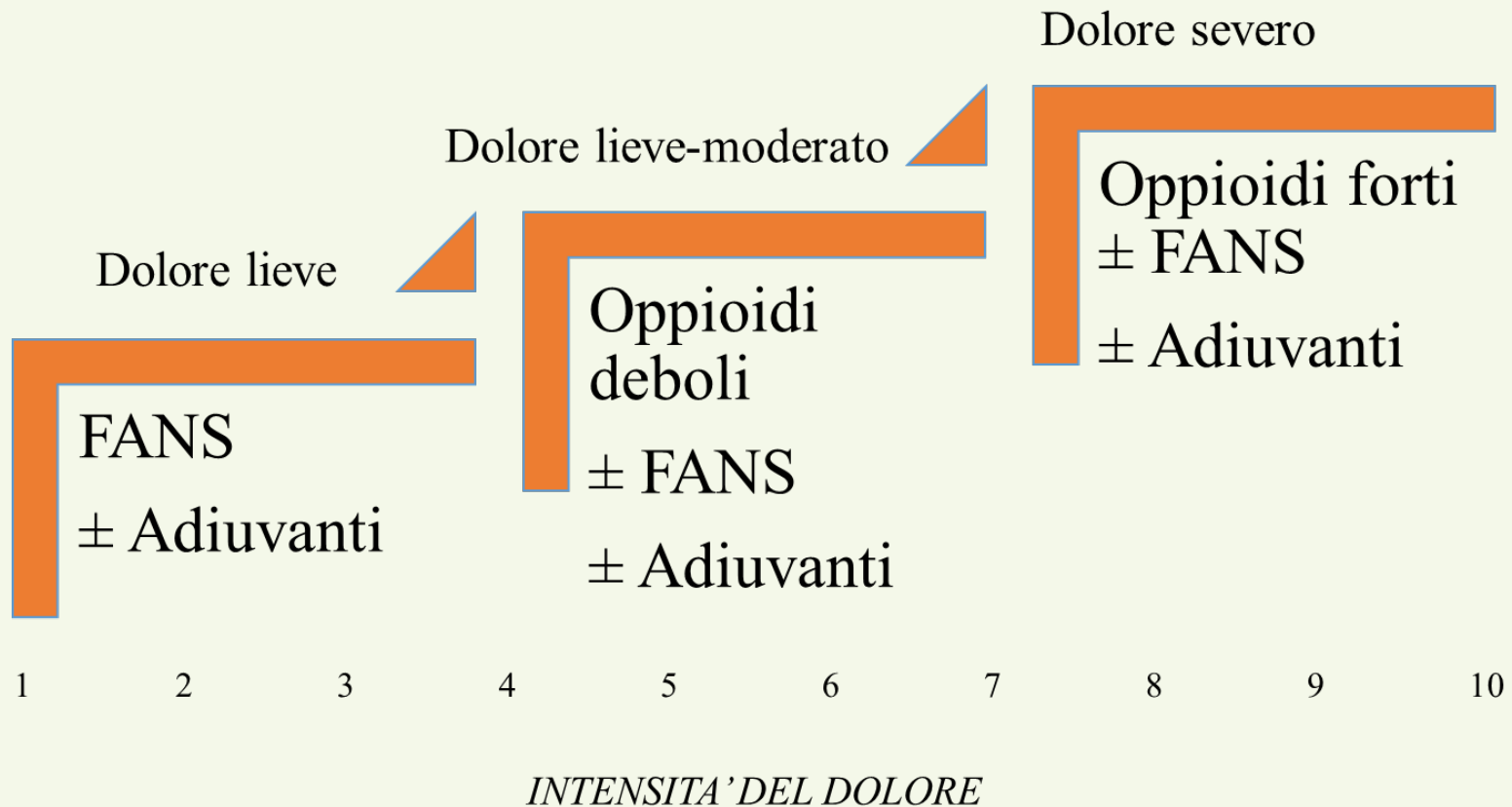
# HS: Gestione del dolore

- **Dolore acuto** – infiammatorio/suppurativo  
→ farmaci di prima linea: acetaminofene (paracetamolo) e farmaci anti-infiammatori non-steroidi (ibuprofene, naprossene, diclofenac, ketoralac, indometacina, sulindac, celecoxib)  
COX-2 inibitori
- **Dolore cronico** – infiammatorio e neuropatico  
→ anticonvulsivanti (gabapentin, pregabalin); antidepressivi (triciclici, SSRIs); oppioidi deboli e forti  
Corticosteroidi sistemici ad alte dosi (0.5-0.7 mg/kg)  
→ terapia pulsata solo per controllo di recidive infiammatorie severe

*Horváth B, et al. J Am Acad Dermatol 2015*



# HS: Gestione del dolore



**SCALA OMS PER IL DOLORE E LE CURE PALLIATIVE**

*Adattata da: [www.who.int/cancer/palliative/painladder/en](http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en).*

# Conclusioni

La gestione terapeutica della HS deve essere razionale, basata sull'evidenza clinica.

La presa in carico del paziente e la collaborazione tra medicina del territorio e specialistica è fondamentale per:

- Integrazione dei percorsi di cura e assistenza al paziente
- Correzione degli stili di vita, comorbidità e dei fattori di rischio mediante interventi di tipo comportamentale e farmacologici
- Gestione condivisa della terapia medica e del follow-up
- Terapia topica e medicazione delle lesioni cutanee croniche, in particolare nel decorso post-operatorio
- Gestione del dolore e delle complicanze
- Empowerment del paziente e sostegno alla adesione terapeutica







PERCORSI SIMPeSV per un AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA

**SIMP**  
eSV



[www.inversaonlus.it](http://www.inversaonlus.it)

## Associazione italiana per i pazienti affetti da Idrosadenite suppurativa

- supporto informativo e psicologico ai pazienti,
- sollecitazione della comunità scientifica,
- diffusione sociale della conoscenza e coscienza della patologia.
- Supporto informativo e psicologico ai pazienti;
- Sollecitazione della comunità scientifica;
- Diffusione sociale della conoscenza e coscienza della patologia.

Mail - [inversaonlus@gmail.com](mailto:inversaonlus@gmail.com)  
Presidente - Giusi Pintori  
Mobile - +39 340.5428207

**Giornata mondiale per l'HS – 7 Giugno**

[inversaonlus@gmail.com](mailto:inversaonlus@gmail.com)





# Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli  
Università Cattolica del Sacro Cuore

**Istituto di Dermatologia**

***Direttore: Prof. KETTY PERIS***

***Dott. SIMONE GARCOVICH***  
mailto: [hsunicatt@gmail.com](mailto:hsunicatt@gmail.com)  
[simone.garcovich@live.it](mailto:simone.garcovich@live.it)



PERCORSI SIMPeSV per un AMBULATORIO DEGLI STILI DI VITA

**SIMP**  
eSV