

Leczenie biologiczne w *hidradenitis suppurativa* — przegląd literatury

Biologic treatment for *hidradenitis suppurativa* — review of current literature

Miłosz Lewandowski^{ID}, Zuzanna Świerczewska^{ID}, Wioletta Barańska-Rybak^{ID}

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Hidradenitis suppurativa (HS) to przewlekła, postępująca choroba zapalna skóry, charakteryzująca się obecnością uporczywych, bolesnych guzków, ropni i przetok zlokalizowanych najczęściej w okolicach pach, pachwin, pośladków i okolic odbytu. Patofizjologia trądziku odwróconego wciąż nie została całkowicie wyjaśniona, jednak obecnie uważa się, że jej obraz jest związany z otępieniem immunologicznym. Dobór odpowiedniej terapii jest u tych pacjentów niezwykle istotny ze względu na znaczne pogorszenie jakości ich życia w trakcie trwania choroby oraz odroczone rozpoczęcie leczenia, spowodowane opóźnieniem postawienia właściwej diagnozy. Obecne rekomendacje podkreślają znaczenie wielodyscyplinarnego podejścia do leczenia schorzenia. Terapia biologiczna jest zalecana u tych pacjentów jako leczenie w stopniu umiarkowanym do ciężkiego choroby. Obecnie adalimumab to jedyny lek biologiczny zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* w terapii trądziku odwróconego. Mimo to w zaleceniach oraz badaniach klinicznych opisywane są inne leki biologiczne, takie jak infliksymab, anakinra czy ustekinumab jako potencjalnie skuteczne i bezpieczne opcje terapeutyczne w leczeniu HS. Celem artykułu jest przegląd literatury dotyczącej leczenia biologicznego stosowanego w leczeniu trądziku odwróconego.

Forum Derm. 2022; 8, 2: 69–75

Słowa kluczowe: *hidradenitis suppurativa*, *acne inversa*, leczenie biologiczne, praca przeglądowa, leczenie

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, debilitating, recurring inflammatory skin condition defined by the presence of severe, persistent, painful nodules, abscesses, and fistulas in the skin folds of the axilla, groin, gluteal, and perianal regions. *Hidradenitis suppurativa*'s pathophysiology is still not completely known however, it is presently thought to be an immune-mediated inflammatory condition. The selection of the proper therapy is highly crucial in these patients due to the severe decline in their quality of life and the delayed beginning of treatment. Even though *hidradenitis suppurativa* offers a variety of therapeutic choices, no universally effective therapy has been discovered. All of the recommendations underline the importance of a multidisciplinary approach to the condition. Biologic therapy is recommended by guidelines as a therapy in moderate to severe HS. Currently, adalimumab is the only biologic drug registered by Food and Drug Administration in *acne inversa* treatment. Despite this fact, recommendations or clinical trials described the other biologic drugs like infliximab, anakinra, or ustekinumab to be also potentially effective and safe in *hidradenitis suppurativa* treatment. The aim of this article is to review the literature on the biological treatment used in the treatment of *acne inversa*.

Forum Derm. 2022; 8, 2: 69–75

Key words: *hidradenitis suppurativa*, *acne inversa*, biologics, review, treatment

WPROWADZENIE

Hidradenitis suppurativa (HS), znany również jako trądzik odwrócony, to przewlekła, postępująca, zapalna choroba skóry charakteryzująca się występowaniem uporczywych, bolesnych guzków, ropni i przetok, zlokalizowanych najczęściej w okolicach pach, pachwin, pośladków i okolic odbytu. Poza najbardziej charakterystycznymi obszarami zmiany mogą również występować na szyi, tułowiu, kończynach lub w okolicy zausznej [1].

Istnieje wiele badań oceniających częstość występowania trądziku odwróconego. Ze względu na zróżnicowanie demograficzne badanych populacji oraz różne metodologie badawcze wyniki poszczególnych analiz są zróżnicowane i obecnie częstość choroby w populacji ogólnej szacowana jest na 0,00033–4,1% [1, 2]. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania w zdecydowanej większości prac nie przekracza 1%, a wynik aż 4% wystąpił tylko w jednym prospektywnym badaniu przeprowadzonym w 1992 roku

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wioletta Barańska-Rybak, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUMed, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, e-mail: wioletta.baranska-rybak@gumed.edu.pl

w Danii w populacji 507 osób [3]. Na podstawie nowszych, opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat badań, opartych na danych pochodzących z Australii i Wielkiej Brytanii, szacunkowa częstość występowania trądziku odwróconego waha się między 0,67 a 1,8% [4–6]. W populacji rasy kaukaskiej obserwuje się również częstsze występowanie trądziku odwróconego u kobiet niż u mężczyzn, ze stosunkiem 3 : 1 [2]. Choć jest to zjawisko bardzo rzadkie, a pierwsze objawy HS pojawiają się najczęściej po dwudziestym roku życia, choroba ta może dotyczyć również pacjentów pediatrycznych, co bywa związane z rodzinnym jej występowaniem [7].

Patogeneza choroby jest wieloczynnikowa i nadal słabo poznana, a leczenie trudne i niejednokrotnie wymagające zastosowania jednocześnie wielu metod terapeutycznych. Celem poniższej pracy jest przegląd literatury w zakresie leczenia biologicznego stosowanego w terapii trądziku odwróconego. Zestawienie tabelaryczne omawianych prac przedstawiono w tabeli 1.

DIAGNOZA

Rozpoznanie trądziku odwróconego jest stawiane na podstawie obrazu klinicznego choroby. W rozpoznaniu HS wykorzystuje się morfologię i właściwą lokalizację zmian skórnych, istotny jest również ich przewlekły charakter (obecność zmian od co najmniej 6 miesięcy) oraz nawrotowość (> 2 zmiany skórne pojawiające się lub nawracające w ciągu 6 miesięcy). Obecność bolesnych zmian w charakterystycznych miejscach, takich jak pachy, pachwiny, krocze, szpara międzypoślądkowa, a także okolica fałdów podpiersiowych u kobiet, jest kluczowym kryterium diagnostycznym. Zmiany mogą się jednak lokalizować w miejscach innych niż obszary wyprzeniowe, takich jak kark, tułów, kończyny lub okolica zausznna [1].

Z uwagi na fakt, że wczesne zmiany chorobowe przypominają inne schorzenia, właściwa diagnoza trądziku odwróconego jest stwierdzana średnio siedem lat po wystąpieniu jego pierwszych objawów [8]. Według literatury, wczesne wykrycie HS ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybkie rozpoczęcie terapii zmniejsza prawdopodobieństwo jej dalszego rozwoju [9]. Skala Hurley, wprowadzona po raz pierwszy w 1989 roku, jest najłatwiejszym i najczęściej używanym narzędziem do oceny nasilenia HS. Hurley w stadium I charakteryzuje się tworzeniem ropni, pojedynczych lub mnogich, bez przetok i bliznowacenia, Hurley w stadium II to nawracające ropnie z tworzeniem przetok i bliznowaceń, zaś Hurley w stadium III opisuje się jako liczne ropnie, połączone ze sobą przetokami, zajmujące cały obszar lokalizacji zmian chorobowych.

LEKI BIOLOGICZNE

Immunomodulacja zyskuje coraz większą popularność w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci trądziku

odwróconego. Potencjalne terapie obejmują celowanie w czynnik martwicy nowotworu [TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), adalimumab, infliksymab], interleukiny [IL-1 (*interleukinę*) — anakinra, IL-12/23 — ustekinumab, IL-17 — sekukinumab i IL-23 — guselkumab]. Na chwilę obecną adalimumab jest jedynym zarejestrowanym lekiem biologicznym w leczeniu HS i wskazanym jako leczenie biologiczne pierwszego rzutu [8, 9]. Pacjenci przed zakwalifikowaniem się do tego typu terapii są poddawani badaniom przesiewowym w celu wykluczenia zakażenia wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*), wirusowego zapalenia wątroby, gruźlicy, choroby nowotworowej lub ciąży. Schorzenia, takie jak niewydolność serca klasy III–IV według skali NYHA (*New York Heart Association*), ciężkie choroby wątroby i choroby demielinizacyjne są przeciwwskazaniami do rozpoczęcia leczenia [8].

Adalimumab

Adalimumab jest obecnie jedynym zarejestrowanym na świecie lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu trądziku odwróconego. Jest to w pełni ludzkie rekombinowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko TNF- α , które, wiążąc się z nim, zapobiega jego interakcji z receptorami komórkowymi TNF-R1 (obecny w większości tkanek) i TNF-R2 (typowo w komórkach układu odpornościowego). Ponadto zmienia on liczbę cząsteczek adhezyjnych odpowiedzialnych za migrację leukocytów, a także zmniejsza stężenie białka C-reaktywnego w surowicy, szybkość sedymentacji erytrocytów oraz IL-6 [10]. Powoduje on również zmniejszenie o 50% poziomu metaloproteinaz [MMP-1 (*matrix metalloproteinase-1*) i MMP-3 (*matrix metalloproteinase-1*)] w surowicy [11]. Na podstawie wyników badań dowiedziono, iż jest to skuteczna i bezpieczna opcja leczenia w przypadku HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [12–14]. Najbardziej znaczące badania III fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w terapii HS to badania PIONEER I i II, które obejmowały łącznie 633 pacjentów (odpowiednio $n = 307$ i $n = 326$). Oba badania były niemal identyczne w założeniach. Kluczową różnicę stanowiło jednoczesne stosowanie doustnych antybiotyków z grupy tetracyklin w badaniu PIONEER II. W pierwszej fazie badania (12 tygodni) pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1 : 1 do dwóch grup — jedna otrzymywała adalimumab (160 mg w tygodniu, 0,80 mg w 2 tygodniu i 40 mg raz w tygodniu od 4 do 12 tygodnia), druga zaś placebo. Wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w pierwszej fazie i przeszli do fazy drugiej, byli ponownie poddawani randomizacji do grupy przyjmującej 40 mg adalimumabu co tydzień, co drugi tydzień lub do placebo. Pacjenci, którzy byli w grupie placebo w pierwszej fazie, zostali ponownie przydzieleni do otrzymywania adalimumabu 40 mg raz w tygodniu (PIONEER I) lub placebo

Tabela 1. Zestawienie tabelaryczne omawianych prac

Piśmiennictwo	Rodzaj badania	Liczebność grupy badanej	Lek biologiczny	Schemat dawkowania	Działania niepożądane
[13]	III fazy, badanie kontrolne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	633	Adalimumab	W pierwszej fazie badania pacjenci otrzymywali adalimumab (160 mg w tygodniu 0, 80 mg w 2 tygodniu i 40 mg raz w tygodniu od 4 do 12 tygodnia). W drugiej fazie pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg co tydzień lub co drugi tydzień przez kolejne 24 tygodnie	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (miejscowy rumień, zmiany pokrzywkowe oraz świąd), zwiększone ryzyko infekcji, bólu głowy lub nudności
[16]	Prospektywne, badanie kontrolne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	38	Infliksymab	5 mg/kg m.c. Podskórnie w tygodniu 0, 2, 6 w fazie początkowej, na kolejnych etapach badania zależnie od przynależności do fazy placebo lub badanej w fazie początkowej	Objawy grypopodobne, bóle mięśni, zawroty i ból głowy
[17]	Prospektywne badanie otwarte	10	Infliksymab	5mg/kg m.c. podskórnie w tygodniu 0, 2, 6	Wstrząs anafilaktyczny, bóle mięśni, gorączka, drętwienie kończyn dolnych
[20]	Przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kontrolne z randomizacją	20	Anakinra	100 mg podskórnie	Biegunka, świąd w miejscu wstrzyknięcia oraz kandydoza pochwy
[24]	Prospektywne badanie kontrolne, otwarte	17	Ustekinumab	45 mg podskórnie (przy masie ciała ≤ 100 kg) lub 90 mg (jeśli masa ciała > 100 kg) w tygodniach 0, 4, 16 i 28; obserwacje trwały 40 tygodni	Bóle głowy, zmęczenie, infekcje górnych dróg oddechowych
[25]	Studium przypadków	3	Ustekinumab	45 mg podskórnie w miesiącu 0, 1 oraz 4; następnie co 3 miesiące	Infekcja w miejscu wstrzyknięcia
[27]	Badanie otwarte	20	Sekukinumab	300 mg/tydzień podskórnie przez 5 tygodni; następnie 9 pacjentom podawano 300mg podskórnie co 4 tygodnie, a 11 pacjentom podawano 300 mg podskórnie co 2 tygodnie do 24. tygodnia	Brak poważnych działań niepożądanych
[28]	Badanie otwarte	9	Sekukinumab	300 mg/tydzień podskórnie przez 5 tygodni; następnie 300 mg podskórnie co 4 tygodnie do 24. tygodnia	Infekcje górnych dróg oddechowych
[29]	Opis przypadku	1	Sekukinumab	300 mg podskórnie w tygodniach 0, 1, 2, 3, 4; następnie 300 mg co 4 tygodnie jako terapia podtrzymująca	Brak
[30]	Badanie retrospektywne	31	Sekukinumab	300 mg/tydzień podskórnie przez 5 tygodni; następnie 300 mg podskórnie co 4 tygodnie	Wysyp trądzikopodobny na twarzy

m.c. — masa ciała

(PIONEER II) przez kolejne 24 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był HiSCR (*hidradenitis suppurativa clinical response*) zdefiniowany jako zmniejszenie o ponad 50% liczby zmian zapalnych (całkowita liczba

ropni i guzków zapalnych) oraz brak wzrostu liczby ropni i liczby przetok. Wskaźnik osiągnięcia HiSCR był istotnie wyższy u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (41,8 vs. 26%

w PIONEER I i 58,9 vs. 27,6% w PIONEER II). Ponadto w badaniu PIONEER II, adalimumab okazał się znacznie skuteczniejszy niż placebo w drugorzędowych punktach końcowych, takich jak nasilenie choroby, liczba zmian skórnych, a także zmniejszenie bólu. Zaobserwowano również statystycznie istotną poprawę jakości życia (DLQI, *dermatology life quality index*) w tej grupie. W obydwu badaniach odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane, takie jak zakażenia lub ciężkie zdarzenia niepożądane był porównywalny w grupach otrzymujących placebo i adalimumab. Adalimumab podaje się jako dawkę nasycającą 160 mg wstrzykiwaną podskórnie w tygodniu 0, następnie 80 mg w tygodniu 2, a w dalszej kolejności 40 mg co tydzień. Wytyczne nie precyzują dostosowania dawek u pacjentów z otyłością [10]. Według piśmiennictwa, najbardziej rozpowszechnionymi działaniami niepożądanymi po podaniu adalimumabu są odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Są one na ogół umiarkowane i przemijające, z objawami miejscowego rumienia, zmian pokrzywkowych oraz świądu. Inne działania niepożądane obejmują również zwiększone ryzyko infekcji, bólu głowy lub nudności [11].

Inflixymab

Inflixymab jest chimerycznym, monoklonalnym przeciwciałem anti-TNF- α , hamującym jego przyłączenie do odpowiednich receptorów [15]. Istnieje wiele prac ukazujących efektywność infliksymabu w leczeniu trądziku odwróconego, mimo to do tej pory amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) nie zatwierdziła HS jako wskazania do jego zastosowania [16, 17]. Według europejskich wytycznych S1 infliksymab zalecany jest jako 2. linia terapii w umiarkowanej do ciężkiej postaci HS niereagującej na adalimumab, podana dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniu 0, 2, 6 oraz później regularnie co 8 tygodni [10]. Istnieje wiele przeciwwskazań do przeprowadzenia terapii, tj. niewydolność serca o nasileniu NYHA III–IV, uczulenie na białko mysie, okres ciąży oraz karmienia piersią, gruźlica oraz ciężkie zakażenia, między innymi posocznica, ropnie lub zakażenia oportunistyczne. Najczęstszymi powikłaniami po zastosowaniu infliksymabu są reakcje związane z infuzją leku, które pojawiają się najczęściej do 2 godzin po podaniu. Obejmują one pokrzywkę, świąd skóry, ból głowy, uderzenia gorąca, gorączkę, dreszcze, nudności, tachykardię lub duszność. Możliwe są również reakcje pod postacią wstrząsu anafilaktycznego, lecz występują one rzadziej [18].

Anakinra

Anakinra jest rekombinowanym ludzkim antagonistą receptora IL-1, który dzięki swojemu działaniu blokuje reakcję zapalną proinflamatorowej cytokiny IL-1. W FDA zatwierdzono anakinrę jako możliwą opcję terapeutyczną w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz okre-

sowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndromes*) [19]. Mimo że anakinra nie została zatwierdzona w leczeniu trądziku odwróconego, istnieją badania wskazujące na jej skuteczność. Jedno z nich zostało przeprowadzone jako kontrolne badanie z randomizacją w grupie 20 pacjentów chorujących na HS w stopniu Hurley II/III [20]. W opisanym powyżej badaniu klinicznym z randomizacją nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych, występowały jedynie pojedyncze przypadki biegunki, świądu w miejscu wstrzyknięcia oraz kandydozy pochwy. W HS dawkowanie anakinry jest tożsame z tym stosowanym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i zakłada podskórne iniekcje w dawce 100 mg/dziennie [21]. Europejskie wytyczne S1 nie wspominają o anakinrze jako możliwej opcji terapeutycznej w trądziku odwróconym, zaś wytyczne Brytyjskie podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu udowodnienia jej skuteczności [10, 22].

Ustekinumab

Ustekinumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko podjednostce p40 IL-12 oraz IL-23 [23]. Interleukina 12 aktywuje komórki T, które wydzielają cytokiny Th1 — interferon- γ i TNF- α . Z kolei IL-23 promuje przeżycie komórek Th17, wytwarzanie IL-17A oraz ekspresję TNF- α . Obecnie ustekinumab jest zatwierdzony przez FDA i z powodzeniem stosowany w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów oraz choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Wiele opisów przypadków klinicznych oraz wyniki badań *open-label* wykazały skuteczność tego leku również w terapii trądziku odwróconego. W badaniu kohortowym z udziałem 17 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS uczestnikom podawano podskórnie 45 mg ustekinumabu (przy masie ciała ≤ 100 kg) lub 90 mg ustekinumabu (jeśli masa ciała wynosiła > 100 kg) w tygodniach 0, 4, 16 i 28 [24]. Obserwacje trwały 40 tygodni. W 82% przypadków odnotowano umiarkowaną lub znaczącą poprawę w obrazie klinicznym choroby. Ponadto 41% badanych wykazało istotną poprawę w DLQI. W pracy Gulliver i wsp. [25] analizowano trzy przypadki kliniczne pacjentów z HS w celu oceny skuteczności ustekinumabu. Pacjenci otrzymywali lek podskórnie w dawce 45 mg w miesiącu 0, 1 i 4, a następnie co 3 miesiące. Bezpieczeństwo oraz skuteczność leku oceniano po 2 i 4 tygodniach, a także w każdym kolejnym miesiącu. U jednego z badanych wykazano całkowitą remisję zmian chorobowych w 6. miesiącu trwania terapii, podczas gdy u drugiego pacjenta zaobserwowano poprawę kliniczną o 25–49% w stosunku do pierwotnego obrazu choroby. Nie zanotowano natomiast efektu terapeutycznego w przypadku trzeciego pacjenta. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały bóle głowy, zmęczenie i infekcje

górnych dróg oddechowych. Zgodnie z wytycznymi ustekinumab może stanowić potencjalną metodę leczenia HS w przypadku niepowodzenia innych opcji terapeutycznych, niemniej jednak konieczne są dalsze badania pozwalające na ustalenie optymalnej dawki terapeutycznej leku [10].

Sekukinumab

Sekukinumab jest monoklonalnym przeciwciałem anty-IL17A, zatwierdzonym przez FDA w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Według badań stężenie IL-17A we krwi u pacjentów z trądzikiem odwróconym jest znacznie podwyższone w stosunku do osób zdrowych [26]. Sekukinumab hamuje kaskadę zapalną poprzez wiązanie się z IL-17A, prowadząc do zahamowania syntezy IL-1, IL-6 i TNF- α . Żadne z europejskich wytycznych nie wspomina o stosowaniu sekukinumabu. Istnieją dane oparte na pojedynczych przypadkach klinicznych lub badaniach klinicznych bez randomizacji dowodzące skuteczności sekukinumabu w leczeniu HS [27–29]. Mimo to w lipcu 2021 roku opublikowana została jako list do redakcji w „Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology” praca [30], w której zaobserwowano poprawę po leczeniu sekukinumabem, lecz nie tak spektakularną jak w innych publikacjach i okazała się ona nieistotna statystycznie. Obecnie prowadzone są trzy badania kliniczne III fazy, oceniające skuteczność sekukinumabu podawanego podskórnym w dawce 300 mg co 2 lub co 4 tygodnie. Zakończenie dwóch z nich szacowane jest na sierpień 2022 roku, trzeciego zaś na lipiec 2026 roku [31–33].

Guselkumab

Guselkumab jest inhibitorem IL-23 skierowanym przeciwko podjednostce p19. Swoje zastosowanie znalazł już w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego oraz w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Mimo że obecnie wytyczne traktujące o leczeniu HS nie opisują tego leku jako potencjalnej metody terapeutycznej, literatura wskazuje guselkumab jako obiecujące reme-

dium. Casseres i wsp. [34] podjęli się retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej ośmiu pacjentów otrzymujących guselkumab w dawce 100 mg w tygodniu 0, 4, a następnie co 8 tygodni [34]. U 7 pacjentów stosowano uprzednio inne leki biologiczne: u 5 adalimumab, 4 sekukinumab, 2 iksekizumab i 1 ustekinumab. Pięcioro pacjentów było wcześniej leczonych antybiotykami doustnymi, a dwóch izotretynoiną. Trzech pacjentów kontynuowało antybiotykoterapię podczas leczenia guselkumabem. Poprawę w przebiegu HS odnotowano u pięciorga pacjentów. U trojga pacjentów zaobserwowano poprawę w obrazie klinicznym choroby po 2–4 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia guselkumabem, co może wskazywać na dłuższy okres potrzebny do osiągnięcia efektów terapeutycznych. Lek okazał się być dobrze tolerowany w tej grupie badanych. W populacji osób z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po podaniu guselkumabu obejmują infekcje górnych dróg oddechowych, odczyn w miejscu podania, bóle głowy, bóle stawów, biegunkę, zapalenie żołądka i jelit oraz zakażenia grzybicze.

INNE LEKI BIOLOGICZNE

Szereg innych leków biologicznych stanowi przedmiot badań klinicznych. Wśród nich CSL324 (przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi dla G-CSF) znajdują się w 1. fazie badań; spesolimab, imsidolimab, lutikizumab, bermekimab, upadacitinib znajdują się w 2. fazie badań; bimekizumab w 3. fazie badań. Podsumowanie obecnie prowadzonych badań przedstawiono w tabeli 2 [35–42].

WNIOSKI

Terapie biologiczne znajdują coraz szersze zastosowanie w wielu chorobach dermatologicznych, w tym także w leczeniu HS. Według literatury leki biologiczne cechują się zwykle dobrą tolerancją przez pacjentów, z występującymi głównie łagodnymi działaniami niepożądanymi. Wraz z rozwojem wiedzy na temat patogenyzy trądziku odwróconego, w szczególności w zakresie procesów zapalnych, możliwe stanie się dążenie do optymalizacji stosowania

Tabela 2. Podsumowanie leków biologicznych znajdujących się w fazie badań klinicznych

Badany lek biologiczny	Szacowana liczebność grupy badanej	Szacowana data zakończenia badania	Faza badań klinicznych
CSL324	40	11.2022	1
Spesolimab	45	05.2024	2
Imsidolimab	120	04.2023	2
Lutikizumab	160	12.2023	2
Bermekimab	290	02.2024	2
Upadacitinib	60	01.2022	2
Bimekizumab	505	05.2023	3

terapii biologicznych w leczeniu tej choroby. Adalimumab nadal pozostaje jedynym zarejestrowanym lekiem biologicznym w terapii umiarkowanego do ciężkiego HS. Obserwacje kliniczne wskazują, iż zastosowanie innych leków biologicznych wydaje się obiecujące, potrzeba natomiast dodatkowych badań w celu dalszej oceny profilu ich bezpieczeństwa w populacji pacjentów z trądzikiem odwróconym.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Sabat R, Jemec G, Matusiak Ł, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 18.
- Nguyen TV, Damiani G, Orenstein L, et al. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 35(1): 50–61, doi: [10.1111/jdv.16677](https://doi.org/10.1111/jdv.16677).
- Theut Riis P, Pedersen OB, Sigsgaard V, et al. Prevalence of patients with self-reported hidradenitis suppurativa in a cohort of Danish blood donors: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2019; 180(4): 774–781, doi: [10.1111/bjd.16998](https://doi.org/10.1111/bjd.16998), indexed in Pubmed: [29999187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999187/).
- 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(3): 467–473, doi: [10.1111/jdv.14686](https://doi.org/10.1111/jdv.14686), indexed in Pubmed: [29125658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125658/).
- 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(7): e0200683, doi: [10.1371/journal.pone.0200683](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200683), indexed in Pubmed: [30040827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040827/).
- Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, et al. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018; 178(4): 917–924, doi: [10.1111/bjd.16101](https://doi.org/10.1111/bjd.16101), indexed in Pubmed: [29094346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094346/).
- Deckers IE, van der Zee HH, Boer J, et al. Correlation of early-onset hidradenitis suppurativa with stronger genetic susceptibility and more widespread involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(3): 485–488, doi: [10.1016/j.jaad.2014.11.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.11.017), indexed in Pubmed: [25582541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25582541/).
- Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *British Journal of Dermatology*. 2015; 173(6): 1546–1549, doi: [10.1111/bjd.14038](https://doi.org/10.1111/bjd.14038).
- Tzellos T, Zouboulis CC. Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa: Implications for Daily Clinical Practice. *Dermatol Ther (Hidelb)*. 2020; 10(1): 63–71, doi: [10.1007/s13555-020-00354-2](https://doi.org/10.1007/s13555-020-00354-2), indexed in Pubmed: [31955366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955366/).
- 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(4): 619–644, doi: [10.1111/jdv.12966](https://doi.org/10.1111/jdv.12966), indexed in Pubmed: [25640693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640693/).
- Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66(5): 618–625, doi: [10.1111/j.1365-2125.2008.03263.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03263.x), indexed in Pubmed: [18754844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18754844/).
- Kyriakou A, Trigoni A, Galanis N, et al. Efficacy of adalimumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Real life data. *Dermatol Reports*. 2018; 10(2): 7859, doi: [10.4081/dr.2018.7859](https://doi.org/10.4081/dr.2018.7859), indexed in Pubmed: [30370041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370041/).
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016; 375(5): 422–434, doi: [10.1056/NEJMoa1504370](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504370), indexed in Pubmed: [27518661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27518661/).
- 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(1): 60–69.e2, doi: [10.1016/j.jaad.2018.05.040](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.040), indexed in Pubmed: [29860040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860040/).
- Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs*. 2016; 76(2): 215–229, doi: [10.1007/s40265-015-0516-5](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0516-5), indexed in Pubmed: [26659474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26659474/).
- Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, 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(2): 205–217, doi: [10.1016/j.jaad.2009.06.050](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.050), indexed in Pubmed: [20115947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20115947/).
- Mekkes JR, Bos JD. Long-term efficacy of a single course of infliximab in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2008; 158(2): 370–374, doi: [10.1111/j.1365-2133.2007.08332.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08332.x), indexed in Pubmed: [18047504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047504/).
- Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15(5): 280–294, doi: [10.1080/09546630410017275](https://doi.org/10.1080/09546630410017275), indexed in Pubmed: [15370396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15370396/).
- Holcomb ZE, Porter ML, Kimball AB. A safety review of biologic therapies for the management of hidradenitis suppurativa and unmet needs. *Expert Opin Drug Saf*. 2021; 20(10): 1147–1161, doi: [10.1080/14740338.2021.1924147](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1924147), indexed in Pubmed: [33910441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33910441/).
- Tzanetakou V, Kanni T, Giatrikou S, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(1): 52–59, doi: [10.1001/jamadermatol.2015.3903](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3903), indexed in Pubmed: [26579854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579854/).
- Włodarek K, Ponikowska M, Matusiak Ł, et al. Biologics for hidradenitis suppurativa: an update. *Immunotherapy*. 2019; 11(1): 45–59, doi: [10.2217/imt-2018-0090](https://doi.org/10.2217/imt-2018-0090), indexed in Pubmed: [30702012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702012/).
- Ingram JR, Collier F, Brown D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019; 180(5): 1009–1017, doi: [10.1111/bjd.17537](https://doi.org/10.1111/bjd.17537), indexed in Pubmed: [30552762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552762/).
- Lee RA, Eisen DB. Treatment of hidradenitis suppurativa with biologic medications. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5 Suppl 1): S82–S88, doi: [10.1016/j.jaad.2015.07.053](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.053), indexed in Pubmed: [26470624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26470624/).
- Blok JL, Li K, Brodmerkel C, et al. Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol*. 2016; 174(4): 839–846, doi: [10.1111/bjd.14338](https://doi.org/10.1111/bjd.14338), indexed in Pubmed: [26641739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641739/).
- Gulliver WP, Jemec GBE, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(7): 911–914, doi: [10.1111/j.1468-3083.2011.04123.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04123.x), indexed in Pubmed: [21605174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605174/).
- Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, et al. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(4): 670–675, doi: [10.1016/j.jaad.2016.10.042](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.042), indexed in Pubmed: [28041632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041632/).
- Casseres RG, Prussick L, Zancanaro P, et al. Secukinumab in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: Results of an open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6): 1524–1526, doi: [10.1016/j.jaad.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.005), indexed in Pubmed: [32044410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044410/).
- Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2019; 181(3): 609–611, doi: [10.1111/bjd.17822](https://doi.org/10.1111/bjd.17822), indexed in Pubmed: [30801662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30801662/).
- Głowaczewska A, Szepietowski JC, Matusiak Ł. Severe hidradenitis suppurativa successfully treated with secukinumab. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6): e13845, doi: [10.1111/dth.13845](https://doi.org/10.1111/dth.13845), indexed in Pubmed: [32544258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544258/).
- Ribero S, Ramondetta A, Fabbrocini G, et al. Effectiveness of Secukinumab in the treatment of moderate-severe hidradenitis suppurativa: results from an Italian multicentric retrospective study in a real-life setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(7): e441–e442, doi: [10.1111/jdv.17178](https://doi.org/10.1111/jdv.17178), indexed in Pubmed: [33594790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33594790/).
- Extension Study to Assess Effects of Non-interrupted Versus Interrupted and Long Term Treatment of Two Dose Regimes of Secukinumab in Subjects With Hidradenitis Suppurativa. *Case Medical Research*. 2019, doi: [10.31525/ct1-nct04179175](https://doi.org/10.31525/ct1-nct04179175).
- Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS) (SUNRISE). Identifier: NCT03713632. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713632?term=secukinumab&cond=Hidradenitis+Suppurativa&draw=2&rank=3>.
- This is a Study of Efficacy and Safety of Two Secukinumab Dose Regimens in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (HS). (SUNSHINE). Identifier: NCT03713619. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03713619?term=secukinumab&cond=Hidradenitis+Suppurativa&draw=2&rank=4>.

34. Casseres RG, Kahn JS, Her MJI, et al. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81(1): 265–267, doi: [10.1016/j.jaad.2018.12.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.12.017), indexed in Pubmed: [30562567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562567/).
35. Safety and Pharmacokinetics of Repeat Doses of CSL324 in Subjects With Hidradenitis Suppurativa and Palmoplantar Pustulosis. Identifier: NCT03972280. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972280?term=csl324&cond=Hidradenitis+Suppurativa&draw=2&rank=1>.
36. A Study Investigating Long-term Treatment With Spesolimab in People With a Skin Disease Called Hidradenitis Suppurativa Who Completed a Previous Clinical Trial. Identifier: NCT04876391. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04876391?term=spesolimab&cond=Hidradenitis+Suppurativa&draw=2&rank=2>.
37. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Imsidolimab (ANB019) in the Treatment of Subjects With Hidradenitis Suppurativa. Identifier: NCT04856930. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856930?term=imsidolimab&cond=Hidradenitis+Suppurativa&draw=2&rank=1>.
38. A Study to Assess Disease Activity and Safety of Subcutaneous Lutikizumab (ABT-981) in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa Who Have Failed Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) Therapy. Identifier: NCT05139602. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05139602>.
39. A Study of Bermekimab for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (LYRA). Identifier: NCT04988308. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988308?term=bermekimab&cond=hidradenitis+suppurativa&draw=2&rank=2>.
40. A Study of Oral Upadacitinib Tablet Compared to Placebo in Adult Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa to Assess Change in Disease Symptoms. Identifier: NCT04430855. 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430855?term=upadacitinib&cond=hidradenitis+suppurativa&draw=2&rank=1>.
41. A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD II). Identifier: NCT04242498. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04242498?term=bimekizumab&cond=hidradenitis+suppurativa&draw=2&rank=2>.
42. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD I). Identifier: NCT04242446. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04242446?term=bimekizumab&cond=hidradenitis+suppurativa&draw=2&rank=3>.