

Uitvoeren van onderzoek

Hidradenitis suppurativa, behandeling door middel van de TNF- α remmer Adalimumab



Hanneke Schrijver 1562105

Judith Wetzer 1582189

Cohort: 2013-2014

Huidtherapie, Hogeschool Utrecht

Beoordelaar: Hania Bojanowicz

Co- beoordelaar: Sigrid Vorrink

Inleverdatum: 18 december 2013

Versie: 1



“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Bron afbeelding voorpagina: www.google.nl Gevonden op 2 oktober 2013

Samenvatting

Probleemstelling

Hidradenitis suppurativa is een ontsteking van de huid waarbij de talgklier en secundair de zweetklier is aangetast. Sinds 2003 is de TNF- α remmer adalimumab op de markt. Naar de effectiviteit hiervan is relatief weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan. Mede hierdoor vergoeden niet alle zorgverzekeraars de behandeling van adalimumab. Sinds 2011 zijn huidtherapeuten direct toegankelijk. Zij zullen op de hoogte moeten zijn van nieuwe ontwikkelingen en verschillende behandelmethoden op het gebied van huidproblematiek. Indien zij patiënten niet kunnen behandelen kunnen zij deze (terug-)verwijzen naar de huisarts.

Doelstelling

Inzicht krijgen in de mogelijke behandeling van Hidradenitis suppurativa door middel van de relatief nieuwe TNF- α remmer adalimumab. Hiermee wordt getracht een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van kennis van huidtherapeuten en andere disciplines die met deze aandoening te maken krijgen.

Vraagstelling

“Is de TNF- α remmer adalimumab een effectieve behandeling voor de aandoening Hidradenitis suppurativa?”

Materiaal en methode

Dit onderzoeksrapport is een beschrijvend literatuuronderzoek. Op zorgvuldige wijze is gezocht naar bruikbare wetenschappelijke literatuur. De wetenschappelijke publicaties die voor de resultaten gebruikt zijn staan uitgewerkt in de datapreparatie en zijn voorzien van een kwaliteitsbeoordeling.

Resultaten

Twee RCT's, een CT en een SR zijn gebruikt om tot de resultaten te komen. De uitkomsten van deze resultaten tonen aan dat een vermindering van het klinisch beeld van Hidradenitis suppurativa plaatsvindt gedurende de behandelperiode. Wanneer gestaakt wordt met de behandeling worden verergeringen waargenomen.

Conclusie

De resultaten suggereren dat de TNF- α remmer adalimumab de ernst van de aandoening Hidradenitis suppurativa kan verminderen ten tijden van de behandelperiode.

Sleutelwoorden:

Hidradenitis suppurativa, acne inversa, acne ectopica, TNF- α remmer, adalimumab

Inhoudsopgave

Samenvatting	2
Inhoudsopgave	3
Inleiding	4
Centrale begrippen	7
Leeswijzer	7
Materiaal en Methode	8
Onderzoekstype- en design	8
Materiaalverzameling	8
Zoekstrategie	9
Kwaliteitsbeoordeling	9
Analysebeslissingen	10
Resultaten	11
Discussie	14
Conclusie	16
Aanbevelingen	17
Literatuurlijst	18
Bijlagen	20
Bijlage 1. Zoekstrategie Hidradenitis suppurativa	21
Bijlage 2. Flowdiagram	23
Bijlage 3. Datapreparatie	24
Bijlage 4. Beoordeling artikelen door middel van Cochrane	29
Bijlage 5. Meetmethoden	32
Bijlage 6. Persoonlijke discussie Judith Wetzer	34
Bijlage 7. Persoonlijke discussie Hanneke Schrijver	37

Inleiding

Hidradenitis suppurativa, ook wel acne inversa of acne ectopica genoemd is een steeds op dezelfde plaats terugkerende ontsteking van de huid waarbij de talgklier is aangetast en secundair de apocriene zweetklier. De aandoening wordt gezien in huidgebieden waar zich veel apocriene klieren bevinden zoals de oksels, de liezen, het anogenitale gebied en de borsten. Hidradenitis suppurativa ontstaat tijdens of na de puberteit. Op grond van het klinisch beeld, de klachten en de verschijnselen kan de huisarts of dermatoloog de diagnose Hidradenitis suppurativa vaststellen (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV], 2010). De volgende karakteristieken worden waargenomen: zwarte comedonen, pijnlijke nodula's, cysteuze holten en abscessen. In de acute fase wordt forse zwelling en veel pijn waargenomen. In een gevorderd stadium van Hidradenitis suppurativa ontstaat ernstige verlittekening met fibreuze strengen (Kimball et al., 2012; Shuja, Chan & Rosen, 2010; van Vloten, 2003). In Nederland is de prevalentie niet exact bekend. Geschat wordt dat 0,3% tot 4% van de bevolking aan Hidradenitis suppurativa lijdt, waarbij de aandoening twee tot vijf keer vaker bij het vrouwelijk geslacht voorkomt dan bij het mannelijk geslacht (de Jongh, Eekhof & Knuistingh Neven, 2002; Shuja et al., 2010).

Obesitas, roken, diabetes mellitus en hormonale factoren spelen mogelijk een rol bij het ontstaan en verergeren van Hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Europese Unie [Hidradenitis EU], 2012; NVDV, 2010; van Vloten, 2003). Uit cijfers blijkt dat maar liefst 50-80% van de mensen met Hidradenitis suppurativa obesitas heeft en minstens 80% rookt of gerookt heeft. Schuurplekken en huidplooien die kunnen ontstaan door obesitas dienen voorkomen te worden om de kans op smetplekken zo klein mogelijk te maken. Roken kan ervoor zorgen dat talgklieren verstopt raken waardoor een ontsteking van de huid zich gemakkelijker voordoet. Tevens wordt sterk geadviseerd om gewicht te verliezen en te stoppen met roken indien hier sprake van is (Hidradenitis EU, 2012). Bij 30% van de mensen komt Hidradenitis suppurativa voor in de familie waardoor het mogelijk (deels) genetisch bepaald is (Collier, Smith & Morton, 2013).

De pijn die de ontstekingen en/of littekens veroorzaken maar tevens de onaangename geur en het gezichtsbeeld die de laesies geven kunnen de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden. Dagelijkse bezigheden zoals hobby's, sporten en werkzaamheden kunnen lastig of zelfs onmogelijk uitgevoerd worden (Hidradenitis Patiënten Vereniging [HPV], n.d.).

Diverse behandelingsmogelijkheden zijn beschikbaar om de aandoening Hidradenitis suppurativa te behandelen. Echter, de keuze van de behandeling hangt mede af van de ernst van de Hidradenitis suppurativa. Verscheidene meetmethoden classificeren de ernst van de aandoening. Het classificatiesysteem volgens de stadia van Hurley geeft de ernst weer in drie graden waarop gescoord wordt. De indeling van Hurley heeft tevens consequenties voor de behandeling: bij graad drie is er geen gezonde huid meer aanwezig tussen de laesies. Dit houdt in dat het gehele huidgebied verwijderd moet worden. Tevens is door Sartorius een Hidradenitis score ontwikkeld die wordt weergegeven door middel van een getal. Deze kan gebruikt worden voor het classificeren van de ernst van de ziekte, maar tevens voor het meten van het effect van de behandelingen. Beide methoden zijn een correcte aanvulling op elkaar (Hidradenitis EU, 2012). De HSSI index geeft naast het klinisch beeld tevens de mate van pijn weer zoals de patiënt deze ervaart. Het aantal laesies en percentage lichaamsoppervlak aan de hand van handpalmen bevat een bepaalde score waardoor de ernst van de aandoening wordt geclassificeerd in mild, matig of ernstig (Amano, Grant & Kerdell, 2010).

Veelal worden verschillende behandelingen met elkaar gecombineerd of wisselen deze elkaar af om tot een zo goed mogelijk resultaat te komen. Wanneer een behandeling succesvol is kan alsnog een verergering of recidief ontstaan (NVDV, 2010). Afhankelijk van de ernst van de aandoening, het klinisch beeld en de klachten van de patiënt wordt gekozen voor een geschikte behandeling. Indien persoonlijke hygiëne en antibiotica niet voldoende werkzaam zijn, worden lasertherapie, chirurgie of TNF-alpha remmers overwogen (van Vloten et al., 2000). De volgende behandelmethoden kunnen worden toegepast:

Persoonlijke hygiëne

Gebruik van bacteriedodende zeep zoals jodiumzeep wordt aanbevolen. Tevens wordt geadviseerd om ondergoed van katoen en geen knellende of strak zittende kleding te dragen (NVDV, 2010).

Antibiotica

Om de gehele aandoening te reduceren zullen antibiotica twee tot vier maanden voortgezet moeten worden voordat deze effectief zijn (NVDV, 2010). Plaatselijke, hevige infecties zoals abcessen kunnen bestreden worden met een kortdurende antibioticakuur van een tot twee weken. Antibiotica hebben een antibacteriële werking en remmen de witte bloedcellen waardoor het ontstekingsproces geremd wordt (Hidradenitis EU, 2012). Bij onvoldoende effect wordt overgestapt op een ander antibioticum of een andere (combinatie-) behandeling. Antibiotica die toegepast worden bij Hidradenitis suppurativa zijn tetracycline, doxycycline, minocycline of een combinatie van rifampicine en clindamycine (NVDV, 2010).

Lasertherapie

Door middel van de laser wordt de “deroofing” techniek toegepast. De huidlaag boven de fistelgangen en cysten worden weggelaserd waardoor niveauverschillen van de huid worden weggewerkt. Het is mogelijk dat er meerdere behandeling nodig zijn voor een effectief resultaat (HPV, 2010; NVDV, 2010).

Chirurgie

Abcessen die ontstaan bij Hidradenitis suppurativa kunnen chirurgisch geopend worden zodat de spanning van de huid wordt gehaald en pus kan uitvloeien. Deze behandeling is ingrijpend omdat de huid beschadigd wordt en het de aandoening niet geneest (NVDV, 2010).

TNF-alpha remmer

Sinds 2001 verschijnen wetenschappelijke artikelen die de werking van Tumor-Necrosis-Factor-alpha remmers (TNF- α remmers) bij Hidradenitis suppurativa beschrijven. TNF-alpha is een lichaamseigen eiwit die een rol speelt bij verschillende ontstekingsprocessen in het lichaam en komt vrij bij een infectie of een huidbeschadiging. Indien TNF-alpha vrijkomt in het lichaam, wordt de ontstekingsreactie versterkt. TNF-alpha remmers zorgen ervoor dat deze ontstekingsprocessen geremd worden. Pijn, zwelling en pus uitvloed zullen reduceren (Hidradenitis EU, 2012).

TNF-alpha remmers worden sinds 2003 toegepast in Nederland (Hidradenitis EU, 2012). Drie vormen worden gebruikt: infliximab die intraveneus in het ziekenhuis toegediend wordt. Adalimumab en etanercept die door de patiënt zelf thuis kunnen worden toegediend door middel van subcutane injecties, mits goede controleafspraken worden gemaakt met de behandelend arts (Geneesmiddelenbulletin, 2013). Etanercept is een receptor eiwit en geen anti eiwit zoals adalimumab (huidziekten 2009).

Adalimumab ook wel Humira® genoemd is een TNF- α remmer. Adalimumab is een medicament die het ontstekingsproces afremt om de aandoening te reduceren. Het werkzame bestanddeel is adalimumab, een monoklonaal antilichaam. Dit antilichaam bindt zich aan de lichaamseigen stof TNF- α , deze is in verhoogde mate aanwezig bij Hidradenitis suppurativa (huidziekten, 2008).

In de afgelopen jaren zijn diverse onderzoeken gedaan door huidtherapeuten in opleiding naar de effectiviteit en de mogelijke behandelingen bij Hidradenitis suppurativa, die van toepassing kunnen zijn voor huidtherapeuten en andere disciplines. Verschillende behandelingen hebben de revue gepasseerd maar nog niet eerder de TNF- α remmer. Doordat adalimumab recentelijk op de markt verschenen is, is relatief weinig onderzoek verricht naar adalimumab. Hierdoor zijn zorgverzekeraars terughoudend om de behandeling van adalimumab te vergoeden. Infliximab en etanercept worden reeds vergoed door de zorgverzekeraars.

In 2008 kon Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) adalimumab niet erkennen als werkend middel tegen Hidradenitis suppurativa, dit omdat er nog te weinig wetenschappelijke literatuur beschikbaar was. Momenteel is behandeling met infliximab in veel ziekenhuizen mogelijk. Een aantal zorgverzekeraars vergoedt adalimumab indien de aanvraag door de behandelend arts goed onderbouwd is. Aan de volgende medische eisen moet worden voldaan voordat de verzekeraar adalimumab vergoedt:

- Er moet sprake zijn van ernstige Hidradenitis suppurativa, hiervoor wordt verwezen naar de stadia van Hurley, zie [bijlage 5](#)
- Onvoldoende reactie op andere behandelingen zoals antibiotica
- Een duidelijk paars ontstekingscomponent
- Geen reactie op andere behandelingen en geen mogelijkheid tot een chirurgische ingreep
- Geen obesitas
- De patiënt mag niet roken (Hidradenitis EU, 2012).

Probleemstelling

Naar de effectiviteit van adalimumab bij Hidradenitis suppurativa is relatief weinig wetenschappelijke literatuur beschikbaar. Sinds januari 2011 is de huidtherapeut direct toegankelijk voor patiënten. Hierdoor zullen naar verwachting meer patiënten met vragen over de huid naar de huidtherapeut stappen. Huidtherapeuten zullen op de hoogte moeten zijn van nieuwe ontwikkelingen en verschillende behandelmethoden op het gebied van huidproblematiek om patiënten, indien zij deze niet kunnen behandelen kunnen (terug-)verwijzen naar de huisarts (Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten [NVH], 2013).

Doelstelling & Vraagstelling

Dit onderzoeksrapport heeft het doel inzicht te geven in de mogelijke behandeling van Hidradenitis suppurativa door middel van de relatief nieuwe TNF- α remmer Adalimumab. Tevens wordt getracht een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van kennis van huidtherapeuten en andere disciplines die met deze aandoening te maken krijgen. De vraagstelling luidt als volgt:

“Is de TNF- α remmer Adalimumab een effectieve behandeling voor de aandoening Hidradenitis suppurativa?”

Centrale begrippen

Abcessen

Een niet bestaande holte gevuld met pus (Coelho, 2006).

Anti eiwit

Een antilichaam wat zich bindt aan TNF- α waardoor ontstekingen in het lichaam worden geremd (Hidradenitis EU, 2012).

Cyste

Een afgesloten holte gevuld met vocht, cellen en/of cel producten (Coelho, 2006).

Fibreuze strengen

Strengen van bindweefsel (Coelho, 2006).

Fistels

Een opening tussen twee lichaamsholten of tussen een holte en de huid, vaak ontstaan door een ontsteking (Coelho, 2006).

Monoklonaal antilichaam

Eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden (huidziekten, 2008).

Nodula

Een vast aanvoelende verhevenheid in het subcutane weefsel ontstaan door celvermeerdering (van Vloten, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemze, 2000).

Zwarte comedonen

Ontstaat door verstopping van de uitvoeropening van de talgklierfollikel. Ook wel mee-eter of blackhead genoemd (van Vloten et al., 2000).

Leeswijzer

Het eerst volgende gedeelte beschrijft materialen en methoden die gebruikt zijn om de zoekstrategie tot stand te laten komen. Vervolgens worden de resultaten weergegeven, deze zijn verkregen uit diverse wetenschappelijke studies en geïncludeerd voor dit onderzoek. Hierop volgend worden de discussie, conclusie en aanbevelingen beschreven. Tot slot is aan de hand van gebruikte wetenschappelijke literatuur de literatuurlijst weergegeven. Het onderzoeksrapport wordt ondersteund door diverse documenten, hiervoor wordt naar de bijlagen verwezen.

Materiaal en Methode

Dit hoofdstuk beschrijft welke materialen en methoden zijn gebruikt voor het schrijven van het onderzoeksrapport. Tevens wordt de zoektocht naar bruikbare en geschikte literatuur beschreven. De artikelen die zijn gebruikt voor de resultaten zijn samengevat en beoordeeld voor een helder overzicht.

Onderzoekstype- en design

Dit onderzoeksrapport is een literatuurstudie, een beschrijvende, kwalitatieve studie. De effectiviteit van de TNF- α remmer adalimumab bij Hidradenitis suppurativa is onderzocht. Op zorgvuldige wijze is gezocht naar wetenschappelijke literatuur die is beoordeeld op Level of Evidence.

Materiaalverzameling

In [tabel 1](#) wordt weergegeven op welke wijze wetenschappelijke literatuur is verzameld, welke zoek-/ MeSH termen zijn gebruikt, combineren van deze termen, afbakening, limits en de in- en exclusiecriteria. De zoek-/MeSHtermen welke met elkaar gecombineerd worden zijn weergegeven in [bijlage 1](#).

Informatiebronnen	Pubmed (artikelen via UBU link verkregen) Hbo kennisbank Web of science (artikelen via UBU link verkregen) Cinahl/Cochrane Science direct Google scholar Richtlijnen Protocollen
Zoektermen / MeSH termen	1.Hidradenitis suppurativa 2. Acne ectopica 3.Acne inversa 4.Adalimumab 5. Humira® 6. TNF- α - inhibitors (Tumour Necrosis Factor)
Afbakening en limits	Taal: Nederlands-, Engels- of Duitstalig Periode: 2008 – 2013 Soort onderzoek: systematic review/SR, randomized controlled trial/RCT of clinical trial/CT
Inclusiecriteria	-Hidradenitis suppurativa i.c.m. adalimumab -Het artikel moet een SR, RCT of CT zijn -Human -Artikelen vanaf 2008
Exclusiecriteria	-Onderzoeken waarbij gebruik wordt gemaakt van andere behandelingen of een combinatie anders dan Adalimumab -Onderzoek op dieren -Advertentie -Controlegroep met een behandeling anders dan placebo

Tabel 1: materiaalverzameling

Zoekstrategie

Zoals beschreven in [tabel 1](#) is er op één gestructureerde wijze gezocht naar wetenschappelijke literatuur via diverse medische databanken. In [bijlage 1](#) wordt het zoekproces nauwkeurig beschreven. In [bijlage 2](#) wordt het flowdiagram weergegeven, die het proces van de zoektocht naar artikelen weergeeft. Na het zoekproces zijn de artikelen nauwkeurig gelezen en de Level of Evidence is bepaald. Deze is bepaald volgens de indeling van Kuiper, zie [tabel 2](#). In [tabel 3](#) worden de artikelen die zijn gebruikt voor de resultaten weergegeven met de bijbehorende Level of Evidence.

Level of Evidence	Soort onderzoek
Niveau 1	Systematische review met meta-analyse
Niveau 2	Systematische review (SR)
Niveau 3	Grote gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT)
Niveau 4	Kleine RCT
Niveau 5	Gecontroleerde studie (CT)
Niveau 6	Richtlijnen en dergelijke (reviews)
Niveau 7	Opinie van een geraadpleegde expert

Tabel 2: level of evidence (Kuiper, Verhoef, Cox & de Louw, 2012).

Artikelen welke gebruikt zijn voor de resultaten	Level of evidence
Treatment of hidradenitis suppurativa with Tumour Necrosis Factor- α inhibitors	2
Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa	3
A double blind placebo- controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa	4
A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa	5

Tabel 3: Artikelen beoordeeld met Level of Evidence

Kwaliteitsbeoordeling

Datapreparatie

Een samenvatting van de artikelen die gebruikt zijn voor de resultaten wordt weergegeven in [bijlage 3](#).

Beoordeling volgens CBO lijst

Elk artikel dat is gebruikt voor de resultaten is beoordeeld op kwaliteitsnormen die zijn opgezet door de werkgroep Dutch Cochrane Centre (Dutch Cochrane Centre, 2013). De vragen van de lijsten met de bijbehorende antwoorden zijn te vinden in [bijlage 4](#).

Analysebeslissingen

In totaliteit zijn vier onderzoeken geïnccludeerd waarvan de uitkomsten zijn verwerkt in de resultaten, discussie en conclusie. Deze artikelen zijn gekozen omdat de interventie en doelgroep met elkaar overeenkomen. Niet in ieder onderzoek is gebruik gemaakt van dezelfde meetmethoden. Bij twee RCT's is gebruik gemaakt van de stadia van Hurley, waarvan een RCT tevens de Sartorius score gebruikt bij de resultaten. In de CT is gebruik gemaakt van de HSSI-index. De meetmethoden zijn niet exact hetzelfde maar meten allemaal de classificering van de ernst van Hidradenitis suppurativa, waardoor een vergelijking tussen de artikelen gemaakt kan worden. In de SR die een andere onderzoeksvraag bevat zijn zeven studies geïnccludeerd. Deze geeft de effectiviteit van adalimumab weer bij Hidradenitis suppurativa. Eén studie is gestaakt na drie maanden. Aan de artikelen worden scores toegekend. De expliciete uitleg hiervan wordt in tabel 4 toegelicht.

Reductie	Score
Reductie gedurende en na behandelperiode	+
Reductie alleen gedurende behandelperiode	+/-
Geen reductie gedurende en na behandelperiode	-

Tabel 4: score artikelen

Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten, verkregen uit geïncludeerde literatuur weergegeven in tabellen 5 en 6 en vervolgens samengevat. Voor uitleg betreffende de gebruikte meetmethoden wordt verwezen naar [bijlage 5](#).

Artikel	Duur onderzoek	Deelnemers	Meet-methoden	Interventie	Verskil in score en P-waarde	Score
Miller et al. (2011)	12 weken + 12 weken follow up	<u>Interventiegroep</u> (n=15) <u>Placebogroep</u> (n= 6)	Hurley Sartorius	<u>Interventiegroep:</u> Week 0: injecties 80 mg subcutaan Gevolgd door 40 mg om de week gedurende 12 weken. <u>Placebogroep:</u> Week 0: placebo injecties 80 mg subcutaan Gevolgd door placebo injecties om de week gedurende 12 weken.	<u>Score week 0:</u> Sartorius: 45.20 Hurley: 2.33 <i>P= adalimumab vs. placebo</i> <u>Week 6:</u> Sartorius: (P=0.024) Score:34.53 Hurley: (P=0.598) Score:2.27 <u>Week 12:</u> Sartorius: (P= 0.074) Score:33.93 Hurley: (P=0.40) Score:2.20 <u>Week 24:</u> Sartorius: (P=0.26) Score:46.27 Hurley: (P=1.00) Score: 2.33	+ -
Kimball et al. (2012)	52 weken	<u>Interventiegroep</u> <u>wekelijks</u> (n= 51) <u>Interventiegroep om de week</u> (n= 52) <u>Placebogroep</u> (n=51)	Hurley	<u>Periode 1:</u> <u>Interventiegroep</u> <u>wekelijks:</u> Week 0: injectie 160 mg Week 2: injectie 80mg Week 4-15: injectie 40 mg per week Week 16: placebo <u>Interventiegroep om de week:</u> Week 0: injecties 80 mg Week 1-15: injecties 40 mg om de week Week 16:placebo <u>Placebogroep:</u> Week0-15: placebo Week 16: injectie 80mg adalimumab	Percentages is aantal patiënten <u>Week 0:</u> <u>Interventiegroep</u> <u>wekelijks:</u> Hurley I of II: 70.6% Hurley III: 29.4% P= - <u>Interventiegroep om de week:</u> Hurley I of II: 71.2% Hurley III: 28.8% P= - <u>Placebogroep:</u> Hurley I of II:70.6% Hurley III: 29.4% P= -	+ -

				<u>Periode 2:</u> Interventie en placebo: om de week injectie 40 mg Week 28 en 31 interventiegroep om de week: >3 HS-PGA score, dosering veranderd naar injectie 40 mg elke week.	<u>Week 16:</u> <u>Interventiegroep wekelijks:</u> Hurley I of II: 22.2% Hurley III: 6.7% P= - <u>Interventiegroep om de week:</u> Hurley I of II: 13.5% Hurley III: 0% P= - <u>Placebogroep:</u> Hurley I of II: 5.6% Hurley III: 0% P= - <u>Wekelijks vs. placebo</u> Correlatie: Hurley I en II: 16.7 Hurley III: 6.7 week 12: (P=0.20) week 16: (P=0.025) <u>Om de week vs. Placebo</u> Correlatie: Hurley I en II: 8.0 Hurley III: niet van toepassing	
Amano et al. (2010)	12 weken	n=10 Follow up: n=6	HSSI	<u>Week 0:</u> injectie 160mg <u>Week 1:</u> injectie 80mg <u>Week 2-12:</u> injectie 40mg om de week	HSSI mediane score: <u>Week 0:</u> 17.0 <u>Week 12:</u> 14.5 (P=0.40) HSSI score <u>tussen week 0 en week 8</u> (P<0.05) <u>Tussen week 0 en week 2, 4, en 12</u> geen significant verschil.	- / +-

Tabel 5: Overzicht van de resultaten van Randomized Controlled Trial en Clinical Trial

Artikel SR	studies geïnccludeerd	Totaal studies adalimumab	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Score
Haslund et al. (2009)	34	7	n=16	6 studies: injectie 40 mg adalimumab om de week 1 studie: injectie 80 mg adalimumab om de week	Gedurende behandeling: verbetering alle patiënten Geen ernstige bijwerkingen tot follow up (1 jaar) 1 studie heeft behandeling na 3 maand stop gezet door 3 recidieven. 2 patiënten zijn overgeschakeld van infliximab naar adalimumab waar verbetering werd gezien. Bij 6 patiënten werd een gunstig effect gezien, welke deze therapie een jaar lang ontvingen.	+-

Tabel 6: Overzicht van de resultaten van Systematic Review

In het onderzoek van Miller en collega's (2011) en Kimball en collega's (2012) hadden de participanten een klinische diagnose van matige tot ernstige Hidradenitis suppurativa, gedefinieerd volgens stadia van Hurley II of III. In de CT van Amano en collega's (2010) scoorden alle participanten minimaal een acht of hoger (matige vorm of ernstiger) volgens de HSSI-index. De participanten in deze artikelen zijn allemaal 18 jaar of ouder.

De onderzoeken van Miller en collega's (2011) en Kimball en collega's (2012) toonden geen participanten die gestopt zijn gedurende het onderzoek. In het onderzoek van Amano en collega's (2010) hebben vier participanten de behandeling gestaakt doordat de aandoening is verergerd en geen effectiviteit werd gezien.

Het onderzoek van Haslund en collega's (2009) beschrijft één van de zeven studies waarbij het onderzoek is stopgezet gedurende de behandelperiode. Dit werd veroorzaakt doordat recidieven optraden bij de participanten. Ten tijde van het stopzetten van de behandeling is de aandoening niet zo danig verergerd als bij aanvang van het onderzoek. Twee participanten zijn overgestapt van infliximab naar adalimumab omdat er sprake was van onvoldoende afnemende effectiviteit.

In alle gevallen trad verbetering van de aandoening op. Twee patiënten konden de dosering verminderen naar elke drie weken een injectie van 40mg. In de beschreven studies zijn geen bijwerkingen gemeld ten tijde van de follow-up.

Discussie

In de discussie worden een aantal punten toegelicht die als discutabel in het onderzoeksrapport naar voren zijn gekomen. Voor individuele discussies wordt verwezen naar [bijlage 6](#) individuele discussie Judith Wetzter en [bijlage 7](#) individuele discussie Hanneke Schrijver.

Gedurende het schrijven van de onderzoeksopzet is gebleken dat er weinig bruikbare en valide literatuur te vinden was over de effectiviteit van adalimumab bij Hidradenitis suppurativa. Vele artikelen zijn geëxcludeerd tijdens het zoekproces om de volgende redenen: participanten die in een ander stadium van Hidradenitis suppurativa verkeerden, interventie anders dan adalimumab, andere meetmethoden, resultaten uit case-series en artikelen die geen antwoord geven op de vraagstelling. Om deze redenen konden deze artikelen niet gebruikt worden om tot een antwoord van de vraagstelling in dit onderzoeksrapport te komen. Hierdoor was het niet mogelijk deze artikelen te gebruiken voor de resultaten. De participanten in dit onderzoeksrapport bevonden zich in het stadium matige tot ernstige Hidradenitis suppurativa. Op deze wijze kunnen de onderzoeken zo goed mogelijk vergeleken worden.

In totaal zijn vier artikelen geïncludeerd, twee artikelen hiervan zijn beoordeeld met een Level of Evidence van twee en drie. De overige twee artikelen zijn beoordeeld met een Level of Evidence van vier en vijf, waardoor de mate van bewijskracht van deze artikelen niet optimaal is. De onderzoeken met hogere Level of Evidence zijn in de conclusie zwaarder meegewogen. De RCT's en CT die gebruikt zijn voor de resultaten zijn niet opgenomen in de gebruikte SR. De SR geeft niet direct antwoord op de onderzoeksvraag, omdat hierin de TNF- α remmers etanercept en infliximab worden vergeleken met adalimumab. Dit artikel is geïncludeerd doordat weinig valide literatuur beschikbaar was, maar de effectiviteit van adalimumab is beschreven in zeven studies. In één van deze studies is de behandeling gestaakt in verband met het optreden van recidieven, maar ten tijde van het stopzetten van de behandeling was de aandoening niet zodanig verergerd als bij aanvang van het onderzoek. De duur van de verschillende onderzoeken varieerden van twaalf weken tot één jaar. De onderzoeken van Miller en collega's (2011), Kimball en collega's (2012) hebben gebruik gemaakt van een controlegroep waardoor de betrouwbaarheid hoger ligt.

De resultaten uit diverse onderzoeken zijn niet eenduidig weergegeven door het gebruik van verscheidene meetmethoden namelijk; stadia van Hurley, Sartorius score en HSSI-index. Getracht is zoveel mogelijk rekening te houden met de validiteit van de verscheidene meetmethoden om deze zo betrouwbaar mogelijk te maken. Miller en collega's (2011) en Kimball en collega's (2012) hebben beide de stadia van Hurley gebruikt. Tevens heeft Miller de Sartorius score gebruikt en de uitkomsten van de meetinstrumenten zijn opvallend. De Sartorius score bleek een significant verschil weer te geven terwijl dit bij stadia van Hurley niet het geval was. In de CT van Amano en collega's (2010) wordt gebruikt gemaakt van de meetmethode: HSSI-index. De resultaten zijn redelijk met elkaar te vergelijken omdat het aantal laesies, de ernst en anatomische gebieden beschreven worden.

Zowel Miller en collega's (2011) als Kimball en collega's (2012) hebben gedurende het onderzoek gebruikt gemaakt van een interventiegroep en een placebogroep. De interventiegroep bij Miller scoorde hoger in de Sartorius score bij aanvang van het onderzoek dan de placebogroep. Hierdoor zou het mogelijk kunnen zijn dat het vergelijken van de resultaten niet betrouwbaar is. De dosering van de adalimumab injecties was in beide onderzoeken verschillend. Bij beide interventiegroepen werd om de week in week vier tot en met week twaalf 40mg toegediend. Het onderzoek van Kimball en collega's (2012) is de enige die tevens een wekelijkse interventiegroep bevatte. Uit beide onderzoeken bleek dat adalimumab effectief was gedurende de behandelperiode. Uit het onderzoek van Kimball en

collega's (2012) bleek dat een wekelijkse dosering van adalimumab effectiever is dan een dosering om de week. Bij Miller en collega's (2011) is na de twaalf weken durende behandelperiode een stijging waargenomen tot week 24 in de Sartorius score, er is een verergering van Hidradenitis suppurativa waargenomen. De onderzoekspopulatie van dit onderzoek was klein, waardoor de bewijskracht lager ligt. Om een goed resultaat te bereiken hadden dertig participanten moeten deelnemen aan het onderzoek, uiteindelijk waren 21 participanten geïnccludeerd voor het onderzoek. Hierdoor kan het onderzoek alleen gebruikt worden om significante verschillen tussen interventiegroepen van nog hogere orde op te sporen.

Amano en collega's (2010) bevatte een kleine onderzoekspopulatie van tien patiënten. Uiteindelijk hebben zes patiënten de twaalf weken durende behandelperiode voltooid. De resultaten geven weinig tot geen significante klinische respons gebaseerd op de resultaten uit de HSSI-index. Er is alleen een statistisch significant verschil waargenomen in de HSSI-index tussen week nul en week acht.

Miller en collega's (2011) en Amano en collega's (2010) hadden een behandelduur van twaalf weken. In deze onderzoeken is gebruik gemaakt van een andere meetmethode, maar bij beiden was een significante daling van de ernst van Hidradenitis suppurativa waar te nemen.

Betreffende de meest effectieve behandelduur van de TNF- α remmer adalimumab kan geen uitspraak worden gedaan. De behandelperiode en de momenten waarop de follow-up werd uitgevoerd verschillen teveel van elkaar. Uit de onderzoeken blijkt dat geen ernstige of veelvoorkomende bijwerkingen zijn opgetreden als gevolg van de behandeling tot en met de follow up. Het is moeilijk om de resultaten van de onderzoeken te generaliseren omdat in ieder onderzoek gebruik werd gemaakt van een andere dosering adalimumab.

Tevens blijkt dat bij het gebruik van adalimumab een afname van Hidradenitis suppurativa waar te nemen was en op dat moment effectief was. Op het onderzoek van Kimball en collega's (2012) na zijn de onderzoekspopulaties die gebruikt zijn voor de resultaten zeer gering waardoor het moeilijk te zeggen is hoe betrouwbaar de resultaten zijn en of deze niet op toeval berusten.

Conclusie

In dit hoofdstuk wordt antwoord gegeven op de vraagstelling.

“Is de TNF- α remmer adalimumab een effectieve behandeling voor de aandoening Hidradenitis suppurativa?”

Door het uitvoeren van dit onderzoek is naar voren gekomen dat de TNF- α remmer adalimumab een effectieve werking heeft op de aandoening Hidradenitis suppurativa gedurende de behandelperiode. Wanneer de behandeling gestaakt wordt worden verergeringen van de aandoening waargenomen.

Exacte verbeteringen in scores of percentages worden niet in alle onderzoeken weergegeven. Hierdoor is het niet betrouwbaar om met volle overgave een antwoord te geven op de vraagstelling. De resultaten uit diverse onderzoeken zijn niet eenduidig weergegeven door het gebruik van verscheidene meetmethoden namelijk; stadia van Hurley, Sartorius score en HSSI-index. Daarnaast hebben de onderzoeken uitgewezen dat de validiteit van de meetmethoden kunnen verschillen waardoor de uitkomsten niet exact met elkaar vergeleken kunnen worden.

Door het uitvoeren van dit onderzoek werd getracht om inzicht te geven in de effectiviteit van het relatief nieuwe middel adalimumab. Tevens was het een doelstelling dit kenbaar te maken bij huidtherapeuten en andere disciplines zodat zij hun kennis hierover kunnen uitbreiden.

Aanbevelingen

Aangezien de beschikbare wetenschappelijke literatuur niet goed met elkaar te vergelijken is kan geen duidelijk antwoord gegeven worden op de onderzoeksvraag. Er zal meer onderzoek gedaan moeten worden naar de effectiviteit van adalimumab bij Hidradenitis suppurativa. Aanbevolen wordt om meer onderzoek te doen naar de juiste dosering en de juiste behandelduur om te ondervinden wat de meest effectieve therapie is. Tevens wordt aangeraden om meer onderzoek te doen naar het effect van adalimumab in combinatie met andere therapieën die elkaar mogelijk zouden kunnen versterken.

Uit alle onderzoeken is gebleken dat adalimumab effectief is tijdens de behandeling maar wanneer de behandeling gestaakt wordt treedt een verergering van de aandoening op. Aanbevolen wordt meerdere onderzoeken te verrichten met een behandelduur van minimaal een jaar of langer.

Met uitzondering van het onderzoek dat uitgevoerd is door Kimball en collega's (2012) zijn de grootte van de populatiegroepen van de andere onderzoeken klein. Hierdoor is de betrouwbaarheid van de uitkomsten laag en aanbevolen wordt om in de toekomst onderzoeken te verrichten met grotere populatiegroepen die wellicht meer gegeneraliseerd kunnen worden. Hierdoor zullen de uitkomsten betrouwbaarder zijn.

Drie meetmethoden zijn gebruikt in de artikelen om tot de resultaten te komen. De Sartorius score, de stadia van Hurley en HSSI-index. De validiteit van deze meetmethoden zijn niet identiek waardoor geen exacte vergelijking gemaakt kan worden. Geadviseerd wordt om één meetmethode te gebruiken bij volgende onderzoeken zodat het maken van een exacte vergelijking mogelijk is.

In het kader van Directe Toegankelijkheid Huidtherapie (DTH) is verdieping in diverse behandelmogelijkheden voor Hidradenitis suppurativa raadzaam. Hierom wordt aangeraden aan de studie Huidtherapie van Hogeschool Utrecht om de lesstof uit te breiden betreffende deze aandoening en de bijbehorende behandelmogelijkheden.

Literatuurlijst

- Amano, M., Grant, A., Kerdel, F., A., (2010). A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*, 49, 950-955.
- Coêlho, (2006). *Zakwoordenboek der Geneeskunde*. Doetinchem: Elsevier Gezondheidszorg
- Collier, F., Smith, R.C., Morton, C.A., (2013). Diagnosis and management of hidradenitis suppurativa. *BMJ*, 346, 29-32.
- Dutch Cochrane Centre (n.d.). Beoordelingsformulieren en andere downloads. Gevonden op 6 oktober 2013, op <http://dcc.cochrane.org/nl/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>
- Geneesmiddelenbulletin (2013). TNF-a-antagonisten. Gevonden op 23 oktober 2013, op: <http://gebu.artsennet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/TNFaantagonisten.html>
- Haslund, P., Lee, R., A., Jemec, G., B., E., (2009) Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrose factor a- inhibitors. *Acta Dermatology Venereology*, 89, 595-600
- Hidradenitis Patiënten Vereniging [HPV] (n.d.). Gevonden op 23 oktober 2013, op: <http://www.hidradenitis.nl>
- Hidradenitis Europese Unie [Hidradenitis EU], (2012). Richtlijnen voor het voorschrijven van TNF-a remmers bij hidradenitis suppurativa. Gevonden op 7 oktober 2013, op: <http://www.hidradenitis.eu/richtlijnen-hidradenitis.htm>
- HS foundation (2011). Hidradenitis suppurativa foundation. Gevonden op 8 oktober 2013, op <http://www.hs-foundation.org/>
- Huidziekten (2008). Humira (adalimumab). Gevonden op 23 oktober 2013, op: <http://www.huidziekten.nl/folders/nederlands/humira.htm>
- de Jongh, T.O.H., Eekhof, J.A.H., Knuistingh Neven, A., (2002). Hidradenitis. *Huisarts en wetenschap*, 45, 482-484
- Kimball, A. B., Kerdel, F., Adams, D., Mrowiets, U., Gelfand, J. M., Gniadecki, R., et al. (2012). Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Annals of Internal Medicine*, 157, 846-855
- Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., & de Louw, D., (2012). *Evidence based practice voor paramedici*. Den Haag: Boom Lemma
- Miller, I., Lynggaard, C.D., Lophaven, S., Zachariae, C., Dufour, D.N., & Jemec, G. B. E., (2011). A double- blind placebo- controlled randomized trial of adalimumab in

the treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology (BJD)*, 165, 391-398.

- Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (2013). Gevonden op 2 december 2013, op: <http://www.huidtherapie.nl/verwijzing-samenwerking-en-dth/>
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV] (2010). Hidradenitis suppurativa. Gevonden op 20 oktober 2013, op <http://www.huidarts.info/documents/?v=2&id=195>
- Shuja, F., Chan, C. S., & Rosen, T., (2010). Biologic drugs for the treatment of hidradenitis suppurativa: An evidence-based review. *Dermatologic clinics*, 28, 511-524.
- Van Vloten, W.A., Degreef, H.J., Stolz, E., Vermeer, B.J., Willemze, R., (2000). *Dermatologie en Venereologie*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg.

Bijlagen

- Bijlage 1. Zoekstrategie Hidradenitis suppurativa
- Bijlage 2. Flowdiagram
- Bijlage 3. Datapreparatie
- Bijlage 4. Beoordeling volgens Cochrane
- Bijlage 5. Meetmethoden
- Bijlage 6. Persoonlijke discussie Judith Wetzer
- Bijlage 7. Persoonlijke discussie Hanneke Schrijver

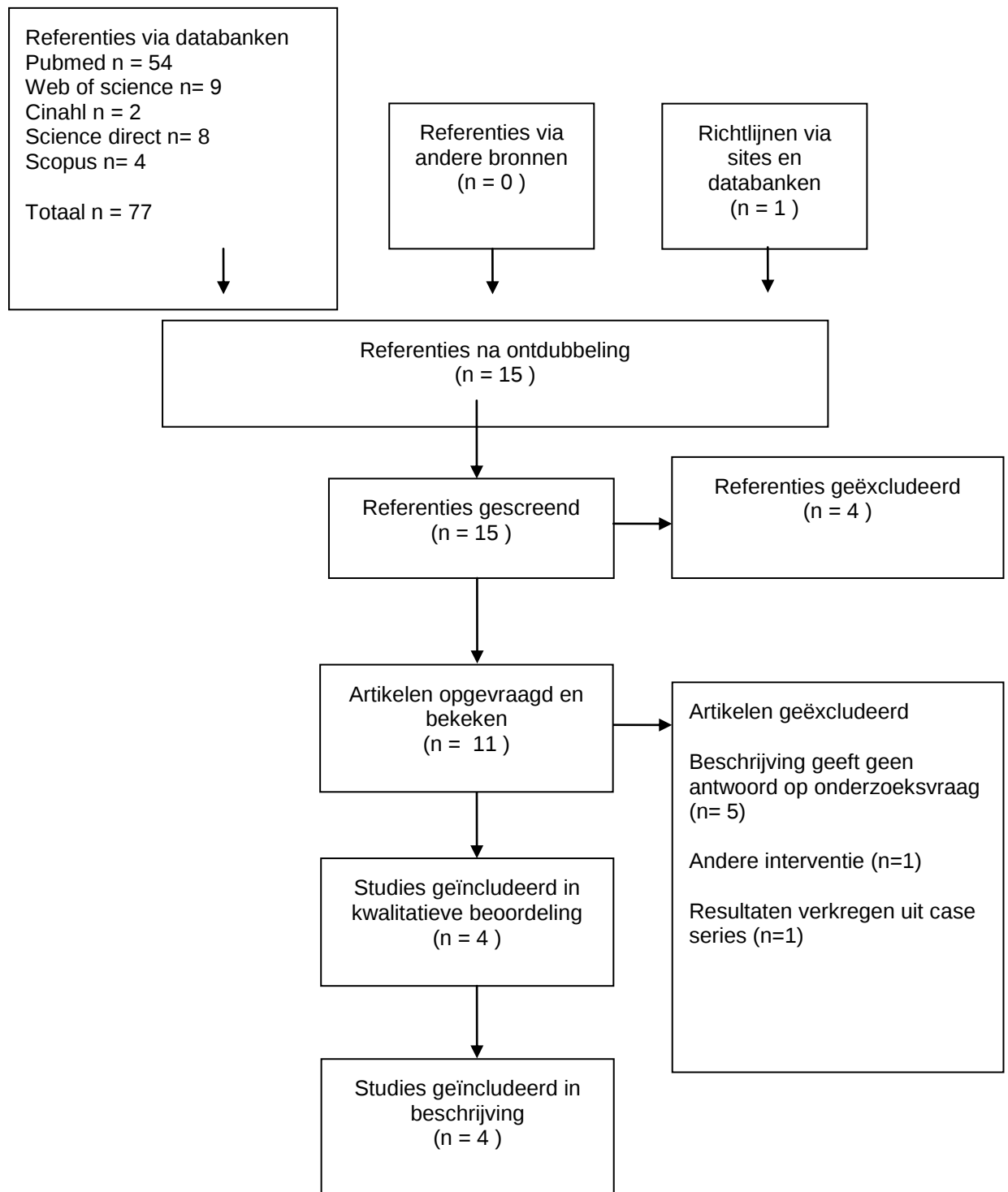


Bijlage 1. Zoekstrategie Hidradenitis suppurativa

Zoekstrategie						
Databank	MeSH of zoektermen	Limits	Hits	Aantal na In- exclusie criteria	Na ont-dubbeling	Artikel naam
Pubmed	Hidradenitis suppurativa	- >2008 - Engels - Human - SR, - RCT, - CT - <u>* Limits overal het-zelfde bij Pubmed</u>	31	2	2	-Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa -A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa
	Hidradenitis suppurativa AND adalimumab		11	2	2	-A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa -Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Tumour Necrosis Factor-α inhibitors
	Hidradenitis suppurativa AND humira	-	11	5	0	geen
	Hidradenitis suppurativa AND TNF α -inhibitors	-	5	3	0	geen
	Acne ectopica AND adalimumab	-	0	0	0	geen
	Acne ectopica AND humira	-	0	0	0	geen
	Acne ectopica AND TNF α -inhibitors	-	0	0	0	geen
	Acne inversa AND adalimumab	-	11	5	0	geen
	Acne inversa AND humira	-	11	5	0	geen

	Acne inversa AND TNF a- inhibitors	-	5	2	0	geen
Web of science	Hidradenitis AND adalimumab	- >2008 - Engels - Human - Article & review - Categori eën: dermato logy, pharmal ogy pharma cy, medicin general internal	30	5	0	geen
Cinahl	Hidradenitis Suppurativa AND adalimumab	- >2008 - Engels - Human - RCT	1	1	0	geen
Science direct	Hidradenitis suppurativa AND adalimumab	- >2008 - Engels - Hidrade nitis suppura tiva	29	3	0	geen

Bijlage 2. Flowdiagram



Bijlage 3. Datapreparatie

Artikel 1	
Auteurs	Miller I., et al.,
Titel	A double- blind placebo- controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of Hidradenitis suppurativa
Jaartal	2011
Level of Evidence	4
Design	Prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, two-centre clinical trial
Patiëntenpopulatie	n= 21 (17 vrouwen, 4 mannen)
Inclusie	leeftijd: 18> en klinische diagnose van matige tot ernstige Hidradenitis Suppurativa (Hs) gedefinieerd als stadia van Hurley II of III voor minimaal zes maanden.
Exclusie	Actuele conventionele behandeling van Hs vier weken voorafgaand het onderzoek en gedurende de gehele trial. Voorafgaande blootstelling aan natuurlijke medicamenten de afgelopen zes maanden, chronische of periodieke infecties, allergie voor adalimumab of bestanddelen welke hierin verwerkt zijn, onbehandelde of sluimerende tuberculose, slechte medische conditie, een geschiedenis met neurologische symptomen of van het centraal zenuw stelsel, demyeliniserende ziekte, zwanger of lacterende vrouwen, een geschiedenis met kanker, drugs en/of alcoholmisbruik.
Meetmethoden	Sartorius score Stadia van Hurley
Interventie	<u>Interventiegroep:</u> Week nul: injectie 80 mg subcutaan Week een tot en met twaalf: om de week injectie 40 mg subcutaan <u>Placebo:</u> injecties welke identiek aan de adalimumab waren maar zonder het actieve bestanddeel.
Follow up	Na twaalf weken van behandeling heeft er een observatie periode van twaalf weken plaatsgevonden waarbij zij geen behandeling hebben ontvangen.
Resultaten	21 patiënten waren geïnccludeerd, Interventiegroep = 15 Placebo = 6 Een significante reductie is gezien in de Sartorius score na zes weken en een bijna significante reductie is gezien na twaalf weken behandeling (-10.7 vs. 7.5, P= 0.024 en -11.3 vs. 5.8, P= 0.07) vergeleken met de placebo groep. De Sartorius score weergeeft na twaalf weken P= 0.024 en P – 0.074 in vergelijking met de placebo groep. Bij de stadia van Hurley is geen significant verschil geconstateerd.
Conclusie	Een significante reductie bij Hs is behaald na zes weken. Er is geen curatief effect op lange termijn gezien.
Discussie	De voorbeeld berekening gaf aan dat er 30 patiënten nodig waren om de kracht van 90% te verkrijgen. In deze studie waren 21 patiënten geïnccludeerd. De studie kan alleen gebruikt worden om de statische significante verschillen tussen groepen van de

behandeling op te sporen. Er is een risico dat het echte effect niet correct wordt geïdentificeerd. Aan de andere kant de actuele randomisatie was 2.5:1, welke aangeeft een risico van overschatting van het effect. Het totale patroon van de evolutie van Hs weergeeft dat adalimumab een positief therapeutisch effect heeft op Hs.

Artikel 2

Auteurs

Kimball, A.B. et al.,

Titel

Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa

Jaartal

2012

Level of Evidence

3

Design

Parallel, Randomized, placebo-controlled trial

Patiëntenpopulatie

n= 154 volwassenen (110 vrouwen, 44 mannen)

Inclusie

Intolerantie voor orale antibiotica
Mannen en vrouwen, 18+ matige tot ernstige HS in tenminste twee duidelijke anatomische gebieden. Tevens moeten zij niet reageren of intolerant zijn op orale antibiotica. De HS moet minimaal twee maanden stabiel zijn.

Exclusie

Patiënten welke voorheen een behandeling met adalimumab of elke andere vorm van TNF antagonistische therapie hebben ontvangen. Of patiënten welke een andere niet systemische behandeling hebben ondergaan gedurende vier weken voorafgaand aan week nul.
Een andere actieve huidziekte (bacteriën, gisten, virale infectie) welke Hs hindert.
Eerdere blootstelling aan Tysabri/natalizumab
Infectie waarbij een noodzakelijke behandeling met intraveneuze antibiotica, intraveneuze anti virussen, intraveneuze anti schimmels dertig dagen voor de hoofdlijn van het onderzoek nodig is. Of orale antibiotica, orale anti virusremmers of schimmel antibiotica twee weken alvorens het onderzoek.
Geschiedenis met matige tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III of IV)
Geschiedenis met CNS demyeliniserende of zenuwaandoeningen
Geschiedenis met listeriosis, histoplasmosis, chronische of actieve hepatitis B infectie, HIV infectie, immunodeficiëntie syndroom, chronische zich herhalende infecties of actieve tuberculose.
Hypersensitiviteit voor bestanddelen van adalimumab
Vrouwen welke zwanger zijn, borstvoeding geven of overwegen een zwanger te raken gedurende het onderzoek
Bewijs van dysplasie of kanker in de geschiedenis
Geschiedenis met drugs of alcohol misbruik in het afgelopen jaar

Meetmethoden

Cochran-Mantel-Haenszel test
Stadia van Hurley
Sartorius Score

Interventie

Periode één:
Week nul: vier injecties
Week twee: twee injecties
Week drie tot en met vijftien: één injectie wekelijks

	Week zestien: twee injecties In <u>periode twee</u> (zesendertig weken en open label) alle patiënten welke periode één hebben afgesloten startten met adalimumab 40 mg om de week. Patiënten welke placebo ontvingen in periode één hebben in week zestien 80mg adalimumab ontvangen en patiënten welke adalimumab ontvangen hebben in week zestien placebo injecties ontvangen.
Follow up Resultaten	Tot zestien weken. Niet vermeld wanneer exact. <u>Placebo</u> (twee van de eenenvijftig): Week zestien, 3.9% klinische respons, 3.9% bijwerkingen <u>Om de week</u> (vijf van de tweeënvijftig): Week zestien, 9.6% klinische respons, 5.8% bijwerkingen <u>Wekelijks</u> (negen van de eenenvijftig): Week zestien, 17.6% klinische respons, 7.8% bijwerkingen. (om de week vs. Placebo strata aangepast verschil, 5,6% [95% CI, -4.0% tot 15.3%]; P=0.25; wekelijks vs. Placebo strata aangepast verschil, 13.7% [CI 1.7% tot 25.7%]; P 0.025). Ernstige ongewenste voorvallen waren 3.9%, 5,8% en 7.8% voor placebo, om de week en wekelijkse patiënten, respectievelijk (om de week vs. placebo verschil, 1,8% [CI, -6.4% tot 10.1%]; wekelijks vs. Placebo verschil, 3,9% [CI, - 5.2% tot 13.0%]) significante verbeteringen bij patiënten gemelde uitkomsten en pijn zijn gezien in de wekelijkse dosering groep en niet in de placebo groep. Een afname van de respons werd gezien na de overgang van wekelijks naar dosering om de week in periode twee.
Conclusie	Adalimumab verlicht matige tot ernstige HS bij een dosis van eenmaal per week.
Discussie	Deze fase twee dosering studie laat het bewijs van effectiviteit en verdraagbaarheid van adalimumab bij HS zien. Ontstekingen en pijn zijn gereduceerd. De effectiviteit was beter bij wekelijkse doseringen dan om de week. Een beperking van deze studie is dat week zestien tot en met tweeënvijftig open- label was.

Artikel 3	
Auteurs	Amano, M., et al.
Titel	A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of Hidradenitis suppurativa
Jaartal	2010
Level of Evidence	5
Design	a prospective open-label phase 2 study.
Patiëntenpopulatie	n=10 (7 vrouwen, 3 mannen)
Inclusie	Minimaal een matige vorm (8>) van Hs volgens HSSI-index. Aanwezigheid van ten minste een van de volgende punten: Hs ten minste een jaar met "multiple ER" of artsen bezocht met klachten gerelateerd aan Hs, gebruik van intralesionaal triamcinolon injecties meer dan vijf jaar m.u.v. afgelopen twee weken, gebruik van retinoïden zonder succes de afgelopen drie maanden, gebruik van antibiotica waarvan tenminste één geen succes had meer dan twee weken voor aanvang van studie, reconstructieve operatie meer dan drie maanden geleden voor aanvang, man/vrouw >18 jaar. Tot slot werden patiënten geselecteerd op laboratorium resultaten.

Exclusie	Vrouwen welke zwanger zijn geweest, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden binnen zes maanden na de laatste injectie, allergie adalimumab, gebruik van systemische ontstekingsremmers behalve NSAID's en een lage dosis systemische steroïden, HIV, antigenen tegen hepatitis B en hepatitis C, bekend met serieuze infecties de afgelopen drie maanden of bekend met opvlammende infecties de afgelopen zes maanden voorafgaand aan de screening, verandering van lymfecellen in de geschiedenis inclusief lymfomen, verminderde werking van de lymfe, ongewone grootte, locatie of een vergrote mild, maligniteiten nu of in de afgelopen vijf jaar m.u.v. basale cel- of plaveiselcelcarcinoom welke is verwijderd maar waarbij niet zeker te zeggen is of er kans is op herhaling, Tekenen of symptomen van ernstige, progressieve of ongecontroleerde nier- lever-, bloed-, maag-darm-, endocriene-, hart-, neurologische- of hersenziekten, aanwezigheid van een getransplanteerd orgaan, chronisch hartziekte, granulomateuze infecties inclusief tuberculose, histoplasmosis of coccidioidomycosis voorafgaand aan de screening, een niet-tuberculose mycobacteriële infectie of opportunistische infectie zes maanden voorafgaand aan de screening.
Meetmethoden	Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)
Interventie	Week nul: injectie 160 mg subcutaan Week een: injectie 80mg subcutaan Week twee-twaalf: om de week injectie 40 mg subcutaan
Follow up	In week twee, vier, acht, twaalf en dertien.
Resultaten	Tijdens de behandelperiode zijn vier van de tien patiënten gestopt in verband met verergering van de klachten of gebrek aan effect. Van de zes patiënten zijn er vier patiënten die het gehele traject gevolgd hebben en twee patiënten die niet aanwezig waren tijdens week twaalf, de follow up. Ondanks dat toegestaan werd dat patiënten gelijktijdig andere middelen mochten gebruiken (zoals NSAID's en een lage dosis prednison, heeft geen van de patiënten hier gebruik van gemaakt tijdens de studie. >50% afname van de HSSI score werd niet gezien bij patiënten in week twee, vier, acht of twaalf. Bij geen van de tien patiënten werd duidelijk een reactie waargenomen in week twaalf vergeleken met week nul. Een afname van 30% werd gezien bij een patiënt in week twee, bij twee patiënten in week vier en bij één patiënt in week acht. Week nul: mediane HSSI score was 17.0 Week twaalf: mediane HSSI score was 14.5 (P=0,40) Statistische significante verschillen werden gezien tussen week nul en week acht (p<0.05) maar geen significante verschillen werden gezien tussen week nul, twee, vier en twaalf. één patiënt constateerde een vermindering van het aantal dagelijkse verbandwisselingen in week twee. Drie patiënten constateerden dit week vier, twee patiënten constateerden een vermindering van het aantal dagelijkse verbandwisselingen in week acht en één patiënt in week twaalf. Drie patiënten hebben niet aangegeven of zij hier in verschil opmerkte. Er werden geen serieuze bijwerkingen en complicaties geconstateerd voor adalimumab tijdens deze studie.
Conclusie	Tijdens de studie is geen statistische klinische verbetering van Hs waargenomen door adalimumab. De resultaten geven weinig tot geen

	significante klinische response gebaseerd op de resultaten van de HSSI score. Verder onderzoek waarbij gebruik wordt gemaakt van een hogere dosis adalimumab wordt aangemoedigd.
Discussie	De meest patiënten geven een verslechtering weer tussen week acht en week twaalf. De reden kan gerelateerd zijn aan een lagere dosis dan de inductie fase.

Artikel 4	
Auteurs	Haslund, P., et al.
Titel	Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrosis a- inhibitors
Jaartal	2009
Level of Evidence	2
Design	Systematic review
Patiëntenpopulatie	n=16
Inclusie	Artikelen van Pubmed of Web of Science Engelstalig
Exclusie	Artikelen van andere databanken
Meetmethoden	X
Interventie	In de onderzoeken worden injecties van 40 mg adalimumab om de week gegeven. In een casus wordt 80 mg om de week gegeven.
Follow up	Eén jaar
Resultaten	Verbetering gedurende de behandeling is gezien bij alle patiënten. Er werden geen ernstige bijwerkingen vermeld. Bij een onderzoek werd de behandeling na drie maanden stopgezet en de evaluatie uitgevoerd. Op dat moment hadden alle drie patiënten een recidief gekregen maar in minder ernstige mate dan de voorbehandeling. twee patiënten waren eerst succesvol met infliximab behandeld, maar zijn overgeschakeld naar adalimumab als gevolg van afnemende effectiviteit. Beide patiënten hadden klinische verbetering. Bij zes patiënten werd een gunstig effect gezien, welke deze therapie een jaar lang ontvingen.
Conclusie	TNF a remming kan een voorgrond invloed hebben op verschillende pathogene mechanismen in Hs. Het lijkt erop, analoog aan de psoriasis situatie de meerderheid van de patiënten effect lijkt te hebben tijdens de behandeling. TNF-a remmers lijken erg potentieel te zijn bij de behandeling van Hs, maar aanmoedigende rapporten bestaan en uit verlossing van Hs op lange termijn, in het bijzonder na gebruik van infliximab en adalimumab. Er is behoefte aan meer gestandaardiseerd rapportage van de resultaten. Recente observaties met betrekking tot de niveaus van TNF- a bij patiënten met Hs tonen aan dat dit zeker de moeite waard kan worden.
Discussie	X

Bijlage 4. Beoordeling artikelen door middel van Cochrane

De gevonden literatuur die wordt gebruikt voor de resultaten wordt beoordeeld op kwaliteit volgens de beoordelingslijsten van Cochrane. Er zijn verschillende beoordelingslijsten welke worden gebruikt aan de hand van het soort artikel. De artikelen zijn gesorteerd op RCT, CT en SR.

Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek/ RCT

De onderstaande 9 vragen worden beantwoord met: ja, nee of te weinig informatie in het artikel (t.w.i.a.) om te beantwoorden. Vraag 10 wordt beantwoord met voldoende, twijfelachtig of onvoldoende. In de onderstaande tabel worden de resultaten van de vragen weergegeven

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?
2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit, hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?
3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?
4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?
5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?
6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?
7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow- up beschikbaar?
8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?
9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?
10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

Beoordeelde RCT's:

- Miller, I., Lynggaard, C. D., Lophaven, S., Zachariae, C., Dufour, D. N., & Jemec, G. B. E., (2011). A double- blind placebo- controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology (BJD)*, 165, 391-398
- Kimball, A. B., Kerdel, F., Adams, D., Mrowiets, U., Gelfand, J. M., Gniadecki, R., et al., (2012). Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *Annals of Internal Medicine*, 157, 846-855

Artikelvraag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Artikel 1	ja	ja	ja	ja	ja	nee	t.w.i.a	ja	ja	voldoende
Artikel 2	ja	ja	ja	ja	t.w.i.a	ja	Ja*	ja	ja	voldoende

- * Zichtbaar tot en met week 16.

Clinical Trial/CT

De onderstaande vragen 1 t/m 9 worden beantwoord met: ja, nee of te weinig informatie in het artikel (t.w.i.a.) om te beantwoorden. Vraag 10 wordt beantwoord met 1^e lijn, 2^e lijn of 3^e lijn zorg. Vraag 11 wordt beantwoord met voldoende, onvoldoende of twijfelachtig. In de onderstaande tabel worden de resultaten van de vragen weergegeven. Vraag 7 en 10 worden beantwoord met voldoende, onvoldoende of twijfelachtig.

1. Is de patiëntengroep duidelijk en adequaat gedefinieerd?
2. Is de controlegroep duidelijk en adequaat gedefinieerd?
3. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten?
4. Is de blootstelling duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van blootstelling adequaat?
5. Is de blootstelling blind voor de ziektestatus vastgesteld?
6. Zijn de belangrijkste confounders geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?
7. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?
8. Resultaten?
9. Kan het gevonden resultaat vertaald worden op de Nederlandse situatie?
10. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?
11. Conclusie met betrekking tot het artikel?

Beoordeelde CT

- Amano, M., Grant, A., Kerdel, F., A., (2010). A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *International Journal of Dermatology*, 49, 950-955.

Artikelvraag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Artikel 3	ja	t.w.i.a	ja	ja	J a	nee	ja	*	ja	2e lijn ziekenhuizen	voldoende

- * Zie voor resultaten datapreparatie.

Beoordeelde Systematic Review/SR van observationeel onderzoek

De onderstaande vragen 1 t/m 7 worden beantwoord met: ja, nee of te weinig informatie in het artikel (t.w.i.a.) om te beantwoorden. Vraag 8 wordt beantwoordt met: voldoende valide en toepasbaar, twijfelachtig of onvoldoende valide en toepasbaar. In de onderstaande tabel worden de resultaten van de vragen weergegeven.

1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?
2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?
3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?
4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?
5. Is adequaat beschreven hoe de dataextractie is uitgevoerd?
6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?
7. Is meta-analyse op een correcte manier uitgevoerd?
8. Zijn de resultaten van de systematische review valide en toepasbaar?

Beoordeelde SR:

- Haslund, P., Lee, R., A., & Jemec, G., B., E., (2009) Treatment of hidradenitis suppurativa with tumour necrose factor α - inhibitors. *Acta Dermatology Venereology*, 89, 595-600

Artikelvraag	1	2	3	4	5	6	7	8
Artikel 4	ja	ja	ja	t.w.i.a	Ja	ja	n.v.t	Voldoende

Bijlage 5. Meetmethoden

Stadia van Hurley

Hieronder wordt een beschrijving weergegeven van de verscheidene stadia van Hurley waarin Hidradenitis suppurativa wordt geclassificeerd.

Stage	Description
I	Abscess formation (single or multiple) without sinus tracts and cicatrization
II	Recurrent abscesses with tract formation and cicatrization; single or multiple, widely separated lesions
III	Diffuse or near- diffuse involvement or multiple interconnected tracts and abscesses across the entire area

(Kimball et al., 2012).

Sartorius score

Hieronder wordt de Sartorius score weergegeven. Dit is een klinisch scoringsysteem welke de schatting van het aantal betrokken anatomische regio's, het nummer en het type laesies en de mate van betrokkenheid weergeeft (Kimball, et al., 2012).

PART ONE: LESION, AREA AND SEVERITY INDEX for Hidradenitis Suppurativa
 Reference Source: Sartorius K, Lapins J, Embestam L, Jemec GB. Suggestions for Uniform Outcome Variables when Reporting Treatment Effects in Hidradenitis Suppurativa. Br J Dermatol. 2003; 149(1):211-213.

www.hs-foundation.org

DATE _____		PATIENT NAME _____									
		AXILLA		GROIN		GLUTEAL		INFRAMAMMARY		OTHER REGION	
		LEFT	RIGHT	LEFT	RIGHT	LEFT	RIGHT	LEFT	RIGHT	LEFT	RIGHT
17 MAY 2005											
HS SCORING PROTOCOL AND PROCEDURES UNDER FINAL DEVELOPMENT BY SARTORIUS ET AL											
REGIONAL SCORE →											
TOTAL SCORE _____		VAS SCORE: _____ PATIENT GAS: _____ DLQI SCORE: _____ PHOTOS ATTACHED? _____ PHYSICIAN GAS: _____									

HURLEY STAGE: _____

STAGE I: one or more abscesses with no sinus tract or cicatrization.

STAGE II: one or more widely separated recurrent abscesses, with a tract and scarring.

NOTES:

(HS foundation, 2011).

Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)

De samengestelde score: 0-19.

Mild = 0-7

Matig = 8-12

Ernstig = >13

Index	Body surface are (%) [palm(s)]	Lesions (erytheamtous, painful)	Drainage (dressing changes/working hours)	Pain (VAS)
0	0	0	0	0-1
1	1-2	1-2		1-2
2	2-3	2-3	1	2-4
3	4-5	4-5	>1	5-7
4	>5	>5		8-10

(Amano et al., 2010).

Bijlage 6. Persoonlijke discussie Judith Wetzer

In dit hoofdstuk worden de resultaten kritisch bekeken, vergeleken en wordt hierover gediscussieerd.

Hidradenitis suppurativa is een aandoening die niet gemakkelijk te behandelen is. Sinds de TNF- α remmer adalimumab op de markt is zijn een aantal onderzoeken gedaan naar de effectiviteit, al dan niet in combinatie of als vergelijking met de andere TNF- α remmers infliximab en etanercept.

Diverse databanken zijn geraadpleegd om tot wetenschappelijke artikelen te komen die bruikbaar werden bevonden voor de resultaten. Een systematic review (niveau twee), twee randomized controlled trials (niveau drie en vier) en een controlled trial (niveau vijf) zijn gebruikt voor het beschrijven van de resultaten. De systematic review is geïnccludeerd omdat deze afzonderlijk de TNF- α remmers onderzocht. Tevens heeft deze een andere vraagstelling dan de vraagstelling in dit onderzoeksrapport waardoor dit onderzoek voor de resultaten gebruikt kan worden. Hoe hoger het niveau van evidence hoe zwaarder deze meetelt in de uitkomst van het onderzoek.

Vele artikelen zijn geëxcludeerd tijdens het zoekproces om de volgende redenen: participanten die in een ander stadium van Hidradenitis suppurativa verkeerden, interventie anders dan adalimumab, andere meetmethoden, resultaten uit case-series en artikelen welke geen antwoord geven op de vraagstelling. Om deze redenen konden deze artikelen niet gebruikt worden om tot een antwoord van de vraagstelling in dit onderzoeksrapport te komen. Hierdoor was het niet mogelijk deze artikelen te gebruiken voor de resultaten. De participanten in dit onderzoeksrapport bevonden zich in het stadium matige tot ernstige Hidradenitis suppurativa. Op deze wijze kunnen de onderzoeken zo goed mogelijk vergeleken worden.

Wat opvalt bij de resultaten van Miller en collega's (2012) zijn de uitkomsten van de gebruikte meetinstrumenten. De Sartorius score lijkt een preciezere score weer te geven dan de stadia van Hurley. De stadia van Hurley gaf geen significant verschil terwijl de Sartorius score dit wel deed. Het is van belang om goed na te gaan hoe betrouwbaar en valide een meetinstrument is.

De artikelen hebben als overeenkomst, dat adalimumab effectief blijkt te zijn ten tijde van de behandeling. Echter hebben niet alle artikelen dezelfde meetmethoden gebruikt waardoor het lastig is om de uitkomsten te vergelijken met elkaar en een waardig antwoord te geven op de onderzoeksvraag.

Zowel Miller en collega's (2011) als Kimball en collega's (2012) hebben gebruik gemaakt van een interventiegroep en placebogroep. De interventiegroep van Miller en collega's (2011) scoorden hoger in de Sartorius score bij aanvang van het onderzoek dan de placebogroep waardoor mogelijk de uitkomsten van het vergelijken van de resultaten niet betrouwbaar zijn. De interventiegroep en placebogroep van Kimball en collega's (2012) scoorden een gelijke score op de stadië van Hurley bij aanvang van het onderzoek. Amano en collega's (2010) hebben gebruik gemaakt van de HSSI-index. Deze meetmethode is vergelijkbaar met de

Sartorius score en de stadia van Hurley. Met deze methoden wordt getracht hetzelfde te meten, namelijk de ernst van de aandoening.

Het onderzoek van Kimball en collega's (2012) is het enige artikel in dit onderzoek welke dat naast een interventiegroep die om de week werd behandeld, ook een interventiegroep had die wekelijks werd behandeld. Uit dit artikel blijkt dat alle participanten vooruit zijn gegaan en de mate van ernst van de aandoening afnam. De behandeling leek het meest effectief te zijn bij de groep participanten die volgens de stadia van Hurley scoorden in groep I of II. Daarnaast was de effectiviteit van adalimumab hoger wanneer het middel wekelijks werd toegediend in plaats van om de week.

De behandelduur van de onderzoeken verschillen van drie maanden tot een jaar met elkaar. Eén van de zeven onderzoeken welke dat is opgenomen in het onderzoek van Haslund en collega's (2009) is gestopt na drie maanden in verband met het optreden van verergeringen van de aandoening. Echter was de aandoening op dit punt niet zo hevig als bij aanvang van de behandeling en kan gesteld worden dat de behandeling met adalimumab effectief was.

Miller en collega's (2011) en Amano en collega's (2010) hadden beiden een behandelduur van twaalf weken. Beiden gebruikten andere meetmethoden maar bij beiden was een significante daling van de ernst van de aandoening waar te nemen. Miller en collega's (2011) toonden dit aan in week zes door middel van de Sartorius score en Amano en collega's (2010) konden alleen een significante verbetering tonen in week acht. Beide onderzoeken hanteerden een andere dosis in week nul en week één wat het lastig maakt om de resultaten met elkaar te vergelijken.

Er kan geen uitspraak gedaan worden over de meest effectieve behandelduur van adalimumab. De behandeltijd en de follow-up werden uitgevoerd in de verschillende onderzoeken. Deze verschilden teveel van elkaar. Wat blijkt uit deze onderzoeken is dat geen ernstige of veelvoorkomende bijwerkingen zijn voortgekomen uit de behandeling ten tijden van de follow-up.

Met uitzondering van Kimball en collega's (2012) die een onderzoekspopulatie hadden van honderdvierenvijftig patiënten was het aantal participanten die behandeld werden in de andere drie onderzoeken zeer gering. Doordat kleine onderzoekspopulaties worden onderzocht is het moeilijk te zeggen hoe betrouwbaar de resultaten zijn en of deze niet op toeval berusten. De resultaten uit het onderzoek van Kimball en collega's (2012) zal om deze reden zwaarder meewegen bij de conclusie van dit onderzoek.

Uit de gebruikte artikelen blijkt dat bij gebruik van adalimumab een afname van Hidradenitis suppurativa plaats heeft gevonden en in die zin effectief is. Wat echter uit deze artikelen op te maken valt is dat wanneer de behandeling gestaakt wordt, een verergering optreedt van de aandoening en klachten.

Uit het onderzoek van Kimball en collega's (2012) is gebleken dat een wekelijkse behandeling van 40mg adalimumab effectiever is dan een injectie adalimumab 40mg om de week. Haslund en collega's (2009), Miller en collega's (2011) en Amano en collega's (2010) dienden adalimumab om de week toe. Het is verstandig om verder onderzoek te doen naar de juiste dosering en toedieningfrequentie eventueel in combinatie met een andere therapie.

Tot slot wil ik graag benoemen dat participanten die leiden aan Hidradenitis suppurativa, vaker roken en obesitas hebben. In geen enkel onderzoek is precies beschreven hoeveel participanten rookten en of zij hier voor of tijdens het onderzoek mee gestopt zijn. Tevens is niet beschreven hoeveel participanten leden aan obesitas en of zij gewicht verloren gedurende de behandelperiode. Dit zijn factoren die niet beschreven staan maar mogelijk wel de resultaten kunnen beïnvloeden.

Bijlage 7. Persoonlijke discussie Hanneke Schrijver

In deze discussie worden een aantal discussiepunten toegelicht en kritisch bekeken die gedurende het onderzoeksrapport naar voren zijn gekomen.

Momenteel is nog niet bekend was de meest effectieve behandeling voor Hidradenitis suppurativa is. Adalimumab is de meest recente variant onder de TNF- α remmers. Hiernaar is minder onderzoek gedaan dan bij bijvoorbeeld infliximab. Over adalimumab en zijn effectiviteit bij Hidradenitis suppurativa zijn diverse onderzoeken gedaan. Tevens zijn onderzoeken verricht in combinatie of als vergelijking met een andere TNF- α remmer.

De zoektocht naar bruikbare en valide literatuur heeft plaatsgevonden in diverse databanken. De effectiviteit van adalimumab bij Hidradenitis suppurativa leverde weinig valide literatuur op, vandaar dat tevens een systematisch review geïncludeerd is die de afzonderlijke TNF- α remmers onderzocht heeft en een andere vraagstelling bevat dan de vraagstelling in dit onderzoeksrapport. In totaliteit zijn er vier artikelen geïncludeerd, waarvan twee artikelen met een Level of Evidence twee en drie. Deze zijn zwaarder meegewogen bij de conclusie. De overige twee artikelen zijn beoordeeld met een Level of Evidence vier en vijf.

Vele artikelen zijn geëxcludeerd tijdens het zoekproces om de volgende redenen: participanten die in een ander stadium van Hidradenitis suppurativa verkeerden, interventie anders dan adalimumab, andere meetmethoden, resultaten uit case-series en artikelen die geen antwoord geven op de vraagstelling. Om deze redenen konden deze artikelen niet gebruikt worden om tot een antwoord van de vraagstelling in dit onderzoeksrapport te komen. Hierdoor was het niet mogelijk deze artikelen te gebruiken voor de resultaten. De participanten in dit onderzoeksrapport bevonden zich in het stadium van matige tot ernstige Hidradenitis suppurativa. Op deze wijze kunnen de onderzoeken zo goed mogelijk vergeleken worden.

De duur van de onderzoeken varieerden van twaalf weken tot één jaar. In de onderzoeken van Miller en collega's (2011) en Kimball en collega's (2012) is een controlegroep in het onderzoek opgenomen waardoor de betrouwbaarheid hoger ligt.

In de twee RCT's (Miller et al., 2011; Kimball et al., 2012) wordt gebruik gemaakt van de volgende meetmethode: stadia van Hurley. In de RCT van Miller en collega's (2011) wordt tevens gebruikt gemaakt van de Sartorius score, deze geeft een significant verschil weer. Bij de stadia van Hurley is dit niet aan de orde. In de CT van Amano en collega's (2010) wordt gebruikt gemaakt van de meetmethode: HSSI-index. De resultaten zijn redelijk met elkaar te vergelijken omdat het aantal laesies, de ernst en de anatomische gebieden beschreven worden.

In de onderzoeken van Miller en collega's (2011) en Kimball en collega's (2012) is het onderzoek onderverdeeld in een interventiegroep om de week en een placebogroep. Het onderzoek van Kimball en collega's (2012) bevatte ook een wekelijkse interventiegroep. Tevens is de onderzoekspopulatie van Kimball en collega's (2012) vrij groot in vergelijking met de andere onderzoeken, namelijk 154 participanten. Dit onderzoek wordt daardoor zwaarder meegewogen in de conclusie. Bij aanvang van het onderzoek scoorde de interventiegroep van Miller en collega's (2011) hoger in de Sartorius score dan de placebogroep. Om deze reden is het mogelijk dat het vergelijken van de resultaten niet betrouwbaar is. In beide onderzoeken is gebruik gemaakt van een andere dosering adalimumab, wat de vergelijking van effectiviteit tevens bemoeilijkt. Uit beide onderzoeken is gebleken dat adalimumab effectief was gedurende de behandelperiode. Uit het onderzoek van Kimball en collega's (2012) bleek dat een wekelijkse dosering van adalimumab effectiever is dan een dosering om de week. Bij

Miller en collega's (2011) is na de behandelperiode in de Sartorius score een stijging waargenomen van twaalf weken tot en met week 24. Dat wil zeggen dat er een verergering van Hidradenitis suppurativa is waargenomen. De onderzoekspopulatie van dit onderzoek was klein, hierdoor is de bewijskracht niet optimaal. Voor een goed resultaat hadden dertig participanten moeten deelnemen aan dit onderzoek, maar uiteindelijk waren eenentwintig participanten geïnccludeerd. Hierdoor kan het onderzoek alleen gebruikt worden voor het opsporen van statistische significante verschillen tussen interventiegroepen van een nog hogere orde.

Amano en collega's (2010) bevatte een kleine onderzoekspopulatie van tien participanten. Uiteindelijk hebben zes participanten de twaalf weken durende behandelperiode voltooid. Bij de vier participanten waarbij de behandelperiode gestaakt is, is een verergering en geen effectiviteit van de behandeling waargenomen. De resultaten gaven weinig tot geen significante klinische respons gebaseerd op de resultaten uit de HSSI-index. Er is alleen een significant statistisch verschil waargenomen in de HSSI-index tussen week nul en acht.

Miller en collega's (2011) en Amano en collega's (2010) hadden beiden een behandeltraject van twaalf weken. In de onderzoeken is niet gebruik gemaakt van dezelfde meetmethode. Wel was bij beide onderzoeken een duidelijk significante daling van de ernst van Hidradenitis suppurativa waar te nemen.

De SR die beschreven is door Haslund en collega's (2009) zijn zeven onderzoeken geïnccludeerd, waarvan een onderzoek na drie maanden beëindigd is doordat er na drie maanden een recidief van Hidradenitis suppurativa optrad.

Het is moeilijk om de resultaten van de onderzoeken te generaliseren omdat niet in ieder onderzoek gebruik werd gemaakt van dezelfde dosering adalimumab. Tevens blijkt uit de onderzoeken van Miller en collega's (2011) en Kimball en collega's (2012) dat adalimumab effectief is gedurende de behandelperiode.

Het is tot nu toe niet goed mogelijk om de meest effectieve behandelduur van de TNF- α remmer adalimumab te benoemen. De behandelperiode, de dosering en de momenten van follow-up verschilden te veel van elkaar. In de onderzoeken is naar voren gekomen dat geen ernstige of veelvoorkomende bijwerkingen zijn opgetreden gedurende de behandelperiode tot en met de follow up.

Doordat in alle onderzoeken op het onderzoek van Kimball en collega's na (2012) gebruik is gemaakt van een kleine onderzoekspopulatie is het moeilijk te vermelden hoe betrouwbaar de resultaten zijn.