

Biological and surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa

D.C. van Rappard

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Correspondentieadres:

Dr. Dominique van Rappard

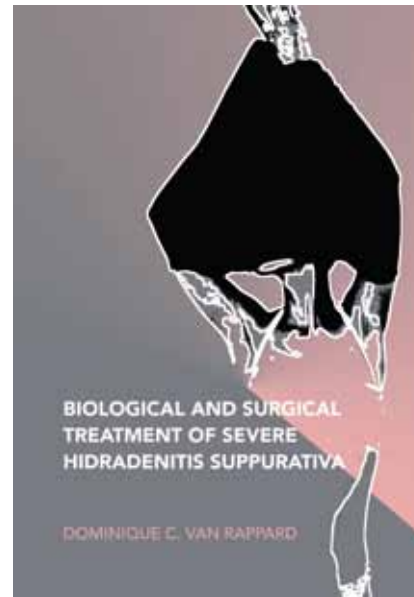
E-mail: d.c.vanrappard@amc.uva.nl

Dominique van Rappard promoveerde op 13 oktober 2015 aan de universiteit van Amsterdam op het proefschrift *Biological and surgical treatment of severe hidradenitis suppurativa*. Haar promotor was prof. dr. M.A. de Rie en haar copromotor was dr. J.R. Mekkes.

Het proefschrift gaat over de behandeling van ernstige hidradenitis suppurativa (HS) met behulp van biologicals en chirurgie. Een klein deel gaat over de genetische achtergrond en geeft daarnaast nieuwe inzichten in het klinische beeld van HS.

INTRODUCTIE

HS is een chronische huidaandoening die met name voorkomt in de lichaamsplooiën, vooral de oksels en de liezen. Patiënten hebben last van ontstekingen, abcesvorming, fistels en verlittekening. De aandoening komt voor bij ongeveer één procent



Figuur 1. Cover proefschrift.

van de bevolking. HS wordt beschouwd als een aandoening die moeilijk te behandelen is. Er zijn vele behandelopties beschikbaar maar vaak ontbreekt bewijsvoering op basis van goed uitgevoerde studies. Om inzicht te krijgen in de huidige beschikbare

evidence met betrekking tot de behandelopties van HS voerden wij allereerst een systematische review uit. Met een zoekactie tot aan 30 januari 2015 werden elf randomized controlled trials (RCT's) gevonden. Enkel gebaseerd op deze RCT's kan worden geconcludeerd dat de volgende therapieën ingezet kunnen worden bij de behandeling van HS: clindamycine topicaal, tetracycline oraal, anti-androgenen, adalimumab, infliximab, de intense pulsed light, de Nd:YAG-laser en een additionele gentamicine-collageenspons na chirurgie. Het gebruik van etanercept wordt afgeraden. Door het beperkte aantal RCT's dat werd gevonden is het echter niet mogelijk om de dagelijkse praktijkvoering enkel te baseren op hoge kwaliteit studies. Sommige veel gebruikte en effectieve behandelingen van HS zijn namelijk nooit onderzocht door middel van RCT's. Daarnaast werd in deze systematische review de behoefte aan het gebruik van gevalideerde en uniforme uitkomstparameters benadrukt, om indirecte vergelijking van de beschikbare behandelopties mogelijk te maken en om evidencebased praktijkvoering te bevorderen.

GENETICA EN MORFOLOGIE

De pathogenese van HS is multifactorieel bepaald. Roken, overgewicht, hormonen, wrijving en een afwijkende immuunrespons spelen een rol. Ook is er bij ongeveer 40% van de HS-patiënten sprake van een positieve familieanamnese, wat een genetische component doet vermoeden. Wij hebben specifiek gekeken naar het CARD15/NOD2-gen, omdat hiervan bekend is dat een polymorfisme in dit gen ook kan worden aangetoond bij patiënten met het blaussyndroom en de ziekte van Crohn. De associatie tussen HS en de ziekte van Crohn is reeds bekend. We hebben de gehele coderingsregio geanalyseerd van het CARD15/NOD2-gen bij zes ernstige HS-patiënten met een hoge verdenking op het hebben van een genetische factor: twee patiënten hadden bijkomend pyoderma gangrenosum; twee patiënten hadden bijkomend pyoderma gangrenosum en de ziekte van (cutane) Crohn; en twee patiënten hadden HS vanaf voor de puberteit en een positieve familieanamnese van ernstige HS. In geen van deze zes patiënten kon een mutatie in het CARD15/NOD2 worden gedetecteerd. Omdat deze patiënten door hun hoge risicoprofiel zeer verdacht waren voor het hebben van een mutatie in het CARD15/NOD2, lijkt het onwaarschijnlijk dat deze mutatie in andere patiënten met HS gevonden zal worden.

Daarnaast hebben we ook aandacht besteed aan het klinische beeld van HS. Klassiek doen met name de oksels en de liezen mee. Minder frequente lokalisaties zijn de nates, periaanaal, submammair, nekplooi, retroauriculair en periumbilicale regio. In een grote groep van 596 HS-patiënten deden we de observatie van een atypisch klinisch beeld, bestaande uit oppervlakkige, langzaam uitbreidende, inflammatoire plaques met een opmerkelijk cribriformpatroon. Deze plaques werden waargenomen op verschillende delen van het lichaam (arm, been, dij, abdomen) en

hadden deels iets weg van pyoderma gangrenosum. Het histopathologisch beeld paste goed bij de diagnose van HS. Wij gaven deze zeldzame klinische variant de naam 'plaque form HS'. Omdat deze aandoening zo sporadisch optreedt, is het advies voor de behandeling alleen gebaseerd op onze eigen beperkte ervaring. De behandeling bestond uit anti-inflammatoire medicatie, gevolgd door chirurgisch ingrijpen, dat uiteindelijk leidde tot genezing.

BIOLOGICALS

Het positieve effect van biologicals bij HS werd voor het eerst vijftien jaar geleden per toeval ontdekt bij een patiënt met de ziekte van Crohn die werd behandeld met infliximab waardoor ook de HS-laesies verbeterden. Sindsdien zijn er meerdere publicaties over dit onderwerp verschenen en hebben ook wij onze ervaringen met deze (tot voor kort enkel off-label) behandeling gepubliceerd.

Allereerst vergeleken wij twee cohorten van tien patiënten met ernstige, hardnekkige HS. Tien patiënten werden behandeld met infliximab i.v. (drie infusies van 5 mg/kg op week 0, 2 en 6). Enkele jaren later werden tien andere patiënten behandeld in hetzelfde ziekenhuis, ditmaal met adalimumab s.c. 40 mg om de week. Beide cohorten werden gedurende een jaar gevolgd en volgens identieke methodes geëvalueerd, waaronder de sartoriuscore. In beide groepen nam de ernst van HS af, maar infliximab deed het beter op alle fronten. De gemiddelde sartoriuscore werd gereduceerd tot 54% in de infliximab-groep en tot 66% in de adalimumab-groep, gerekend vanaf baseline. Gebaseerd op deze data gaat de voorkeur uit naar infliximab boven adalimumab.

Echter, bij het ontbreken van een definitieve consensus over welke biological nu het meest geschikt is voor de behandeling van HS, voerden wij een systematisch literatuuronderzoek uit tot aan juli 2011. Elk type studie van originele bron, betreffende patiënten met HS die werden behandeld met infliximab, etanercept en/of adalimumab, werd geïnccludeerd. 65 studies (bestaande uit 459 patiënten) werden geïnccludeerd. Onder deze 65 studies waren 4 RCT's. De overige studies waren caseries of -reports. De effectiviteitsdata die uit de casereports konden worden gehaald lieten een matig tot goede uitkomst zien in: 82% van de patiënten die werden behandeld met infliximab, in 76% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en in 68% van de patiënten die werden behandeld met etanercept. Gebaseerd op de gegevens uit de casereports en -series, gecombineerd met de resultaten van de RCT's, concluderen we dat indien conventionele behandelingen onvoldoende effectief zijn, het gebruik van TNF- α -remmers een waardevolle toevoeging kan zijn bij de behandeling van ernstige, recidiverende HS. Gebaseerd op de meest aanmoedigende resultaten en het financiële aspect zou de voorkeur uit moeten gaan naar infliximab. Voorts lijkt adalimumab veelbelovend wanneer het

wordt toegediend in hogere doseringen. Het gebruik van etanercept wordt afgeraden.

Een nadeel echter van infliximab is dat het intraveneus gegeven moet worden, in tegenstelling tot adalimumab, wat de patiënt zelf kan toedienen. Ook het bijwerkingenprofiel lijkt iets in het voordeel van adalimumab. Een nieuwe observatie die wij hebben gedaan is het ontstaan van artritisklachten bij HS-patiënten die werden behandeld met infliximab. In een retrospectief onderzoek, stelden we vast dat 5 van de 27 HS-patiënten (18,5%) die werden behandeld met infliximab, een acute en pijnlijke polyarthritis ontwikkelden. Deze artritisklachten ontstonden na gemiddeld 12 maanden behandeling, verdwenen na gemiddeld 4 maanden, en waren niet duidelijk geassocieerd met anti-infliximab-antistoffen. Opmerkelijk was het gegeven dat geen van de patiënten eerder artritisklachten had gehad, ondanks reeds lang bestaande HS, en dat ze allen goed reageerden op infliximab. We vergeleken de frequentie van artritis met dat van controlegroepen bestaande uit 227 HS-patiënten die niet werden behandeld met een biological, 22 HS-patiënten die werden behandeld met adalimumab en 28 patiënten met psoriasis die werden behandeld met infliximab, in dezelfde periode in hetzelfde ziekenhuis. Opvallend genoeg werden geen observaties van artritis gedaan in de controlegroepen. Vergeleken met de adalimumab-groep en de psoriasisgroep kon een odds ratio van 7,241 (95% CI 1,15 tot 45,6) en 9,025 (95% CI 1,45 tot 55) worden berekend. Gebaseerd op deze 5 casus vermoeden we dat de behandeling van HS met infliximab een tijdelijke maar ernstige polyarthritis kan induceren, maar het onderliggende mechanisme hiervan zal verder onderzocht moeten worden.

Daarnaast besteden we in dit proefschrift aandacht aan een andere off-labelindicatie voor behandeling met biologicals. Zes patiënten met ernstige, hardnekkige pyoderma gangrenosum werden behandeld met infliximab. De patiënten kregen 3 infusies van 5 mg/kg op week 0, 2, 6 en daarna iedere 2 maanden, totdat alle laesies verdwenen waren. Gemiddeld genomen werd genezing bereikt na 10,7 maanden, na 8,2 infusies. Er werd geen recidief gezien van de pyoderma gangrenosum ulcera, na een gemiddelde follow-upduur van 1,2 jaar. We concluderen daarom dat infliximab ook zeer effectief kan zijn in de behandeling van ernstige, hardnekkige pyoderma gangrenosum.

CHIRURGIE

In het laatste deel van het proefschrift ligt de nadruk op het toepassen van chirurgie bij HS. Chirurgische interventie is een essentiële stap voor mogelijke genezing van HS. Tussen 2005 en 2010 werden in het AMC 57 patiënten met milde tot matige HS behandeld met lokale excisie, gevolgd door het primair sluiten van de wond (totaal 92 ingrepen). De resultaten van dit onderzoek laten

zien dat succesvolle behandeling zonder recidief werd behaald in 66% van de gevallen. De interventie werd over het algemeen goed getolereerd: 84% van de patiënten verklaarde dat ze dezelfde chirurgische procedure opnieuw zouden willen ondergaan indien nodig en 89% zou deze procedure aanraden aan andere patiënten. We concluderen daarom dat lokale excisie gevolgd door primaire sluiting een waardevolle behandeling is voor patiënten met milde tot matige HS.

Bij zeer ernstige HS is het soms nodig om alle therapiemodaliteiten te combineren. In het AMC hanteren we een stappenplan waarbij de patiënt eerst 2-4 maanden met een combinatie van de antibiotica clindamycine 2dd 300 mg en rifampicine 2dd 300 mg wordt behandeld. Helpt dit onvoldoende, dan schakelen we over op biologicals. Als laatste stap, na 3-6 maanden behandeling met een biological, worden de overgebleven fistelgangen chirurgisch verwijderd. Dit stappenplan is deels gebaseerd op ons onderzoek waarbij we retrospectief de medische dossiers van 30 patiënten hebben bekeken, die tussen 2000 en 2010 werden behandeld met infliximab. 6 patiënten werden alleen met infliximab behandeld en bij 24 patiënten werd infliximab gevolgd door chirurgische interventies. Na behandeling met infliximab alleen verbeterden 18 patiënten (60%) en waren 4 patiënten (13%) geheel vrij van laesies. Dit resulteerde in een gemiddelde physician global assessment (PGA)-score van 2,8. Na aanvullende chirurgische interventies verbeterden 16 patiënten (53%) en waren 11 patiënten (37%) geheel vrij van laesies. Dit resulteerde in een significant hogere gemiddelde PGA van 3,3 ($p < 0,001$). Na een gemiddelde follow-upduur van 50 maanden was 33% van de patiënten nog steeds geheel vrij van laesies. We concluderen dat de gecombineerde benadering, bestaande uit infliximab gevolgd door chirurgische interventies, een effectieve behandelstrategie is voor patiënten met ernstige HS. Dit zou de voorkeur moeten hebben boven behandeling met infliximab alleen.



Figuur 2. Dominique van Rappard (midden) met haar paranimfen: Yvette Charbon (links) en Anne Margreet van Drooge (rechts).