



Bacteriofaagtherapie bij hidradenitis suppurativa: 'from bench to bedside'

L. Bens¹, S.I. Green¹, M. Almeida¹, F. Romaniuk¹, D. Jansen², J. Matthijnsens², T. Hillary³, T. Vanhoutvin³, J. Sabino⁴, S. Vermeire⁴, M. Merabishvili, J-P. Pirnay⁵, J. Wagemans¹, R. Lavigne^{1,*}, A. Van Laethem^{3,*}

De chronische inflammatoire huidziekte hidradenitis suppurativa (HS) is door zijn complex multifactorieel karakter moeilijk te beheersen met medicamenteuze en chirurgische therapieën. Een belangrijke component in de ziekteontwikkeling is een verstoord evenwicht van het huidmicrobioom waardoor pathogene bacteriën de overhand nemen en zo ontstekingen verder induceren. Door de applicatie van bacteriofagen, bacteriedodende virussen, kan gericht het causale pathogeen aangepakt worden zonder het natuurlijke microbiom te verstoren, in tegenstelling tot de antibioticakuren die deel uitmaken van de standaard HS-behandelingsstrategie. Een eerste case studie toont aan dat bacteriofaagtherapie de ziektesymptomen duurzaam verlicht en dat acute letsels volledig verdwijnen.

HIDRADENITIS SUPPURATIVA, EEN INFLAMMATOIRE HUIDZIEKTE MET EEN BELANGRIJKE BACTERIËLE COMPONENT

Hidradenitis suppurativa (HS) is een idiopathische inflammatoire huidziekte van de haarzakjes die voorkomt bij 0,03% tot 4% van de bevolking. HS patiënten ontwikkelen pijnlijke huidabscessen en fistels die zich voornamelijk manifesteren in de oksel, lies en anogenitale regio's van het lichaam. [1-3] Bovendien zorgt de chronische aard van de aandoening, de pijn en het sociale stigma voor een aanzienlijke negatieve impact op sociale interacties en de levenskwaliteit van de patiënt. [4] De basis van dit ziektebeeld ligt bij een epitheliale hyperplasie en hyperkeratose, waardoor haarfollikels afgesloten raken, hetgeen een inflammatie uitlokt die leidt tot de vorming van noduli, abscessen en fistels. De ontwikkeling van deze ontstekingen wordt bovendien gestimuleerd door een verstoord evenwicht van het microbiom waardoor de beschermende functie verdwijnt en pathogene bacteriën de overhand nemen in deze niche. [5] Dit zal de vorming van pro-inflammatoire cytokines induceren en leiden tot een influx van immuuncellen, waardoor het immuunsysteem de occlusie van haarfollikels nog aanwakkert. [1]

De behandeling van HS richt zich op het controleren van deze ontstekingen op basis van medicamenteuze en chirurgische therapie. De medicamenteuze behandeling omvat antimicrobiële medicatie, antiandrogenen, orale retinoiden, ontstekingsremmers zoals zink-gluconaat en voor de ernstige gevallen biologicals zoals adalimumab en secukinumab, die

het immuunsysteem onderdrukken. Bij chirurgische ingrepen wordt de definitieve verwijdering van de aangetaste huid beoogd, hetgeen op lange termijn een aanzienlijke impact heeft op het welzijn van de patiënt. Ondanks deze therapeutische opties blijft HS een moeilijk te beheersen ziekte, waarbij ook wijzigingen in levensstijl (roken, dieet) essentieel zijn om het risico op HS opflakkingen te minimaliseren. Langs de antibacteriële kant betekent HS therapie vooral langdurige antibioticakuren, zowel in monotherapie of combinatieschema's van complementaire antibiotica. [6] Het nadeel hierbij is dat op deze manier ook de natuurlijke bescherming door het gezonde microbiom wordt aangetast, hetgeen kan leiden tot niches die sneller door opportunistische pathogenen kunnen worden ingenomen. Bovendien betekent het chronisch gebruik van dezelfde antibiotica een verhoogd risico voor resistentieontwikkeling en bijwerkingen op lange termijn.

BACTERIOFAAGTHERAPIE ALS EEN ALTERNATIEVE ANTIBACTERIËLE BEHANDELING VOOR DE CONTROLE VAN HS

Bacteriofagen, of kortweg fagen, zijn virussen die specifieke bacteriën infecteren en doden. Ze gebruiken specifieke bacteriële eigenschappen zoals de pili, lipopolysachariden of buitenmembraaneiwitten als receptor om gericht bacteriecellen te herkennen en hun genetisch materiaal te injecteren in de bacterie. Vervolgens zal de bacteriecel omgevormd worden tot een faag-producerende machine, waarna nieuwgevormde faagpartikels worden vrijgelaten na het openbarsten (lysis) van de bacteriecel (figuur 1). Deze capaciteit om gericht

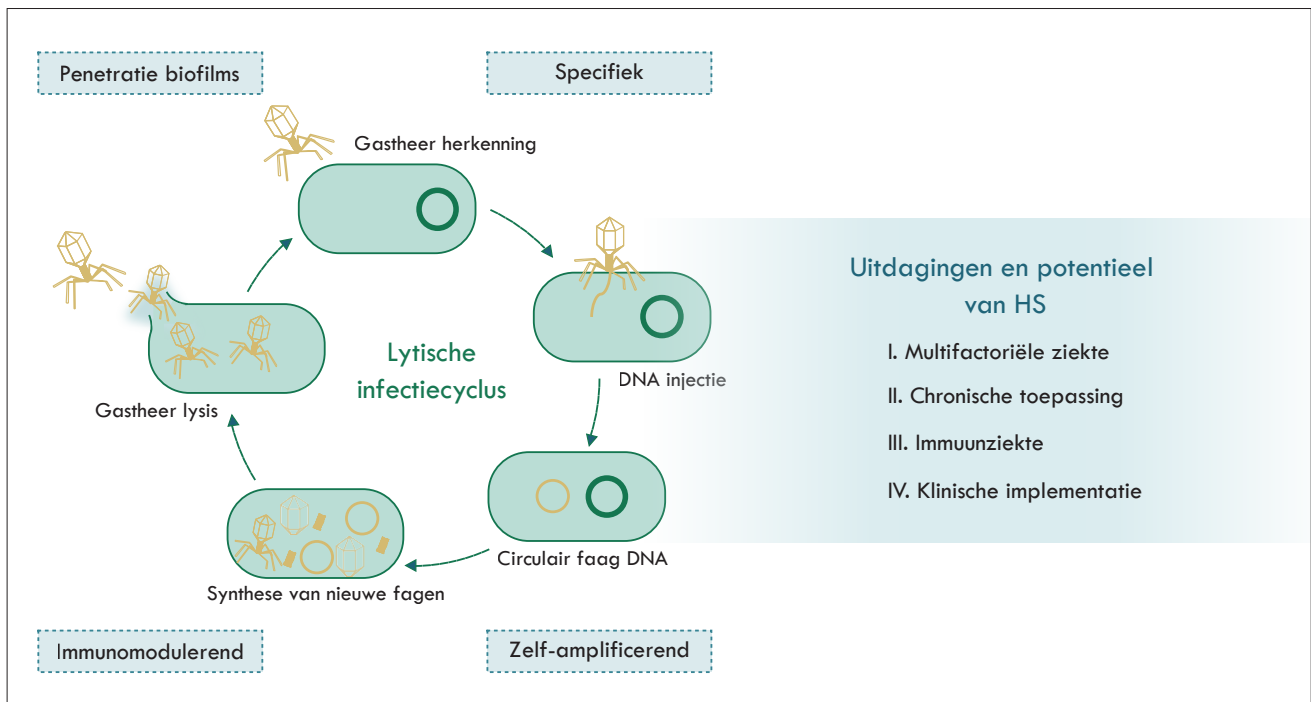
¹ Departement Biosystemen, KU Leuven, Leuven

² Departement Microbiologie, Immunologie en Transplantaties, Rega Institute, KU Leuven, Leuven

³ Dermatologie, UZ Leuven, Leuven

⁴ Gastroenterologie en Hepatologie, UZ Leuven, Leuven

⁵ LabMCT, Koningin Astrid Militair Ziekenhuis, Neder-Over-Heembeek



Figuur 1. Bacteriofagen en HS. Na herkenning van de gastheer, hecht de bacteriofaag zich aan de celwand en injecteert zijn DNA in de bacteriecel. De aanwezigheid van het faag DNA zorgt ervoor dat nieuwe fagen kunnen gesynthetiseerd worden. Deze faagpartikels worden vrijgelaten in de omgeving na lysis van de gastheer, waarna de lytische infectiecyclus opnieuw kan plaatsvinden. De voordelen van fagen zijn hun capaciteit om biofilms te penetreren, de specificiteit, de gelokaliseerde zelf-amplificatie en hun immunomodulerende werking. De implementatie van fagen bij HS brengt zowel uitdagingen als potentieel met zich mee, aangezien HS een multifactoriële, immunologische ziekte is waarbij een chronische behandeling vereist is. Ook de klinische implementatie bij dit ziektebeeld vereist het opstellen van concrete protocollen met bepaling van toedieningswijze.

bepaalde pathogene bacteriën te doden en het zelf-amplificerend effect van fagen werden al snel benut voor therapeutische doeleinden, als zogenaamde bacteriofaagtherapie. Het gebruik van bacteriofaagtherapie kent in recente jaren een belangrijke opmars in het Westen, die hand in hand gaat met de nood aan nieuwe antibacteriële middelen in de context van een toenemende prevalentie van antibioticumresistentie. Hoewel het succes van faagtherapie in klinische studies tot nog toe beperkt was, blijkt een individuele aanpak meer succes te hebben. Een recente retrospectieve observationele studie bij 100 chronisch geïnfecteerde patiënten die een gepersonaliseerde behandeling kregen voor diverse klinische indicaties en bacteriële infecties, toonden een klinische verbetering bij 77,2% en een volledige bacteriële eradication bij 61,3% van de gevallen. [7]

Het gebruik van bacteriofaagtherapie heeft in de context van HS verschillende voordelen: (1) fagen kunnen vaak bacteriën bereiken en doden die zijn ingebed in biofilms, [2] zolang hun gastheer aanwezig is op de plaats van infectie, kan een faag zichzelf amplificeren en [3] fagen zijn zeer specifiek en infecteren alleen nauw verwante bacteriestammen van een of meerdere soorten binnen één bacteriegeslacht. Dus wanneer fagen worden toegediend, wordt het normale microbioom beschermd vanwege hun specificiteit. [8] Ten slotte [4] vertonen bacteriofagen immunomodulatorische effecten en kunnen ze afwijkende immunoresponsen dempen. [9]

De succesvolle implementatie van bacteriofaagtherapie bij HS vormt ook een uitdaging. [1] Aangezien HS een multifactoriële ziekte is, waarbij er niet steeds één specifiek bacterieel pathogeen verantwoordelijk is voor de ontsteking, is detailkennis van het microbioom vereist. [2] Meestal wordt bacteriofaagtherapie toegepast voor een relatief korte periode. De chronische aard van HS noodzaakt langere behandelingen waarbij een microbiologische opvolging om de gevoeligheid van de bacteriële pathogenen aan de bacteriofagen te garanderen nodig is. [3] Het immunomoduloire potentieel van bacteriofagen is nog niet in detail begrepen. [4] Elke klinische implementatie van bacteriofaagtherapie vereist het opzetten van de correcte protocollen met bepalen van de toedieningswijze door de behandelende arts. [3] Bovendien is een wetgevend kader voor het gebruik van bacteriofaagtherapie essentieel. Op dat vlak heeft België een voortrekkersrol. Bacteriofagen kunnen immers voor individuele patiënten toegediend worden als 'Active Pharmaceutical Ingredients' binnen het kader van de magistrale bereidingen, wat ook de productie- en kwaliteitsvereisten verduidelijkt. [10] Binnen het Universitair Ziekenhuis van Leuven, wordt dit kader verder ondersteund door een multidisciplinair team dat individuele vragen naar bacteriofaagtherapie evalueert. [11]

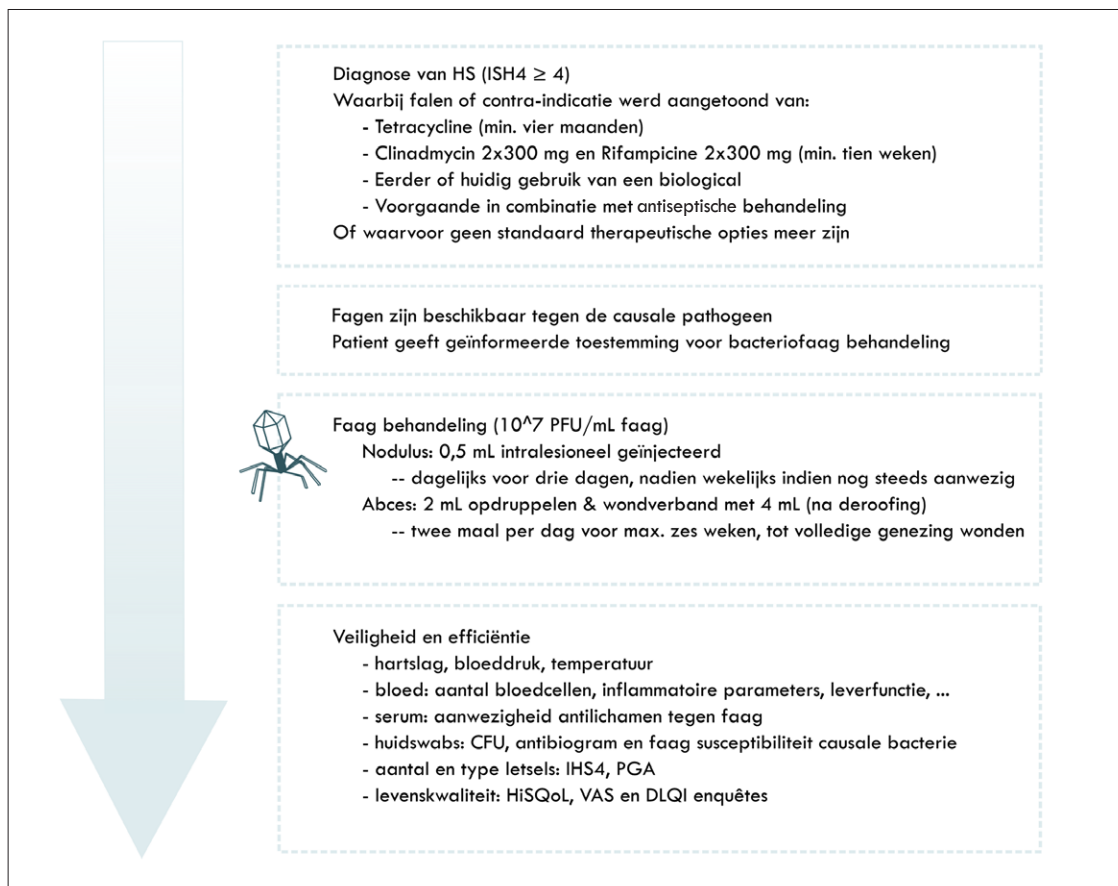
Naar een beter begrip van het HS-geassocieerde microbiom en ontwikkeling van geschikte therapeutische bacteriofagen
Om een beter beeld te krijgen van het HS-geassocieerde micro-

bioom en welke pathogene bacteriën in deze niche voorkomen, voerden we een analyse uit op huidwissers van laesies van 39 HS-patiënten en 18 gezonde controles, voor in totaal 108 laesie-monsters en 35 controlemonsters op verschillende locaties op het lichaam op verschillende tijdstippen. Uit microbiomonderzoek met een combinatie van cultuurafhankelijke identificaties op basis van MALDI-TOF en 16S rRNA analyse werd het duidelijk dat de bacteriële gemeenschap in laesies van patiënten met HS uit balans is in vergelijking met gezonde individuen, waarbij de niche van commensale *Staphylococcus* en *Corynebacterium* wordt overgenomen door *Escherichia-Shigella* en *Porphyromonas*. [12] De impact van deze bacteriesamenstelling is nog meer uitgesproken en meer consistent wanneer het 'International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring Systems' (IHS4)-systeem werd gebruikt [13], in vergelijking met de traditionele Hurley-scores (niet-gepubliceerde resultaten). Een parallelle analyse die het aanwezigte viroom (het virusgedeelte van het microbioom) bestudeerde, bevestigt de hogere prevalentie aan *Corynebacterium*- en *Staphylococcus*-infecterende virussen bij gezonde personen. [14] Daarnaast toont deze microbiële analyse aan dat laesies vaak gekoloniseerd worden met opportunistische ziekteverwekkers, waaronder *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*, die de ernst van de ziekte kunnen doen toenemen. [12]

Deze analyse laat toe om gericht een selectie te maken van bacteriofagen die de belangrijkste pathogene bacteriën uit de HS-laesies kunnen afdoden. Voor een selectie van *Staphylococcus* pathogenen uit de laesies volstond een combinatie van drie beschikbare bacteriofagen om alle HS isolaten succesvol af te doden in standaard plaat assays. Eén bacteriofaag, Prima HS, werd bovendien in het labo verder geëvolueerd om twee HS klinische isolaten efficiënt af te doden, zonder dat deze resistentie vertoonden tegen de bacteriofaag. Gezien de mogelijk langdurende behandeling, is deze ingeperkte resistentieontwikkeling een potentieel cruciale factor in de succesvolle toediening van bacteriofaagtherapie.

HET SCHEPPEN VAN EEN THERAPEUTISCH KADER VOOR BACTERIOFAAGTHERAPIE EN ANALYSE VAN DE EERSTE CASUS

Een dossier rond de productie en het gebruik van bacteriofaag Prima HS werd ingediend bij Sciensano, als onafhankelijk overheidsinstituut, als essentiële voorwaarde voor het gebruik van deze faag in de context van de Magistrale Bereiding. Dit volgens de microbiologische en immunologische voorschriften die zijn uitgewerkt binnen dit kader. [10] Voor de rekrutering van patiënten binnen UZ Leuven was het essentieel om binnen het kader van de multidisciplinaire 'Task force' een pro-



Figuur 2. Het behandelingsprotocol van faagtherapie bij HS. Wanneer de patiënt voldoet aan de inclusiecriteria, kan bacteriofaagtherapie worden voorgeschreven indien een geschikte bacteriofaag beschikbaar is die de causale pathogeen infecteert. Afhankelijk van het type letsel, wordt de bacteriofaag behandeling intralesioneel of topicaal toegediend. Voor, tijdens en na behandeling wordt de veiligheid en efficiëntie van de therapie opgevolgd.

toel te ontwikkelen voor de behandeling van HS-patiënten, consistent met het 'PhageForce' protocol en de strenge rekruteringsvoorwaarden die hierin gesteld worden (figuur 2). [11]

Een eerste patiënt die volgens de multidisciplinaire task force van het UZ Leuven voldeed aan deze criteria was een 54-jarige dame die sinds 2017 gediagnostiseerd was met HS. Ze presenteerde recurrenente kolonisaties met een *S. aureus* stam die gevoelig was aan faag Prima HS. Tijdens een opnameperiode van vier dagen (week 1) werd bij de patiënt faagoplossing intralesionaal geïnjecteerd in noduli in de oksel en de pubis of topicaal aangebracht na deroofing van twee abscessen in de schaamstreek (figuur 2). Uit de evaluatie van de klinische, microbiële en immunologische parameters werd opgemerkt dat de bacteriofaagtherapie leidde tot een verlichting van de ziektesymptomen bij de acute laesies. Een week na de start van de therapie nam de ontsteking af in alle geïnjecteerde noduli en twee weken na de therapie waren de noduli bij het schaambeent volledig verdwenen. Ook in de oksel verdween de nodulus volledig na een extra injectie twee weken na start van de therapie. Na wondgenezing werden ook geen HS-laesies waargenomen op de plaats van de deroofing. Een nieuwe, kleine niet-inflammatoire nodulus bij de buikplooï (week 10), verdween binnen de week na eenmalige intralesionale faaginjec-

tie. Globaal bleef de IHS4-score nul gedurende drie maanden na de faagbehandelingskuur van zes weken, totdat er opnieuw een inflammatoire nodulus en abces ontstonden in het gluteale gebied, hoewel dit geen ziekte herval was in de behandelde zone. Ook was er een merkbare daling in de CRP tijdens de eerste drie maanden na faagbehandeling. Bovendien werd in de eerste zes maanden sinds de start van de therapie geen terugval of opflakking geobserveerd in de schaamstreek of oksel. Op microbiologisch vlak kunnen we constateren dat het zes weken durende behandelingsregime niet tot therapieresistentie heeft geleid, als gevolg van bacteriële resistentie of de ontwikkeling van antilichamen tegen de faag.

De toekomst zal uitwijzen hoe deze relatief korte behandeltermijn van zes weken zal evolueren, gezien de chroniciteit van de aandoening, en in welke mate verdere opvolging nodig zal zijn. Daarnaast zijn uiteraard bijkomende case-studies noodzakelijk. Gezien de klinische verbetering die werd opgemerkt, toont deze pilootstudie toch reeds het potentieel van bacteriofaagtherapie voor de behandeling van HS aan. Ook zal het experimentele kader en de opgebouwde ervaring van grote waarde zijn wanneer er meer uitgebreide klinische proeven ontwikkeld worden.

SAMENVATTING

De chronische inflammatoire huidziekte hidradenitis suppurativa (HS) is door zijn complex multifactorieel karakter moeilijk te beheersen met medicamenteuze en chirurgische therapieën. De pijnlijke huidabscessen en fistels die optreden hebben een dramatische impact op de levenskwaliteit van de patiënt. Een belangrijke component in de ziekteontwikkeling is een verstoord evenwicht van het huidmicrobioom waardoor pathogene bacteriën de overhand nemen en zo ontstekingen verder induceren. Een microbiële analyse toont aan dat de letsels gekoloniseerd worden door opportunistische pathogenen zoals *Staphylococcus aureus*. Door de applicatie van bacteriofagen, bacteriedodende virussen, kan gericht het causale pathogeen aangepakt worden zonder het natuurlijke microbioom te verstoren, in tegenstelling tot de antibioticakuren die deel uitmaken

van de standaard HS-behandelingsstrategie. Een eerste case studie toont aan dat bacteriofaagtherapie de ziektesymptomen duurzaam verlicht en dat acute letsels volledig verdwijnen. Het hier opgebouwde experimenteel kader en klinische ervaring zijn van grote waarde voor de verdere opzet van klinische proeven.

TREFWOORDEN

Hidradenitis suppurativa – bacteriofaagtherapie – microbioom – immunomoduloir – antibacterieel

KEYWORDS

Hidradenitis suppurativa - bacteriophage therapy – microbiome - immunomodulation, antibacterial

LITERATUUR

1. Sabat R, Jemec G, Matusiak L, Kimball A, Prens E, Wolk K. Hidradenitis Suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6.
2. Van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol*. 2012;21:735–9.
3. Bens L, Green SI, Jansen D, et al. Phage therapy for hidradenitis suppurativa: a unique challenge and possible opportunity for personalized treatment of a complex, inflammatory disease. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48:1221–9.
4. Kouris A, Platsidaki E, Christodoulou C, et al. Quality of life and psychosocial implications in patients with Hidradenitis Suppurativa. *Dermatology*. 2016;232:687–91.
5. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol*. 2017;153:897–905.
6. Hendricks AJ, Hsiao JL, Shi VY. 14 - Overview and comparison of Hidradenitis Suppurativa Management Guidelines. In: Shi VY, Hsiao JL, Lowes MA, Hamzavi IHBT-ACG to HS, editors., Philadelphia: Elsevier; 2022:130–44.
7. Pirnay J-P, Djebara S, Steurs G, et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. *Nat Microbiol*. 2024;9:1434–53.

8. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e208–20.
9. Górski A, Międzybrodzki R, Jończyk-Matysiak E, Kniotek M, Letkiewicz S. Therapeutic phages as modulators of the immune response: practical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;77:S433–9.
10. Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, et al. The magistral phage. *Viruses*. 2018;10:1–8.
11. Onsea J, Uyttebroek S, Chen B, et al. Bacteriophage therapy for difficult-to-treat infections: The implementation of a multidisciplinary phage task force (the phageforce study protocol). *Viruses*. 2021;13.
12. Bens L, Vanhoutvin T, Kerremans A, et al. Understanding the bacterial imbalance in Hidradenitis Suppurativa patients: Insights into microbial community shifts and colonization by opportunistic pathogens. *BioRxiv*. 2023:2023.11.12.566737.
13. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177:1401–9.
14. Jansen D, Bens L, Wagemans J, et al. Hidradenitis Suppurativa patients exhibit a distinctive and highly individualized skin virome. *BioRxiv*. 2023:2023.10.30.564771.

CORRESPONDENTIEADRES

Rob Lavigne

E-mail: rob.lavigne@kuleuven.be

An Van Laethem

E-mail: an.vanlaethem@uzleuven.be