



Hidradenitis suppurativa – van pathogenese tot ziektelast

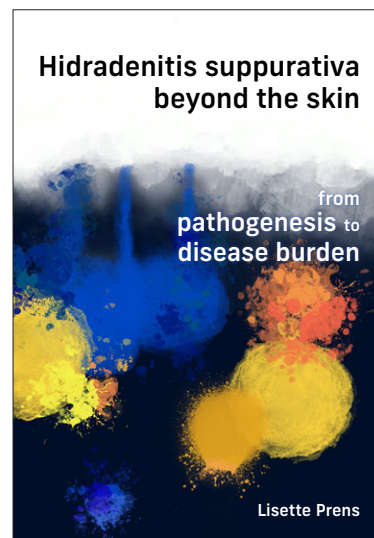
L.M. Prens

Op 22 september 2021 verdedigde Lisette Maria Prens aan de Rijksuniversiteit Groningen haar proefschrift getiteld: *Hidradenitis suppurativa beyond the skin: from pathogenesis to disease burden*. Haar promotoren waren prof. dr. Barbara Horváth (dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen) en prof. dr. Jon D. Laman (immunoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen).

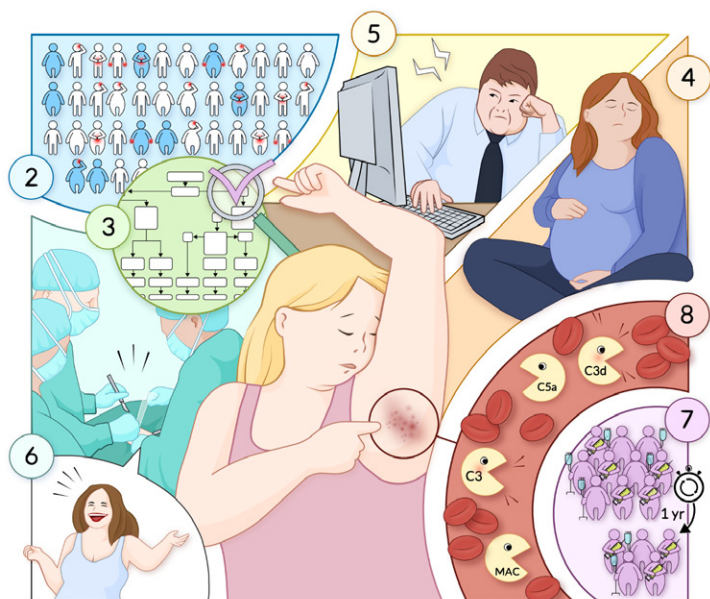
Hidradenitis suppurativa (HS) is een onderschatte ernstige huidziekte, met vergaande gevolgen voor het persoonlijke en professionele leven van patiënten. De geschatte prevalentie van 1% is waarschijnlijk een onderschatting, aangezien HS nog steeds vaak niet wordt herkend door artsen, ondanks toenemende aandacht voor HS. Daarnaast is er een vertraging vanuit de patiënt, vanwege schaamte voor de ziekte, door bijvoorbeeld laesies met riekende drainage. Dit leidt vaak tot een uitstel van de diagnose van HS van ongeveer 7 tot 10 jaar, waarin de ziekte kan verergeren. De exacte pathofysiologie van HS is nog niet opgehelderd en de klinische presentatie is heterogeen, wat de behandeling van HS uitdagend en de last voor patiënten enorm maakt. Medische en chirurgische ingrepen zijn de twee belangrijkste therapeutische benaderingen voor HS. Hoewel deze laatste minder goed is onderzocht, blijft het een van de meest effectieve behandelingsopties voor HS. De operatie zelf kan de last van patiënten echter vergroten, omdat de ervaring traumatiserend kan zijn. Bovendien komt het klinische beeld van HS vaak niet overeen met de eigen ervaring van de patiënt met zijn of haar ziekte. De chronische en onvoorspelbare aard van HS kan leiden tot angst, schaamte en belemmering van dagelijkse activiteiten. Verdere bewustwording en een beter inzicht in de prevalentie kan helpen om de vertraging tot een diagnose te verminderen en de behandeling eerder te starten, waardoor de last voor de patiënt kan afnemen. Het doel van dit proefschrift was dan ook om meer inzicht te krijgen in de prevalentie, behandeldoelen en uitkomsten en de omvang van de ziektelast van HS. Om die reden is dit proefschrift niet beperkt tot een enkel aspect van HS, maar wordt er een selectie van gerelateerde topics zoals nieuwe behandelingen en de kwaliteit van leven onderzocht. Een overzicht van dit proefschrift is weergegeven in Figuur 1.

PREVALENTIE, CLASSIFICATIE EN ZIEKTELAST

De prevalentie van HS wordt geschat op 1%, maar deze varieert sterk per land en per gebruikte methodologie. In hoofdstuk 2 wordt de prevalentie van HS onder 135.950 volwassen deelnemers van het Lifelines cohort in Noord-Nederland



onderzocht aan de hand van twee gevalideerde vragen voor HS zelfdiagnose. De algehele prevalentie van HS was 2,1% onder 56.084 respondenten, waarbij de meerderheid van de geïdentificeerde HS-gevallen vrouwen waren (850/1.156). Interessant is, dat wanneer alleen de eerder gediagnosticeerde HS-gevallen worden meegenomen, de prevalentie van HS in dit cohort 0,79% is. Verschillende nieuwe significante associaties tussen HS en andere aandoeningen werden gevonden, zoals fibromyalgie (OR 2.26), prikkelbare darmsyndroom (OR 1.63), chronisch vermoeidheidssyndroom (OR 1.72) en migraine (OR 1.48). Fibromyalgie en chronisch vermoeidheidssyndroom bleven significant geassocieerd met HS in de multivariate analyse na correctie voor leeftijd, geslacht, BMI en rookstatus. Deze studie toonde een hogere prevalentie van HS in Nederland aan en identificeerde een aantal nieuwe comorbiditeiten, die niet eerder gelinkt zijn aan HS. Dit geeft aan dat HS in Nederland onderhevig is aan onderdiagnose en dat HS een nog uitgebreider profiel van comorbiditeiten heeft dan eerder werd aangenomen.



Figuur 1. Grafische samenvatting van het proefschrift. Legenda:
 2. Prevalentie van HS in Nederland en geassocieerde comorbiditeiten
 3. Betrouwbaarheid en validiteit van de refined Hurley classificatie
 4. Het ziektebeloop van HS gedurende zwangerschap en na de bevalling
 5. Impact van HS op de werk productiviteit
 6. Chirurgische uitkomsten en de impact van chirurgie op de kwaliteit van leven van HS-patiënten
 7. Drug survival van TNF- α remmers in HS-patiënten
 8. Geen evidente systemische terminale complement activatie in HS
 ©2021 Sieben Medical Art

Alvorens de 'refined' Hurley classificatie in de praktijk te implementeren, dient deze classificatie verder gevalideerd te worden. In hoofdstuk 3 worden de inter- en intrabeoordelaar-betrouwbaarheid en face-validiteit van de verfijnde Hurley-classificatie bepaald. In de real-life setting werden 25 patiënten beoordeeld, willekeurig verdeeld over twee groepen.

De interbeoordelaar-overeenkomst varieerde van 46,2 tot 83,3%. De interbeoordelaars-betrouwbaarheid varieerde van Krippendorffs $\alpha=0.68$ tot $\alpha=0.92$, wat duidt op een matige tot hoge betrouwbaarheid. Bij de digitale beoordeling zijn 15 casussen beoordeeld op basis van foto's. De interbeoordelaars-betrouwbaarheid was $\alpha=0.74$ voor de eerste ronde en $\alpha=0.80$ voor de tweede ronde, wat duidt op een matige tot hoge betrouwbaarheid. De intrarater-betrouwbaarheid had gemiddelde α van 0,83, wat een hoge betrouwbaarheid aangeeft. De face-validiteit liet scores zien van 78.7/100 (ronde 1) en 76.5/100 (ronde 2). Concluderend is de verfijnde Hurley-classificatie een betrouwbaar en nuttig hulpmiddel om de ernst van HS te classificeren.

Vrouwen zijn drie keer vaker aangedaan door HS dan mannen en daarbij uit HS zich in de vruchtbare leeftijd. Er is echter nog weinig bekend over het beloop van HS tijdens de zwangerschap. In hoofdstuk 4 hebben we het ziektebeloop van HS tijdens de zwangerschap en postpartum beoordeeld in een retrospectief onderzoek. Drieëntachtig patiënten werden

geïnccludeerd. Tijdens de zwangerschap meldde 44,6% van de vrouwen verbetering van HS-symptomen versus geen verandering (25,7%) en verslechtering (29,7%). Verergering van de symptomen na de bevalling werd gemeld door 68,7% van de patiënten en trad voornamelijk op binnen 3 maanden na de bevalling. Patiënten met matige tot ernstige HS moeten nauwlettend worden gevolgd, vooral tijdens het derde trimester van de zwangerschap en direct postpartum om opvlammelingen te behandelen en om te controleren op zwangerschapscomplicaties. Bovendien kan het starten of voortzetten van systemische immunosuppressieve therapie voor HS tijdens de zwangerschap worden overwogen, echter zijn verdere prospectieve onderzoeken nodig in de toekomst.

Hidradenitis suppurativa komt met name voor bij volwassenen, wat betekent, dat deze huidziekte de werkende populatie treft. De impact van HS op de werkproductiviteit van patiënten is onbekend, daarom hebben wij in hoofdstuk 5 worden de werkproductiviteit van HS-patiënten en verschillen tussen werkende en niet-werkende HS-patiënten onderzocht. Daarnaast worden factoren beoordeeld die mogelijk de werkproductiviteit beïnvloeden. Het merendeel van de patiënten, in totaal 62,0% (523/843) had werk op het moment van inclusie. Betrokkenheid van de inguinale of gluteale gebieden, hogere ernst van HS, hogere pijnscores, fibromyalgie als comorbiditeit en hogere scores voor depressie en angst kwamen significant vaker voor bij niet-werkenden. Van de werkende patiënten meldde 26% feitelijke gemiste werktijd als gevolg van HS. Werknemers rapporteerden een mediaan van 20% [0.0-50.0] productiviteitsverlies tijdens het werk (presenteïsme) en een mediaan algemeen productiviteitsverlies op het werk van 20,0% [0.0-69.0] als gevolg van HS. Pijn-, DLQI- en EQ-5D-scores waren significant geassocieerd met presenteïsme en productiviteitsverlies op het werk in de multivariate regressiemodellen. Deze studie toont aan, dat verschillende potentieel beïnvloedbare factoren, zoals inguinale of gluteale betrokkenheid, ernstigere ziekte en hogere scores voor depressie en angst vaker voorkomen bij niet-werkenden. Bovendien wordt onder werkende patiënten pijn en kwaliteit van leven geassocieerd met productiviteitsverlies op het werk. Dit duidt op de noodzaak van meer kennis over HS, vooral bij huisartsen en bedrijfsartsen, zodat HS in een vroeg stadium kan worden herkend. Daarbij ook een vroege en adequate behandeling van HS, evenals adequaat pijnmanagement om het werkverzuim te beperken en het productiviteitsverlies op het werk bij HS-patiënten te verminderen.

Chirurgie is een effectieve behandeling voor HS, er is echter slechts beperkt onderzoek naar deze vaak ingrijpende behandelmodaliteit. Hoofdstuk 6 geeft inzicht in de impact van grote operaties op de kwaliteit van leven van patiënten met HS. Bovendien worden werk- en activiteitsbeperkingen en seksuele gezondheid beoordeeld in een prospectieve setting. Negenendertig patiënten met in totaal 171 antwoorden op de enquête werden geïnccludeerd voor analyse. Patiënten met Hurley stadium I of II hadden een kortere tijd tot wondsluiting (TTW) vergeleken met patiënten met Hurley stadium III ($p=0.005$). TTW was significant verlengd bij patiënten die

werden behandeld met biologicals ($p < 0.001$). Roken had geen significante invloed op TTW. De activiteit en algemene werkproductiviteit vertoonden een aanzienlijke verbetering na de operatie. Echter, andere patiënt-gerapporteerde uitkomsten, zoals DLQI- en ASEX-scores, verbeterden niet significant tijdens de onderzoeksperiode van zes maanden. Concluderend wordt de tijd tot wondsluiting significant verlengd door een hoger Hurley-stadium en behandeling met biologicals. Verrassend genoeg werd TTW in ons onderzoek niet beïnvloed door roken. Grote operaties verbeterden de algehele arbeidsproductiviteit en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

BEHANDELINGSMODALITEITEN

Adalimumab is de enige geregistreerde biological voor de behandeling van HS, waarvan de effectiviteit in klinische studies is aangetoond. Echter is er niet eerder onderzoek gedaan naar de geneesmiddeloverleving (drug survival) van dit dure geneesmiddel. Drug survival wordt gedefinieerd als 'de tijd vanaf het starten van een geneesmiddel tot het stoppen'. In hoofdstuk 7 wordt daarom de drug survival van de anti-TNF- α antilichamen adalimumab en infliximab geëvalueerd voor HS-behandeling in de dagelijkse praktijk. De algehele geneesmiddeloverleving van adalimumab ($n=104$) na 12 en 24 maanden was 56,3% en 30,5%, voornamelijk bepaald door ineffectiviteit. Oudere leeftijd ($p=0.01$) en langere ziekteduur ($p=0.01$) waren geassocieerd met een langere overlevingstijd. Voor infliximab ($n=44$) was de algehele overleving van het geneesmiddel 58,3% en 48,6% na 12 en 24 maanden en die werd voornamelijk bepaald door ineffectiviteit en bijwerkingen. Chirurgie tijdens de behandeling ging gepaard met een langere overlevingstijd van infliximab ($p < 0.01$). Overlevingspercentages zijn vergelijkbaar voor adalimumab en infliximab na 12 maanden en worden voornamelijk bepaald door ineffectiviteit. Leeftijd, ziekteduur (adalimumab) en chirurgie (infliximab) zijn voorspellers voor een langere overleving. Deze studie werd beperkt door de retrospectieve opzet.

De behandelopties voor HS zijn beperkt, waardoor er een grote behoefte is aan nieuwe therapieën. Een eerder onderzoek liet verhoogde concentraties van C5a en oplosbaar C5b-9 (sC5b-9) zien in het bloed van patiënten met HS, welke de rationale vormden voor twee klinische trials met C5a en C5aR als target. Echter markers van systemische complement activatie, zoals CRP en IL-6, zijn zeldzaam in HS. Daarom hebben wij in hoofdstuk 8 de concentraties van complementfactoren C3, C3d, C3d/C3 ratio, sC5b-9 en C5a onderzocht in het plasma van HS-patiënten en vergeleken met gezonde controles. We vonden significant hogere C3-niveaus bij Hurley I-patiënten, vergeleken met controles ($p=0.03$) en Hurley II-patiënten ($p=0.02$). Over het algemeen hadden HS-patiënten, vergeleken met controles, significant hogere plasmaconcentraties van C3d, met hogere concentraties bij Hurley I-patiënten (mediaan 7.0 $\mu\text{g/ml}$), dan bij Hurley II-patiënten (mediaan 3.7 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.001$) en Hurley III (mediaan 3.8 $\mu\text{g/ml}$; $p=0.04$). In alle drie de Hurley-stadia waren de C3d/C3-ratios hoger bij HS-patiënten dan bij controles. De mediane sC5b-9- en C5a-



spiegels waren vergelijkbaar voor HS-patiënten en controles. Concluderend laten onze data alleen een laag niveau en vroege fase activering van de complement-route zien, maar geen complement activering in de terminale fase in het plasma van patiënten met HS.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Hidradenitis suppurativa is een complexe chronische huidaandoening met therapeutische uitdagingen en een zeer hoge ziektelast. In de toekomst zou een meer gedetailleerd begrip van de complexe en heterogene pathofysiologie van hidradenitis suppurativa een behandelmatrix moeten opleveren. Deze matrix moet weergeven welk type patiënten in welke fase van de ziekte met welke combinatie van interventies moet worden behandeld. Verder zijn genotype-fenotype-analyses nodig om de heterogeniteit van de ziekte zelf en de verschillen in behandelresultaten te begrijpen. Deze analyses, bijvoorbeeld GWAS-studies, zouden kunnen bijdragen aan het ophelderen van HS-pathogenese en de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën kunnen begeleiden. Bovendien zouden nieuwe technieken, zoals single cell sequencing, kunnen helpen bij het verder ontrafelen van de HS-pathofysiologie en bij het vinden van een biomarker voor HS.

CORRESPONDENTIEADRES

Lisette Prens

E-mail: l.m.prens@umcg.nl