

# Hidradenitis suppurativa – Impact of environmental factors and new treatment options

K. Bouwman

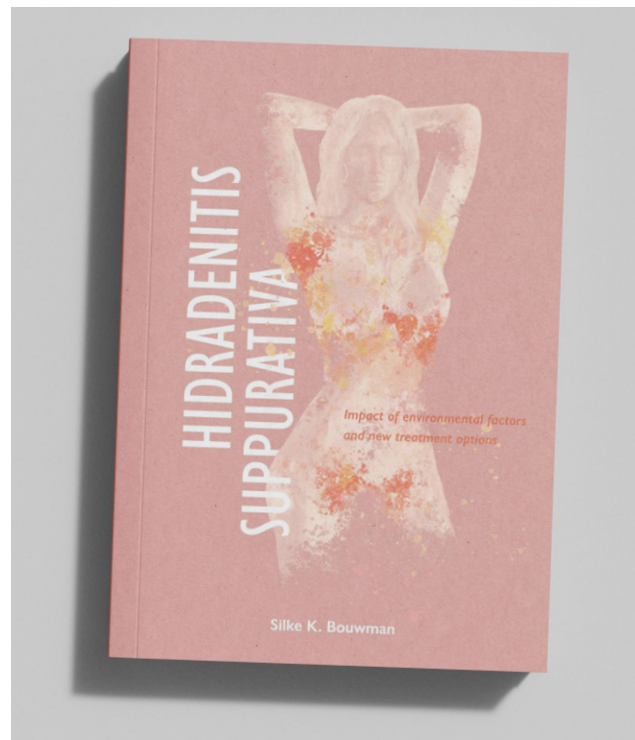
Op 23 oktober 2023 verdedigde Silke Bouwman haar proefschrift getiteld *Hidradenitis suppurativa – Impact of environmental factors and new treatment options* aan de Rijksuniversiteit Groningen. Haar 1<sup>e</sup> promotor was prof. dr. Barbara Horváth, dermatoloog en afdelingshoofd in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Haar 2<sup>e</sup> promotor was prof. dr. Gerard Dijkstra (maag-darm-leverarts in het UMCG) en dr. B. Z. Alizadeh (epidemioloog in het UMCG).

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische en heterogene huidziekte, gekenmerkt door recidiverende pijnlijke ontstekingen in de lichaamspleoien. De prevalentie van HS wordt geschat op circa 1% en treft vooral vrouwen. De oorzaak van HS is complex en lijkt multifactorieel. Gezien de hoge ziektelast is het niet verrassend dat HS in een sterk verminderde kwaliteit van leven resulteert. HS is tot op heden vanwege de complexiteit en de verschillende verschijningsvormen vaak moeilijk te behandelen.

Het eerste deel van deze thesis richtte zich op het verkrijgen van een beter inzicht in de epidemiologie rondom HS - inclusief het verder onderzoeken van de ware prevalentie van HS -, het vergaren van kennis van de levensstijl van HS-patiënten en het beoordelen van hun mentale gezondheid. Het tweede deel van de thesis richt zich op de behandelingen binnen HS. Hierin werden verschillende bestaande behandelmethode van zowel biologics als retinoiden onderzocht, en daarnaast werd gekeken naar de rol van een potentiële nieuwe therapie voor HS.

## PREVALENTIE EN COMORBIDITEITEN

Momenteel variëren de gevonden prevalenties van HS sterk, voornamelijk door het gebruik van verschillende methodologieën in studies en door demografische invloeden. Redenen om de prevalentie van HS te beoordelen in een groep van 135.950 volwassen deelnemers aan de Lifelines Cohort Studie in Noord-Nederland. In dit onderzoek werd een digitale enquête verzonden, die bestond uit gevalideerde vragen om te bepalen of een deelnemer HS heeft. De resultaten gaven aan dat onder de 56.084 respondenten de prevalentie van HS 2,1% was, terwijl in eerdere literatuur vaak 1% wordt aangehouden. Ook werd in deze studie gevonden dat als er alleen werd ingezoomd op de medisch gediagnosticeerde HS-patiënten, de prevalentie van HS rond de 0,80% uitkomt, wat aangeeft dat HS nog steeds sterk onder gediagnosticeerd is in Noord-



Nederland. Eerder is HS al veelvuldig met andere ziektes geassocieerd, maar in deze studie werden ook nieuwe associaties ontdekt bij HS-patiënten, zoals: fibromyalgie, prikkelbare darmsyndroom, migraine en het chronisch vermoeidheidsyndroom. Concluderend blijkt uit deze resultaten, dat HS momenteel onder gediagnosticeerd is in Noord-Nederland. HS blijkt ook zelfs geassocieerd te zijn met nog meer comorbiditeiten dan eerder gedacht, wat benadrukt dat een vroege diagnose door huisartsen, dermatologen, of andere specialisten van cruciaal belang is.

Aios, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

## LEEFSTIJL

HS is ook geassocieerd met voedingsgerelateerde ziektes, zoals obesitas en het metabool syndroom. Een gezonde levensstijl zou daarom mogelijk een beschermende factor voor HS kunnen zijn. Helaas zijn gegevens over voedingsinname en fysieke activiteiten van HS patiënten beperkt. Daarom werd een case-control studie uitgevoerd, die was ingebed in de Lifelines Cohort Studie, om de voedingsinname en mate van fysieke activiteiten van HS-patiënten te onderzoeken in vergelijking met een gezonde controlegroep. Data werd verzameld met behulp van een gevalideerde voedselrequentievragenlijst, die vervolgens werd vertaald naar de *Lifelines Diet Score* (LLDS), de *alternate Mediterranean Diet Score* (aMED) en de *Dutch Dietary Guidelines score* (DDG); waarbij hogere scores gezondere voedingsgewoontes reflecteren. Lichamelijke activiteit werd gemeten met de zogenoemde *Short Questionnaire to Assess Health-enhancing Physical Activity scores*. In vergelijking met de controlegroep (n=4.436) werd gevonden dat HS-patiënten (n=1.004) lager scoorden op de LLDS, aMED en DDG. Dit geeft aan dat er minder wordt voldaan aan de voedingsaanbevelingen en dat er sprake is van een lagere dieet kwaliteit in de HS-populatie. Een lagere naleving van de LLDS en DDG was ook significant geassocieerd met een hogere kans op de ontwikkeling van HS en er werd een trend van verminderde naleving van de aMED opgemerkt. Bovendien werden lagere niveaus van mate van fysieke inspanning gevonden bij HS-patiënten. Samenvattend kan worden gesteld dat een slechtere kwaliteit van dieet en lagere niveaus van lichamelijke activiteiten zijn geassocieerd met het risico (op het ontwikkelen) van HS. Het identificeren van lifestyle-gewoontes van HS-patiënten door middel van toekomstige

onderzoeken kan bijdragen aan de ontwikkeling van preventie-strategieën. Het identificeren van lifestyle-gewoontes van HS-patiënten door middel van toekomstige onderzoeken kan bijdragen aan de ontwikkeling van preventie-strategieën, inclusief dieet- en bewegingsadviezen.

## MENTALE GEZONDHEID

Er zijn weinig analyses over de mentale gezondheid van HS-patiënten in grote cohorten, en het is onbekend of HS een negatieve invloed heeft op het ontwikkelen van mentale ziektes of vice versa. Daarom werden in de Lifelines Cohort Studie verschillende facetten van mentale gezondheid onderzocht via een longitudinale studie, om de causaliteit van de vaak voorkomende mentale gezondheidsproblemen bij HS te onderzoeken. Hiervoor werden 1.143 volwassen HS-patiënten en 4.968 gezonde controles geïdentificeerd. Een meerderheid van de HS-patiënten (N=770) had al HS tijdens het invullen van de mentale gezondheidsvragenlijsten, en 234 patiënten ontwikkelden HS tijdens de follow-up. HS-patiënten bleken een grotere kans op een depressieve stoornis en gegeneraliseerde angststoornis te hebben, zoals gemeten middels de *Mini International Neuropsychiatric Interview*. Eenzaamheid, beoordeeld via de verkorte versie van de *Loneliness scale*, kwam ook vaker voor bij HS-patiënten. Stress, zoals aangegeven door de perceptie van langdurige stress (gemeten via de *Long-term Difficulties Inventory*) en/of stressvolle levensgebeurtenissen (vastgesteld via de *List of Threatening Experiences*), kwam eveneens vaker voor in de HS-populatie. Er werden echter geen significante verschillen in de mentale gezondheid gevonden tussen patiënten die al HS hadden



dr. Silke Bouwman samen met haar promotores, paranimfen en opposenten.

tijdens het invullen van de vragenlijsten naar mentale gezondheid, en patiënten die HS later ontwikkelden. Dit kan door vele oorzaken komen, maar kan ook wijzen op een mogelijk gedeelde etiologie van zowel HS als de geassocieerde mentale aandoeningen. Deze resultaten illustreren in elk geval dat een multidisciplinaire aanpak in de behandeling van HS van belang is en dat vroegtijdige (mentale) monitoring van HS patiënten wenselijk is.

## DRUG SURVIVAL STUDIES

Bij HS wordt regelmatig behandeld met langdurig antibiotica, vanwege de anti-inflammatoire werking. Als patiënten hier onvoldoende op reageren, kan behandeling met biologics overwogen worden. Er is niet eerder onderzoek uitgevoerd naar de drug survival van biologics bij HS-patiënten, ondanks dat dit inzicht kan bieden in de effectiviteit van therapie in de dagelijkse praktijk. Derhalve werd de drug survival (gedefinieerd als de tijd dat een patiënt op een specifieke therapie blijft) van adalimumab en infliximab, beide TNF- $\alpha$  remmers, onderzocht in een HS-cohort bestaande uit patiënten van het Universitair Medisch Centrum Groningen en het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Uit de resultaten bleek dat de drug survival van adalimumab (n=104) na 12 en 24 maanden, respectievelijk 56,3% en 30,5% was, waarbij patiënten voornamelijk stopten vanwege ineffectiviteit. Oudere leeftijd en een langere ziekteperiode waren factoren die geassocieerd werden met een langere drug survival. Bij infliximab (n=44) was de totale drug survival 58,3% en 48,6% na 12 en 24 maanden en dit werd voornamelijk bepaald door ineffectiviteit en bijwerkingen. Chirurgie tijdens de behandeling bleek geassocieerd te zijn met een langere overlevingstijd. Het combineren van biologische en chirurgische therapieën zou dus het gebruik van de beperkt beschikbare biologische behandelingen voor HS-patiënten kunnen optimaliseren.

Ondanks dat de focus bij het identificeren van nieuwe therapieën in de behandeling van HS ligt op immuunsuppressieve middelen, worden in de klinische praktijk retinoiden nog steeds gebruikt. Aangezien de klinische presentatie van HS heterogeen is, met verschillende predilectieplaatsen en kenmerkende eigenschappen, kan worden verondersteld dat er mogelijk verschillende HS-fenotypes (reguliere fenotype, *frictional furuncle* fenotype, *scarring folliculitis* fenotype en *conglobata* fenotype) baat hebben bij behandeling met retinoiden. Aanleiding om een retrospectieve studie naar de drug survival van retinoiden binnen HS uit te voeren. Hiervoor werden in totaal 102 patiënten geïncludeerd. De drug survival van isotretinoïne (n = 66) na 12 en 24 maanden was respectievelijk 44,2% en 15,5%. Beëindiging van de behandeling was voornamelijk te wijten aan ineffectiviteit. Aanwezigheid van vele comedonen en het gebruik van andere systemische medicatie werden geassocieerd met een langere drug survival. De drug survival in de acitretine groep (n = 36) was 42,0% na 12 maanden en 37,4% na 24 maanden en werd ook voornamelijk bepaald door ineffectiviteit. Interessant genoeg was het *scarring folliculitis* fenotype geassocieerd met een langere drug survival duur voor acitretine behandeling ten opzichte van het reguliere HS-fenotype. Retinoiden lijken dus zeker een rol

te kunnen bieden binnen de behandeling van HS, met name bij patiënten met bepaalde fenotypes.

## GUSELKUMAB

Eerder meldden enkele casestudies dat guselkumab (anti-IL-23p19 monoklonaal antilichaam) mogelijk een effectieve behandelingsoptie bij HS zou kunnen zijn. Daarom werd een fase II multicenter open-label trial verricht binnen twee academische Nederlandse centra (UMC Groningen, en Erasmus MC Rotterdam), waarbij de rol van guselkumab in de behandeling van patiënten met matige tot ernstige HS werd onderzocht. De klinische werkzaamheid van guselkumab werd beoordeeld aan de hand van o.a. de *HS Clinical Response score* (HiSCR: een vermindering van 50% in het totale aantal abscessen en nodi, zonder toename van het aantal abscessen en drainerende fistels ten opzichte van baseline) en de *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* (IHS4: het aantal inflammatoire nodi x 1 + het aantal abscessen x 2 + het aantal drainerende fistels x 4) na 16 weken behandeling met guselkumab. Ook werd de farmacodynamische respons in de huid en het bloed gemeten. Uit de resultaten bleek dat dertien van de twintig patiënten (65%) HiSCR bereikten met een significante afname van de IHS4-score (8,5 naar 5,0). De patiënt-gerapporteerde uitkomsten correleerden opvallend genoeg over het algemeen niet met klinische verbetering. Er vond één ernstige bijwerking (SAE) plaats, waarschijnlijk ongerelateerd aan de behandeling met guselkumab. Transcriptoomanalyse onthulde dat in laesionele huid verschillende genen die geassocieerd worden met ontstekingen, zoals immunoglobuline, S100, MMP, keratine, B-cel en complement-genen waren geüpereguleerd, wat afnam na de behandeling bij klinische responders. Immunohistochemie liet een aanzienlijke afname van enkele inflammatoire markers bij klinische responders in week 16 zien. Uiteindelijk kon worden gesteld dat de translatoire resultaten de rationale ondersteunden voor IL-23-remming middels guselkumab bij HS, maar deze correleerden niet consistent met de klinische response. Guselkumab lijkt daarom vooral te kunnen worden ingezet binnen een subgroep van HS patiënten, wat erop wijst dat de IL-23/Th17-as niet centraal staat in de pathofysiologie van HS.

## SAMENVATTEND

Gezien de onder gerapporteerde HS-prevalentie in Noord-Nederland zouden strategieën moeten worden ontwikkeld om vroegere herkenning en correcte diagnose te na te streven. Een holistische benadering lijkt verder geschikt voor de behandeling van HS, waarbij naast een therapeutische en/of chirurgische behandeling, wordt gefocust op de aanpak van zowel fysieke als mentale comorbiditeiten. Door de heterogene aard van HS lijkt monotherapie vaak niet tot de gewenste resultaten te leiden. Het combineren van behandelingen op een patiëntgerichte manier zou ons zodoende nieuwe mogelijkheden kunnen bieden in de strijd tegen HS.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Silke Bouwman

E-mail: k.bouwman01@umcg.nl