



Hidradenitis suppurativa: optimalisatie van therapieën

P. Aarts

Op 26 Juni 2024 promoveerde Pim Aarts aan het Erasmus Universitair Medisch Centrum op zijn proefschrift getiteld: *Hidradenitis Suppurativa; Optimizing therapeutic effectiveness*. Zijn promotor was prof. dr. E.P. Prens (experimentele dermatologie) en zijn co-promotor was dr. H.H. van der Zee.

De belangstelling voor hidradenitis suppurativa (HS) is in de afgelopen decennia aanzienlijk toegenomen, zoals blijkt uit het aantal artikelen dat over de jaren heen zijn gepubliceerd. In het jaar 2000 waren dat er slechts zestien, hetgeen is gestegen tot meer dan 650 in het 2020. Een belangrijke aanleiding voor deze toename was de ontdekking dat infliximab, gegeven voor de ziekte van Crohn, ook leidde tot aanzienlijke verbetering van de huidontstekingen van HS. Deze onverwachte vondst gaf nieuw perspectief voor de doorgaans moeizame behandeling van HS.

Ondanks deze doorbraak is er nu nog steeds een tekort aan grootschalige wetenschappelijke studies over HS, en blijft het onderzoek achter in vergelijking met andere dermatologische aandoeningen. Dit blijkt onder meer uit de vertraging in de ontwikkeling van de eerste biologic voor HS. Hoewel in 2001 al werd ontdekt dat anti-TNF-behandeling een gunstig effect kon hebben op HS, duurde het nog tot 2015 voordat adalimumab als eerste biologic voor HS werd goedgekeurd.

Ondanks dat biologics de vooruitzichten voor patiënten met matige tot ernstige HS hebben verbeterd, blijft de behandeling uitdagend. De beschikbare therapeutische opties zijn beperkt en hebben vaak onvoldoende effectief. Bovendien komen veel patiënten niet in aanmerking voor biologics, aangezien minder dan 50% van de patiënten voldoet aan de criteria voor matig tot ernstige HS. Het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen is een kostbaar en tijdrovend proces, en patiënten met milde tot matige HS worden vaak over het hoofd gezien bij het ontwerpen van klinische studies.

Om de zorg voor alle HS-patiënten te verbeteren, is het belangrijk om te onderzoeken hoe de effectiviteit van huidige beschikbare geneesmiddelen ingezet kan worden om de HS-zorg te optimaliseren. In mijn proefschrift maakten we hiervoor gebruik van verschillende behandelstrategieën, combinaties van behandelingen, identificeerden we HS-subgroepen en hebben we bestaande behandelingen voor andere indicaties getest die mogelijk ook HS-klachten kunnen verbeteren. In dit artikel zal ik de hoofdthema's van mijn proefschrift belichten. Het eer-



ste deel zal zich focussen op een gepersonaliseerde benadering van systemische therapieën, waarbij adviezen worden gegeven ten aanzien van het gebruik van retinoiden in HS en de mogelijke toepassing van metformine. In het tweede wordt de effectiviteit van biologics besproken en hoe deze optimaal ingezet kunnen worden in combinatie met andere behandelingen.

GEPERSONALISEERDE BENADERING VAN SYSTEMISCHE THERAPIEËN

HS is een complexe en heterogene aandoening die zich op verschillende manieren kan uiten, wat leidt tot grote klinische variaties tussen patiënten. Deze variaties, ook wel fenotypes genoemd, kunnen het gevolg zijn van genetische factoren, omgevingsrisicofactoren en het microbioom. Vele onderzoekers hebben geprobeerd deze fenotypes te identificeren op basis van klinische kenmerken en risicofactoren, aangezien de onderliggende pathofysiologie van verschillende fenotypes kan variëren. Dit kan belangrijke implicaties hebben voor de behandeling, omdat patiënten met verschillende fenotypes mogelijk verschillend reageren op behandelingen.

Welke patiënten profiteren het meest van retinoiden?

Door de gelijkenissen in de ogenschijnlijke vergelijkbare folliculaire aard van HS en acne vulgaris, werd aangenomen dat

Aios, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

isotretinoïne, een belangrijk geneesmiddel voor acne, ook een optie zou kunnen zijn voor de behandeling van HS. In de klinische praktijk bleek het effect van isotretinoïne op de algemene HS-populatie echter beperkt. Acitretine, een andere retinoïde, lijkt meer potentie te hebben en wordt ook aanbevolen in de Europese richtlijnen voor de behandeling van HS. Hoewel deze aanbeveling is gebaseerd op kleinschalige studies, waren de resultaten veelbelovend; één studie toonde zelfs remissie bij alle twaalf patiënten die met acitretine behandeld werden.

In onze 'drug survival'-studie, waarin de duur van de behandeling met retinoiden werd gebruikt als maatstaf voor de effectiviteit van systemische medicatie in de klinische praktijk, hebben we voorspellers geïdentificeerd voor een langere behandelingsduur. Bij isotretinoïne waren de aanwezigheid van overmatige comedonen en het gebruik van andere HS-medicatie voorspellende factoren voor een langere behandelingsduur, terwijl bij acitretine het fenotype 'scarring folliculitis' een voorspeller was voor een langere behandelingsduur. De fenotypes 'frictional furuncle' en 'regular' hadden de minste baat bij systemische retinoiden. Deze resultaten komen goed overeen met de werkingsmechanismen van de retinoiden, waarbij isotretinoïne het meest effectief lijkt bij patiënten waarbij overmatige talgproductie een rol speelt en acitretine het meest effectief blijkt bij patiënten met oppervlakkige laesies, zoals pustels en oppervlakkige nodi.

De 'drug survival' van isotretinoïne en acitretine vertoonde een vergelijkbare trend tot ongeveer twaalf maanden, waarna er een splitsing plaatsvond en acitretine duidelijk effectiever bleek. Deze uitkomsten ondersteunen de suggestie dat acitretine als eerste keuze retinoïd moet worden beschouwd in HS, vooral bij patiënten met het 'scarring folliculitis' fenotype. Bij vrouwen in de vruchtbare periode moet echter zeer terug-

houdend worden omgegaan bij het gebruik van acitretine. Dit vanwege de teratogeniteit van acitretine, welke nog een stuk langer aanwezig blijft na staken dan isotretinoïne in verband met de langere halfwaardetijd van de metaboliëten van acitretine.

Wat is de rol van metformine bij de behandeling van HS?

Naast obesitas komt het metabool syndroom, dat wordt gekenmerkt door risicofactoren zoals insulineresistentie, dyslipidemie en hypertensie, vaak voor bij patiënten met HS. Het metabool syndroom verhoogt het risico op het ontwikkelen van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten. Dit wordt weerspiegelt door de levensverwachting van HS-patiënten, die aanzienlijk lager is dan die van de algemene bevolking, waarbij cardiovasculaire aandoeningen de belangrijkste doodsoorzaak zijn.

In een artikel van mijn proefschrift hebben we de aanwezigheid van deze metabole risicofactoren gemeten en voerden we een dubbelblind, gerandomiseerde trial uit naar de invloed van metformine op deze metabole risicofactoren en op de ziekteactiviteit. In deze add-on trial werden twee groepen vergeleken, een groep met metformine en doxycycline en een groep met placebo en doxycycline. In de patiënten die metformine en doxycycline kregen, werden significante verbeteringen waargenomen in BMI, buikomtrek, bloeddruk en glucosewaarden. Deze veranderingen werden niet gezien bij de patiënten die een placebo, en dus alleen doxycycline kregen. Echter, de ziekteactiviteit verbeterde even veel in beide groepen, waardoor de hypothese dat metformine significantie anti-inflammatoire eigenschappen zou hebben in HS niet bevestigd kon worden. Toch leek de ziekteactiviteit bij patiënten met metabole risicofactoren, zoals obesitas en insulineresistentie, iets meer te dalen in patiënten die metformine kregen dan in patiënten die dit niet kregen.



Promovendus Pim Aarts, met rugdekking van zijn paranimfen Boyd van den Besselaar en Rik Jansen, tegenover een gul lachende promotiecommissie.

Dit suggereert dat metformine mogelijk ontstekingsremmende eigenschappen zou kunnen hebben in HS, maar dat mogelijk een hogere dosis metformine of een langere follow-up nodig zijn om duidelijkere klinische voordelen te zien. Desalniettemin, zelfs als metformine geen significant effect heeft op de ziekteactiviteit, kan het nog steeds gunstig zijn om de metabole risicofactoren te behandelen met metformine om zo de kans op hart- en vaatziekten te verminderen. Hierdoor zien wij metformine wel als een toegevoegde waarde in de behandeling van HS.

BIOLOGICS IN HS

Hoe lang worden biologics gebruikt en wie heeft er het meeste baat bij?

HS is een chronische ziekte, wat betekent dat patiënten blijvend last hebben van terugkerende of aanhoudende huidontstekingen. Biologics zijn er op gericht de ziekteactiviteit te verminderen en opvlammingen te onderdrukken. Het is daarom van belang een biologic zo lang mogelijk in te kunnen zetten, vooral met de beperkte opties voor HS. Biologics worden echter vaak laagdrempelig stopgezet wegens ineffectiviteit of milde bijwerkingen. Dit zorgt ervoor dat deze patiënten al snel geen andere opties meer hebben.

Wij onderzochten de 'drug survival' van de eerste beschikbare biologics voor HS, adalimumab en infliximab. Twaalf maanden na start was de 'drug survival' van adalimumab 56,3% en 58,3% voor infliximab. Na 24 maanden was dit nog 30,5% voor adalimumab en 48,6% voor infliximab. Deze percentages zijn laag in vergelijking met andere inflammatoire aandoeningen, zoals psoriasis, waar TNF-alpha remmers een overleving van ongeveer 70% hebben na twaalf maanden. Dit is mogelijk het gevolg van het feit dat biologics in HS minder effectief zijn. Verder zijn er hogere doseringen nodig om tot een behandelrespons te komen, wat weer kan leiden tot meer bijwerkingen, en zo ook tot sneller staken van het middel.

In dit onderzoek hebben we ook gekeken naar factoren die voorspellend zijn voor een langere behandelingsduur met adalimumab en infliximab. Bij adalimumab waren hogere leeftijd, langere ziekteduur, ernstigere HS en hogere BMI gerelateerd aan een langere behandelingsduur. Tevens werd een trend gezien die liet zien dat ook chirurgie mogelijk de behandeling met adalimumab kon verlengen. Voor infliximab werden vergelijkbare resultaten gevonden als voor adalimumab. Een langere behandelduur werd gezien in patiënten met ernstige HS en patiënten die gelijktijdig chirurgische ingrepen waren ondergaan.

Optimalisatie van biologics in de klinische praktijk

Zoals eerder beschreven, waren er in Nederland lange tijd twee biologics beschikbaar voor de behandeling van HS: adalimumab en infliximab, waarbij alleen adalimumab is goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De effectiviteit van adalimumab is grondig onderzocht in de PIONEER-studies, waarin werd aangetoond dat adalimumab effectiever



Familieblijheid in beeld, met van links naar rechts: Broer Tom Aarts, zus Iris Aarts, promovendus Pim Aarts en zus Marloes Aarts.

was dan een placebo.

Gebaseerd op de ervaring van klinische HS-experts en aanbevelingen van de HS ALLIANCE hebben we in mijn proefschrift suggesties gedaan waarmee de effectiviteit en behandelduur van biologics verbeterd kan worden. We maken onder andere gebruik van therapeutische drug monitoring bij patiënten die een suboptimale respons vertonen op biologics. Als de serumspiegels suboptimaal zijn, kan het nuttig zijn om de therapietrouw van de patiënt te bespreken en eventueel de dosis te verhogen alvorens het medicijn gestaakt wordt. Bij onverwacht lage serumspiegels moet worden gecontroleerd of er antilichamen tegen het geneesmiddel aanwezig zijn.

Daarnaast bespraken we de hypothesen dat de effectiviteit van een biologic verbeterd kan worden met het toevoegen van antibiotica of met gelijktijdige chirurgische ingrepen. Deze hypothesen hebben we zelf ook getest in twee onderzoeken.

In het eerste onderzoek vergeleken we de start van adalimumab in combinatie met clindamycine en rifampicine met adalimumab monotherapie in een studie van 12 weken. Hierin zagen we dat de groep met de adalimumab-antibiotica combinatie significant betere uitkomsten had dan de groep die alleen adalimumab kreeg. Vooral was goed om te zien dat het grootste verschil in de afname van drainerende tunnels zat. Het is uit eerdere onderzoeken bekend dat adalimumab onvoldoende werkt in patiënten met veel drainerende tunnels. Ons onderzoek laat dus zien dat het beter is om antibiotica te geven bij de start van adalimumab, vooral bij patiënten met veel drainerende tunnels.

Ook voerden we een pragmatisch gerandomiseerde studie uit waarin adalimumab monotherapie werd vergeleken met adalimumab in combinatie met chirurgie (deroofing of exisie). Deze studie van 12 maanden met in totaal 62 patiënten liet zien dat de ziekteactiviteit vanaf het moment van de eerste operaties significant verbeterde voor de groep met chirurgie ten opzich-

te van de groep die alleen adalimumab behandeling kreeg. Een nog belangrijkere uitkomst was dat ook de kwaliteit van leven in de groep met chirurgie al na de eerste operaties verbeterde en uiteindelijk ook een significant verschil liet zien.

Uit deze studies kunnen we concluderen dat zowel de combinatie met chirurgie als met antibiotica moet worden overwogen bij de start van een biologic. Beide leiden tot een snellere en sterkere onderdrukking van HS wat resulteert in een verbeterde kwaliteit van leven. Na deze startfase, of inductiefase, kan de biologic worden voortgezet om het klinische effect te behouden en kunnen chirurgie en antibiotica worden gebruikt voor mogelijke opvlammingen die optreden tijdens de behandeling. Wij stellen dat, na verloop van tijd, deze sterke inductiefase resulteert in een vermindering van het aantal benodigde systemische of chirurgische interventies. Niettemin zijn prospectieve lange-termijnstudies nodig om te onderzoeken of deze combinaties hun effectiviteit kunnen behouden.

UITDAGINGEN IN HS

Antibioticaresistentie

Ondanks de opkomst van biologics zijn antibiotica nog steeds belangrijk in de behandeling van HS vanwege hun ontstekingsremmende, antimicrobiële en immuunmodulerende eigenschappen. Langdurig gebruik van antibiotica leidt echter tot hoge resistentiepercentages voor veelgebruikte middelen zoals clindamycine (66%), rifampicine (69%) en tetracyclines (85%). Bij patiënten die lokaal clindamycine gebruiken, werd in 63% van de gevallen resistentie aangetoond, vergeleken met slechts 17% bij patiënten die dit middel niet gebruiken. Studies in acne vulgaris suggereren dat een combinatie van clindamycine met benzoylperoxide beter is dan clindamycine monotherapie, omdat dit de ontwikkeling van resistentie kan beperken. Wij vergeleken de behandeling van topische clindamycine met benzoylperoxide met topische clindamycine in een kleine groep patiënten en zagen dat de ziekte-ernst vergelijkbaar daalde. Tevens nam de resistentie voor clindamycine in de monotherapie mild toe, waar het bij de groep met clindamycine met benzoylperoxide gelijk bleef. Hoewel deze resultaten veelbelovend zijn, zijn meer en grotere studies nodig om de langetermijneffecten en de mogelijkheden voor resistentiepreventie te bevestigen.

Effectieve systemische therapieën

Er ligt steeds meer focus op het ontwikkelen van biologics en small molecules voor HS, maar het ontwikkelen van geneesmiddelen met hoge effectiviteit blijft moeizaam. Momenteel zijn adalimumab, bimekizumab en secukinumab de enige middelen die significante verbeteringen tonen ten opzichte van placebo, en geen enkele therapie is effectiever gebleken dan adalimumab. Dit benadrukt de noodzaak van meerdere alternatieven, maar dan wel met hoge effectiviteit. Waar kli-

nische trials in psoriasis al werken met PASI100, blijft het in HS steken op de HiSCR50. Het feit dat HS (immunologisch) zo complex en heterogeen is maakt de ontwikkeling van effectieve geneesmiddelen lastig. Verder zijn veel therapieën die getest worden oorspronkelijk ontworpen voor andere, minder heterogene inflammatoire aandoeningen. De ontwikkeling van geneesmiddelen voor HS vereist een betere kennis van de pathofysiologie en zal zich moeten richten op meerdere immunologische targets om een adequate onderdrukking van inflammatie te bereiken.

LITERATUUR

1. Aarts P, Koerts NDK, van Huijstee JC, van der Zee HH, Driessen RJB, Horváth B, van Straalen KR, Prens EP. Metformin in conjunction with doxycycline is not superior to doxycycline monotherapy for hidradenitis suppurativa; results of a double-blinded, randomized placebo-controlled trial. Submitted.
2. Aarts P*, van Huijstee JC*, van der Zee HH, van Straalen KR, Prens EP. Improved clinical effectiveness of adalimumab when initiated with clindamycin and rifampicin in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Published online Dec 19, 2023
3. Aarts P, van Huijstee JC, van der Zee HH, van Doorn MBA, van Straalen KR, Prens EP. Adalimumab in conjunction with surgery compared with adalimumab monotherapy for hidradenitis suppurativa: A randomized controlled trial in a real-world setting. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 89(4): 677-684.
4. Aarts P, Reeves JL, Ardon CB, van der Zee HH, Prens EP. Clindamycin-benzoyl peroxide gel compared with clindamycin lotion for hidradenitis suppurativa: A randomized controlled assessor-blinded intra-patient pilot study. *Dermatology*. 2023; 239(4): 670-674.
5. Aarts P*, Bouwman K*, Dudink K, Hao J, Alizadeh BZ, Prens LM, Vossen ARJV, van Straalen KR, van der Zee HH, Horváth B. Drug survival of oral retinoids in hidradenitis suppurativa: A Real-Life Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(6): 905-914.
6. Aarts P, van Huijstee JC, Ragamin A, Reeves JL, van Montfrans C, van der Zee HH, Prens EP. Validity and reliability of two digital wound measurement tools after surgery in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2023; 239(1): 99-108.
7. Aarts P, Dudink K, Vossen ARJV, van Straalen KR, Ardon CB, Prens EP, van der Zee HH. Clinical implementation of biologics and small molecules in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Drugs*. 2021; 81(12): 1397-1410.
8. Prens LM*, Bouwman K*, Aarts P, Arends S, van Straalen KR, Dudink K, Horváth B, Prens EP. Adalimumab and infliximab survival in patients with hidradenitis suppurativa: A daily practice cohort study. *Br J Dermatol*. 2021; 185(1): 177-184.

*= gedeelde eerste auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

Pim Aarts

E-mail: p.aarts@erasmusmc.nl