

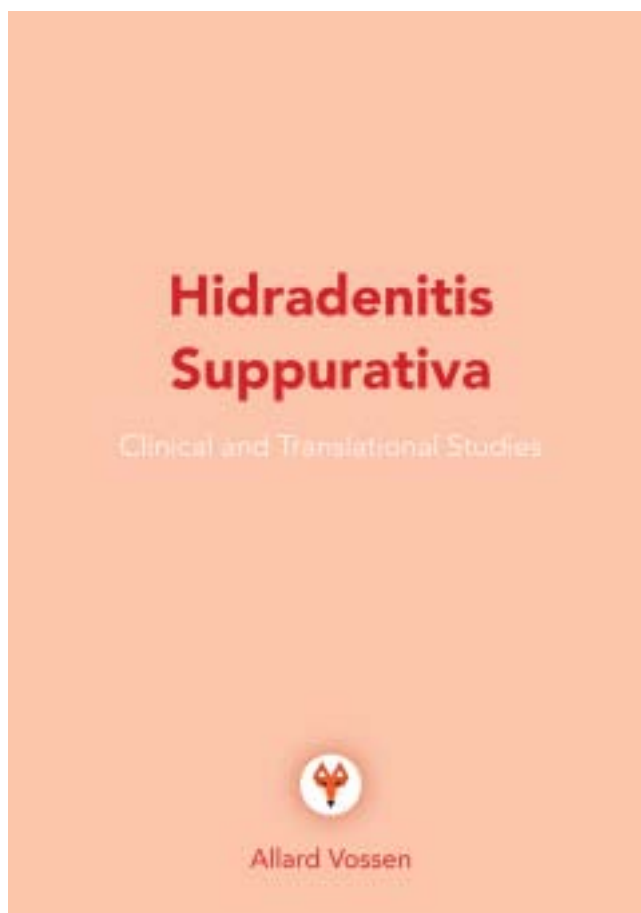


Hidradenitis suppurativa:

clinical and translational studies

A.R.J.V. Vossen

Op 7 december 2018 promoveerde Allard Vossen aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift getiteld *Hidradenitis suppurativa: clinical and translational studies*. Zijn promotor was prof. dr. E.P. Prens en zijn copromotor dr. H.H van der Zee.



Hidradenitis suppurativa (HS), in het verleden ook wel *fox den disease* genoemd, is een chronische, invaliderende, auto-inflammatoire huidziekte met een prevalentie van ongeveer 1% in Europa. HS openbaart zich meestal in de adolescentie met inflammatoire nodi en abscessen, gevolgd door sinusvorming en littekens in voornamelijk de lichaamspleoien, zoals oksels en liezen. De belangrijkste symptomen van HS zijn pijn, ongemak en een etterige, riekende afscheiding. De fysieke en psychologische gevolgen van de ziekte kunnen verschillende

facetten van de kwaliteit van leven van de patiënt ingrijpend verminderen.

Hoewel de pathofysiologie van HS niet volledig bekend is, wordt verondersteld dat folliculaire occlusie een belangrijke activerende gebeurtenis in de pathogenese is. Na occlusie volgt dilatatie met daaropvolgend ruptuur van de haarfollikel die een intense immuunrespons veroorzaakt. Exogene factoren zoals roken, obesitas en mechanische wrijving kunnen naast genetische aanleg en veranderingen in het microbiom bijdragen aan het ontstaan en de progressie van de ziekte. Toenemend inzicht in pathogene mechanismen en klinische inzichten zijn nodig om het ziektebewustzijn, therapieën en uiteindelijk de behandelresultaten van patiënten met HS te verbeteren. Omdat meerdere aspecten van HS nog niet bekend zijn, is de hoofdlijn van dit proefschrift niet beperkt tot slechts een aspect van de ziekte. We hebben ons gericht op klinische kenmerken en (immuno)pathogene mechanismen als basis voor de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën.

PRURITUS

In **hoofdstuk 2** hebben we de prevalentie van pruritus met bijbehorende kenmerken onderzocht in een goed gedefinieerd cohort HS-patiënten. De prevalentie van HS-gerelateerde jeuk (NRS-score ≥ 3) bij 211 patiënten was 57,3%. Patiënten met een pruritus-NRS-score ≥ 3 hadden meer aangedane anatomische regionen ($p < 0,001$), vaker Hurley stadium III-ziekte-ernst ($p < 0,001$) en hogere niveaus van HS-gerelateerde pijn ($p < 0,001$) vergeleken met patiënten die een NRS-score < 3 rapporteerden. In een subpopulatie ($n = 51$) was de meest gerapporteerde typering van pruritus: matig (54%) tot ernstig (27%) jeukende sensaties gedurende minder dan 6 uur per dag (56%), wat niet veranderd was in de afgelopen 2 weken (48%).

Histologisch onderzoek van 24 willekeurige HS-huidbiopten toonde aan dat eosinofiele granulocyten aanwezig waren in 25% (2/8) van de perilaesionale huid en 63% (10/16) van de laesionale huid, terwijl een perineuraal infiltraat werd aangetroffen in respectievelijk 25% (2/8) en 69% (11/16) van de perilaesionale en laesionale huid. Onze resultaten suggereren dat pruritus een vaak voorkomend symptoom van HS is.

Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

De matige tot ernstige intensiteit van pruritus en de bijkomende invloed op slaap en dagelijkse activiteiten kunnen de kwaliteit van leven van patiënten met HS verminderen. Het gestandaardiseerd uitvragen van jeuk (bijvoorbeeld met een NRS of VAS) kan naast de DLQI en EQ-5D een nuttige aanvullende patiëntgerapporteerde uitkomstmaat zijn om de ziekte-ernst/activiteit te evalueren in de dagelijkse praktijk en in studieverband.

IN-VIVO-EIWITNIVEAUS

In **hoofdstuk 3** hebben we de in-vivo-eiwitniveaus gemeten van dertig belangrijke inflammatoire markers, waaronder Th1- en Th17-cytokines en chemokines, in het plasma en de (laesionale) huid van twintig HS-patiënten en tien gezonde controles. Hiervoor maakten wij gebruik van een multiplex elektrochemiluminescent immunoassay-platform (*Meso Scale Discovery*). In het plasma van HS-patiënten was CCL-26 (eotaxine-3) significant verhoogd en CXCL-10 significant lager dan in gezonde controles. In de HS-laesionale huid waren de eiwitniveaus van IL-16, IL-17A, CXCL-8, IL-12/23p40, CCL-4 en CXCL-10 significant hoger dan in de controlehuid. Bovendien was er sterke immunohistochemische aankleuring voor CCL-4, CXCL-10 en CCL-26 in het HS-infiltraat.

Interessant genoeg was er geen significante correlatie tussen eiwitniveaus in het plasma en de laesionale huid van HS-patiënten, waarbij de correlatiecoëfficiënten varieerden tussen -0,53 en +0,42. Samenvattend concluderen wij dat het geïdentificeerde cytokine- en chemokineprofiel, waaronder de nieuwe markers IL-16, CCL-4, CXCL-10 en CCL-26, de aanhoudende

inflammatie in HS-patiënten weerspiegelt.

Bovendien kan de lokale en systemische verhoging van CCL-26 in patiënten met HS verklaard worden door de hoge pruritus-score in HS. Ten slotte tonen onze resultaten aan dat cytokine- en chemokinewaarden in plasma een beperkte reflectie geven van het geactiveerde lokale inflammatoire milieu.

DE EX-VIVOPOTENTIE VAN BIOLOGICS

In **hoofdstuk 4** hebben we getracht de anti-inflammatoire potentie van de momenteel beschikbare biologics gericht tegen TNF- α , IL-17A, IL-12/23p40 of CD20 te kwantificeren in een ex-vivoziektmodel. Real-time kwantitatieve PCR en cytokine *bead-arrays* werden gebruikt voor het meten van het remmende effect van adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab, rituximab en prednison (positieve controle) op cytokines en antimicrobiële peptiden (AMP's) in laesionale HS-huid in vergelijking met gezonde controlehuid. De relatieve mRNA-expressie van alle geteste cytokinen en AMP's werd significant verlaagd door alle anti-inflammatoire middelen ($p < 0,0001$). De afgifte van de belangrijke pro-inflammatoire cytokinen TNF- α , IFN- γ , IL-1s, IL-6, IL-17A werd significant geremd door adalimumab, infliximab, ustekinumab, prednison (alle $p < 0,0001$) en rituximab ($p = 0,0071$), maar niet door secukinumab ($p = 0,0663$). Daarnaast verminderden adalimumab, infliximab en prednison een bredere mix van individuele cytokines dan secukinumab, ustekinumab en rituximab. Onze resultaten suggereren dat anti-TNF- α biologics en prednison de krachtigste remmers zijn van pro-inflammatoire cytokines en AMP's in laesionale HS-huid. Verder vormt ons ex-vivo



Allard Vossen tijdens zijn verdediging met zijn paranimfen Roelant Vossen (links) en Ewout Vossen.

kweekstelsel een adequaat model voor studies naar nieuwe kandidaat-geneesmiddelen voor HS en voor het personaliseren van een behandeling bij specifieke HS-patiënten.

APREMILAST

In hoofdstuk 5.1 zijn de effectiviteit en kortetermijnveiligheid van apremilast bij patiënten met matige HS onderzocht. Apremilast is een *small molecule* geneesmiddel dat specifiek fosfodiësterase 4 remt, waardoor de expressie van een verscheidenheid aan pro-inflammatoire en ontstekingsremmende mediators wordt gemoduleerd. In totaal werden twintig patiënten met matig HS gerandomiseerd in een 3:1 ratio voor een geblindeerde behandeling met apremilast 30 mg tweemaal daags of placebo gedurende zestien weken. De *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR) op week 16 werd bereikt bij acht van de vijftien (53,3%) patiënten in de apremilastgroep en geen van de vijf (0%) patiënten in de placebogroep ($p = 0,055$). Daarnaast verbeterden andere klinische scores significant gedurende zestien weken in de patiënten met apremilast ten opzichte van patiënten met placebo: abcessen en inflammatoire nodi (gemiddeld verschil, -2,6; 95% BI, -6,0 tot -0,9; $p = 0,011$), NRS voor pijn (gemiddeld verschil, -2,7; 95% BI, -4,5 tot -0,9; $p = 0,009$) en jeuk (gemiddeld verschil, -2,8; 95% BI, -5,0 tot -0,6; $p = 0,015$). Er was geen significant verschil in de DLQI tussen de twee behandelgroepen (gemiddeld verschil, -3,4; 95% BI, -9,0 tot 2,3; $p = 0,230$). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren lichte tot matige hoofdpijn en gastro-intestinale symptomen die niet tot drop-outs hebben geleid. Concluderend is apremilast een veelbelovende nieuwe behandeloptie voor HS. Studies met grotere populaties en met een langere follow-up zijn nodig om de effectiviteit en het veiligheidsprofiel van apremilast in HS verder te onderzoeken.

In hoofdstuk 5.2 beoordeelden we de verandering in de expressie van inflammatoire markers in de laesionale huid van HS-patiënten die behandeld werden met tweemaal daags apremilast 30 mg of placebo. Op baseline werden 5 mm stansbiopten verkregen van een indexlaesie (HSL) en de niet-laesionale huid (HSN) in hetzelfde anatomische gebied. Daaropvolgende HSL-biopten in week 4 en week 16 werden zo dicht mogelijk bij de eerder gebiopteerde locatie genomen. Elk huidbiopt werd gesplitst; de ene helft werd verwerkt voor in-vivo-mRNA-analyse met behulp van realtime kwantitatieve PCR en de andere helft werd gekweekt voor ex-vivo-eiwitanalyse met behulp van een *proximity extension assay* (Olink). Op baseline werden zeventien eiwitten geïdentificeerd met een *fold change* > 2 in HSL- versus HSN-huid bij twintig patiënten. De top 5 bestond uit IL-17A (5), S100A12, CST5, IL-12/23p40, CD6 (1) met een *fold change* variërend van respectievelijk 6,6 tot 1638 (FDR $< 0,044$). Het eiwitgehalte van S100A12 nam af in de apremilastgroep in vergelijking met de placebogroep ($p = 0,014$, FDR = 0,186). Geen van de veertien genen vertoonde significante veranderingen in de tijd, hoewel een duidelijke neerwaartse trend in relatieve mRNA-expressie van IL-17A en IL-17F werd aangetoond bij patiënten die apremilast ontvingen. Onze bevindingen benadrukken de uitdaging om de farmacodynamiek te beoordelen in de huid van een ontstekingsziekte met een sterk fluctuerend natuurlijk beloop.

LASERONTHARING EN MICROGOLFABLATIE

In hoofdstuk 6.1 evalueerden we het effect van ontharing met behulp van een *long-pulsed* 1064-nm Nd:YAG-laser op het beloop van de ziekte in een caseserie van vijftien patiënten met milde HS. Een vragenlijst werd gebruikt om verscheidene patiëntgerapporteerde uitkomsten te beoordelen. Nd:YAG-ontharing resulteerde in een afname van het aantal maandelijke opvlammingen ($p = 0,019$). Daarnaast was de gemiddelde (\pm SD) HS-ziekte-ernst na ontharing significant lager dan voor de behandeling, respectievelijk NRS $6,4 \pm 2,8$ versus NRS $3,6 \pm 3,5$ ($p = 0,010$). De meerderheid van de patiënten rapporteerde een 51-75% afname van de haargroei na behandeling. De algehele tevredenheid over de behandeling werd beoordeeld met een NRS-score van $6,7 \pm 2,4$ en twee derde van de patiënten zou Nd:YAG-ontharing aanbevelen aan andere HS-patiënten. Onze resultaten suggereren dat laserontharing een nieuwe therapeutische benadering kan zijn om progressie van de ziekte te voorkomen of de symptomen te verminderen, vooral bij HS-patiënten met het folliculaire subfenotype. De gevonden resultaten kunnen echter vertekend zijn door natuurlijke fluctuaties in het ziektebeloop. Gerandomiseerde onderzoeken zijn gerechtvaardigd om het werkingsmechanisme en de langetermijneffectiviteit van laserontharing in milde HS te bevestigen.

In hoofdstuk 6.2 onderzochten we de werkzaamheid en veiligheid van ablatieve therapie met *microwaves*, gebruikmakend van het miraDry-apparaat, voor milde axillaire HS in een *randomised intrapatient-controlled trial*. Slechts acht van de twintig HS-patiënten werden (volledig) behandeld met de miraDry omdat negatieve klinische uitkomsten tijdens de wervingsperiode resulteerden in de beslissing om het onderzoek voortijdig te beëindigen. Twee patiënten bereikten de HiSCR in de miraDry-behandelde axilla en twee patiënten bereikten de HiSCR in de contralaterale axilla ($p = 1,00$). In totaal vertoonden vijf van de acht patiënten verslechtering van hun ziekte na behandeling met miraDry. Bovendien was de mediane (IQR) NRS-score voor pijn in de met miraDry behandelde axilla 7,0 (2,0-8,0) versus 0 (0-5,0) in de onbehandelde axilla na drie maanden ($p = 0,07$). Het aantal haarfollikels na drie maanden was numeriek lager in de met miraDry behandelde axilla, mediaan 4,0 (3,0-5,0)/cm², een daling van 50,9% ten opzichte van baseline, vergeleken met de onbehandelde axilla, mediaan 8,5 (6,0-10,0)/cm², een daling van 2,0% ten opzichte van baseline ($p = 0,07$). Omdat de *microwave*-energie bestaande en subklinische of microscopische HS-voorloperlaesies (cysten) kan activeren, is het de vraag of er in de dagelijkse praktijk een toegevoegde waarde is voor het gebruik van deze techniek bij patiënten met HS.

CORRESPONDENTIEADRES

Allard Vossen

E-mail: a.vossen@erasmusmc.nl