

# HIDRADENITIS SUPPURATIVA

DOOR DR. HESSEL VAN DER ZEE

Hidradenitis suppurativa (HS) is een recidiverende of chronische, inflammatoire huidziekte uitgaande van de haarzakjes/follikel. Het is een zeer vervelende aandoening waar nog weinig onderzoek naar is gedaan. Dr. Hessel van der Zee wijdde er een uitgebreide studie aan, waarbij alle relevante aspecten van deze aandoening aan bod komen.

Hidradenitis suppurativa komt voornamelijk voor in de huidplooien zoals oksels, liezen en billen, terwijl bij vrouwen ook de borsten aangedaan kunnen zijn. De huidafwijkingen bestaan uit pijnlijke abcessen en acuut gevormde ontstekingen. Deze ontstekingen kunnen verbindingen met elkaar vormen en op deze manier een netwerk van gangen vormen met uitgangen naar buiten, zogenaamde fistels. Bij langdurige ontsteking kan er ook ernstige verlittekening optreden. De klachten bestaan voornamelijk uit pijn en riekende pus-uitvloed die vaak schaamtegevoelens oproept. De prevalentie is recent geschat tussen de 1% en 4%.

Ondanks het feit dat HS dus zeker geen zeldzame ziekte is, duurt het gemiddeld 7 jaar tot de diagnose gesteld wordt. Waarschijnlijk komt dit door onbekendheid van artsen met de aandoening. De ziekte ontstaat meestal na de puberteit,

tussen het 20ste en 30ste levensjaar, en komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen met een ratio van 3:1.

Op het eerste gezicht lijkt HS een besmettelijke (infectieuze) ziekte, maar vaak worden geen of alleen normale huidbacteriën gekweekt. Anders dan de naam doet vermoeden, (hidradenitis = zweetklierontsteking), is HS een aandoening van verstopte haarzakjes. Factoren die een rol in het ziekteproces lijken te spelen, zijn genetische aanleg, roken, wrijvingskrachten, zwaarlijvigheid, kolonisatie door bacteriën, een disbalans van het immuunsysteem en hormonen.

HS is erg moeilijk te behandelen, de meeste behandelingen geven slechts een gedeeltelijke verbetering of slechts een verbetering van korte duur. Behandelingen voor HS bestaan uit antibioticakuren, immuunsysteem modulerende middelen zoals anti-TNF- $\alpha$  biologics, anti-hormonale middelen, licht- of lasertherapie, retinoïden en chirurgische ingrepen. Chirurgische behandelingen kunnen weer onderverdeeld worden in kleine, lokale ingrepen en grote waarbij de gehele haardragende huid van een gebied verwijderd wordt.

Er is wetenschappelijk gezien relatief weinig bekend over HS. Zowel over de ontstaanswijze als de

daaraan ten grondslag liggende mechanismen, als de effectiviteit van behandelingen, bestaat veel onduidelijkheid. Daarom is het onderwerp van dit proefschrift niet beperkt tot één enkele factor van de aandoening, maar worden zowel kwaliteit van leven en pathogenese als de therapeutische mogelijkheden bestudeerd.

### Ziektelast

Zo beschrijven wij de resultaten van ons onderzoek naar het voorkomen (prevalentie) van depressie en de kwaliteit van leven. In totaal onderzochten wij 211 HS-patiënten en vergeleken deze met 233 patiënten met een andere dermatologische aandoening. Voor het onderzoek naar depressie gebruikten wij de MDI vragenlijst en voor kwaliteit van leven de DLQI vragenlijst. De DLQI score was significant hoger voor HS patiënten dan de controlepatiënten en stond in verband met de ziekte-ernst. De MDI-score was ook significant hoger voor HS-patiënten. Klinisch gedefinieerde depressie (volgens het ICD-10 model) was met 9% bij HS-patiënten niet duidelijk hoger dan bij de controle-patiënten (6%).

Wij concluderen dat HS een grote impact heeft op de kwaliteit van leven en dat de ernst van HS hiermee gecorreleerd is.

De depressievragenlijst kan ook gebruikt worden om de kwaliteit van leven te bepalen, en om de effectiviteit van behandelingen te meten. Verder vinden wij dat artsen bij HS-patiënten alert moeten zijn op symptomen van depressie en, indien nodig, patiënten moeten doorverwijzen voor gespecialiseerde hulp.

### Relatie darmziekten

Ook onderzochten wij of HS vaak voorkomt bij

patiënten met chronisch inflammatoire darmziekten (IBD). IBD bestaat uit de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (UC). Onze hypothese was dat als IBD en HS vaker samen voorkomen, dit zou wijzen op gelijksoortige ontstaans- en werkingsmechanismen in het ziekteproces. Tijdens een IBD-patiënten informatiedag vroegen wij 158 IBD-patiënten (65% Crohn en 35% UC) naar klachten die op HS wijzen en lieten voorbeeldfoto's zien van HS lesies. Op grond van deze enquête concludeerden wij dat 16% van de IBD patiënten zeer waarschijnlijk HS hebben (17% Crohn, 14% UC). Hiermee lieten wij voor het eerst zien dat HS relatief frequent voorkomt bij patiënten met Crohn of UC. Mogelijk kunnen geneesmiddelen voor IBD ook gebruikt worden voor de behandeling van HS.

### Milieu

In en volgend deel van het onderzoek beschrijven wij een patiënt met een onderbeenprothese die HS-achtige huidafwijkingen ontwikkelde enkel op zijn beenstomp. Deze casus suggereert dat HS kan ontstaan op locaties met toegenomen wrijving en een warm vochtig milieu, en niet alleen op plaatsen die apocriene zweetklieren bevatten, zoals algemeen >>

## “Losse keratinocyten en strengen van vitaal epitheel diep in de lederhuid, waar die normaal niet voorkomen”

wordt verondersteld. We hebben onderzocht welke ontstekingsfactoren (cytokinen) verhoogd zijn in chronisch aangedane HS lesies en in normaal ogende huid naast een HS ontsteking (perilesionaal). Deze waarden werden vergeleken met die verkregen zijn uit psoriasislesies. Deze huidbiopten werden kortdurend gekweekt en de uitgescheiden ontstekingsfactoren in het kweekmedium bepaald. De ontstekingscytokinen IL-1 $\beta$  en TNF- $\alpha$ , maar ook het anti-inflammatoire cytokine IL-10, bleken niet alleen significant verhoogd in HS-huid, maar ook in de perilesionale huid. Deze cytokines waren in HS-lesies duidelijk sterker verhoogd dan in psoriasis-lesies. De cytokinen IL-2, IL-4, IL-5 en IFN- $\beta$  waren daarentegen vaak onmeetbaar laag. Deze resultaten suggereren dat geneesmiddelen gericht tegen TNF- $\alpha$  en IL-1 $\beta$  effectief zouden kunnen zijn voor behandeling van HS.

### Behandeling

Voorts onderzochten wij of behandeling met de anti-TNF- $\alpha$  biologic adalimumab veranderingen in cytokinen en het ontstekingsinfiltraat in HS huid teweeg brengt. Wij verbreedden onze kennis door het meten van verschillende cytokinen in HS huid van de be-

treffende patiënten. Biopten van HS-lesies werden afgenomen van 9 HS-patiënten, voor start van de behandeling, en na 16 weken behandeling met adalimumab. Behandeling met adalimumab verlaagde voornamelijk de cytokinen IL-1 $\beta$ , CXCL9 en BLC, evenals het aantal 179 6 dendritische cellen, monocyten en macrofagen. Ook vond tijdens adalimumab behandeling afname plaats van het aantal T cellen en B cellen in de betreffende biopten.

Vervolgens werd de aanwezigheid onderzocht van ontstekingscellen in normaal ogende perilesionale huid, net-ontstane HS-ontstekingen, en chronische HS ontstekingen. Perilesionale HS-huid laat verschillende afwijkingen zien, onder andere verstopping van de haarzakjes, psoriatische verbreding van de opperhuid en een toegenomen aantal ontstekingscellen. Nieuw gevormde HS-ontstekingen worden gekarakteriseerd door een abcederende neutrofiële ontsteking met een aanzienlijke toename van macrofagen, monocyten en dendritische cellen. In de chronische fase neemt de grootte van de ontsteking toe en wordt in het bijzonder een toegenomen aantal B-cellen en plasmacellen gezien. In alle HS-stadia wordt een toegenomen aantal mestcellen gezien. Ook zien wij keratineresten van de opperhuid diep in de huid en in reuscellen, als reactie hierop kan mogelijk een ontstekingsreactie plaatsvinden. Daarnaast zien wij losse keratinocyten en strengen van vitaal epitheel diep in de lederhuid, waar die normaal niet voorkomen, die mogelijk de basis zijn voor fistelvorming.

### Combinatietherapie

Ook werd de effectiviteit van een combinatietherapie bestaande uit de anti-biotica clindamycine en

## “Wij beschouwen HS niet als een ziekte die veroorzaakt wordt door bacteriën”

rifampicine met verschillende duur en doseringen onderzocht. In dit kader werden 34 HS-patiënten door ons behandeld met deze therapie. In 82% van de patiënten resulteerde deze behandeling in een verbetering van de aandoening en in 47% was zelfs geen andere behandeling meer nodig. Het maximale effect van de behandeling werd bereikt binnen 10 weken. Echter, in 62% van de patiënten, die geen andere behandeling nodig hadden, verergerde de ziekte weer na een periode van 5 maanden. Patiënten, die geen verbetering lieten zien, hadden over het algemeen een meer ernstige vorm van HS. Aangezien wij HS niet als een ziekte beschouwen die wordt veroorzaakt door bacteriën, denken wij dat de werking van deze antibiotica meer berust op ontsteking beperkende mechanismen dan bacteriedodende mechanismen. Uit deze resultaten concluderen wij dat deze combinatietherapie een veelbelovende therapie is voor HS. De optimale duur en dosering moeten nog nader worden onderzocht.

### Deroofing

Ook onderzochten wij de effectiviteit van de chirurgische methode deroofing. Deroofing is een huidsparende chirurgische techniek waarbij het dak van de ontsteking wordt verwijderd en alle fistels worden opgezocht met een sonde. 88 HS-lesies werden op deze manier behandeld bij 44 patiënten. Slechts 17% van de plekken kwamen terug na 4,6 maanden, wat voor HS een goed resultaat is. Patiënten waren tevreden met de procedure en beoordeelden deze met een 8 uit 10. 90% van hen zou deroofing aanraden aan andere patiënten. Wij stellen dat deroofing een effectieve, gemakkelijk uit te voeren chirurgische behandeling is voor milde tot matig ernstige HS.

Colchicine wordt gebruikt voor behandelingen van andere ontstekingsziekten, waarbij, net als in HS, het cytokine IL-1 $\beta$  verhoogd is. Acht HS patiënten kregen 0.5 mg colchicine tweemaal daags gedurende 1 tot 4 maanden. Maar het gebruik van colchicine liet geen duidelijke verbetering in HS-ernst zien, terwijl bij 3 patiënten misselijkheid als bijwerking meldde.

*Hessel van der Zee: Hidrademitis Suppurativa: Pathogenesis and Treatment. Diss. Rotterdam, 2011.*