

Hidradenitis suppurativa: een heterogene en complexe ziekte waarvoor biotherapie hoop biedt

Farida Benhadou^{1,2}, An Van Laethem³, Thomas Damsin⁴, Pierre-Dominique Ghislain⁵

1. Dermatologie, Academisch Ziekenhuis Brussel, ULB

2. European Hidradenitis suppurativa Foundation (EHSF)

3. Dermatologie, UZ Leuven, KU Leuven

4. Dermatologie, CHU de Liège, ULg

5. Dermatologie – Prof. Baeck, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Brussel

———— Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische ontstekingsziekte van de huid die gekenmerkt wordt door recidiverende, diepe, pijnlijke letsels die vaak invaliderend zijn. Er werd lang te weinig aandacht aan deze ziekte besteed, en er blijven nog veel vragen onbeantwoord over de pathofysiologie, het klinische beeld en de respons op de behandeling. Door die heterogeniteit is de behandeling complex en vergt die een aanpak op maat van de patiënt. De komst van biologische behandelingen zoals adalimumab en recenter ook secukinumab is een grote stap vooruit, maar in veel gevallen volstaan ze niet om aan de klinische behoeften van elke individuele patiënt tegemoet te komen. Het blijft dus nodig om nieuwe gerichte behandelingen te ontwikkelen. We weten ondertussen dat een vroege behandeling de prognose verbetert, het risico op littekens beperkt en de sterke psychosociale impact van de aandoening kan verminderen.

Een ziekte met veel vraagtekens

Hidradenitis suppurativa (HS), ook bekend als de ziekte van Verneuil, is een chronische ontstekingsziekte van het infundibulum van de haarfollikel die vooral de huidplooien treft. Ze komt voor bij ongeveer 1% van de populatie en vrouwen worden veel vaker getroffen. De pathogenese van deze ziekte is nog niet volledig opgehelderd en berust op een combinatie van afwijkingen van de keratinisatie van de follikel, een immuunstoornis en omgevingsfactoren (vooral roken, obesitas, microbiom) (1).

Ondanks die gemeenschappelijke basiskenmerken wordt HS gekenmerkt door een enorme klinische heterogeniteit: sommige patiënten vertonen af en toe enkele noduli, andere ontwikkelen diepe ontstekingsfistels en pijnlijke chronische abcessen die ernstige

littekens veroorzaken (2). De pijn, de geur, het chronische exsudaat en het sociale stigma hebben een sterke impact op de levenskwaliteit. De psychische belasting is vergelijkbaar met of zelfs zwaarder dan die van psoriasis of atopisch eczeem (3).

Complexe diagnose en behandeling

Volgens de literatuurgegevens wordt de diagnose gemiddeld pas na 7 jaar gesteld, wat erg laat is. Vooral in het vroege stadium is de diagnose moeilijk te stellen doordat er geen specifieke biomarkers bestaan, sommige artsen de ziekte niet kennen en de letsels sterk kunnen variëren (4).

De klinische scores die momenteel worden gebruikt (Hurley, IHS4, HiSCR) geven de uiteenlopende evolutie onvoldoende weer. Ook bij de behandeling is deze complexiteit

terug te vinden: iets wat bij de ene patiënt goed werkt, kan bij een andere helemaal geen effect hebben, zonder dat we die verschillen kunnen voorspellen (5).

Fenotypische scores zijn nuttig, maar volstaan niet

Gezien het heterogene klinische beeld zijn enkele pogingen tot fenotypische classificatie ondernomen om de verschillende patiëntenprofielen beter te kunnen omschrijven (**Figuur 1**). Een van de meest gebruikte zijn de typologieën van Canoui-Poitaine et al., die de patiënten onderverdelen in drie grote fenotypes: inflammatoir folliculair, abcesvorming en gemengd. Het doel van deze onderverdeling is om de ernst, de respons op de behandelingen en de prognose te kunnen voorspellen (6).

Andere classificaties baseren zich op de zones waar de letsels het meest voorkomen, hoe chronisch ze zijn en hoe snel te evolueren. Deze scores zijn echter nog niet gevalideerd in de dagelijkse klinische praktijk en hebben methodologische beperkingen: een subjectieve evaluatie, een lage interobservator-reproduceerbaarheid, en geen sterke correlatie met de respons op de behandeling. Ze geven de evolutieve dynamiek van de ziekte en de werkelijke impact op de patiënt onvoldoende weer (7).

In de toekomst moeten dus scores ontwikkeld worden die zowel klinische, biologische en radiologische criteria als door de patiënt

gerapporteerde gegevens omvatten, zodat een behandelingsstrategie op maat van de patiënt mogelijk wordt.

De komst van biotherapie: een keerpunt... maar geen panacee

Momenteel zijn de volgende biologische behandelingen goedgekeurd door de *Food and Drug Administration* (FDA) en het *European Medicine Agency* (EMA) voor HS:

- **Adalimumab** – Dit was het eerste biologische geneesmiddel dat door de FDA en het EMA goedgekeurd werd voor HS, respectievelijk in juli 2015 en september 2015. Het is gericht tegen tumornecrosefactor alfa (TNF- α), een cytokine dat een belangrijke rol speelt in het ontstekingsproces bij HS.
- **Secukinumab** – Dit middel werd respectievelijk in juni 2023 en in oktober 2023 goedgekeurd door de FDA en het EMA en betekende een belangrijke stap voorwaarts. Het is een monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen interleukine-17A (IL-17A), een ander pro-inflammatoir cytokine dat een belangrijke rol speelt in de pathologie van HS.
- **Bimekizumab** – Het meest recente middel op deze lijst; werd respectievelijk in april 2024 en in november 2024 goedgekeurd door de FDA en het EMA. Het is de eerste en enige selectieve remmer van IL-17A en IL-17F en leidt tot een bredere en dus vollediger blokkade van deze ontstekingsroute.

Figuur 1:

Deze illustraties uit het artikel van Sabat et al. (19) benadrukken de heterogeniteit van de klinische fenotypes: abces (a), fistel en strengen (b), botriomycomen (c), koude cysten (d), magma van littekenweefsel, drainerende fistel, abces en inflammatoire noduli (e, f).



De goedkeuring van de TNF α -remmer adalimumab voor matige tot ernstige HS in 2015 betekende een belangrijke ommekeer. Voor het eerst bleek een biologische behandeling een significant effect te hebben op de ontstekingsletsels. In de praktijk reageert echter slechts een deel van de patiënten (30 tot 50%, afhankelijk van de studie) afdoende op de behandeling, en vaak neemt de werkzaamheid na verloop van tijd af (8-9). De werkzaamheid van secukinumab is duidelijk aangetoond in de klinische fase III-studies SUNSHINE en SUNRISE. In vergelijking met een placebo bereikte in die studies een significant groter aandeel van de patiënten die met secukinumab behandeld werden een klinische respons bij hidradenitis suppurativa (HiSCR50) – gedefinieerd als een daling van het totale aantal abcessen en ontstekingsnoduli met minstens 50%, zonder toename van de abcessen of de drainerende fistels. De verbeteringen traden op vanaf de 2e week van de behandeling en hielden langdurig aan (tot 52 weken, en langer in de extensiestudies), met een aanzienlijke daling van het aantal aanvallen en van de pijn op de huid (10, 11). Ook bimekizumab bleek opmerkelijk werkzaam in de pivotale fase 3-studies BE HEARD I en BE HEARD II. Na 16 weken werd het HiSCR50-criterium door een significant groter aandeel van de behandelde patiënten bereikt dan in de placebogroep. Bovendien trad de verbetering met bimekizumab snel op en hield die lang aan. Daarnaast bereikte een aanzienlijk percentage van de patiënten op lange termijn (tot twee jaar) een diepere respons (HiSCR75 en zelfs HiSCR100, wat voor een volledige opklaring van de letsels staat). Ook het aantal drainerende fistels, de pijn op de huid en de levenskwaliteit verbeterden significant, wat erop wijst dat dit middel het ziekteverloop kan beïnvloeden (12). Tot dusver zijn er echter nog geen gerandomiseerde studies uitgevoerd waarin de werkzaamheid van deze verschillende biologische behandelingen vergeleken werd.

Sterk effect op drainerende fistels en IL-17

We willen erop wijzen dat het belangrijk is om drainerende fistels bij HS te behandelen. Die chronische, onderling verbonden structuren wijzen op een ernstige vorm van de ziekte en gaan met een significante morbiditeit gepaard, waaronder pijn en aantasting van de levenskwaliteit. Recente studies naar de pathofysiologie van HS wijzen op een aanzienlijke overexpressie van IL-17A en F (en

van de cellen die IL-17 produceren, zoals de Th17-lymfocyten), zowel rechtstreeks in de drainerende fistels als in het omliggende ontstekingsweefsel (13). Dat wijst erop dat de IL-17-as een cruciale rol speelt in de vorming en het voortbestaan van deze complexe letsels. Het feit dat in klinische studies is aangetoond dat secukinumab en vooral bimekizumab (dat zowel gericht is tegen IL-17A als tegen IL-17F) die drainerende fistels doen verkleinen of zelfs verdwijnen, is dus bijzonder relevant. Dat versterkt de hypothese dat behandelingen die ingrijpen op IL-17 zeer werkzaam zijn op de meest chronische en invaliderende vormen van HS (12).

Dringende behoefte aan nieuwe behandelingen

Er lopen meerdere klinische fase II/III-studies naar nieuwe benaderingen (JAK-remmers, complementremmers, neutrofielenremmers, modulering van het microbioom enz.). IL-1-remmers vormen een interessante behandelingsstrategie voor HS: de fase II-studies met anakinra waren negatief, maar in een fase II-studie met lutikizumab werden interessante resultaten behaald, waardoor er ondertussen fase III-studies opgezet werden en er nieuwe hoop is op een nieuwe gerichte behandeling voor deze patiënten. In de toekomst zal het behandelingsarsenaal combinatiebehandelingen moeten omvatten, evenals een multidisciplinaire begeleiding van de patiënten (dermatoloog, chirurg, psycholoog, diëtist enz.) (14).

Snel en intensief behandelen: een grote uitdaging

De gegevens die de voorbije jaren verzameld werden, wijzen erop dat een vroege behandeling, bij voorkeur in het Hurley-stadium I of II, de progressie naar chronische letsels en fibreuze littekens beter voorkomt (15). Als de chronische ontsteking niet aangepakt wordt, leidt dat tot de vorming van complexe drainerende fistels, uitgebreide fibreuze littekens en invaliderende contracturen die de mobiliteit en de levenskwaliteit van de patiënt sterk aantasten. Daarom is het belangrijk om snel een intensieve biotherapie voor te schrijven. Als we al vanaf de eerste stadia of zodra de ziekte matig tot ernstig wordt met een gerichte behandeling zoals adalimumab, secukinumab of bimekizumab starten, kunnen we de ziekte-evolutie significant afremmen. Daarnaast is het belangrijk om intensief te behandelen, want we weten ondertussen dat HS hoge dosissen vereist dan andere chronische

TAKE-HOME MESSAGES

- Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische, pijnlijke en heterogene ontstekingsziekte waarvan de diagnose vaak te weinig wordt gesteld.
- Door de complexiteit van het klinisch beeld en de pathofysiologie vereist deze ziekte een aanpak op maat van de patiënt.
- Biotherapieën zijn een belangrijk keerpunt geweest voor de aanpak van HS, maar volstaan nog altijd niet om alle patiëntenprofielen afdoende te behandelen.
- Momenteel zijn er maar twee therapeutische klassen op de markt: de TNF α -remmer adalimumab en de IL-17-remmers. Door dat beperkte aanbod kunnen we de behandeling onvoldoende aanpassen aan de diverse klinische vormen en de ernst van de aandoening. Het is dus belangrijk om te benadrukken dat er dringend behoefte is aan nieuwe gerichte behandelingsopties die beter tegemoet komen aan de behoeften van de patiënten.
- Door vroeg in de ziekte-evolutie een intensieve behandeling voor te schrijven, kunnen we de evolutie afremmen, de respons op de behandeling verbeteren en de functionele en psychische gevolgen beperken.

immuungemedieerde aandoeningen. Zo wordt de injectie met adalimumab wekelijks toegediend bij HS, terwijl dat bij psoriasis of psoriatische artritis tweewekelijks is. Studies hebben overigens uitgewezen dat een intensievere behandeling betere klinische resultaten oplevert bij ernstige vormen van HS. Dat toont aan dat we agressief moeten behandelen als we de zware inflammatoire belasting van deze ziekte onder controle willen krijgen. Verder is het belangrijk om de dosis snel aan te passen op basis van de klinische respons. Een snelle behandeling met de juiste dosis verlicht niet alleen de acute symptomen zoals de pijn en de abscessen, maar vermindert ook het risico op littekens en functionele gevolgen op lange termijn. Door snel een intensieve biotherapie voor te schrijven, bieden we patiënten dus de beste kansen op een goede levenskwaliteit op langere termijn, op het behoud van hun autonomie en een duurzame ziektecontrole, voor de schade onomkeerbaar wordt (16-18). ■

Referenties

1. Krueger JG, Frew J, Jemec GBE, Kimball AB, Kirby B, Bechara FG, et al. Hidradenitis suppurativa: new insights into disease mechanisms and an evolving treatment landscape. *Br J Dermatol*. 2024;190(2):149–62.
2. Petukhova L, Colvin A, Koerts ND, Horváth B. Leveraging genotypes and phenotypes to implement precision medicine in hidradenitis suppurativa management. *Br J Dermatol*. 2025;192(Suppl 1):i22–i29.
3. Kimball AB, Kirby JS, Ingram JR, Tran T, Pansar I, Ciaravino V, et al. Burden of hidradenitis suppurativa: a systematic literature review of patient reported outcomes. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(1):83–98.
4. Saunte DML, Boer J, Stratigos A, Szepietowski JC, Hamzavi I, Kim KH, Zarchi K, Antoniou C, Matusiak L, Lim HW, Williams M, Kwon HH, Güler MA, Mammadova F, Kaminsky A, Prens E, van der Zee HH, Bettoli V, Zauli S, Hafner J, Lauchli S, French LE, Riad H, El Domyati M, Abdel Wahab H, Kirby B, Kelly G, Calderon P, del Marmol V, Benhadou F, Revuz J, Zouboulis CC, Karagiannidis I, Sartorius K, Hagströmer L, McMeniman E, Ong N, Dolenc Voljc M, Mokos ZB, Borradori L, Hunger RE, Sladden C, Scheinfeld N, Mofthah N, Ermetestam L, Lapins J, Doss N, Kurokawa I, Jemec GBE. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–9.
5. Daoud M, Suppa M, Benhadou F, Daxhelet M, Njimi H, White J, et al. Overview and comparison of the clinical scores in hidradenitis suppurativa: a real-life clinical data. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1145152.
6. Canoui Poirine F, Le Thauat A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross sectional study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(6):1506–1.
7. Koerts NDK, Bouwman K, Prens LM, Horváth B. Assessment tools and phenotype classification for hidradenitis suppurativa. *Clinics Dermatol*. 2023;41(5):601–10.
8. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(2):162–72. doi:10.1056/NEJMoa1504370.
9. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kerdel F, Papp KA, Okun MM, et al. Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Parallel Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 May 3;164(9):666–74. doi:10.7326/M15-1833.
10. Frew JW, Hawkes JE, Krueger JG, et al. SUNSHINE: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):562–571. doi:10.1016/j.jaad.2022.10.033.
11. Garg A, Kimball AB, Grand D, et al. SUNRISE: Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa – A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Br J Dermatol*. 2023;188(5):865–874. doi:10.1111/bjd.23247.
12. Kimball AB, Jemec GBE, Sayed CJ, Yiu ZZ, Forman S, Hoffstad O, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. *Lancet*. 2024 Jun 1;403(10388):2103–2115. doi:10.1016/S0140-6736(24)00101-6.
13. Blok JL, Li K, Brodmerkel C, Boer J, Prens EP. Interleukin-17 pathway activation in hidradenitis suppurativa lesional skin: a rationale for targeting IL-17 in treatment. *J Invest Dermatol*. 2016 Oct;136(10):1943–1950. doi:10.1016/j.jid.2016.05.110.
14. Frew JW, Navrazhina K, Brodmerkel C, et al. Emerging therapeutic targets and experimental drugs for hidradenitis suppurativa. *Lancet Dermatol*. 2023;5(4):293–306. doi:10.1016/S2352-5126(23)00052-7.
15. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, et al. Early Treatment Is Associated with Improved Outcomes in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Cohort Study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(1):123–130. doi:10.1016/j.jaad.2021.10.035.
16. Ghias MH, Lin J, Frew JW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of hidradenitis suppurativa: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):1234–1240.
17. Charrow AP, Shukla AA, Maderal AD, et al. Long-term outcomes and management strategies in hidradenitis suppurativa: a multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Dec;91(6):1450–1459.
18. Garg A, Kirby JS, Lavian J, et al. Emerging therapies in hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *Dermatol Ther*. 2025 Jul 18;35(7):e15342.
19. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Mar 12;6:19. doi: 10.1038/s41572-020-0149-1.