

University of Groningen

Hidradenitis suppurativa

Rondags, Angelique

DOI:
[10.33612/diss.119123035](https://doi.org/10.33612/diss.119123035)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rondags, A. (2020). *Hidradenitis suppurativa: Rheumatologic comorbidities, classification, categorization, and mechanical stress*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.119123035>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES

**SAMENVATTING
PUBLICATIELIJST
DANKWOORD
CURRICULUM VITAE**

Angelique Rondags

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hidradenitis suppurativa (HS) is een chronische auto-inflammatoire aandoening. Pijnlijke terugkerende ontstekingen zoals abscessen en/of sinussen (tunnels) presenteren zich in de lichaamspleoien, zoals in de oksels, liezen, onder de borsten, het genitaal gebied en in de bilnaad. Hidradenitis suppurativa wordt gezien als een dynamische ziekte met een wisselend verloop en een veelzijdig klinisch beeld. De ziekte openbaart zich vaak na de puberteit, en vrouwen zijn vaker aangedaan dan mannen. Hidradenitis suppurativa komt bij ongeveer 1% van de bevolking voor. De precieze oorzaak en het pathofysiologische proces zijn onbekend. Hidradenitis suppurativa wordt gerekend tot de ‘folliculaire occlusie tetradé’, waartoe acne conglobata, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens en sinus pilonidalis (haarnestcyste) ook behoren. Er wordt verondersteld dat HS begint met een blokkade in het bovenste gedeelte van de haarfollikel. Dit leidt vervolgens tot een ophoping van debris in de haarfollikel en uiteindelijk barst deze en ontstaat er een afwijkende ontstekingsreactie. Roken en overgewicht zijn risicofactoren voor HS. Er zijn diverse behandelopties, variërend van lokale therapie, systemische therapie tot chirurgische ingrepen, genezing bestaat echter nog niet. De invloed van HS op de kwaliteit van leven kan enorm zijn. Lange tijd is er weinig wetenschappelijke aandacht geweest voor HS. Dit is de laatste jaren gelukkig veranderd. We komen steeds meer te weten over deze onaangename ziekte en de behandelopties. Dit proefschrift bestaat uit vier te onderscheiden delen.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben wij epidemiologisch onderzoek gedaan naar het voorkomen van HS bij patiënten met spondyloarthritis (SpA) en vice versa. In de eerste studie (**Hoofdstuk 2**) onderzochten wij het voorkomen van HS bij patiënten met axiale spondyloarthritis (SpA). Axiale SpA is een auto-inflammatoire reumatische ziekte en wordt onderverdeeld in non-radiografische en radiografische axiale SpA. Radiografische axiale SpA staat ook wel bekend als ankyloserende spondylitis en in Nederland wordt het vaak de ziekte van Bechterew genoemd. In deze studie hebben wij gebruik gemaakt van een zelf-diagnostische vragenlijst met gevalideerde vragen over HS. Deze vragenlijst werd verzonden naar alle deelnemende axiale SpA patiënten van het Groningen Leeuwarden Axiale Spondyloarthtis (GLAS) cohort geïncludeerd voor juni 2016. Positieve antwoorden werden vervolgens telefonisch geverifieerd. Resultaten van ons onderzoek heeft aangetoond dat HS ongeveer zes tot negen keer zo vaak voor komt bij axiale SpA patiënten als in de algemene bevolking, en lijkt geassocieerd te zijn met het vrouwelijk geslacht, een lagere kwaliteit van leven en met name een hogere axiale SpA ziekte activiteit. Vervolgens hebben we in een tweede studie (**Hoofdstuk 3**) onderzocht hoe vaak HS-patiënten bij zichzelf klinische SpA kenmerken herkennen. Hiervoor werd een vragenlijst ontwikkeld,

gebaseerd op de klinische axiale en perifere SpA classificatie criteria gedefinieerd door de ASAS (Assessment in SpondyloArthritis International Society). Deze vragenlijst werd verzonden naar alle HS patiënten gezien in het Universitair Medisch Centrum Groningen en Erasmus Medisch Centrum tussen 2010 en 2016. Van alle patiënten die de vragenlijst beantwoordden, bleek dat ongeveer twee-derde voldeed aan ten minste een van de vier kenmerken die als ASAS toegangscriteria voor axiale en perifere SpA gelden, vooral aan die voor axiale SpA. Daarnaast rapporteerden bijna alle patiënten nog een of meer andere SpA kenmerken te hebben. In vergelijking met de patiënten die geen ASAS criteria rapporteerden waren de HS patiënten met zelf-gerapporteerde kenmerken vaker van het stereotype HS (vrouwelijke geslacht, hogere body mass index (BMI), vaker voormalige of huidige rokers), hadden een langere HS ziekteduur en hadden meer actieve HS symptomen ten tijde van beantwoording van de vragenlijst. In eerder gepubliceerd onderzoek werd ook al aangegeven dat HS patiënten vaker klachten en/of een diagnose hebben van SpA. Echter, er is voorheen nog nooit gepubliceerd over het voorkomen van HS bij (axiale) SpA patiënten. Wanneer alle resultaten samen worden gewogen, wordt een relevante associatie tussen HS en SpA gesuggereerd. Zowel HS als SpA worden beschouwd als auto-inflammatoire ziektes, waarvan de exacte oorzaak nog niet is opgehelderd. Genetische aanleg lijkt evenwel een rol te spelen. Bij beide aandoeningen is er sprake van een te sterk afgesteld immuunsysteem. Er zijn bepaalde overeenkomsten in het pathofysiologisch mechanisme (o.a. cytokines) en daarnaast delen de beide aandoening anti-inflammatoire behandelopties (zoals anti-tumor necrosis alfa medicatie). Daarnaast zijn beide aandoeningen geassocieerd met andere auto-inflammatoire ziekten, specifiek de ziekte van Crohn komt bij beide vaker voor dan in de algemene populatie. In de ASAS classificatie voor SpA patiënten worden bepaalde geassocieerde aandoeningen buiten de gewrichten beschreven, te weten de ziekte van Crohn, psoriasis en uveitis (regenboogvliesontsteking), dit worden de extra-articulaire manifestaties genoemd. Daarom stellen wij dat HS niet alleen als een huidziekte moet worden beschouwd, maar als een zogenaamde immuun gemedieerde inflammatoire ziekte, net als SpA en de ziekte van Crohn. Verder zou HS in de toekomst wellicht tot de extra-articulaire manifestaties van SpA kunnen worden gerekend.

Vervolgens beschrijven wij in het tweede deel meerdere stappen van het validatieproces van de refined Hurley classificatie. Deze classificatie werd in 2017 gepubliceerd, en is een hervormde versie van de originele Hurley classificatie (1989). In deze nieuwe classificatie worden Hurley stadium I en II onderverdeeld in drie subklassen, namelijk milde (A), matige (B) en ernstige (C) HS. Refined Hurley III is niet onderverdeeld en wordt altijd gezien als ernstige HS. Allereerst werd de constructvaliditeit getest (**Hoofdstuk 4**). Hierbij werd een sterke samenhang (correlatie) aangetoond tussen de ernst van HS zoals

gedefinieerd in de refined Hurley classificatie en een patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven score (Dermatology Life Quality Index, DLQI) en een door de arts afgenomen klinische score van de ernst van HS (HS Severity Score System, IHS₄). Vervolgens werden de inter- en intrabeoordelaar betrouwbaarheid bekeken, in een klinische en digitale setting (**Hoofdstuk 5**). De resultaten waren matig tot goed, waarbij ook een positieve leercurve werd gesuggereerd. De indrukvaliditeit liet een goed resultaat zien, waarmee wordt aangegeven dat beoordelaars de refined Hurley classificatie als bruikbaar beschouwen. Hoewel het validatieproces nog niet compleet is, suggereren deze resultaten dat de refined Hurley classificatie een adequaat classificatiesysteem is voor HS. Na finaliseren van het validatieproces is het mogelijk om details van de classificatie eventueel nog scherp te stellen, waarna het validatieproces opnieuw moet worden uitgevoerd. Daarnaast hebben we in dit tweede deel een vragenlijst voor HS patiënten ontworpen, waaruit de refined Hurley classificatie kan worden afgeleid (**Hoofdstuk 6**). Hierbij hebben wij ook de interbeoordelaar overeenkomst en betrouwbaarheid getest, welke goede resultaten lieten zien. Wij stellen daarom dat deze vragenlijst potentie heeft om te worden gebruikt in wetenschappelijke studies en klinische settings, bijvoorbeeld in “eHealth” (elektronische gezondheidszorg).

In het derde deel van dit proefschrift onderzochten wij of er binnen de diversiteit van de HS patiëntenpopulatie specifieke klinische subgroepen bestaan, dit om uiteindelijk bij te dragen aan een solide beschrijving van de HS fenotypen (**Hoofdstuk 7**). In deze studie maakten wij gebruik van clusteranalyse, uitgevoerd in een Nederlands multi-centrum HS patiënten cohort (patiënten werden gezien tussen april 2015 en juni 2019 in het Universitair Medisch Centrum Groningen, Meander Medisch Centrum te Amersfoort en Ziekenhuis Nij Smellinge te Drachten). Op basis van vier klinische variabelen, te weten geslacht, BMI, rookgeschiedenis en voorkomen van geassocieerde folliculaire oclusie ziekten uit de ‘tetrad’, identificeerden wij vijf specifieke HS patiëntcategorieën: 1. “vrouwen met stereotypische HS” (40%), met een positieve rookgeschiedenis en overgewicht/obesitas; 2. “vrouwen met één specifieke risicofactor voor HS” (23%) (met een positieve rookgeschiedenis of overgewicht/obesitas); 3. “mannen met HS” (22%), met een rookgeschiedenis en/of overgewicht/obesitas); 4. “HS plus andere folliculaire oclusie aandoeningen” (9%), waarbij HS patiënten ook bekend zijn met acne conglobata, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens en/of sinus pilonidalis (haarnestcyste); en 5. “gelimiteerde HS” (6%), HS patiënten zonder geassocieerde risicofactoren rookgeschiedenis en overgewicht en zonder folliculaire oclusie aandoeningen. Van deze laatste categorie is het interessant om na te gaan waarom HS zich heeft ontwikkeld en hoe deze patiënten reageren op therapie.

Zowel het tweede als derde deel van dit proefschrift dragen bij aan het verkrijgen van meer inzicht in de pathofysiologie en behandeling van HS, hierbij is het namelijk belangrijk om HS patiënten adequaat te classificeren en categoriseren.

Ten slotte presenteerden wij de casus van een HS patiënt (die rookt en acne conglobata heeft) met HS op de wreef van zijn voet, een atypische locatie (**Hoofdstuk 8**). Hij werkt als stratenmaker, waarbij hij stevige en strakke werkschoenen draagt en vaak geknield aan het werk is waarbij zijn voet in een gebogen stand verkeert. De wreef van de voet bevat ook (terminale) haarfollikels, net als de lichaamplooien. Door het dragen van de werkschoenen wordt er een warme, vochtige en occlusieve omgeving gecreëerd, gelijk aan de lichaamplooien waarin HS zich typisch presenteert. Zijn werkhouding suggereert dat er ook sprake is van regelmatige wrijving van zijn schoen over zijn wreef. Deze factoren samen genomen wordt de theorie ondersteund dat mechanische stress (druk en wrijving op de huid) een risicofactor kan zijn voor het ontstaan of in stand houden van HS(-achtige) laesies.

Met dit proefschrift hopen wij een bijdrage geleverd te hebben aan zowel epidemiologische als klinische kennis betreffende HS.

PUBLICATIELIJST

Rondags A, Arends S, Volkering RJ, Janse IC, Dickinson-Blok JL, Schoonhoven E, Bootsma H, Spoorenberg A, Horváth B. Identification of clinical categories in hidradenitis suppurativa based on patient characteristics: results from a cluster analysis. *In preparation*

Prens LM, Rondags A, Volkering RJ, Janse IC, Politiek K, Zuidema YS, Turcan I, van Hasselt J, van der Zee HH, Horváth B. The refined Hurley classification: the interrater and intrarater reliability and face validity. *Br J Dermatol.* 2019 Dec;181(6):1335-1337

Rondags A, Volkering RJ, Turcan I, Zuidema YS, Janse IC, Horváth B. The refined Hurley patient questionnaire: An accurate self-assessment instrument for deriving the correct refined Hurley stage in hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2019 Jun;99(7):703- 704.

Rondags A, van Straalen KR, van Hasselt JR, Janse IC, Ardon CB, Vossen ARJV, Prens EP, van der Zee HH, Horváth B. Correlation of the refined Hurley classification for hidradenitis suppurativa with patient-reported quality of life and objective disease severity assessment. *Br J Dermatol.* 2019 May;180(5):1214-1220.

Rondags A, van Straalen KR, Arends S, van der Zee HH, Prens EP, Spoorenberg A, Horváth B. High prevalence of clinical spondyloarthritis features in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):551-554.e1.

Rondags A, Arends S, Wink FR, Horváth B, Spoorenberg A. High prevalence of hidradenitis suppurativa symptoms in axial spondyloarthritis patients: A possible new extra-articular manifestation. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):611-617.

van Straalen KR, Verhagen T, Horváth B, Ardon C, Vossen ARJV, Driessen R, Boer J, Rondags A, Prens EP, van der Zee HH. Poor interrater reliability of hidradenitis suppurativa phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Sep;79(3):577-578.

Krotzek-Seah J, Himawan A, Rondags A, Metsemakers J, Nur Kristina T. Insufficient implementation of tuberculosis screening and prophylaxis in child contacts: a situational analysis. *Pak J Med Health Sci.* 2018 Sep; 12.3: 1343-1349.

Rondags A, Diercks GF, Werker PMN, Jonkman MF, Horváth B. Ectopic hidradenitis suppurativa on the dorsal foot of a road maker. *JAAD Case Rep.* 2017 Sep;3(5):429-431.

Rondags A, Yuen WY, Jonkman MF, Horváth B. Fullerene C60 with cytoprotective and cytotoxic potential: prospects as a novel treatment agent in Dermatology? *Exp Dermatol*. 2017 Mar;26(3):220-224.

Farida H, Rondags A, Gasem MH, Leong K, Adityana A, van den Broek PJ, Keuter M, Natsch S. Development of quality indicators to evaluate antibiotic treatment of patients with community-acquired pneumonia in Indonesia. *Trop Med Int Health*. 2015 Apr;20(4):501-9.

Rondags A, Himawan AB, Metsemakers JF, Kristina TN. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jepara, central Java, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014 Jul;45(4):859-68.

CURRICULUM VITAE

Angelique Rondags werd geboren op 4 januari 1988 te Maastricht. Zij slaagde voor haar vwo-examen aan het Porta Mosana College te Maastricht, waarna zij aansluitend de studie geneeskunde startte aan de Universiteit Maastricht. Hierbij volgde zij enkele coschappen en stages in het buitenland, te weten in Ferrara (Italië), Syracuse (Verenigde Staten), Samarinda (Indonesië) en Semarang (Indonesië). Met goed gevolg behaalde zij in 2012 haar masterdiploma. Hierna nam zij een tussenjaar om in Semarang, de geboortestad van haar moeder, meer te leren over de Indonesische taal, over de cultuur en bepaalde traditionele kunstvormen zoals batik en dans waarvoor zij een beurs kreeg. Tijdens dit jaar deed zij ook mee aan een onderzoek binnen het CAPSIN project, waarbij kwaliteitsindicatoren betreffende het antibioticabeleid voor thuis-opgelopen pneumonie in Indonesië werden ontwikkeld. In 2014 ging zij aan de slag als basisarts (niet in opleiding) bij een verpleeghuisorganisatie in midden Limburg. Vanaf 2015 is zij werkzaam bij de afdeling dermatologie in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Ze startte met een onderzoek naar de toepasbaarheid van een fullereenproduct voor de behandeling van rosacea, onder begeleiding van dr. B. Horváth en wijlen prof. dr. M.F. Jonkman. Vanaf 2016 richtte zij zich op wetenschappelijk onderzoek naar hidradenitis suppurativa onder begeleiding van haar promotores dr. B. Horváth, prof. dr. H. Bootsma en wijlen prof. dr. M.F. Jonkman en co-promotor dr. J.P.L. Spoorenberg. Sinds mei 2018 is zij in opleiding tot dermatoloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen, met als opleiders dr. B. Horváth en dr. J.M. Oldhoff.