

ORATIE

De licht- en schaduwzijde van huidpigment

R.M. Luiten

*Afdeling Dermatologie, Academisch Medisch Centrum,
Universiteit van Amsterdam*

*Correspondentieadres:
Prof. dr. R.M. Luiten
E-mail: r.m.luiten@amc.uva.nl*

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Experimentele Dermatologie, in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam op 27 november 2015 door Rosalie M. Luiten.



Rosalie Luiten spreekt haar oratie uit.

De huid is niet alleen het grootste maar ook het meest zichtbare orgaan van ons lichaam. Het is dan ook niet zo vreemd dat afwijkingen aan de huid een grote invloed hebben op het leven. Het vakgebied Dermatologie richt zich op het herkennen en behandelen van een grote diversiteit aan huidafwijkingen, om de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren.

Ook gezonde huid heeft een invloed op het dagelijks leven, en in het bijzonder de kleur van de huid. De wereldbevolking kent vele tinten huidskleur in een mooi doorlopend spectrum. Aan het type huidskleur wordt soms veel waarde gehecht, zoals maatschappelijke status in bepaalde culturen. Huidskleur kan zelfs een bron zijn van discriminatie. Sommige donkere mensen gaan hun huid bleken om een lichtere tint te krijgen. Producten met de aantrekkelijke namen als 'Fair and Lovely' zijn nog steeds te koop in sommige landen. Gebruik van deze producten heeft als risico dat de huid witte vlekken krijgt of onregelmatig van kleur wordt. Op deze risico's kom ik later nog terug in deze lezing.

In het verleden had ook de huidverkleuring of bruining door de zon een invloed op de westerse samenleving. Een eeuw geleden was het niet gebruikelijk in de zon te zitten. Een bruinverbrande huid wees op het uitoefenen van een beroep als arbeider in de buitenlucht. Een witte huid werd gezien als een teken van welstand, men hoefde niet te werken. Een gebruinde huid werd dus liever vermeden. Koninklijk bloed werd aangeduid als blauw bloed, aangezien in een witte huid het bloed in de aders zichtbaar is als een blauwe kleur. De gewoonten in die tijd steken schril af bij onze huidige opvattingen en voorkeuren. Waar mijn Oma, geboren in 1912, nog het advies kreeg om katoenen handschoentjes te dragen om haar handen niet laten ververen door de zon, is aan het eind van de 20e eeuw het zonnebaden ongekend populair geworden. Vanaf de jaren 60 nam met de toenemende welvaart ook het aantal zonzakanties toe. De gebruinde huid werd een teken van welvaart en stond voor vakantieplezier en sportiviteit. In die tijd was er onvoldoende aandacht voor de risico's van zonlicht, of kennis van de kankerwekkende eigenschappen van ultraviolet (UV)-straling in zonlicht.

DE LICHT- EN SCHADUWZIJDE VAN ZONLICHT

Zonlicht heeft goede eigenschappen, maar te veel blootstelling aan zonlicht is schadelijk. Deze effecten zijn grotendeels het gevolg van UV-straling in zonlicht. Een van de goede eigenschappen van zonlicht is de aanmaak van vitamine D. Vitamine D is onder meer belangrijk voor de opname van calcium en fosfaat in de darmen en het in stand houden van de botten. De schadelijke invloeden van zonlicht worden veroorzaakt door zowel UVA- als UVB-straling. UVA dringt diep door in de huid en breekt stoffen zoals elastine in de huid af. Daarmee wordt de huid minder elastisch en versnelt de huidveroudering.¹ UVB dringt weliswaar minder diep door in de huid, maar beschadigt het DNA in de huidcellen, en dat verhoogt het risico op huidkanker.

De verschillen in huidskleur tussen oorspronkelijke bevolkingsgroepen in verschillende werelddelen is eigenlijk een aanpassing van de huid aan de hoeveelheid zonlicht. Naarmate we dichterbij de evenaar komen, is er meer zonstraling en heeft een donkere huid het voordeel van betere zonbescherming dan een lichte huid. De lichte huid heeft daar een verhoogd risico op huidkanker. In noordelijke landen daarentegen kan een lichte huid bij geringe tot matige zonstraling meer vitamine D aanmaken dan een donkere huid. De donkere huid heeft hier een verhoogd risico op vitamine D-gebrek. **Een licht- en schaduwzijde van huidpigment.**

Elk jaar neemt het aantal gevallen van huidkanker weer toe. Dermatologen spreken van een huidkanker-epidemie. Volgens de kankerregistratie krijgt 1 op de 6 mensen een vorm van huidkanker.² Aangezien kinderen met veel zonverbrandingen op jonge leeftijd meer risico hebben op huidkanker in hun latere leven, lijkt het erop dat we nu de gevolgen zien van de toegenomen zonzonabidding van de afgelopen decennia.

MELANOCYTEN MAKEN HET HUIDPIGMENT

Onze huidskleur wordt door twee factoren bepaald: de pigmentatie en de doorbloeding. Doorbloeding varieert sterk in korte tijd, bijvoorbeeld als we het warm krijgen wordt de huid meer doorbloed. Pigmentatie van de huid wordt bepaald door de hoeveelheid pigment in de huid. In de huid bevinden zich pigmentcellen ofwel melanocyten die pigment aanmaken. Deze cellen geven het pigment vervolgens door aan de naburige cellen in de huid, waardoor de huid zijn kleur krijgt. Er zijn ook melanocyten in de haarwortels die kleur geven aan de haren op het lichaam en hoofd. Pigmentatie van de huid wordt sterk beïnvloed door zonlicht. UV-straling in zonlicht activeert een pigmentstimulerend hormoon in de huid dat de melanocyten aanzet om pigment aan te maken. Bruin worden van de huid is een beschermingsreactie van de huid tegen zonschade. Het is dus een natuurlijke zonnefilter.

PIGMENTCELSTOORNISSEN

Bij pigmentcelstoornissen is de aanwezigheid van pigment in de huid verstoord.³ Dit kan in principe twee kanten op: te veel aanmaak van pigment waardoor de huid op bepaalde plaatsen donkerder kleurt – hyperpigmentatie genaamd – of te weinig aanmaak van pigment waardoor de huid lichter wordt – hypopigmentatie genaamd. Bij afwezigheid van pigment spreekt men van depigmentatie.

De pigmentcelstoornissen vormen dus een brede groep van allerlei soorten afwijkingen in de huidskleur in aangedane huid. Een bekende vorm van hyperpigmentatie is melasma, ook wel zwangerschapsmasker genoemd, waarbij bruine vlekken kunnen ontstaan bijvoorbeeld onder invloed van hormonale veranderingen in het lichaam. Een bekende vorm van depigmentatie is vitiligo, waarbij witte vlekken op het lichaam ontstaan die zich met de tijd kunnen uitbreiden.

VITILIGO

Stel je eens voor: je hebt nog nooit van vitiligo gehoord als je ineens witte vlekjes krijgt, eerst op je handen en daarna ook in je gezicht. Die vlekken breiden zich ongelooflijk snel uit. Binnen een maand is de onderste helft van je gezicht helemaal wit. Dat valt enorm op omdat je verder een donkere huidskleur hebt. Dat is wat een vitiligopatiënt meemaakt. In een interview voor het boek 'Leven met vitiligo' van dr. Wietze van der Veen en Lucy Beker,⁴ verwoordt een vitiligopatiënt het als volgt:

'Ik zag er ineens heel raar uit en dat is moeilijk te accepteren. Als ik in de spiegel keek, herkende ik mijzelf niet meer. Ook mijn armen en benen zitten inmiddels vol witte vlekken, maar mijn gezicht is nu weer redelijk gepigmenteerd. Niet egaal, maar het is zeker niet meer zo erg als in het begin. Ik was tot 2009 altijd gezond geweest. Nog nooit medicijnen geslikt en met roken en alcohol was ik jaren eerder al gestopt, toen ik ook stopte met mijn werk als beroepsmuzikant. Ik werd buschauffeur. Maar toen werd mijn gezicht ineens half wit. Al die vreemde mensen die elke dag de bus instappen zie ik schrikken als ze naar me kijken. Gelukkig zeggen ze er niet vaak iets over. Ik heb nog geen dag verzuimd maar ik ging wel opzien tegen een wandeling met de hond of boodschappen doen in de supermarkt. Dat komt doordat ik op straat tienermeisjes tegenkom die beginnen te giechelen of zelfs te gillen als ze mij zien. Mensen staren mij aan alsof ze een spook zien. Ik kijk terug, maar ze blijven staren. Dat is moeilijk. Ik werd er depressief van....'

Dit verhaal geeft aan hoeveel impact een huidafwijking op het dagelijks leven kan hebben. Huidaandoeningen komen veel voor. Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek hebben ruim 1,2 miljoen Nederlanders een huidaandoening.⁵ Vitiligo komt bij ongeveer 1% van de bevolking voor, en dat zijn al meer dan 160.000 patiënten in Nederland. Vitiligo kan worden behandeld onder andere met

zalven of UVB-lichttherapie, maar dat werkt helaas niet bij iedere patiënt. Het onderzoek naar vitiligo heeft als doel meer inzicht te krijgen in de werking en effectiviteit van nieuwe en bestaande therapieën voor vitiligo. Daarbij is meer kennis nodig over het ontstaan van vitiligo en de processen die de depigmentatie veroorzaken. Het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen bij het AMC is gespecialiseerd in pigmentziekten en verricht al meer dan 20 jaar onderzoek naar deze aandoeningen.

Met het instellen van de leerstoel Experimentele Dermatologie, in het bijzonder pigmentcelstoornissen van de huid, door de Universiteit van Amsterdam heeft het vakgebied een belangrijke erkenning gekregen van het wetenschappelijk belang van pigmentcel-onderzoek. Het is de eerste pigmentcelsestoel in Nederland. Ik ben vereerd dat ik deze leerstoel mag invullen met mijn onderzoeks- en onderwijsactiviteiten, om meer kennis te vergaren over de pigmentproblematiek bij patiënten. Ik ben de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC dan ook zeer dankbaar voor deze erkenning en het in mij gestelde vertrouwen.

DIEREN IN PIGMENTCELONDERZOEK

Pigment van de huid is een kleurrijk onderwerp, dat zelfs een instituut als het Sinterklaasjournaal niet onberoerd laat.⁶ Naast de verschillende kleuren van huid en haar in de bevolking, zijn er in het dierenrijk nog veel meer kleurschakeringen van huid, vacht of veren. Het is wel intrigerend dat de kleurvlakken van deze dieren vaak scherp begrenst zijn. Veel onderzoek wordt dan ook in dieren gedaan om te achterhalen hoe deze patronen ontstaan. Van zebrafissen, muizen, kippen, minizwijntjes, honden, katten tot paarden; ze leveren allemaal een bijdrage aan het pigmentcelonderzoek. Ik kan mij nog goed herinneren dat ik in 2005 mijn eerste internationale pigmentcongres bijwoonde. Ik was verbaasd over de diversiteit aan diersystemen in het pigmentonderzoeksveld. De grote dieren zijn overigens geen proefdieren in dit onderzoek maar worden onderzocht door een dierenarts, als patiënten die aan een observationeel onderzoek deelnemen zonder nadelige gevolgen. Dit levert nuttige kennis op die vertaald kan worden naar pigmentafwijkingen bij de mens en biedt aangrijpingspunten voor therapie. Van oudsher is het pigmentcelonderzoek multidisciplinair. Pigmentonderzoek brengt de vakgebieden dermatologie, celbiologie, biochemie, immunologie, epidemiologie, genetica en oncologie bij elkaar. Daarmee past het vakgebied zeer goed in de tegenwoordige aanbeveling van beleidsmakers om meerdere disciplines te betrekken in het onderzoek. Deze breedte in zowel klinische als fundamentele aspecten trekt mij zeer aan in dit onderzoek en is voor mij een grote stimulans om hierin verder te gaan. Zo'n interdisciplinaire samenwerking is mede noodzakelijk omdat er sterke aanwijzingen zijn dat er een relatie is tussen vitiligo en melanoom.

Mijn onderzoeksgroep heeft de afgelopen jaren onderzoek naar verricht naar de relatie tussen vitiligo en melanoom, en hoe we met deze kennis betere behandeling van melanoom kunnen ontwikkelen.

VITILIGOHUD ONDER DE MICROSCOOP

Vitiligo is te herkennen aan scherp begrensde witte vlekken in de huid. Op deze plaatsen zijn de pigmentcellen ofwel melanocyten uit bepaalde stukken huid verdwenen. De oorzaak van dit verdwijnen van melanocyten in de huid is al lang onderwerp van wetenschappelijk onderzoek.⁷

Als je onder de microscoop in de huid aan de rand van de vitiligovlek kijkt, dan zie je dat daar veel speciale witte bloedcellen, T-lymfocyten, aanwezig zijn. Maar het was nog niet duidelijk in hoeverre deze T-lymfocyten daadwerkelijk de melanocyten in de huid konden doden, of dat zij toevallige voorbijgangers waren in dit proces. Bij het Instituut voor Pigmentstoornissen van het AMC hebben we dit in de afgelopen jaren onderzocht bij een groep vitiligopatiënten. We hebben aangetoond dat de T-lymfocyten in de vitiligohuid melanocyten kunnen vernietigen.⁸ Vitiligo is dus een auto-immuunziekte gericht tegen de melanocyten.

Maar er zijn nog meer aanwijzingen dat het immuunsysteem bij vitiligopatiënten actief is. Vitiligopatiënten hebben vaker andere auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklierziekten.^{9,10} Daarnaast spelen ook erfelijke factoren een rol bij vitiligo, zoals genen voor de activatie van het immuunsysteem.¹¹ Dit bevestigt nog eens dat auto-immuniteit een rol speelt bij vitiligo.

HUIDBLEEKCRÈMES

Maar daarmee is nog niet alles verklaard. Want hoe krijg je nou een auto-immuunziekte zoals vitiligo? Bij de meeste patiënten is geen oorzaak van vitiligo bekend. Het begon min of meer spontaan. Sommige vitiligopatiënten zijn blootgesteld aan chemische stoffen die mogelijk vitiligo hebben veroorzaakt.¹² Dit waren bijvoorbeeld bepaalde insecticiden, lijm of weekmakers in kunststoffen. Dit contact met chemische stoffen kan optreden tijdens het werk. Dit noemen we arbeidsvitiligo. Daarnaast geeft het gebruik van bepaalde huidbleekcrèmes een groot risico op vitiligo. Monobenzon is een chemische stof in huidbleekcrème. Monobenzon geeft niet alleen lokale bleking van de huid daar waar de crème is aangebracht, maar kan ook bleking op andere plaatsen op het lichaam veroorzaken. Wij hebben uitgezocht hoe monobenzon de huidbleking op afstand kan veroorzaken.^{13,14} Monobenzon kan auto-immuunreacties tegen melanocyten opwekken. Deze reacties verspreiden zich door het lichaam en kunnen huidbleking veroorzaken op andere plaatsen dan waar de crème is aangebracht. Monobenzon is niet de enige stof die dit effect heeft. Ook andere fenolverbindingen kunnen auto-immuunreacties tegen pigmentcellen opwekken, zoals de stoffen bekend uit de arbeidsvitiligo. Ons

onderzoek naar het werkingsmechanisme van deze stoffen draagt bij aan een inschatting van de risico's op vitiligo bij contact met deze chemische stoffen.¹²

DE RELATIE TUSSEN VITILIGO EN MELANOOM

Melanoom is de agressiefste vorm van huidkanker. Het ontstaat uit de melanocyten in de huid. Melanoom is vaak moeilijk te behandelen zodra het is uitgezaaid in andere organen. Op het moment is immuuntherapie een veelbelovende behandeling voor patiënten met gevorderde stadia van melanoom. Tijdens immuuntherapie krijgen melanoompatiënten soms ook witte vlekken in de huid die sterk lijken op vitiligo. Deze patiënten blijken een 2 tot 4 grotere kans op overleving te hebben dan andere melanoompatiënten zonder vitiligo.¹⁵ Vitiligo is dus een gunstig teken voor melanoompatiënten. Ons onderzoek richt zich op deze relatie tussen vitiligo en melanoom. Immunologisch gezien zijn ze eigenlijk elkaars tegenpolen: vitiligo is een auto-immuniteit tegen de melanocyten, en melanoom is een kanker van de melanocyten. **Een licht- en schaduwzijde van huidpigment.**

Waar bij vitiligo melanocyten worden opgeruimd door het immuunsysteem, zijn bij melanoom de melanocyten ontspoord tot kankercellen die zich ongeremd vermenigvuldigen en kunnen uitzaaien door het lichaam. In het onderzoek naar de relatie tussen vitiligo en melanoom staan melanocyten in de huid centraal: afwezig bij vitiligo of ontspoord bij melanoom. Het lijkt erop dat deze aandoeningen elkaar kunnen uitsluiten.^{15,16} Zoals de witte en zwarte vogels van Escher met elkaar verweven zijn, en toch in een tegengestelde richting vliegen. Hoe kan vitiligo gunstig zijn voor het tegengaan van melanoom? Melanocyten en melanoomcellen lijken op elkaar, omdat de melanoomcel uit de melanocyt is ontstaan. Immunoreacties die gericht zijn tegen melanocyten kunnen daarom ook melanoomcellen herkennen en vernietigen. Het optreden van vitiligo bij melanoompatiënten wijst op een dergelijke immunoreactie. Deze vorm van immuniteit is gunstig voor melanoompatiënten om de uitbreiding of terugkeer van het melanoom te verminderen.^{15,17} Deze observatie biedt ook een interessant aangrijpingspunt voor de behandeling van melanoom. Kunnen we melanoom bestrijden door vitiligo uit te lokken? Ofwel, kunnen we de schaduwzijde van huidpigment verminderen door de lichtzijde te versterken?

IMMUUNTHERAPIE VAN MELANOOM

Immuuntherapie is erop gericht om de eigen afweer aan te zetten om het melanoom te bestrijden. Immuuntherapie van kanker is niet eenvoudig omdat de tumor meestal niet als lichaamsvreemd wordt gezien door het immuunsysteem. Kankercellen ontstaan uit lichaamseigen cellen, en geven meestal geen alarmsignaal aan het immuun-

systeem. Bovendien wordt immuuntherapie van kanker niet van tevoren dus preventief gegeven, maar pas op het moment dat de kankercellen al zijn uitgegroeid tot een gezwel. Dit kan een oneerlijke strijd opleveren tussen de activatie van het immuunsysteem enerzijds en de groei van het kankergezweel anderzijds. Het is dan ook zaak om immuuntherapie in een zo vroeg mogelijk stadium te geven. Bij diagnose van een melanoom wordt het melanoom meteen weggehaald door operatie. De verdere behandeling is afhankelijk van het risico op terugkeer of uitbreiding van de ziekte. Vaak krijgt de patiënt alleen regelmatige controles zonder aanvullende behandeling. Bij patiënten met een zogenaamd dik primair melanoom (stadium 2) is dit risico behoorlijk hoog en kan oplopen tot 60% voor bepaalde patiënten. Toch is er voor deze patiënten geen immuuntherapie beschikbaar omdat deze behandelingen te ernstige bijwerkingen geven om deze risicogroep aan bloot te stellen. Daarnaast vallen de huidige vormen van immuuntherapie onder de dure geneesmiddelen en is de vergoeding beperkt. Dit geeft u meteen een inzicht in de **licht- en schaduwzijde van onze gezondheidszorg.**

Wij zijn een nieuwe immuuntherapie aan het ontwikkelen die mogelijk een oplossing zou kunnen bieden voor deze groep patiënten.¹⁸ Immuuntherapie van melanoom levert de laatste jaren veelbelovende resultaten in klinische studies. Het wetenschappelijk tijdschrift Science heeft immuuntherapie van kanker in 2013 dan ook uitgeroepen tot 'breakthrough of the year'.¹⁹ Het zijn dus boeiende tijden om als onderzoeker op het gebied van immuuntherapie van kanker aan het werk te zijn. Er is echter nog wel behoefte aan verbetering. De huidige veelbelovende geneesmiddelen, zoals ipilimumab, nemen de rem op het immuunsysteem weg en daardoor werken de immunoreacties krachtiger. Maar de middelen geven geen richting aan *waar* het immuunsysteem tegen moet optreden. Naast gunstige effecten tegen kankercellen worden ook normale, onschadelijke cellen aangevallen, bijvoorbeeld in de darm. Dat kan bijwerkingen geven zoals ernstige darmontsteking. Ook reageert maar 10 tot 20% van de patiënten op ipilimumab. Deze patiënten hebben dan wel een zeer lange overleving van meerdere jaren waarbij ze zo goed als genezen zijn verklaard. Nieuwere varianten van deze middelen werken bij ongeveer 40-60% van de patiënten.²⁰ Toch blijft er altijd een aanzienlijke groep patiënten over die niet reageert op deze veelbelovende therapieën.

Idealiter is immuuntherapie dus in staat om het immuunsysteem in *alle* patiënten te activeren. Ons onderzoek naar de relatie tussen vitiligo en melanoom biedt een nieuw uitgangspunt voor het ontwikkelen van immuuntherapie voor melanoom. Daarbij kom ik terug op mijn eerdere vraag: als vitiligo bij melanoompatiënten samenhangt met een grotere kans op overleving, kunnen we dan vitiligo uitlokken als immuuntherapie voor melanoom?

MIC-THERAPIE

Monobenzone kan vitiligo uitlokken en is daarmee een goede kandidaat om in zetten als middel tegen melanoom. Wij hebben uitgevonden dat er een synergie is tussen monobenzone en de stoffen imiquimod en CpG, om het immuunsysteem te activeren tegen melanoom.¹⁸ We hebben deze therapie MIC-therapie genoemd, dat staat voor monobenzone, imiquimod en CpG.

MIC-therapie wekt een immuunrespons op tegen het melanoom en remt de groei van melanomen in preklinische studies. De immuunrespons blijft ook langere tijd aanwezig in het lichaam. Deze respons heeft een beschermende werking tegen de terugkeer van het melanoom.¹⁸ MIC-therapie zou daarom ook geschikt kunnen zijn om te geven in een vroeg stadium van melanoom, zoals de stadium 2-patiënten met een hoog risico op uitbreiding of terugkeer van het melanoom. Hiervoor zijn klinische studies nodig om dit effect aan te tonen bij patiënten.

Wij hebben intussen de eerste stap gezet in de ontwikkeling van MIC-therapie voor melanoompatiënten. In de eerste klinische studie is de effectiviteit van monobenzone en imiquimod, ofwel MI-therapie onderzocht. Uit deze studie blijkt dat MI-therapie een immuunrespons opwekt tegen de melanoomcellen en bij een deel van de patiënten verdwenen de behandelde uitzaaingen in de huid. De behandeling gaf ook weinig bijwerkingen. We weten uit preklinische studies dat de toevoeging van CpG dit effect versterkt, zodat de therapie dan ook uitzaaingen in andere organen kan bestrijden.¹⁸

De volgende stap is dus te onderzoeken of MIC-therapie in patiënten effectief is op afstand van de behandelingsplek. Dit zogenaamde systemische effect kan melanoomcellen in het hele lichaam bestrijden en zo uitzaaingen in diverse organen tegengaan. We zullen dit eerst onderzoeken in patiënten met gevorderd melanoom. In deze patiënten kunnen we in relatief korte tijd vaststellen wat het systemische effect is van MIC-therapie. Op basis van deze resultaten kunnen we vervolgens MIC-therapie onderzoeken bij een vroeger stadium van melanoom, zoals stadium 2-melanoom. In deze studie moeten de patiënten wel minstens 5 jaar worden gevolgd om te kunnen meten hoeveel patiënten er uitbreiding of terugkeer van melanoom hadden. Binnen het pigmentcelonderzoek van onze afdeling zal ik mij de komende tijd ook hiermee bezig houden. Daarmee wil ik de vertaalslag maken van lab naar kliniek, om resultaten uit onderzoek ten goede te laten komen aan de patiënt.

[Dit is een ingekorte versie van de rede. De volledige rede, inclusief de tekst over faciliteiten voor onderzoek, loopbaanbeleid in de wetenschap en financiering van onderzoek, kunt u vinden op www.oratiereeks.nl]

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing research reviews* 2015;21:16-29.
2. Incidentie huidkanker. http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_huidkanker/img52dbca9b32e91: Integraal Kankercentrum Nederland; 2015.
3. Pigmentaandoeningen. pigmentfonds.nl: Pigmentfonds Nederland; 2015.
4. Veen JPW van der, Beker L. *Leven met vitiligo. De oorzaken, de gevolgen en wat eraan te doen is.* Poiesz Uitgevers: Koog aan de Zaan, 2014.
5. Ruim 1,2 miljoen Nederlanders hebben eczeem of psoriasis. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2015/ruim-1-2-miljoen-nederlanders-hebben-eczeem-of-psoriasis-2014.htm>: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2015.
6. Veen C van der. *Tot nu toe alleen zwarte Pieten in Sinterklaasjournaal.* NRC, 2015.
7. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Westerhof W, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008;17(2):139-40.
8. Boorn JG van den, Konijnenberg D, Delleijn TA, Veen JP van der, Bos JD, Luiten RM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009;129(9):2220-32.
9. Kroon MW, Vrijman C, Chandek C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Veen JP van der, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Horm Res Paediatr* 2013;79:137-44.
10. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, Spuls PI, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1224-35.
11. Spritz RA. Modern vitiligo genetics sheds new light on an ancient disease. *J Dermatol* 2013;40(5): 310-8.
12. Vrijman C, Hosseinpour D, Bakker JG, Wolkerstorfer A, Bos JD, Luiten RM, et al. Provoking factors, including chemicals, in Dutch patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2013;168(5):1003-11.
13. Boorn JG van den, Melief CJ, Luiten RM. Monobenzone-induced depigmentation: from enzymatic blockade to autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011;24(4):673-9.
14. Boorn JG van den, Picavet DI, Swieten PF van, Veen HA van, Konijnenberg D, Luiten RM, et al. Skin-Depigmenting Agent Monobenzone Induces Potent T-Cell Autoimmunity toward Pigmented Cells by Tyrosinase Haptenation and Melanosome Autophagy. *J Invest Dermatol* 2011;131(6): 1240-51.
15. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, Zwinderman AH, Reitsma JB, Luiten RM, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(7):773-81.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.