



Licht en kleur

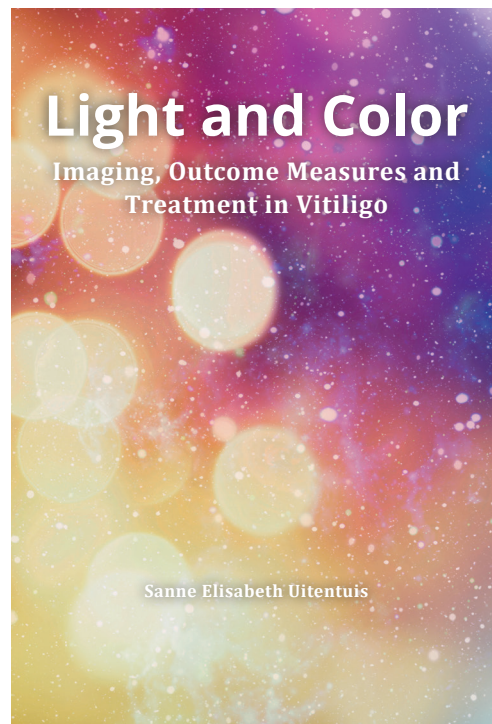
S.E. Uitentuis

Op 4 november 2020 verdedigde Sanne Uitentuis aan de Universiteit van Amsterdam haar proefschrift met de titel *Light and Color: Imaging, Outcome Measures and Treatment in Vitiligo*. Haar promotores waren prof. dr. Rosalie Luiten en prof. dr. Menno de Rie en haar copromotores dr. Albert Wolkerstorfer en prof. dr. Marcel Bekkenk (allen Dermatologie, Amsterdam UMC).

Vitiligo is een verworven huidaandoening met kenmerkende gedepigmenteerde maculae veroorzaakt door vernietiging van melanocyten. De aandoening heeft een significant negatief effect op de kwaliteit van leven. Het doel van dit proefschrift was om de vitiligozorg te verbeteren door de kennis over vitiligo te verbreden, met specifieke focus op beeldvorming (met UV-straling), uitkomstmaten en behandeling, waaronder NB-UVB behandeling en chirurgische technieken.

BEELDVORMING

Ultraviolet (UV) lampen zijn een essentieel hulpmiddel om de uitgebreidheid en verspreiding van vitiligo te beoordelen. Er worden verschillende UV-opstellingen gebruikt voor vitiligo-fotografie, waaronder: (i) Wood's lampen; (ii) softboxen met UV-lampen; (iii) UV-flitser bevestigd aan de camera; (iv) UV-flitser met hoog vermogen. Het doel van **hoofdstuk 2a** was het vergelijken van UV-opstellingen voor vitiligofotografie met betrekking tot beeldkwaliteit en gebruiksgemak. Er werden per patiënt twee afbeeldingen gemaakt met bovengenoemde vier UV-instellingen. De beeldkwaliteit werd afzonderlijk beoordeeld door drie geblindeerde vitiligo-experts op verschillende criteria. Twee professionele medisch fotografen scoorden voor elke opstelling het gebruiksgemak. In totaal werden 88 foto's beoordeeld van 11 patiënten. De algemene kwaliteit van afbeeldingen van grotere gebieden werd als 'goed' of 'zeer goed' beoordeeld in 12,1% (Wood's), 6,1% (softboxen), 15,2% (cameraflitser) en 78,8% (high-output flitser) van de gevallen. Voor kleinere gebieden werd de score 'goed' of 'zeer goed' gegeven aan 54,5%, 3%, 66,6% en 84,8% in dezelfde volgorde. De flitser met hoge output vonden de fotografen het gebruiksvriendelijkst. De UV-opstellingen kunnen de kwaliteitsscores van de verkregen afbeeldingen dus sterk beïnvloeden. De flitser met hoge output scoorde het beste voor zowel kleine als grote gebieden en voor gebruiksgemak. Alle opstellingen scoorden slecht qua schaduwvorming; er is meer onderzoek nodig om de optimale belichting te vinden om schaduwvorming te voorkomen.



Conventionele camera's zijn ongevoelig voor UV-straling. UV-fotografie maakt gebruik van een camera die UV stralen kan doorlaten en zichtbaar licht eruit kan filteren. Deze vorm van fotografie vangt alle stralen op die UV-lampen uitzenden, wat mogelijk de beeldvorming van vitiligo verbetert. UV-fotografie kan de beeldkwaliteit verbeteren en de beoordeling van specifieke laesies bij vitiligo verbeteren. Het doel van **hoofdstuk 2b** was om de beeldkwaliteit, validiteit en betrouwbaarheid van UV-fotografie te bepalen voor de beoordeling van specifieke vitiligolaesies. Afbeeldingen van patiënten met vitiligo werden gemaakt met UV-fotografie, een conventionele camera en laesies werden getekend op ruitjespapier en transparante vellen. De beeldkwaliteit werd gescoord

door vitiligo-experts en coassistenten. De intraclass-correlatiecoëfficiënten (ICC's) van de gemeten laesie oppervlakten bepaald met UV-fotografie en digitale oppervlaktemeting en de andere technieken werden verondersteld hoger te zijn dan 0,6. In totaal zijn 31 laesies van 17 patiënten onderzocht. De beeldkwaliteit werd beoordeeld als goed of zeer goed voor respectievelijk 100% en 26% voor UV-fotografie en de conventionele camera. ICC's van UV-fotografie en de conventionele camera, de transparante vellen en ruitjespapier, waren respectievelijk 0,984, 0,988 en 0,983, wat onze hypothesen bevestigt. De ICC's van de intra-beoordelaar en inter-beoordelaar betrouwbaarheid waren respectievelijk 0,999 en 0,988. De resultaten van dit onderzoek geven aan dat het gebruik van UV-fotografie voor de beoordeling van vitiligo-laesies, de beeldkwaliteit verbetert en valide en betrouwbaar is.

UITKOMSTMATEN

Voor de evaluatie van de algehele repigmentatie van vitiligo zijn twee nieuwe meetinstrumenten ontwikkeld om de mate van uitgebreidheid te meten met behulp van vragenlijsten: de Vitiligo Extent Score (VES) en de Self-Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES). De VES en SA-VES zijn gevalideerd en gebruiksvriendelijke meetinstrumenten voor het meten van de algehele uitgebreidheid van vitiligo. Om de interpreteerbaarheid van deze metingen te verbeteren, hebben we de minimale belangrijke verandering (*Minimal Important Change* - MIC) bepaald in **hoofdstuk 3**. De MIC is de kleinste verandering in score die patiënten (of klinici) als belangrijk beschouwen. Dit is onderzocht bij 135 patiënten met non-segmentale vitiligo in ziekenhuizen in Egypte, Korea, Singapore en Nederland. We vonden een MIC van -0,53% en -0,20% voor respectievelijk de VES en SA-VES. Onze resultaten verbeteren de interpreteerbaarheid van deze meetinstrumenten en laten zien wat de kleinste verandering in SA-VES en VES-scores is die patiënten en klinici belangrijk vinden. Deze resultaten kunnen worden gebruikt om het aantal respondenten in toekomstige studies te bepalen.

Voor de SA-VES, een door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaat, ontbrak nog informatie over hoe de verkregen score in uitgebreidheid, ernst en impact strata (licht-matig-ernstig) moest worden vertaald. Stratificatie is nuttig om inclusiecriteria voor onderzoeken te definiëren, het maakt vergelijking en poolen van resultaten mogelijk en kan worden gebruikt voor epidemiologisch onderzoek. Het doel van **hoofdstuk 4** was het ontwikkelen van uitgebreidheid-, ernst- en impactstrata voor de SA-VES op basis van gevalideerde ankervragen. In totaal hebben er 316 patiënten met non-segmentale vitiligo een vragenlijst ingevuld ontwikkeld in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Vitiligo-patiënten. De eerste 3 ankervragen in de vragenlijst [*Patient Reported Global Assessment* (PR-GA) voor uitgebreidheid, ernst en impact van vitiligo] werden beoordeeld op inhoudsvaliditeit, constructvaliditeit en intra-beoordelaar betrouwbaarheid. Vervolgens werden de PR-GA's gebruikt om de SA-VES te stratificeren op basis van een ROC-analyse. Voor alle 3 PR-GA's werd ten minste 75% van de hypothesen bevestigd. Deze studie geeft een eerste aanzet tot de interpretatie van de numerieke output

verkregen door de SA-VES (vitiligo-uitgebreidheid) en maakt de vertaling mogelijk naar een globale vitiligo-beoordeling voor uitgebreidheid, ernst en impact.

BEHANDELING

Behandeling van non-segmentale vitiligo blijft een uitdaging. Vitiligo behandeling bestaat al vele jaren uit lokale middelen, NB-UVB behandeling en chirurgische technieken, die er allemaal op gericht zijn de ziekteprogressie te minimaliseren en/of repigmentatie te stimuleren. Momenteel ontbreken gegevens over het meest effectieve behandelregime van NB-UVB behandeling. Het doel van **hoofdstuk 5** was om NB-UVB behandelingsregimes voor non-segmentale vitiligo retrospectief te vergelijken. Patiënten met vitiligo behandeld met NB-UVB behandeling werden opgenomen in twee tijdspannen. Groep I kreeg tweemaal per week een NB-UVB behandeling (conventionele behandeling) en groep II kreeg driemaal per week een NB-UVB behandeling, gecombineerd met lokale middelen (intensieve behandeling). Patiënten vulden een vragenlijst in over de mate en aanvang van repigmentatie, tevredenheid en bijwerkingen. Repigmentatie scores verschilden niet significant tussen de twee groepen. Het vroeg beginnen van repigmentatie in de eerste drie maanden leek hoger in groep II, maar dit verschil was niet significant (23,4% versus 51,1%; $p = 0,11$). In beide groepen was de meerderheid van de patiënten matig tot zeer tevreden met de behandeling (groep I: 70,2% groep II: 73,3%). Het optreden van bijwerkingen was vergelijkbaar. Deze studie geeft aan dat conventionele en geïntensiveerde behandeling voor non-segmentale vitiligo vergelijkbaar lijken. De geïntensiveerde behandeling kan effectiever zijn om het begin van repigmentatie te versnellen, maar grotere prospectieve studies zijn nodig om deze bevindingen te bevestigen.

Autologe celsuspensietransplantatie (CST) is een effectieve chirurgische behandelingsmethode bij segmentale vitiligo en piebaldisme. De werkzaamheid bij non-segmentale vitiligo



Prof. dr. Rosalie Luiten overhandigt de bul aan Sanne Uitentuis

is echter nog onvoldoende gevalideerd in gerandomiseerde gecontroleerde studies. Stabiliteit van vitiligo gedurende 12 tot 24 maanden wordt over het algemeen als essentieel beschouwd voor het slagen van deze therapie, maar dit komt niet bij alle patiënten voor. Het doel van **hoofdstuk 6a** was om de werkzaamheid en veiligheid van CST te beoordelen bij patiënten met non-segmentale vitiligo tijdens standaardbehandeling met immunosuppressieve therapie (NB-UVB behandeling gecombineerd met lokale behandeling). Een prospectieve, gerandomiseerde, voor de observator geblindeerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd met in totaal 17 patiënten. Om de stabiliteit van de ziekte te bevestigen, werd een minigraft transplantatie test uitgevoerd en geëvalueerd na 6 maanden standaard behandeling; patiënten werden alleen gerandomiseerd voor deelname als de minigraft transplantatie 3 maanden daarna succesvol bleek. Vervolgens werden twee vergelijkbare gedepigmenteerde regio's per patiënt gerandomiseerd om CST of geen transplantatie te ontvangen. Ook werd de cellulaire samenstelling van het transplantaat geanalyseerd. De mediane repigmentatie in behandelde en controlegebieden was respectievelijk 17,3% en 9% na 3 maanden en 5,3% en 8,3% na zes maanden ($p = 0,11$). Slechts twee patiënten vertoonden een repigmentatie van meer dan 75% in het behandelde gebied. Het falen van de behandeling kon niet worden toegeschreven aan de samenstelling van het transplantaat. Twaalf patiënten hadden progressieve ziekte voordat ze met NB-UVB behandeling en lokale therapie begonnen. De studie werd stopgezet vanwege onvoldoende effect. Onze bevindingen geven aan dat non-segmentale vitiligo laesies die niet reageren op langdurige standaardbehandeling over het algemeen geen baat zullen hebben bij het toevoegen van CST aan deze behandeling en dat stabiliteit van vitiligo zonder therapie vereist is voor succesvolle CST.

Het doel van **Hoofdstuk 6b** was om te bepalen of het aantal getransplanteerde (levende) melanocyten en het totale cel aantal te correleren was met repigmentatie na CST bij patiënten met segmentale vitiligo en piebaldisme. Bij twintig patiënten behandeld met CST werden correlaties bepaald tussen repigmentatie en melanocyten, levende melanocyten of totaal aantal getransplanteerde cellen. Succesvolle repigmentatie was aanwezig bij zowel een laag als een hoog aantal getransplanteerde melanocyten per mm². Het aandeel levende cellen tijdens CST correleerde als enige significant met het percentage repigmentatie ($p = 0,015$). Onze bevindingen suggereren dat repigmentatie voornamelijk wordt bepaald door het aandeel levende cellen in de celsuspensie, in plaats van het melanocytegehalte of het absolute cel aantal.

Vaak wordt melanocytransplantatie gecombineerd met lichtbehandeling om de resultaten te verbeteren. Het is echter niet bekend of lichtbehandeling een bijkomend voordeel heeft en welke lichtbehandelingsmodaliteit in combinatie met melanocytransplantatie leidt tot optimale repigmentatie. In **hoofdstuk 7** hebben we een systematische review uitgevoerd om te bepalen of lichttherapie de uitkomst van melanocytransplantatie bij vitiligo patiënten verbetert. Publicaties van

klinische onderzoeken waarin transplantatietechnieken van melanocyten of huidcelsuspensies werden gecombineerd met lichttherapie werden opgenomen. We hebben 39 publicaties geselecteerd, met in totaal 1624 patiënten. Deze studies onderzochten verschillende modaliteiten voor lichttherapie, zoals NB-UVB ($n = 9$), PUVA ($n = 19$), UVA ($n = 1$), MEL ($n = 4$) en blootstelling aan actief zonlicht ($n = 9$). De studies die geen lichttherapie direct vergeleken met lichttherapie bevestigden de toegevoegde waarde van lichttherapie voor melanocytransplantatie. Er werden geen significante verschillen in repigmentatie gevonden in studies die lichttherapie modaliteiten rechtstreeks vergeleken. De algehele kwaliteit van de onderzoeken was matig tot slecht en vertoonde een hoge heterogeniteit tussen de onderzoeken. We concluderen dat lichttherapie de uitkomst van melanocytransplantatie bij vitiligo verbetert.

Naast de bovengenoemde conventionele behandelmodaliteiten, worden er verschillende nieuwe therapieën voor vitiligo ontwikkeld en onderzocht. Er is echter weinig bewijs voor de daadwerkelijke behoefte van patiënten aan nieuwe therapieën. Het doel van **hoofdstuk 8** was om het perspectief van patiënten op huidige en nieuwe therapieën voor vitiligo te beoordelen. In een prospectieve studie vulden 325 patiënten een vragenlijst in te over ziektebelasting, kwaliteit van leven, tevredenheid over huidige behandelingen en aspecten van nieuwe behandelingen. Van de respondenten was 94% van mening dat er nieuwe en verbeterde behandelingen nodig zijn en 86% van de respondenten zou bereid zijn deel te nemen aan klinische onderzoeken naar een nieuwe therapie. Van de patiënten meldde 49% dat de huidige behandelingen niet effectief waren en was 50% niet tevreden met de huidige behandelingen. Zevenenzestig procent van de patiënten ervoer laesies in het gezicht als een extreme last, terwijl dit respectievelijk 25%, 12% en 10% was voor laesies aan de handen, romp en voeten. De score voor emotionele belasting was significant hoger bij donkere huidtypes in vergelijking met lichte huidtypes. We concluderen dat er grote behoefte is aan nieuwe vitiligo-therapieën. Een aanzienlijk aantal patiënten in ons onderzoek is ontevreden over de huidige behandelingen en wordt emotioneel belast door de ziekte. Bovendien wenst de overgrote meerderheid nieuwe behandelingen en is bereid deel te nemen aan klinische studies.

Concluderend werpt dit proefschrift nieuw licht op de interpretatie van uitkomstmaten en hoe de kleur van gedepigmenteerde laesies optimaal kan worden hersteld met transplantatie en NB-UVB behandeling. Toekomstige studies zullen hopelijk de witte plekken kleuren en licht werpen op de resterende vragen om de behandeling van vitiligo verder te optimaliseren.

CORRESPONDENTIEADRES

Sanne Uitentuis

E-mail: s.e.uitentuis@amsterdamumc.nl