



Pigmentproblemen: navigeren door de behandelingsopties voor hyper- en hypopigmentaties

R. Speeckaert¹, N. van Geel²

Pigmentproblemen zijn een frequente groep van huidaandoeningen die vaak niet eenvoudig te behandelen zijn. Het chronisch verloop en de multifactoriële aanpak die bij de behandeling vaak nodig zijn, zorgen ervoor dat het opstellen van een goede behandelingsstrategie op lange termijn een echte uitdaging wordt. Pigmentcellen zijn complex en worden aangestuurd door UV-straling, hormonale en immunologische factoren. Gelukkig biedt het jarenlang wetenschappelijk onderzoek nieuwe inzichten die stilaan de kliniek bereiken. Vooral op het vlak van vitiligo kan men de laatste internationale congressen niet rond de reclameborden voor nieuwe producten heen. Een enorm contrast met enkele jaren geleden waar nieuwigheden nog ver te zoeken waren.

VITILIGO

Topisch ruxolitinib is erin geslaagd om de eerste Europees geregistreerde behandeling te worden voor vitiligo. Dit is een grote mijlpaal in de medische aanpak van de meest frequente depigmentatiestoornis. De eerste trials werden al een paar jaar geleden uitgevoerd waarbij nu ook de lange termijn data eerdere bevindingen versterken. Na 52 weken ziet men 50% verbetering in het gelaat bij 75% van de patiënten. Als men het volledige lichaam in beschouwing neemt, bereikt men ook bij de helft van de patiënten 50% na 12 maanden. [1]

Momenteel ontbreken nog head-to-head trials tussen topisch ruxolitinib, tacrolimus en corticosteroiden. Als we kijken naar een meta-analyse van tacrolimus crème, wordt ter hoogte van de hoofd en hals regio >50% verbetering bij iets meer dan 50% van de patiënten na een mediane studieduur van 3 maanden gemeld (range: 2-7 maanden). [2] Het is evenwel moeilijk om studies onderling te vergelijken omdat veel andere aspecten zoals de leeftijd van de patiënten, ziekte duur, activiteit en natuurlijke zonblootstelling (onder andere het seizoen) de resultaten kunnen beïnvloeden. Recent voerden we een meta-analyse uit van de placeborespons die aanwezig is in de klinische vitiligostudies. [3] In placebogroepen wordt meer dan 25% repigmentatie gezien bij 9,35%, meer dan 50% repigmentatie bij 5,60% en meer dan 75% repigmentatie bij 2,15%. Algemeen kan men dus stellen dat zonder actieve behandeling meer dan 50% repigmentatie eerder zeldzaam is. In het gelaat blijkt de placeborespons evenwel een stuk hoger dan op de rest van het lichaam. [3] Dit is niet onbelangrijk omwille van de recente tendens om vooral de resultaten in het gelaat te rapporteren.

Het onderzoek naar systemische JAK-inhibitoren is nog preliminair. Over de JAK1/3 inhibitor tofacitinib zijn meerdere casusreeksen gepubliceerd. Repigmentatie bleek vooral op zonblootgestelde delen opvallend zoals ook bij patiënten die eveneens fotherapie kregen. [4-5] De JAK1/2 inhibitor bari-citinib heeft iets minder evidentie, maar de data wijzen wel in dezelfde positieve richting als tofacitinib. [6] Een fase 2 studie van de JAK3 inhibitor ritlecitinib includeerde een heel uitdagende patiëntenpopulatie met 4-50% van het lichaamsoppervlak gedepigmenteerd en minstens 1 uitbreidende of recente vitiligoplek. [7] Na 24 weken verbeterde de vitiligo met iets meer dan 20% in het gelaat en bij 12% werd meer dan 75% beterschap in het gezicht gemeld. Het is belangrijk om een duidelijk onderscheid te maken tussen de types JAK-inhibitoren. Inhibitie van JAK1 en JAK2 inhibeert een hele groep cytokines waarvan IFN- γ de belangrijkste in de context van vitiligo lijkt. IFN- γ speelt een cruciale rol in de destructie van pigmentcellen door het immuunsysteem. Dit cytokine is evenwel ook belangrijk voor antivirale en antitumorale immuniteit waardoor de kans op bijwerkingen reëel is. Tyk2 blokkeert een kleinere groep cytokines waarbij IL-12 eruit springt als regulerende factor die de T helper 1 pathway aanstuurt. Tenslotte is er JAK3 die IL-2 en IL-15 vermindert. IL-2 gaat de activiteit van T cellen stimuleren en IL-15 is belangrijk bij de ontwikkeling en het in stand houden van de memory T cellen. De verschillende klassen van JAK-inhibitoren werken dan ook op heel diverse delen van het afweersysteem.

Het is niet evident om de data van systemische JAK-inhibitoren te vergelijken met conventionele immuunsup-

¹ Stafid dermatologie, UZ Gent

² Stafid dermatologie, UZ Gent

Tabel 1: Overzicht van aandoeningen met hyperpigmentatie

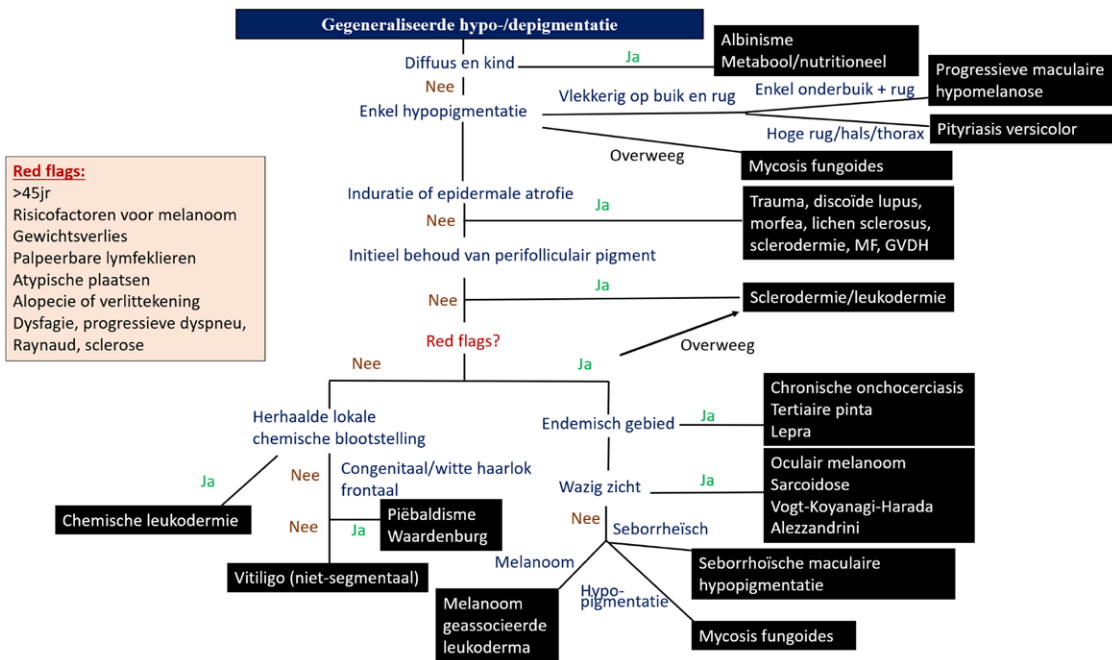
Aandoening	Klinisch uitzicht	Locatie	Behandeling
Melasma	Symmetrisch, lichte tot donkerbruine maculae	Centrofaciaal	Kligman formule, zonnebescherming, peelings, topische blekende producten, tranexaminezuur...
Solaire lentiginos	Scherpomlijnde bruine tot donkere ronde/ovale maculae	Zonblootgestelde delen	Cryotherapie, laser
Efeliden	Scherpomlijnde maculae	Zonblootgestelde delen	Geen
Café-au-lait maculae	Effen, lichtbruine maculae	Vaak op de romp	Geen
Post-inflammatoire hyperpigmentatie	Hyperpigmentatie na erytheem en/of schilfering	/	Afwachtende houding, zonneprotectie, topische blekende producten
Medicamenteus geïnduceerde hyperpigmentatie	Grijze hyperpigmentatie	Vaak gezicht, afhankelijk van type medicatie	Stop oorzakelijke medicatie
Exogene ochronose	Blauw-zwarte hyperpigmentatie Dermatoscopisch: curvilineaire structuren	Gelaat	Vaak teleurstellend
Erythema dyschromicum perstans	Grijs-bruine tot bruine maculae en/of plaques	Gelaat en romp	Weinig evidentie: dapson, corticoïd, immuunsuppressiva
Acanthosis nigricans	Symmetrisch, gehyperpigmenteerde, verdikte plaques	Nek, oksels, liezen	Keratolytica, retinoïd, metformine, isotretinoïne, acitretine
Dermatosis papulosa nigra (DPN)	Gepigmenteerde papels	Voorhoofd en wangen	Cryotherapie, curettage, coagulatie, laser
Naevus van Ota	Blauw-grijze maculae	Eerste 2 takken van de nervus trigeminus	Laser
Hori's naevus	Blauw-grijze tot grijs-bruine maculae	Bilateraal schuin onder de ogen	Laser, vaak moeilijk
Lichen planus pigmentosus	Donkerbruine maculae	Gelaat en huidplooien	Topisch corticoïd, tacrolimus, Kligman, cyclosporine, methotrexaat, hydroxycholoquine
Dowling-Degos	Bruine maculae, reticulair patroon, soms verruceus	Oksels en liezen	Kligman, hydroquinone, tretinoïne
Gougerot-Carteaud	Centraal confluerende papels of plaques en aan de periferie een reticulair patroon	Rug, buik, huidplooien	Antibiotica, topisch retinoïd, acitretine

pressiva/immuunmodulatoren. Minipuls corticosteroiden (= dexamethasone 2,5-5 mg op 2 dagen per week) is de meest gebruikte perorale behandeling met goede stop van ziekteactiviteit en meer repigmentatie in combinatie met fototherapie. Een aantal kleinere studies toont een behoorlijke goede stop van de ziekteactiviteit met cyclosporine, hoewel de gerapporteerde data rond repigmentatie eerder bescheiden zijn. [8-9] Recent publiceerden we in de J Eur Acad Dermatol de resultaten van een lage dosis methotrexaat van 7,5 mg per week bij vitiligo. [10] Het betrof een retrospectieve studie van 50 vitiligopatiënten met vrij uitgebreide vitiligo [VESplus bij start: gemiddeld = 7,6%] waarvan 70% van de patiënten toename vertoonde in de laatste 6 maanden. We volgden deze patiënten gedurende gemiddeld 11,7 maanden. Alle patiënten ondergingen ook een topische behandeling en 23 UVB. 50% repigmentatie in het gelaat zagen we bij 81% van de patiënten die eveneens fototherapie kregen en bij 48% zonder UVB-behandeling. De ziekteactiviteit verminderde drastisch met vrijwel geen patiënten met betekenisvolle toename na start van de therapie. De effectiviteit van methotrexaat wordt ondersteund door het werkingsmechanisme van dit middel. Methotrexaat inhibeert de JAK1/JAK2 pathway. [11]

Naast JAK-inhibitoren spitst het onderzoek zich verder toe op andere doelgerichte behandelingen. Een biological die de

IL-15 receptor inhibeert zou de memory T cellen doen dalen en zo vitiligo op lange termijn verbeteren. Een lage dosis IL-2 is beloftevol door het versterken van de regulatoire T cellen, anti-NKG2D inhibeert NK cellen en cytotoxische T cellen en het blokkeren van CXCR3B kan de apoptose van melanocyten voorkomen. Heel wat mogelijkheden dus, hoewel nog niet duidelijk is welke strategie uiteindelijk de race voor beste en veiligste eerstelijnsbehandeling voor vitiligo zal winnen.

Samen met een hele reeks internationale vitiligo experts publiceerden we de nieuwe behandelingsrichtlijnen voor vitiligo. [12-13] Deze leggen veel nadruk op een goede communicatie met de patiënt, waarbij realistische behandelingsdoelen en een goede inschatting van de te verwachten resultaten cruciaal zijn. De ziekteactiviteit kan klinisch gedetecteerd worden door gehypopigmenteerde randen, confetti-achtige depigmentaties (= kleine puntvormige ontkleuringen naast bestaande vitiligoplekken) en ontkleuringen na traumata (= Koebner fenomeen). Topische therapie blijft de hoeksteen van de behandeling. Fototherapie is zinvol als getracht wordt om zoveel mogelijk repigmentatie te bekomen en systemische behandeling blijft voorbehouden voor actieve en uitgebreide vormen van vitiligo. Segmentale vitiligo wordt vooral ingezet om in de eerste fase de aandoening te stabiliseren en na 1-2 jaar stabiliteit over te gaan tot een pigmentceltransplantatie.

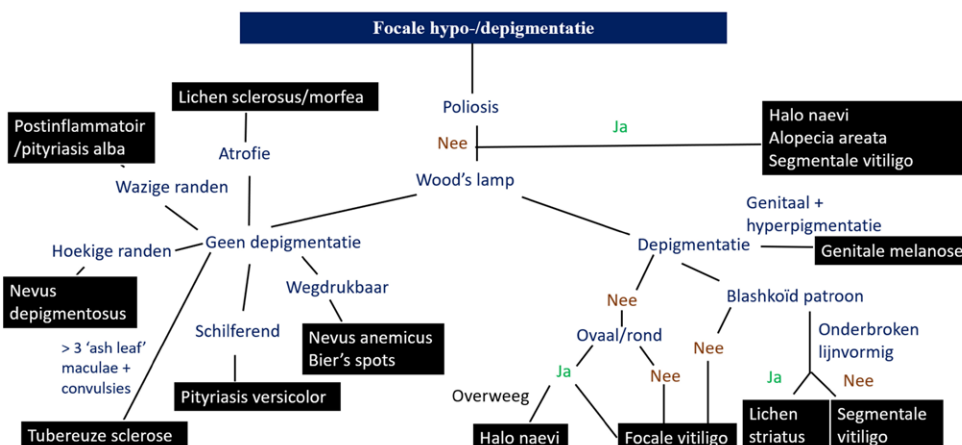


Figuur 1: Flowchart voor de diagnose van aandoeningen met gegeneraliseerde hypo-/depigmentatie (aangepast van Saleem et al. 2019). [15][15]

De differentiaal diagnose van vitiligo is uitgebreid en een flow-chart wordt gepresenteerd in figuren 1 en 2. Het meest recente nieuwtje is de nieuwe naam van 'hypochrome vitiligo' die veranderd is naar 'seborrheic macular hypopigmentation'. [14] Het betreft vaak patiënten met een donker huidtype die hypopigmentaties en soms ook depigmentaties vertonen op het hoofd en de seborrhoïsche regio's van het gelaat en de romp. Het onderliggend mechanisme is evenwel nog onduidelijk en ook de behandeling is bijzonder moeilijk.

Wat hyperpigmentaties betreft is melasma veruit het meest frequente probleem. Zonprotectie is de eerstelijnsbehandeling. Zonnecrèmes die tegen UVA en zichtbaar licht beschermen zijn in toenemende mate beschikbaar. In principe bedraagt de UVA factor minstens één derde van de SPF. Om de bescherming tegen UVA te kwantificeren wordt de persistent

pigment darkening (PPD) factor gebruikt. Deze PPD-factor vermeldt hoeveel meer UVA-straling er nodig is om de huid te doen verkleuren. Deze waarde wordt evenwel niet op alle verpakkingen vermeld en de meetmethode kan sterk variëren. Algemeen kan men stellen dat een PPD-factor van 20-30 een mooie balans vormt tussen goede bescherming en cosmetisch aangenaam gebruik. Een PA+ score is een andere manier om de PPD weer te geven waarbij PA+ overeenkomt met PPD 2-4, PA++ met PPD 4-8, PA+++ met PPD 8-16 en PA++++ met PPD ≥ 16 . Voor de bescherming tegen zichtbaar licht bestaat er geen gevalideerde meetmethode. Getinte zonnecrème en ijzeroxide beschermen doorgaans het beste tegen melasma. Warmte kan ook een stimulerende factor vormen voor pigmentcellen. Er zijn evenwel geen gegevens beschikbaar over protectie tegen infraroodstraling.



Figuur 2: Flowchart voor de diagnose van aandoeningen met focale hypo-/depigmentatie.

De Kligman formule met hydroquinone is de standaardtherapie waarmee men na 4 maanden ongeveer de helft beterschap te verwachten is. In over-the-counter cosmetische producten is vooruitgang geboekt waarbij hogere concentraties van azaleïnezuur of andere zinvolle ingrediënten zoals niacinamide, cysteamine, thiamidol, kojinezuur, arbutin of glycolzuur worden aangetroffen. Topisch 30% metformine, 5% methimazole en 5% melatonine zijn andere opties. Allemaal hebben ze een behoorlijke werking met 25-60% beterschap na 6 maanden gebruik.

Tranexaminezuur wordt zowel topisch, intradermaal als systemisch toegepast. De standaarddosering is 250 mg 2x daags gedurende 2-4 maanden. Hogere doseringen werken sneller, maar geven geen beter resultaat. Bijkomende mogelijkheden zijn perorale antioxidanten (o.a. pycnogenol, polypodium leucotomos), peelings, microneedling en lasertherapieën. Bij een onderliggend vasculair patroon kan de pulsed dye laser soms mooie beterschap geven. De differentiaal diagnose van hyperpigmentaties met de therapeutische opties wordt weer gegeven in figuur 2.

Samengevat lijkt vooral bij vitiligo de aanzet gegeven tot doelgerichte behandelingen. JAK-inhibitoren hebben een veelbelovend potentieel. Na psoriasis, eczeem en urticaria lijkt ook bij vitiligo op termijn een doorbraak met 'small molecules' of biologicals mogelijk. Het beïnvloeden van melanocyten om te delen, migreren en differentiëren blijft evenwel een uitdaging. Wat melasma en hyperpigmentatie betreft, is er vooral verbetering in specifieke zonnecrèmes en cosmetische 'blekende' producten, maar blijft hydroquinone de gouden standaard.

LITERATUUR

1. Janssen JC, Mulder EEAP, van der Veldt AAM. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2023;388(3):283.
2. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment outcomes of topical calcineurin inhibitor therapy for patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):929-38.
3. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. A meta-analysis of the placebo response in vitiligo: causes and consequences for the interpretation of clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res Rev* 2023 (Under review).
4. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Rocchia MG, Fioranelli M, Lotti J, et al. Micro-focused phototherapy associated to janus kinase inhibitor: a promising valid therapeutic option for patients with localized vitiligo. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(1):46-8.
5. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):675-682.e1.
6. Li X, Sun Y, Du J, Wang F, Ding X. Excellent repigmentation of generalized vitiligo with oral baricitinib combined with NB-UVB phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:635-8.
7. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active non-segmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):395-403.
8. Mehta H, Kumar S, Parsad D, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS. Oral

SAMENVATTING

De opkomst van de JAK-inhibitoren belooft een hele verandering te brengen in de behandeling van vitiligo. Zowel topische als systemische JAK-inhibitoren zijn beloftevol en kunnen niet alleen de aandoening stabiliseren maar ook mooie resultaten op het vlak van repigmentatie voorleggen. UV-blootstelling lijkt wel nog steeds belangrijk om het herstel sterk te bevorderen. Voor de keuze van de behandeling is shared-decision making een belangrijk concept dat in de nieuwe behandelingsrichtlijnen voor vitiligo een centrale plaats krijgt. Een goede inschatting van de ernst van de ziekte, de ziekteactiviteit en de impact zijn hierbij cruciaal. In dit artikel wordt de differentiaal diagnose van de-/hypopigmentaties en hyperpigmentaties besproken. Er wordt dieper ingegaan op de behandeling van melasma waarbij vooral de vooruitgang in zonnecrèmes en cosmetische producten een mooie aanvulling vormen.

TREFWOORDEN

Vitiligo – melasma – depigmentatie - hyperpigmentatie

- cyclosporine is effective in stabilizing active vitiligo: Results of a randomized controlled trial. Dermatol Ther*. 2021;34(5):e15033.
9. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(5):528-31.
 10. Speeckaert R, van Geel N. The real-life efficacy of methotrexate in vitiligo: a retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; doi: 10.1111/jdv.19400.
 11. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, Danson SJ, Brown S, Zeidler MP. Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor. *PloS One*. 2015;10(7):e0130078.
 12. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the international Vitiligo Task Force. Part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 (Accepted).
 13. Seneschal J, Speeckaert R, Taieb A, Wolkerstorfer A, Passeron T, Pandya AG, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: position statement from the international Vitiligo Task Force. Part 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 (Accepted).
 14. Krueger L, Saizan AL, Meehan SA, Ezzedine K, Hamzavi I, Elbuluk N. Sebhorreic macular hypopigmentation: a case series proposing a new pigmentary disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):e361-2.
 15. Saleem MD, Oussedik E, Schoch JJ, Berger AC, Picardo M. Acquired disorders with depigmentation: A systematic approach to vitiliginoid conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1215-1231.e6.

CORRESPONDENTIEADRES

Reinhart Speeckaert

E-mail: Reinhart.Speeckaert@uzgent.be