



Coloring the spots

Diagnosis, measurement instruments and treatment in vitiligo

J.E. Lommerts

Op 5 juni 2018 promoveerde Annelies Lommerts aan de Universiteit van Amsterdam. De titel van haar proefschrift was *Coloring the spots. Diagnosis, measurement instruments and treatment in vitiligo*. Haar promotoren waren prof. dr. M.A. de Rie en prof. dr. R.M. Luiten en haar co-promotoren waren dr. A. Wolkerstorfer en dr. M.W. Bekkenk.



Annelies Lommerts met haar bul.

COLORING THE SPOTS

Vitiligo is een verworven huidziekte die voorkomt bij ongeveer 1% van de algehele wereldbevolking. Het is een ontsierende auto-immuunhuidaandoening die wordt veroorzaakt door een selectieve destructie van melanocyten, waardoor er

depigmentaties ontstaan die de kwaliteit van leven ernstig kunnen verminderen. In dit proefschrift richten we ons op het beantwoorden van belangrijke vragen binnen het klinische proces van vitiligo. Het klinische proces van een patiënt met verdenking op vitiligo bestaat uit de diagnose, het meten en de behandeling van vitiligo. Het overkoepelende doel was de witte vlekken van vitiligo in te kleuren door de blinde vlekken in het vitiligo-onderzoek te verkleinen.

DIAGNOSE

Differentiële diagnose

Vitiligo wordt gekenmerkt door de herkenbare melkwitte scherp begrensde gedepigmenteerde maculae. Het stellen van de diagnose vitiligo is vaak eenvoudig, maar er is een aantal belangrijke differentiële diagnoses om te overwegen. De meest zorgwekkende differentiële diagnose is melanoomgeassocieerde leukoderma (MAL), een depigmentatiestoornis die spontaan kan optreden bij melanoompatiënten en soms nog voordat het melanoom is ontdekt. De verschillen in klinische presentatie tussen MAL en vitiligo zijn niet welomschreven. Veel dermatologen zijn zich niet bewust van de diagnose MAL en kunnen deze patiënten abusievelijk diagnosticeren en behandelen als non-segmentale vitiligo. Hierdoor wordt de diagnose van het onderliggende melanoom gemist met uitstel van adequate behandeling van het melanoom als gevolg.

In eerste instantie is gekeken naar de klinische presentatie van MAL-patiënten die gezien waren in het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP). Zeven patiënten die initieel waren gediagnosticeerd als non-segmentale vitiligo bleken MAL te hebben, wat resulteerde in een geschatte prevalentie van 0,15%. De geïdentificeerde gevallen bestonden uit oudere patiënten met lichte huidtypes en met een plotsteling ontstaan van snel progressieve atypische depigmentaties.

In het tweede onderzoek is er gekeken of experts de MAL kunnen onderscheiden van vitiligo. Hiertoe hebben experts geblindeerd de foto's van MAL en vitiligo geanalyseerd,

Aios dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam

gevolgd door het beoordelen van de medische voorgeschiedenis. De experts misten driekwart van de MAL-gevallen en de gevallen die onjuist gediagnosticeerd waren als vitiligo, waarvan 80% ook nog eens werd aangeduid als zijnde typische vitiligo. De mediane leeftijd van ontstaan van de leukoderma was hoger in MAL, maar er werden geen andere onderscheidende eigenschappen gevonden.

Concluderend, de klinische presentatie van leukoderma in patiënten met melanoom lijkt op die van vitiligo. Dit geeft aan dat het bewustzijn en correct diagnosticeren van MAL, ook al komt het weinig voor, cruciaal is om de vertraging in melanoombehandeling te beperken. Clinici zouden zich ervan bewust moeten zijn dat depigmentatie in ogenschijnlijke vitiligopatiënten ook veroorzaakt kan worden door melanoomgeassocieerde vitiligo en dat een algehele huidinspectie moet worden uitgevoerd bij deze patiënten.

CLASSIFICATIE

Het classificeren van vitiligo is belangrijk voor de behandeling en de prognose van de ziekte. Twee subtypes van vitiligo worden onderscheiden, namelijk non-segmentale en segmentale vitiligo, waarvan verondersteld wordt dat de pathogenese verschillend is. Non-segmentale vitiligo is de meest voorkomende vorm en hierbij ontstaan er depigmentaties op frictieplekken en rondom lichaamsopeningen in een symmetrische bilaterale distributie. Bij segmentale vitiligo presenteert de depigmentatie zich volgens een unilaterale segmentale distributie. Maar soms presenteren patiënten zich met maar één kleine depigmentatie, dit wordt ook wel focale vitiligo genoemd. Volgens de meest recente consensus wordt focale vitiligo gedefinieerd als een niet-geclassificeerd type van vitiligo en kan een meer definitieve diagnose worden gesteld wanneer de laesies zich niet hebben ontwikkeld tot non-segmentale of segmentale vitiligo na een periode van 1-2 jaar. Daarentegen is de kans op progressie niet bekend wat kan leiden tot besluiteloosheid omtrent de behandeling en onzekerheid bij de patiënt. Voor dit proefschrift zijn patiënten met focale vitiligo geïnccludeerd die zich 5-10 jaar daarvoor voor het eerst presenteerden in het SNIP. Er werd in 23% van de gevallen progressie naar non-segmentale vitiligo gezien. Maar zelfs na een initiële stabiele fase van meer dan 2 jaar ontwikkelde 11,5% van de gevallen uiteindelijk nog non-segmentale vitiligo. Er werden geen prognostische factoren voor progressie gevonden. Uit dit proefschrift blijkt dat de meeste patiënten persisterende focale vitiligo hebben na het ontstaan van de ziekte en dat er geen klinische kenmerken zijn die eventuele progressie kunnen voorspellen.

MEETINSTRUMENTEN

Meten is de hoeksteen van medisch wetenschappelijk onderzoek en ook van de dagelijkse klinische praktijk. Desondanks zijn de meetinstrumenten die beschikbaar zijn voor vitiligo niet betrouwbaar genoeg en niet zorgvuldig genoeg onderzocht. In dit proefschrift worden twee nieuwe meetinstrumenten voor vitiligo geïntroduceerd: de *Vitiligo Extent Score* (VES, ingevuld door artsen) en de *Self Assessment Vitiligo Extent Score* (SA-VES, ingevuld door patiënten). Beide meetinstrumenten meten de hoeveelheid aangedane lichaamsoppervlakte en



door de waardes op twee verschillende momenten te vergelijken kan ook het percentage repigmentatie worden bepaald.

De meeteigenschappen van zowel VES als SA-VES werden onderzocht. De validiteit werd onderzocht door VES en SA-VES te vergelijken met de gouden standaard. Voor zowel VES als SA-VES bleek dat de correlaties met de gouden standaard hoog waren ($r \geq 0,9$ in de verschillende meetessies). Daarnaast was de betrouwbaarheid van zowel VES als SA-VES hoog (intraclasscorrelaties van $\geq 0,9$). Door zowel de artsen als patiënten werden beide meetinstrumenten gekenmerkt als gemakkelijk in gebruik. Het beoordelen van de responsiviteit was gebaseerd op het testen van hypothesen, deze hypothesen werden onderzocht door de resultaten voor en na behandeling met zes maanden smalband UVB-lichttherapie te vergelijken. Van zowel VES als SA-VES werd $\geq 75\%$ van de hypothesen geverifieerd, wat hun responsiviteit bevestigde.

Samenvattend zijn zowel VES als SA-VES gemakkelijke, betrouwbare, valide en responsieve meetinstrumenten om de hoeveelheid aangedane lichaamsoppervlakte en repigmentatie in vitiligo te meten.

BEHANDELING

De keuze voor behandeling hangt af van de activiteit van de ziekte die deels samenhangt met het subtype van vitiligo.

Non-segmentale vitiligo is vaak een progressieve ziekte met periodes van activiteit en stabiliteit. De behandeling van dit subtype is gericht op het remmen van de ziekteactiviteit en stimuleren van repigmentatie. Dit wordt bewerkstelligd door behandeling met topische immunosuppressieve middelen soms gecombineerd met smalband UVB-lichttherapie. Daarentegen wordt segmentale vitiligo gezien als stabiele ziekte na de eerste fase met snelle uitbreiding en deze vorm van vitiligo wordt daardoor vaak effectief behandeld met autologe melanocytentransplantatie. Voor dit proefschrift is er onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van smalband UVB-lichttherapie op kinderleeftijd, autologe celsuspensie-transplantatie en de combinatie van lichttherapie en autologe melanocytentransplantatie in vitiligo.

Lichttherapie op kinderleeftijd

Lichttherapie is een effectieve behandeloptie voor vitiligo op kinderleeftijd, echter ontbreken de langetermijndata omtrent de effectiviteit en veiligheid van deze behandeling. Voor dit proefschrift werden die mensen met non-segmentale vitiligo benaderd, die twintig jaar geleden als kind deelnamen aan een prospectief klinisch onderzoek. In dit eerdere onderzoek werden de deelnemers een jaar lang behandeld met smalband UVB-lichttherapie. Uit het proefschrift blijkt dat na twintig jaar follow-up het huidige aangedane lichaamsoppervlakte lager was dan voor inclusie in de eerste studie. Ook had een klein percentage van de patiënten geen additionele behandeling meer nodig na de eerste studie en deze patiënten hadden ook een lager aangedaan lichaamsoppervlakte dan de patiënten die wel additionele therapie hadden gekregen na de eerste studie. Dit zou kunnen betekenen dat in een klein aantal van de gevallen, de vitiligo niet gereactiveerd was of alleen langzaam vorderde na de eerste behandeling met lichttherapie. Geen van de patiënten rapporteerde het ontstaan van melanoom of niet-melanoom huidkanker. De resultaten uit dit proefschrift doen vermoeden dat lichttherapie een veilige en effectieve behandeloptie is voor vitiligo op kinderleeftijd en dat het in sommige gevallen eventueel het ziektebeloop zou kunnen veranderen.

Autologe celsuspensie-transplantatie

Autologe celsuspensie-transplantatie is een effectieve behandeling voor repigmentatie in stabiele vitiligo. Laserablatie van de volledige oppervlakte is een frequent gebruikte methode als voorbehandeling van de receptorplek, desondanks zijn de optimale laserinstellingen en ablatiediepte niet bekend. In dit proefschrift is er gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van minder invasieve voorbehandelingen van de receptorplek. In een gerandomiseerd, beoordelaargeblindeerd, gecontroleerd onderzoek zijn verschillende voorbehandelingen voor celsuspensie-transplantatie vergeleken. In elke patiënt zijn drie CO₂-laservoorbehandelingen (diepe en superficiële volledige oppervlakteablatie en fractionele ablatie) en een controleplek (geen voorbehandeling) gerandomiseerd toegewezen aan vier depigmentaties in patiënten met segmentale vitiligo en piebaldisme. Na zes maanden werd er meer repigmentatie gevonden na diepe en superficiële volledige oppervlakteablatie, maar geen repigmentatie na fractionele ablatie. Resumerend is dus

superficiële volledige oppervlakte-CO₂-laserablatie een effectieve voorbehandeling voor celsuspensie-transplantatie, maar fractionele CO₂-laserablatie niet.

Lichttherapie en autologe melanocytentransplantatie

Vitiligo wordt frequent behandeld met de combinatie van lichttherapie en autologe melanocytentransplantatie. Desalniettemin is het additionele voordeel van lichttherapie onduidelijk en is het optimale type en regime van lichttherapie niet bekend. Voor dit proefschrift is een systematische review van de beschikbare literatuur verricht om te identificeren of lichttherapie de uitkomst na melanocytentransplantatie verbetert. Alle klinische onderzoeken die melanocytentransplantatie in combinatie met lichttherapie hadden onderzocht werden geïncludeerd (n = 39 studies). De algehele kwaliteit van de studies was matig tot slecht en er werd een hoge heterogeniteit tussen de studies gevonden. Ook werd er slechts beperkt bewijs gevonden dat lichttherapie de uitkomst van autologe melanocytentransplantatie in vitiligo verbetert. Er is onvoldoende bewijs om een specifieke lichttherapiemodaliteit of regime aan te bevelen. Meer studies zouden moeten worden uitgevoerd om het additionele voordeel van de verschillende lichttherapieën en het aangewezen moment van lichttherapie te onderzoeken.

TOEKOMSPERSPECTIEF

Door recent fundamenteel onderzoek zijn er meer inzichten verkregen in de pathogenese van vitiligo. Deze inzichten kunnen mogelijk in de toekomst leiden tot meer doelgerichte behandeling van vitiligo. Bijvoorbeeld zou het blokkeren van de JAK/STAT-signaleringscascade kunnen leiden tot stoppen van de CD8⁺T-celwerving waardoor vervolgens de melanocytendestructie wordt gestaakt. Deze hypothese wordt ook gestaafd door recent klinisch onderzoek waarin de vitiligo-laesies van patiënten die behandeld werden met JAK-remmers stabiliseerden en repigmenteerden. Toekomstig onderzoek zal zich ook richten op gecombineerde behandelingen van deze doelgerichte behandelingen in combinatie met behandelingen die de repigmentatie bevorderen, zoals lichttherapie en melanocytentransplantatie. In het licht van deze nieuwe behandelopties zal er ook meer onderzoek gedaan moeten worden naar nieuwe meetinstrumenten om zo de resultaten van deze nieuwe behandelingen op een valide en betrouwbare manier te meten. De VES en SA-VES zullen hopelijk in toekomstig onderzoek gebruikt worden om repigmentatie te meten, maar voor andere belangrijke uitkomsten, zoals activiteit en bijwerkingen, zijn nog geen goede meetinstrumenten ontwikkeld. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op het ontwikkelen van nieuwe meetinstrumenten en er zou consensus moeten worden bereikt omtrent welke meetinstrumenten te gebruiken in klinisch onderzoek.

CORRESPONDENTIEADRES

Annelies Lommerts

E-mail: j.e.lommerts@amc.uva.nl