

Wetenschappelijk onderzoek in België Een nieuw scoresysteem voor de beoordeling van vitiligo en inzichten op het gebied van therapie

N. van Geel, R. Speeckaert

Dermatoloog, Dienst Dermatologie, Gent, België

Correspondentieadres:

Nanja van Geel

Universitair Ziekenhuis Gent

Dienst Dermatologie

De Pintelaan 185

9000 Gent

België

E-mail: nanja.vangeel@ugent.be

DE VES: EEN NIEUW SCORESYSTEEM VOOR VITILIGO

Eén van de aandachtspunten op het gebied van onderzoek in Gent is momenteel het ontwikkelen en valideren van scoresystemen voor de beoordeling van vitiligo. Hiervoor werd eind 2014 een internationale Vitiligo Score Werkgroep* opgericht die gesteund wordt vanuit de *Vitiligo European Task Force (VETF)*-groep en de *Vitiligo Global Issue Consensus Conference (VGICC)*-groep. Op basis van beschikbare (en vooral ontbrekende) gegevens in de literatuur werd op geleide van de COSMIN-criteria een nieuw project uitgewerkt. Inmiddels is de eerste stap van dit onderzoeksproject gezet en werd er een eerste nieuw beoordelingsinstrument ontwikkeld: de Vitiligo Uitgebreidheids Score (*Vitiligo Extent Score: VES*). Deze methode is gebaseerd op het feit dat bij de klinische beoordeling van vitiligo in de regel een schatting van de aangedane lichaamsoppervlakte (BSA: *Body Surface Area*) behoort. De meest gebruikte methode hiervoor is de handpalm 1%-regel, zoals wordt toegepast in de *Vitiligo Area Scoring Index (VASI)*. Deze handpalm 1%-regel wordt bij vitiligo echter vaak als tijdrovend en niet vanzelfsprekend ervaren. In onze recente studie introduceerden wij

een nieuwe globale *Vitiligo Extent Score (VES)*. Deze score kan berekend worden met behulp van een scoretemplate waarop plaatjes met zes categorieën van ernst weergegeven worden per lichaamsregio. Ieder plaatje is gelinkt aan een graad (0-6) van aantasting of kan exact worden uitgedrukt in % BSA met behulp van een conversietabel. In de eerste fase van deze studie hebben we met de internationale Vitiligo Score Werkgroep dit meetinstrument ontwikkeld en vervolgens geoptimaliseerd gedurende een proefscoresessie. In een daarop volgend stadium werd de inter- en intraobserver betrouwbaarheid van het instrument getest.¹ Het gebruik van de VES in een livepatiëntensetting resulteerde in een excellente inter- en intraobserver betrouwbaarheid (*intraclass correlation [ICC] VES: 0,924 vs VASI: 0,846*). Het scoren op fotomateriaal was vergelijkbaar ten opzichte van de live-evaluatie (excellente intra- en interobserver betrouwbaarheid). De ICC bij een subgroep van patiënten met een uitgebreide vorm van vitiligo was eveneens hoog (ICC VES: 0,923 vs VASI: 0,757). Bovendien werd de gebruiksvriendelijkheid en snelheid van de VES als zeer gunstig beoordeeld. We konden concluderen dat dit meetinstrument een accurate, eenvoudige en gestandaardiseerde registratie van de aangetaste lichaamsoppervlakte mogelijk maakt. Aansluitend op dit eerste deel zal de *responsiveness* van dit instrument nog bepaald worden en zal er gewerkt worden aan een internationale consensus voor de definitie en de gradering van ernst bij vitiligo (*mild-moderate-severe-very severe*). Deze informatie zal ook worden gebruikt tijdens de verdere studiefasen waarbij de VES als basis zal fungeren. Zo werd een *Physician Global Assessment (PGA)* en een patiënt gerichte evaluatie (patient self-assessment) samengesteld met de VES als uitgangspunt. De preliminaire resultaten hiervan waren eveneens positief.

*internationale Vitiligo Score Werkgroep: Nanja van Geel (B), Reinhart Speeckaert (B), Janny Lommerts (NL), Marcel Bekkenk (NL), Albert Wolkerstorfer (NL), Khaled Ezzedine (F); internationale omkadering: Viktoria Eleftheriadou (UK), Mauro Picardo (I), Alain Taieb (F).

INZICHTEN OP HET GEBIED VAN THERAPIE

De huidige behandelingen voor vitiligo hebben een wisselende efficiëntie en vaak reageert de ziekte onvoldoende op de ingestelde therapie. Op dit moment blijft de eerstelijnsbehandeling bestaan uit lokale corticosteroiden en immuunmodulatoren (tacrolimus, pimecrolimus). Bij patiënten met uitgebreidere depigmentaties kan UVB-behandeling worden overwogen. Bij behandelingsresistente en uitbreidende vitiligopatiënten kunnen orale corticosteroiden efficiënt zijn, hoewel hun gebruik op lange termijn wordt beperkt door bijwerkingen. In het verleden werd reeds een heel arsenaal aan lokale en orale behandelingen voor vitiligo getest. Desondanks bestaan er maar een beperkt aantal goed uitgevoerde klinische studies die duidelijke conclusies trekken op basis van een voldoende aantal patiënten.² Een recente teleurstelling was het falen van TNF-alfa-inhibitoren. Hoewel anti-TNF-alfa-behandeling in de meerderheid van de gevallen vitiligo wel kan stabiliseren, wordt bij een andere groep een paradoxale ziekteverergering waargenomen. Bovendien leidt deze behandeling niet tot repigmentatie. Hierdoor is het onwaarschijnlijk dat TNF-alfa-antagonisten een therapeutische plaats zullen krijgen bij de behandeling van vitiligo.³ Aangezien we de pathofysiologie steeds meer begrijpen, wordt het ook duidelijker aan welke criteria een adequate vitiligobehandeling moet voldoen. Talrijke hypothesen zijn voorgesteld die het ontstaan van vitiligo verklaren en waarvan de meeste gefundeerd zijn op behoorlijke evidentie uit wetenschappelijk onderzoek. De belangrijkste theorieën zijn een overactief immuunsysteem, een verhoogde productie van neuropeptiden, een sterke inflammasoomactivatie, oxidatieve stress en inherente defecten in pigmentcellen. De meest efficiënte behandelingen voor vitiligo hebben een duidelijke werking op het immuunsysteem. Dit lijkt logisch aangezien ongeveer 90% van de genen die gelinkt worden aan vitiligo een rol spelen bij ontstekingsprocessen.⁴ Desondanks is een behandeling die enkel het inflammatoir infiltraat vermindert vaak niet voldoende om een spontane repigmentatie te induceren. Een verklaring hiervoor kan zijn dat

het melanocytereservoir volledig leeg is of dat de epidermale omgeving geen gunstig klimaat schept om melanocyten te laten delen, migreren en aanhechten. Dit is de vermoedelijke reden waarom veel systemische immuunsuppressieve behandelingen niet even efficiënt zijn voor vitiligo in vergelijking met andere inflammatoire huidziekten. Gezien doelgerichte behandelingen steeds meer aan belang winnen bij inflammatoire huidziekten, zullen de komende jaren een boeiende periode worden op het vlak van vitiligo. Specifieke inhibitie van cytokines of immuuncellen die inwerken op de lokale immunologische omgeving van de huid zijn veelbelovend. Gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek lijken de IL-1 β -pathway, IL-17-inhibitie en de interferon-pathway interessante wegen. Specifieke melanocytstimulerende producten zoals afamelanotide, basic fibroblast growth factor en endotheline-1 zouden ook een optie kunnen zijn. Over het algemeen dient evenwel te worden opgemerkt dat de meest efficiënte behandelingen voor vitiligo vooral een immunomodulerende werking hebben met tegelijk ook direct of indirect een positief effect op de deling, migratie en aanhechting van pigmentcellen. Dit tweeledig effect zou dan ook cruciaal kunnen zijn voor de vitiligobehandeling van de toekomst.

LITERATUUR

1. Geel N van, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CA, Et al. Development and validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an international collaborative initiative. *J Invest Dermatol*; accepted Dec,23 2015.
2. Speeckaert R, Speeckaert MM, Geel N van. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev* 2015;14:332-40.
3. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, et al. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol* 2015;173:641-50.
4. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012;44:676-80.

SAMENVATTING

De werkzaamheid van vitiligobehandelingen is moeilijk te beoordelen door het ontbreken van gestandaardiseerde score-instrumenten. Daarom ontwikkelden we een *Vitiligo Extent Score* (VES) die op een eenvoudige, betrouwbare en snelle manier de uitgebreidheid van vitiligo inschat. Dit is belangrijk omdat de komende jaren nieuwe klinische studies zullen worden uitgevoerd. Vanuit theoretisch standpunt heeft een goede vitiligo-behandeling een dubbele werking die de inflammatie onderdrukt en tegelijk een huidomgeving induceert geschikt voor adhesie, migratie en deling van pigmentcellen.

TREFWOORDEN

vitiligo – vitiligo extent score – score-instrument

SUMMARY

The efficacy of vitiligo treatments is difficult to evaluate considering the lack of standardised scoring instruments. For this purpose, we developed a Vitiligo Extent Score (VES) that determines in an easy, reliable and rapid way the extent of the vitiligo. This is increasingly important as new clinical studies will be conducted in the next few years. From a theoretical perspective, a good vitiligo therapy has a dual working mechanism that suppresses the inflammation and simultaneously induces a skin environment appropriate for adhesion, migration and proliferation of melanocytes.

KEYWORDS

vitiligo – vitiligo extent score – scoring instrument