



Vitiligo: therapie nu en in de toekomst

V.S. Narayan¹, R.M. Luiten², A. Wolkerstorfer³, M.W. Bekkenk⁴

Stel je eens voor: een patiënt zit voor je met witte plekken op de huid. "Is het wel vitiligo, en zo ja, welke vorm is het en wat ga je adviseren?" Niet iedereen heeft er vrede mee, zoals bijvoorbeeld model Winnie Harlow. Integendeel, de meerderheid van de patiënten heeft er last van en wil graag behandeld worden. Wat zijn de huidige behandelingen en is er al uitzicht op nieuwe therapieën?

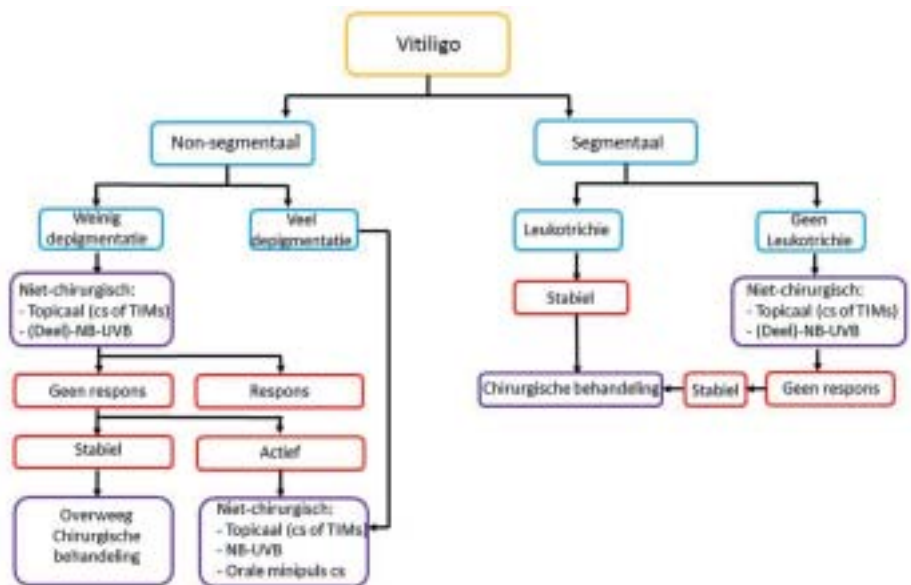
Vitiligo komt bij ongeveer 1 procent van de bevolking voor en dat zijn al meer dan 170.000 patiënten in Nederland. [1] "Ik wist niet dat er een behandeling voor is" of "ik dacht dat ik er mee moest leren leven" zijn uitspraken van patiënten die we nog regelmatig horen in de spreekkamer. Vitiligo wordt nog vaak afgedaan als een onschuldige ziekte met het idee dat "behoudens de witte maculae, patiënten weinig last hebben". Dat was ook de mening van de meeste dermatologen bleek uit een onderzoek van Njoo et al. [2] De meerderheid van de Nederlandse dermatologen (68%) adviseerde geen therapie, en gaf slechts uitleg over de aandoening.

Vitiligo is echter niet louter een cosmetische aandoening. De meeste patiënten hebben wel degelijk last van de witte plekken. Naast enkele fysieke aspecten, zoals zonverbrandingen en jeuk, ervaren veel patiënten met name psychosociale

last van de aandoening. [3] Vooral mensen met een donkere huidtype, bijvoorbeeld uit Azië en Afrika, kunnen zich erdoor gestigmatiseerd voelen, met schaamte, psychosociale problematiek en een verminderde kwaliteit van leven tot gevolg. [3]

HUIDIGE THERAPIËN

De huidige therapieën voor vitiligo verschillen per subtype (figuur 1). [4] Het is daarom belangrijk om hierin een onderscheid te maken. Segmentale vitiligo (SV) is unilateraal, ontstaat doorgaans in de kinderleeftijd en stabiliseert vaak na 1 jaar. Als de ziekte gestabiliseerd is, kan een chirurgische behandeling (bijvoorbeeld huidtransplantatie via minigrafing of de cel-suspensie methode) overwogen worden om repigmentatie te verkrijgen. De non-segmentale variant (NSV) is de meest voorkomende vorm van vitiligo (80-85%). Deze vorm kan willekeurig op elke leeftijd ontstaan, is bilateraal



Figuur 1. Huidige behandelingschema vitiligo.

¹ Promovendus dermatologie, Amsterdam UMC

² Hoogleraar en hoofd Laboratorium voor Experimentele Dermatologie, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

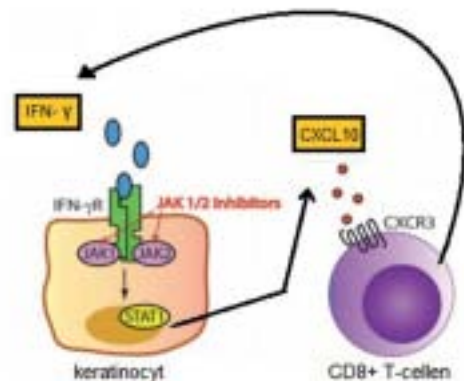
⁴ Dermatoloog, Amsterdam UMC

(vaak min of meer symmetrisch) verdeeld en heeft een auto-immuun pathogenese met onvoorspelbaar beloop. Bij dit subtype bestaat de eerstelijns behandeling uit topische therapie met calcineurine inhibitors en/of corticosteroiden (klasse 3 of 4). Indien dit niet of onvoldoende werkzaam is, kan NB-UVB therapie (3x/week) erbij worden gestart. Hierbij treedt er vaak binnen 3-6 maanden repigmentatie op. [4] Bij het Nederlandse Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) in het Amsterdam UMC hanteren we doorgaans een maximum van 1 jaar per lichtbehandeling. Helaas is er nog geen consensus bereikt over wat het optimale doseringsschema en de maximale cumulatieve dosis is voor NB-UVB behandeling. Aanbevelingen hierover variëren sterk tussen landen. Ook het risico op huidmaligniteiten na NB-UVB therapie is nog niet helemaal duidelijk. Twee studies hebben aangetoond dat er geen significant verhoogd risico op huidmaligniteiten was na NB-UVB behandeling, echter waren dit retrospectieve studies en grotendeels gebaseerd op psoriasis patiënten. [5,6] Omgekeerd, kan NSV juist beschermen tegen het ontstaan van melanoom. Uit ons onderzoek bij ruim 1000 vitiligo patiënten (van 50 jaar en ouder) bleek dat vitiligopatiënten een 3x kleiner risico hadden op het krijgen van melanoom dan controles zonder vitiligo, en deze correlatie werd niet verminderd door vitiligopatiënten die NB-UVB therapie hadden gehad. [7]

Indien NB-UVB therapie niet of onvoldoende aanslaat, kan men bij stabiele NSV een chirurgische behandeling overwegen. Bij actieve NSV die niet reageert op NB-UVB, kan een orale corticosteroid "minipuls" behandeling gegeven worden met bethamethasone of dexamethasone voor 3-6 maanden om verdere uitbreiding te voorkomen. In figuur 1 wordt een behandelalgoritme weergegeven die voortkomt uit de richtlijn van de *Vitiligo Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum*. [4]

PATHOGENESE EN NIEUWE BEHANDELINGSOPTIES

Tot op heden variëren de resultaten van de huidige behandelingen enorm, wat leidt tot frequente ontevredenheid van patiënten. [4] Uit ons vragenlijstonderzoek onder 325 vitiligopatiënten van het SNIP/Amsterdam UMC blijkt dat 94% van mening is dat er nieuwe en betere behandelingen voor vitiligo nodig zijn. [8] Om deze nieuwe gerichte behandelingen te kunnen bieden, is er een beter begrip van de pathogenese nodig. Voor een lange tijd was er onder vitiligo-experts twijfel of NSV een auto-immuunziekte is. Wij hebben aangetoond dat cytotoxische T-lymfocyten die gericht zijn tegen melanocyten, aanwezig zijn in actieve vitiligolaesies en apoptose kunnen induceren van melanocyten in non-laesionale huid van dezelfde patiënt. [9] Epidemiologisch onderzoek liet zien dat vitiligo is geassocieerd met andere auto-immuunziekten zoals Hashimoto's thyreoiditis en diabetes type 1. [10] Ook erfelijke factoren spelen een rol. In internationale genomewijde associatie studies (GWAS) en meta-analyses geleid door dr. Richard Spritz (University of Colorado, Denver, VS), zijn 48 genen geïdentificeerd die met vitiligo samenhangen. Deze genen zijn grotendeels betrokken bij de activatie van het immuunsysteem bij NSV en een klein deel betreft pigment-genen. [11] Preklinisch onderzoek in een vitiligo-muismodel door Harris et al. geeft aan dat de signaleringsroute via cytokines IFN- γ /CXCL-10



Figuur 2. IFN- γ /CXCL-10 signalerende pathway in vitiligo (aangepast figuur van Harris et al. [12])

betrokken is bij zowel de blijvende aanwezigheid als de uitbreiding van vitiligo (figuur 2). [12] Deze signaleringsroute, en in het bijzonder de onderliggende STAT1 of JAK1/2 activatie-eiwitten, biedt daarmee aangrijpingspunten voor 'targeted therapy' voor vitiligo. Een recente grote gerandomiseerde klinische studie (N=157) in de VS naar het effect van ruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor crème) liet zien dat ruxolitinib (als monotherapie) substantiële repigmentatie gaf van vitiligolaesies in het gelaat en op het lichaam na 24 weken behandeling. [13] Apremilast (een phosphodiesterase 4-inhibitor), een andere middel dat via de cAMP-pathway een anti-inflammatoir effect heeft, maar ook de productie van CXCL-10 vermindert, was helaas niet effectief bij vitiligo patiënten. [14]

Daarnaast zijn ook andere mogelijkheden om repigmentatie op te wekken onderzocht. Afamelanotide is een hormoon dat pigmentatie induceert, en is onderzocht in een klinische studie bij vitiligopatiënten. [15] Afamelanotide induceerde weliswaar meer repigmentatie van de vitiligolaesies, maar aangezien de normale, gepigmenteerde huid ook duidelijk donkerder werd, en daardoor het contrast toenam tussen laesionale en non-laesionale huid, bood het onvoldoende voordeel aan patiënten.

Het onderzoek van de afgelopen jaren heeft meer inzicht in vitiligo opgeleverd onder andere op het gebied van de pathogenese en behandeling van vitiligo. Het huidige vervolg onderzoek richt zich op uitbreiding van deze kennis, om in de toekomst nog gerichtere en effectievere behandelingen aan patiënten te kunnen bieden.

LITERATUUR

1. Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, et al. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*. 1977 Jan 1 [cited 2020 Feb 21];113(1):47-52.
2. Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol*. 1999 Nov [cited 2020 Feb 21];38(11):866-72.
3. Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, et al. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep [cited 2019 Oct 24];61(3):411-20.

4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, et al. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84.
5. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008 Sep [cited 2017 Nov 20];159(4):931–5.
6. Maren W, Blum A, Frank E, et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol*. 2004 Sep 1 [cited 2017 Nov 20];84(5):370–4.
7. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013 Jan [cited 2017 Nov 20];168(1):162–71.
8. Narayan VS, Uitentuis SE, Luiten RM, et al. Patients' perspective on current treatments and demand for novel treatments in vitiligo. *Amsterdam UMC*; 2020 (submitted *J Am Acad Dermatol*).
9. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellempijn TAM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep [cited 2019 Apr 24];129(9):2220–32.
10. Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug [cited 2019 Apr 24];53(2):220–3.
11. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet*. 2016 Nov [cited 2017 Oct 13];48(11):1418–24.
12. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- γ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med*. 2015 Dec [cited 2020 Feb 21];3(21):343.
13. Harris JE, Pandya AG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of a 52-week, randomized, double-blind trial of ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo. 2019; (Presented at EADV Madrid and World Congress of Dermatology Milan 2019).
14. Khemis A, Fontas E, Moulin S, et al. Apremilast in combination to narrowband UVB in the treatment of vitiligo. A 52 weeks monocentric prospective randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan 28 [cited 2020 Feb 21].
15. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatology*. 2015 Jan [cited 2020 Feb 21];151(1):42–50.

SAMENVATTING

De huidige therapieën voor vitiligo verschillen per subtype, daarom is het belangrijk om hier een onderscheid in te maken. Huidige behandelingen bestaan uit topicale therapie met calcineurineremmers en/of corticosteroïden, NB-UVB lichttherapie of een chirurgische aanpak. Tot op heden variëren de resultaten van deze behandelingen enorm tussen patiënten en zijn velen vaak ontevreden. De vraag naar nieuwe behandelingen is groot. Afgelopen jaren zijn er verschillende therapieën (apremilast en afamelanotide) onderzocht, maar zonder het gewenste resultaat. Ruxolitinib (JAK1/2 remmer) crème lijkt daarentegen wel effectief te zijn en wordt nu in klinische vervolgstudies verder onderzocht.

TREFWOORDEN

vitiligo – huidige behandelingen – nieuwe therapieën

SUMMARY

The treatment of vitiligo differs per subtype. Current treatments include topical agents with calcineurin inhibitors and corticosteroids, NB-UVB phototherapy or a surgical approach. So far, current treatment results vary between patients and are often unsatisfactory. The demand for new treatments is high. In the past few years various therapies (apremilast and afamelanotide) were studied, but unfortunately these did not yield favourable outcomes. However, Ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) seems to be effective and is currently investigated further in clinical trials.

KEYWORDS

vitiligo – current therapies – novel treatments

(Financiële) belangenverstrengeling
Geen belangenverstrengeling gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Vidhya Narayan

E-mail: v.s.narayan@amsterdamumc.nl