

Richtlijn

Vitiligo

## Colofon

Richtlijn Vitiligo  
ISBN: 90-8523-099-3

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Postbus 8552  
3503 RN Utrecht  
Tel. 030-247 46 95  
Fax: 030-247 44 39  
E-mailadres: nvdv@vva.nl  
Website: www.nvdv.nl



Postbus 20064  
3502 LB Utrecht  
Tel. 030-284 39 00  
Fax: 030-294 36 44  
E-mailadres: mwr@cbo.nl

## Uitgever



**VAN ZUIDEN**  
communications

Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn  
E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl  
www.vanzuidencommunications.nl



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

De richtlijn *Vitiligo* is mede totstandgekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)' van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: [www.vanzuidencommunications.nl](http://www.vanzuidencommunications.nl).

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

## Disclaimer

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie met methodologische ondersteuning van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering d.d. 10 oktober 2005. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn en heeft een geldigheidsduur van drie jaar. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Richtlijn

# Vitiligo

**Initiatief:**

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

**Organisatie:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

**Financiering:**

De richtlijn *Vitiligo* is totstandgekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

# Inhoudsopgave

<b>Samenstelling van de werkgroep</b>	<b>6</b>
<b>1 Verantwoording en doelstelling</b>	<b>7</b>
<b>2 Definities, pathogenese, prevalentie en natuurlijk beloop</b>	<b>13</b>
2.1 Definities	13
2.2 Pathogenese	14
2.3 Prevalentie	15
2.4 Natuurlijk beloop	16
<b>3 Diagnostiek</b>	<b>19</b>
<b>4 Niet-chirurgische behandelingen</b>	<b>21</b>
4.1 Behandelingen voor gelokaliseerde vitiligo	22
4.2 Behandelingen voor uitgebreide vitiligo	25
4.3 Behandelingen voor universele vitiligo	30
4.4 Meest recente ontwikkelingen	31
<b>5 Chirurgische behandeltechnieken</b>	<b>35</b>
5.1 Inleiding transplantatietechnieken	35
5.2 Algemene informatie betreffende transplantatietechnieken	35
5.3 Thiersch-plastiek	36
5.4 'Punch-grafts'	37
5.5 Transplantatie van blaardaken	39
5.6 Transplantatie van niet-gekweekte epidermale suspensies	40
<b>6 Vitiligo bij kinderen</b>	<b>45</b>
<b>7 Therapieadvies voor de praktijk</b>	<b>49</b>
7.1 Algemene adviezen	49
7.2 Specifieke adviezen voor de verschillende vormen van vitiligo	49
<b>Bijlagen</b>	<b>53</b>
1 Literatuurtabellen bij hoofdstuk 4: Niet-chirurgische behandelingen	53
2 Literatuurtabellen bij hoofdstuk 5: Chirurgische behandeltechnieken	58
3 Literatuurtabel bij hoofdstuk 6: Vitiligo bij kinderen	63
4 Mening van de Landelijke Vereniging voor Vitiligo-Patiënten	65

# Samenstelling van de werkgroep

## **De werkgroep Vitiligo bestond uit de volgende leden:**

- Dr. H.E. Menke, dermatoloog, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam (voorzitter)
- Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam, adjunct-directeur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht (secretaris)
- Mw. dr. N.A.C. van Geel, dermatoloog, Universitair Ziekenhuis Gent
- Prof. dr. J.M.A.D. Naeyaert, dermatoloog, Universitair Ziekenhuis Gent
- Dr. M.D. Njoo, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. V. Sigurdsson, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Dr. W. Westerhof, dermatoloog, Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam
- Drs. F. Meulenberg (secretaris), tot maart 2004

# Verantwoording en doelstelling

### Aanleiding

Voor het ontwikkelen van richtlijnen binnen de dermatologie heeft de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) via de Orde van Medisch Specialisten een start-subsidie ontvangen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Vervolgens heeft de commissie Richtlijnen van de NVDV een werkgroep geïnstalleerd om richtlijnen te ontwikkelen voor de behandeling van vitiligo. Reden hiervoor is dat de dermatoloog in toenemende mate wordt geconsulteerd door patiënten met vitiligo. Deze aandoening wordt niet in de NHG-Standaarden besproken en niet behandeld door de huisarts, die de patiënten regelmatig doorverwijst naar de dermatoloog. Onder de Nederlandse dermatologen bestaat echter geen consensus over het beleid met betrekking tot vitiligo. Uit een onderzoek uitgevoerd door Njoo *et al.* (1999) blijkt dat de meerderheid van de Nederlandse dermatologen (86%) geen therapie adviseert aan vitiligopatiënten, maar volstaat met het geven van uitleg over de aandoening.<sup>1</sup> Vergelijkbaar onderzoek van Ongenae *et al.* toont aan dat ook onder de Nederlandstalige dermatologen in België geen consensus bestaat met betrekking tot het vitiligobeleid.<sup>2</sup> Echter, de vitiligopatiënt, gesteund door de patiëntenorganisatie de Landelijke Vereniging voor Vitiligo-Patiënten (LVVP), dringt er bij de dermatoloog vaak op aan om een behandeling in te stellen, of verwacht op zijn minst een onderbouwd advies over zijn/haar vitiligo (zie *bijlage 4*). Dit standpunt van de patiënt komt voort uit het feit dat vitiligo niet louter een cosmetische aandoening is, maar een psychosociale last kan zijn die blijkens onderzoek de kwaliteit van het leven doet verminderen.<sup>3-6</sup> Het ontbreken van consensus onder dermatologen in combinatie met de gerechtvaardigde wens van de patiënt om een serieus advies, eventueel een behandeling te krijgen, is de aanleiding geweest voor het opstellen van deze richtlijn.

### Vitiligo: medisch of cosmetisch?

Vitiligopatiënten kunnen verschillende klachten hebben: zij zijn overgevoelig voor zonlicht en in de depigmentaties kunnen ‘verbrandingsverschijnselen’ optreden; veel patiënten met vitiligo schamen zich voor hun huid-aandoening; sommigen vertonen zelfs ernstig psychisch leed als gevolg van de aandoening.<sup>3</sup> Op basis hiervan is vitiligo als een ziekte te beschouwen. Dit heeft ook een financiële vertaalslag gekregen. In het kader van vergoedingen heeft de Ziekenfondsraad in 1994 bepaald dat vitiligo een ziekte is (commissie van beroepszaken nr. 260-4487). De erkenning van vitiligo als ziekte is ook internationaal verwoord. Door de WHO (2003) is vitiligo opgenomen in de lijst van ziekten. Hier tegenover staat dat veel patiënten zo weinig of zelfs geen last van de witte vlekken hebben, dat dit veel meer als een

cosmetisch dan als een medisch probleem wordt gezien. Zo heeft vitiligo net als vele andere huidaandoeningen een dual karakter: medisch en cosmetisch.

## Doel

Uit de literatuur blijkt dat behalve psychologische en sociale begeleiding en adviezen tegen zonverbrandingen verschillende behandelingen aan de vitiligopatiënt kunnen worden aangeboden:

- lokale applicatie van corticosteroiden;
- belichting met ultraviolet licht;
- (verdere) depigmentatie;
- autologe transplantatie;
- combinatie van twee of meer van bovenstaande behandelvormen.

Het doel van deze richtlijn is om de wetenschappelijke stand van zaken te presenteren met betrekking tot bovengenoemde therapieën. Verder is het doel een handvat te bieden aan de dermatoloog, zodat deze aan iedere individuele vitiligopatiënt in overleg met hem of haar een op maat gesneden advies kan geven, variërend van niets doen via psychosociale begeleiding tot een van de andere hierboven genoemde therapiemogelijkheden.

## Vraagstelling

Op grond van een analyse van de medische literatuur met betrekking tot therapieonderzoeken heeft de werkgroep op pragmatische gronden vitiligopatiënten onderverdeeld in twee groepen, te weten: patiënten met uitgebreide vitiligo (hierbij is meer dan 20% van het huidoppervlak gedepigmenteerd) en patiënten met lokale vitiligo (waarbij minder dan 20% van het huidoppervlak is gedepigmenteerd). De volgende vraagstellingen zijn geformuleerd:

1. Wat is de effectiviteit van topicale corticosteroiden bij uitgebreide en lokale vitiligo? (Zie hoofdstuk 4: *Niet-chirurgische behandeltechnieken*).
2. Wat is de effectiviteit van UVB en van PUVA bij uitgebreide en lokale vitiligo? (Zie hoofdstuk 4: *Niet-chirurgische behandeltechnieken*).
3. Wat is de effectiviteit van depigmentatietherapie? (Zie hoofdstuk 4: *Niet-chirurgische behandeltechnieken*).
4. Wat is de effectiviteit van chirurgische behandeling, dat wil zeggen diverse vormen van autologe transplantatie van pigmentcellen, bij uitgebreide en lokale vitiligo? (Zie hoofdstuk 5: *Chirurgische behandeltechnieken*).

## Werkwijze

De werkwijze van de werkgroep was als volgt: allereerst werd het onderwerp afgebakend door te omschrijven welke vormen van behandeling in de richtlijn zouden worden besproken. Vervolgens werden binnen de werkgroep de taken verdeeld. Eenieder nam een bepaald onderdeel op zich en verzamelde daarover gegevens via computer-'searches', deels verzorgd

door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en via eigen literatuuronderzoek. Daarbij werd zo veel mogelijk oorspronkelijke literatuur verzameld en beoordeeld aan de hand van tevoren opgestelde criteria.

### Wetenschappelijke bewijsvoering

De gevonden literatuur werd kritisch beoordeeld en ter vergadering besproken. Voor zover mogelijk werd gebruikgemaakt van gegevens uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Waar dit onvoldoende of afwezig was, werden de aanbevelingen gebaseerd op de ervaring of mening van de werkgroepleden. Er werd naar gestreefd de waarde van de literatuurgegevens transparant weer te geven. Hiervoor werd gebruikgemaakt van de indeling in *tabel 1.1*.

**Tabel 1.1 Indeling van onderzoeksresultaten naar de mate van bewijskracht per gepubliceerd onderzoek**

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Na bespreking in de werkgroep werden op basis van de beschikbare gegevens conclusies geformuleerd, die werden ingedeeld in verschillende niveaus, afhankelijk van de mate van bewijs van de beschikbare literatuur over het deelonderwerp (*tabel 1.2*).

**Tabel 1.2 Niveau van de conclusies op basis van de literatuuranalyse**

1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Gebaseerd op ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

## Literatuurbeoordeling en effectiviteitsanalyse

Betreffende topicale steroiden en betreffende UVB en PUVA

### *Methode literatuur-'search'*

Hierbij is gebruikgemaakt van het Medline-bestand van de *National Library of Medicine* en EMBASE (Elsevier Science B.V., Amsterdam), waarbij publicaties over klinische onderzoeken bij vitiligo zijn opgevraagd tot en met januari 2004. Als trefwoorden (zowel synoniemen als afgeleiden) zijn gebruikt 'vitiligo', 'phototherapy', 'PUVA therapy', 'ultraviolet therapy', 'glucocorticosteroids synthetic' and 'anti-inflammatory agents'.

Andere bronnen zijn 'abstract'-boeken en -bladen van symposia en congressen, proefschriften, tekstboeken, monografieën, 'review'-artikelen, 'editorials', 'letters to the editor', 'free communications' en de referentielijsten van alle artikelen die zijn opgevraagd. Daarnaast is aan 21 internationale autoriteiten op het gebied van vitiligo en negen farmaceutische bedrijven gevraagd aanvullende literatuur te verschaffen over gepubliceerde en ongepubliceerde onderzoeken.

De onderzoeken zijn onderverdeeld in onderzoeken die behandelingen beschreven voor gelokaliseerde vitiligo en onderzoeken die behandelingen beschreven voor uitgebreide vitiligo. 'Gelokaliseerde' vitiligo is in de meeste gevonden onderzoeken omschreven als vitiligo waarbij minder dan 20% van het totale lichaamsoppervlakte is aangedaan.

### *In- en exclusiecriteria*

Exclusiecriteria zijn dubbele publicaties, combinatiebehandelingen, onderzoeken over behandelingen met obsoleete of ongebruikelijke doseringen, onderzoeken met minder dan tien patiënten en onderzoeken met onvoldoende gegevens over effectiviteit. Er zijn criteria opgesteld voor het selecteren, beoordelen en wegen van de gevonden onderzoeken (zie de desbetreffende hoofdstukken). Twee onafhankelijke onderzoekers hebben de onderzoeken hierop beoordeeld. Bij discrepantie werd een derde onderzoeker ingeschakeld. Het werd al snel duidelijk dat er nog maar weinig gerandomiseerde klinische onderzoeken (afgekort als RCT's, 'randomized controlled trials') bij vitiligo zijn uitgevoerd. Daarom zijn ook niet-vergelijkende onderzoeken met minder bewijskracht in de selectie opgenomen.

### *Beoordeling effectiviteit*

Een behandeling wordt als een succes beschouwd wanneer meer dan 75% repigmentatie wordt waargenomen. Het arbitraire karakter van dit percentage – dat overigens aansluit bij de wereldliteratuur – zou ook gelden voor ieder ander percentage. Bij de RCT's is als effectmaat de 'odds ratio' gebruikt (OR), omdat deze het meest geschikt was om onderzoeken te vergelijken met discrete uitkomstmaten. In deze analyse is de OR de verhouding tussen succesgevallen bij patiënten behandeld met het echte geneesmiddel en succesgevallen bij patiënten behandeld met de placebo. Wanneer de OR groter is dan 1, is de effectiviteit van het echte geneesmiddel significant groter dan die van de placebo.<sup>7</sup> Waar mogelijk zijn de OR's van verschillende onderzoeken over dezelfde behandelvorm met elkaar gecombineerd

(dit heet ‘pooling’), waarbij gebruik is gemaakt van het ‘random-effects’-model volgens DerSimonian en Laird.<sup>8</sup> Daarbij werden tevens 95%-betrouwbaarheidsintervallen berekend. De voorkeur ging uit naar het ‘random-effects’-model boven het ‘fixed-effects’-model, omdat werd verwacht dat zowel de onderzoekspopulaties als de behandeluitkomsten van de onderzoeken statistisch heterogeen zouden zijn, ondanks het feit dat alle RCT’s voldeden aan de selectiecriteria. De berekeningen zijn gedaan met behulp van de software ‘The Meta-Analyst’ voor MS-DOS (Joseph Lau, Boston, Massachusetts, VS, 1990-1997).<sup>9</sup>

### Betreffende chirurgische therapieën

Aan de hand van een literatuuronderzoek (Medline en EMBASE) werden de resultaten van de verschillende technieken bekeken via de zoekwoorden ‘transplantation’, ‘vitiligo’, ‘surgical treatment’ en ‘grafting’. In totaal werden 27 onderzoeken geïncludeerd uit internationale tijdschriften (gepubliceerd tussen 1964 en 2004). Om een groot verlies in het aantal te includeren onderzoeken te voorkomen, werden de volgende exclusiecriteria gehanteerd:

- < 5 patiënten;
- follow-up < 1 maand;
- methodologische onderzoeken (onderzoeken waarin enkel de techniek wordt beschreven; geen onderzoeksresultaten);
- combinatietechnieken;
- onvoldoende data over effectmaat;
- dubbele publicaties.

### *Beoordeling effectiviteit*

Het percentage repigmentatie in alle onderzoeken werd beoordeeld voor de behandelde laesies. Een transplantatie werd als ‘succesvol’ beschouwd indien > 75% repigmentatie optrad. Indien de onderzoekers een andere effectmaat hanteerden, werd de definitie gebruikt zoals deze is vermeld onder aan de desbetreffende tabel.

### Literatuurbeoordeling

De werkgroep heeft alle geselecteerde artikelen kritisch beoordeeld en gewogen en in ‘evidence’-tabellen samengevat. Omwille van de vergelijkbaarheid zijn deze tabellen zoveel mogelijk geüniformeerd.

### **Autorisatie**

Met het oog op een brede acceptatie van de richtlijn is deze in conceptvorm via de website van de NVDV voorgelegd aan de leden van deze vereniging. Het commentaar van de dermatologen is in een vergadering van de werkgroep besproken en verwerkt. De definitieve versie is ten slotte voor bekrachtiging voorgelegd aan het bestuur en de ledenvergadering van de NVDV.

## Literatuur

1. Njoo MD, Bossuyt PMM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *Int J Dermatol* 1999;38:866-72.
2. Ongenaë K, Geel N van, Schepper S de, VanderHaeghen Y, Naeyaert JM. Management of vitiligo patients and attitude of dermatologists towards vitiligo. *Eur J Dermatol* 2004;14:177-81.
3. Austin M. Fighting and living with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:57-8.
4. Papadopoulos L, Bor R, Legg C. Coping with the disfiguring effects of vitiligo. *Br J Med Psychol* 1999;72:385-96.
5. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow band (TL 01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:245-53.
6. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kanwar AJ, Kumar B. Dermatology life quality index score in vitiligo and its impact in the treatment outcome. *Br J Dermatol* 2003;148:373-4.
7. Altman DG. Comparing groups. Categorical data. In: Altman DG (ed). *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall, 1997:268-71.
8. DerSimonian R, Laird NM. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
9. Gardner MJ, Altman DG (eds). *Statistics with confidence*. London: BMJ, 1989.

## Hoofdstuk 2

# Definities, pathogenese, prevalentie en natuurlijk beloop

### 2.1 Definities

Vitiligo is een verworven pigmentstoornis, die klinisch wordt gekenmerkt door gedepigmenteerde maculae en histologisch door het ontbreken van melanocyten in de epidermis. De aandoening kent diverse klinische verschijningsvormen. De werkgroep gaat bij de indeling van vitiligo in de eerste plaats uit van de thans gangbare indeling in twee hoofdtypen (*tabel 2.1*).

**Tabel 2.1 Indeling van vitiligo**

1	Gegeneraliseerde vitiligo of non-segmentale vitiligo (afgekort: NSV)
2	Segmentale vitiligo (afgekort: SV)

De segmentale vitiligo is unilateraal en wordt daarom ook unilaterale of zosteriforme vitiligo genoemd. De aandoening is echter niet dermatomaal, maar pseudo-dermatomaal. De gegeneraliseerde vitiligo is per definitie symmetrisch, in tegenstelling tot de non-segmentale vitiligo. Men dient zich te realiseren dat het vaststellen van het type vitiligo op een bepaald moment in de ontwikkeling van de aandoening plaatsvindt en derhalve een momentopname is. Zo kan bij aanwezigheid van slechts een of enkele laesies (dit wordt focale vitiligo genoemd), niet worden uitgemaakt of er sprake is van een (beginnende of misschien abortieve) gegeneraliseerde dan wel segmentale vitiligo.

De gegeneraliseerde vitiligo kan worden onderverdeeld zoals weergegeven in *tabel 2.2*.

**Tabel 2.2 Indeling gegeneraliseerde vitiligo (gemodificeerd naar Ortonne)<sup>1</sup>**

a	Focale vitiligo (slechts één of enkele laesies aanwezig)
b	Acrofaciale vitiligo (distale deel extremiteiten en gelaat aangedaan)
c	Vulgaire vitiligo (talrijke laesies, symmetrisch verspreid over gehele lichaam)
d	Universele vitiligo (meer dan 80% depigmentatie)

Een tweede door de werkgroep gehanteerde indeling van vitiligo heeft betrekking op de literatuur over therapieonderzoeken. Bij het bestuderen van de publicaties over de therapie van vitiligo bleek dat men lang niet altijd gebruik heeft gemaakt van eerstgenoemde indeling in SV en NSV. De onderzoeken konden door de werkgroep worden onderverdeeld in onderzoeken die behandelingen beschreven voor 'uitgebreide vitiligo' (meer dan 20% van

het lichaamsoppervlak aangedaan) en onderzoeken die betrekking hadden op ‘gelokaliseerde vitiligo’ (minder dan 20% van het lichaamsoppervlak aangedaan). Tot de groep van de ‘uitgebreide vitiligo’ behoren de vulgaire en de universele vitiligo. Tot de ‘gelokaliseerde vitiligo’ behoren de segmentale vitiligo, de focale vitiligo en acrofaciale vitiligo. In de literatuur wordt verder de mucosale vitiligo genoemd, die tot de SV dan wel de NSV wordt gerekend.

Bij de derde en laatste door de werkgroep gehanteerde indeling wordt vitiligo onderverdeeld in ‘stabiele’ en ‘instabiele’ vitiligo. Deze indeling is belangrijk bij het overwegen van behandeling door middel van autologe transplantatie. Zie hiervoor *hoofdstuk 5* over chirurgische behandeltechnieken. De door de werkgroep gehanteerde werkdefinitie van ‘stabiel’ luidt: vitiligo wordt op een bepaalde peildatum stabiel genoemd, indien er in een periode van een jaar voorafgaand aan de peildatum geen uitbreiding is geweest van bestaande laesies en er ook geen nieuwe laesies zijn ontstaan. Een praktisch hulpmiddel om de ‘stabiliteit’ te onderzoeken is de mini-transplantatietest (zie *hoofdstuk 5*). Bij de segmentale vitiligo is er vaker sprake van stabiliteit dan bij de non-segmentale vorm.

## 2.2 Pathogenese

Op grond van het voorkomen van een positieve familieanamnese voor vitiligo bij 6-38% van de patiënten met deze aandoening en het voorkomen van vitiligo bij monozygote tweelingen wordt aangenomen dat een erfelijke factor een rol speelt bij het ontstaan van vitiligo.<sup>2-9</sup> De transmissie is waarschijnlijk complex en polygeen met een variabele expressie van de betrokken genen. Grootschalig genetisch onderzoek toonde aan dat het locus AIS1 (‘autoimmune susceptibility locus 1’) op de korte arm van chromosoom 1 van groot belang is bij het ontstaan van vitiligo.<sup>10</sup> Echter, de precieze oorzaak en pathogenese zijn onduidelijk. Er zijn verschillende theorieën naar voren gebracht (zie *tabel 2.3*), waarvan echter geen enkele alle bij vitiligo voorkomende fenomenen kan verklaren.

**Tabel 2.3 Gangbare theorieën over de pathogenese van vitiligo**

1	Auto-immuuntheorie
2	Neurale theorie
3	Zelfdestructietheorie
4	Theorie van defecte adhesie van melanocyten
5	Combinatie van bovenstaande theorieën

### Auto-immuuntheorie

De auto-immuuntheorie staat het meest in de belangstelling en wordt volgens vele onderzoekers als de belangrijkste opvatting gezien over de pathogenese van vitiligo. In vitiligolaesies is er sprake van ontbreken van melanocyten in de basale laag van de epidermis. Door een defect in het immuunsysteem worden auto-antistoffen en/of autocytotoxische T-lymfocyten gevormd, die gericht zijn tegen antigene determinanten van de melanocyt. Hierdoor gaan de melanocyten te gronde. Aanwezigheid van een infiltraat van T-lymfocyten in de rand van

vitiligolesies en aanwezigheid van circulerende antistoffen tegen melanocytair antigeen geven steun aan deze opvatting. Ook het vaker voorkomen van bepaalde auto-immuunziekten bij vitiligopatiënten (in vergelijking met de doorsneepopulatie) alsmede het vaker aanwezig zijn van circulerende antistoffen tegen inwendige organen pleiten voor de auto-immuunhypothese.

### Neurale theorie

Volgens de neurale theorie is er bij vitiligo sprake van een neurochemische mediator die wordt afgescheiden door de zenuwuiteinden en toxisch is voor nabijgelegen melanocyten. De segmentale (unilaterale) variant van vitiligo zou hierdoor worden verklaard, maar er is bijna nooit sprake van een puur dermatomale lokalisatie van de depigmentaties.

### Zelfdestructietheorie

De zelfdestructietheorie suggereert dat bepaalde chemische stoffen die worden geproduceerd tijdens het proces van de melanogese, toxisch zijn voor melanocyten.<sup>2</sup>

### Theorie van defecte adhesie van melanocyten

Volgens de theorie van de defecte adhesie zouden de melanocyten al na geringe traumata, zoals frictie, loslaten en transepidermaal worden geëlimineerd, met depigmentatie als gevolg.<sup>11</sup>

### Combinatie van theorieën

Ten slotte zijn er onderzoekers die de diverse theorieën combineren. Zo zou het volgens Ortonne heel goed mogelijk kunnen zijn dat er bij vitiligo sprake is van verschillende aandoeningen met ieder een eigen etiologie.<sup>1</sup> Le Poole *et al.* suggereren in hun convergentietheorie dat mechanismen uit de verschillende theorieën gezamenlijk kunnen leiden tot vitiligo.<sup>12</sup>

## 2.3 Prevalentie

De prevalentie van vitiligo wordt in de diverse door de werkgroep bestudeerde handboeken en publicaties in medisch wetenschappelijke tijdschriften wisselend opgegeven, met een range van 0,38% tot 2%. Op grond van een Amerikaans onderzoek (n = 20.000), een Deens onderzoek (n = 47.033) en een onderzoek in Calcutta, India (n = 15.685), die respectievelijk 0,5%, 0,38% en 0,5% opgeven, concludeert de werkgroep dat de prevalentie wereldwijd wellicht dichterbij 0,5% dan bij 1% ligt.<sup>13-15</sup> Er lijken geen verschillen te zijn in prevalentie wat betreft etniciteit. Althans, vrijwel alle onderzoekers verwijzen voor die stelling naar een oude publicatie van Lerner.<sup>2</sup> Ook onderzoek na die datum levert geen of onvoldoende bewijs voor het bestaan van raciale/etnische verschillen. Wel hebben de werkgroepleden de indruk dat mensen met een donkere huid (huidtype 4 t/m 6 volgens Fitzpatrick) eerder medische hulp zoeken, wellicht omdat de depigmentaties duidelijker zichtbaar zijn dan bij mensen met een lichte huid.

## 2.4 Natuurlijk beloop

Om het effect van de diverse therapieën op vitiligo goed te kunnen evalueren, is het gewenst op de hoogte te zijn van het natuurlijk beloop van de ziekte. Helaas zijn er vrijwel geen longitudinale populatieonderzoeken waaruit betrouwbare gegevens kunnen worden gedestilleerd. We moeten het doen met patiëntenseries die gedurende enkele jaren vanuit een kliniek met bijzondere belangstelling voor vitiligo zijn gevolgd. Dit geeft een vertekend beeld van de werkelijkheid. Anderzijds is het nu juist deze groep patiënten die medische hulp zoekt en voor wie deze richtlijn is bedoeld. Via een computer-‘search’ (in Medline, vanaf 1966), met de zoekwoorden: ‘natural history’, ‘course’, ‘progression’, ‘comparative studies’, ‘cohort studies’ in ‘fullheadings’ en in ‘subheadings’ werden 18 onderzoeken geselecteerd en op kwaliteit beoordeeld aan de hand van de volgende parameters:

- De diagnose vitiligo is door ter zake deskundigen gesteld.
- De patiënten zijn in de onderzoeksperiode niet behandeld.
- Het artikel verschaft voldoende gegevens over de onderzoekspopulatie.
- De follow-up is voldoende lang.
- Het onderzoek omvat meer dan 30 personen.

Dubbele onderzoeken werden niet meegeteld. Uiteindelijk bleven vier onderzoeken over. Chun en Hann (1997) onderzochten bij 318 patiënten het beloop van non-segmentale vitiligo via een vragenlijst.<sup>17</sup> Bij 298 patiënten (91%) was sprake van progressie, terwijl de ziekte bij 20 patiënten (9%) stabiel bleef. Het betrof patiënten die zich hadden aangemeld bij een speciale vitiligokliniek in Seoul. Deze onderzoeksresultaten zijn eigenlijk nauwelijks bruikbaar, want het gaat om patiënten die werd gevraagd naar het beloop van de vitiligo voorafgaand aan hun bezoek aan de kliniek. Als we ervan uitgaan dat patiënten vooral hulp zoeken voor hun aandoening als er verergering optreedt, is dit dus een zeer geselecteerde populatie. Hann en Lee (1996) constateerden dat segmentale vitiligo zonder enige behandeling bij 55,3% van de gevallen een progressief beloop kende, bij 40,9% stabiel was en bij 3,8% een lichte regressie vertoonde.<sup>18</sup> Ook aan dit onderzoek kleven manco’s: het betreft wederom een retrospectief onderzoek bij een zeer geselecteerde onderzoekspopulatie. Eenzelfde methode als het onderzoek van Hann en Lee (retrospectief onderzoek via vragenlijsten) hanteerde Agarwal (1998).<sup>19</sup> Ook dit onderzoek kampt met vertekening van de geselecteerde patiënten. Zij werden gerekruteerd uit leden van een vitiligopatiëntenvereniging (waarbij men mag aannemen dat hiertoe de ‘zwaardere’ gevallen behoren). Van de 200 verstuurdde vragenlijsten werden er 154 (77%) geretourneerd. Bij 80% van de patiënten werd geen behandeling toegepast. In deze groep meldde 14% dat de vitiligo spontaan was verbeterd. Zaima en Koga (2002) behandelden 44 patiënten met een licht corticosteroid wegens een gelokaliseerde vorm van vitiligo.<sup>20</sup> Als deze behandeling niet veel meer is dan een placebo, zou men dit als een natuurlijk-belooponderzoek kunnen beschouwen. Zij volgden de patiënten gedurende zes maanden tot acht jaar. Bij 29 van hen (66%) bleef de vitiligo min of meer onveranderd en was er dus sprake van een stabiele situatie. Vijftien patiënten (34%) kregen elders plekken. Uit de grote dermatologische tekstboeken komt de communis opinio naar voren dat de niet-segmentale vitiligo zich onvoorspelbaar gedraagt. Gewoonlijk wordt de huidafwijking geleidelijk erger met tussenliggende perioden van verbetering of stabiliteit. Soms is er een

plotselinge exacerbatie. Spontane repigmentatie, meestal perifolliculair en incompleet, komt regelmatig voor, volgens Bleehen *et al.* in 10-20% van de gevallen en volgens Korting, die Lerner (1959) aanhaalt, in 49% van de gevallen.<sup>2,16,21</sup> Dit wordt vooral gezien bij jonge mensen op aan zonlicht blootgestelde gebieden. Als de ziekte al vele jaren bestaat of aan de acra voorkomt, is spontane repigmentatie zeldzaam. Segmentale vitiligo is in tegenstelling tot de niet-segmentale vorm doorgaans stabiel, met een geringe neiging tot uitbreiding of regressie.

## Conclusie

Niveau 3

Er zijn geen longitudinale populatieonderzoeken waaruit betrouwbare gegevens kunnen worden gedestilleerd over het natuurlijk beloop van vitiligo. Het materiaal dat er is, wijst erop dat spontane repigmentatie regelmatig voorkomt. Bij de groep die uiteindelijk hulp zoekt in het medisch circuit, is de vitiligo over het algemeen stabiel of progressief.

C Chun<sup>17</sup>; Hann<sup>18</sup>; Agarwal<sup>19</sup>; Zaima<sup>21</sup>

## Literatuur

- Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Vitiligo. In: Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York: Plenum Medical Book Company, 1983:129-310.
- Lerner A. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959;32:285-310.
- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of melanocytes in: *Dermatology in general medicine*. Fitzpatrick TB, et al (eds). New York: Mc Graw Hill Book Company, 1993:903-96.
- Bhatia PS, Mohan L, Pandley N, Singh KK, Arora SK, Mukhija RD. Genetic nature of vitiligo. *J Dermatol Sci* 1992;4:180-4.
- Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: where do we stand? *Pigment Cell Res* 1993;6:61-72.
- Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R, Westhofen M, Montz R, et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatol* 1994;188:269-75.
- Kim SM, Chung HS, Hann SK. The genetics of vitiligo in Korean patients. *Int J Dermatol* 1998;38:908-10.
- Mohr J. Vitiligo in a pair of monoovular twins. *Acta Genet Stat Med* 1951;2:252-5.
- Siemens HW. Die Zwillingspathologie der Vitiligo. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1953;2:118-24.
- Fain PR, Gowan K, Berge GS la, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J. A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2003;72:1560-4.
- Gauthier Y, Andre MC, Taieb AA. Critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res* 2003;16:322-32.
- Poole IC le, Das PK, Wijgaard RM van den, Bos JD, Westerhof W. Review of the etiopathomechanism of vitiligo: A convergence theory. *Exp Dermatol* 1993;2:145-53.
- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 year. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat (11) no 212*, US Dept. of Health, Education and Welfare, 1978.
- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1977;113:47-52.

15. Mehta NR, Shah KC, Theodore C, Vyas VP, Patel AB. Epidemiological study of vitiligo in Surat area, South Gujarat. *Indian J Med Res* 1973;61:145-54.
16. Bleehe SS, Ebling FJG, Champion RH. Vitiligo. In: Champion RH, Burton HL, Ebling FJG (eds). *Textbook of dermatology*. 5<sup>th</sup> ed. 4 dln. Oxford: Blackwell, 1992(dl. 3, 608-10).
17. Chun WH, Hann SK. The progression of nonsegmental vitiligo: clinical analysis of 318 patients. *Int J Dermatol* 1997;36:908-10.
18. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:671-4.
19. Agarwal G. Vitiligo: an underestimated problem. *Fam Practice* 1998;15:S19-23.
20. Zaima H, Koga M. Clinical course of 44 cases of localized type vitiligo. *J Dermatol* 2002;29:15-9.
21. Korting GW. *Dermatologie in Praxis und Klinik; für die fachärztliche Weiterbildung in vier Bänden*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1981.

## Hoofdstuk 3

# Diagnostiek

Voor een beschrijving van de klinische verschijnselen alsmede de classificatie verwijzen wij naar *hoofdstuk 2*. De aanwezigheid of (gedeeltelijke) afwezigheid van pigment (melanocyten) kan beter worden waargenomen met een sterke Wood's lamp in een verduisterde kamer. Met deze lamp kan ook gemakkelijk onderscheid worden gemaakt tussen vitiligo en andere de- en hypopigmentaties. Differentiaaldiagnostisch komen in aanmerking: piebaldisme, naevus depigmentosus, naevus anaemicus, Waardenburg-syndroom, tubereuze sclerose, incontinentia pigmenti achromicans, hypopituitarisme, postinflammatoire hypopigmentatie, pityriasis versicolor, pityriasis alba, lepra, hypopigmentatie na fysisch trauma, chemische en medicamenteuze depigmentatie, hypomelanositis guttata idiopatica en melanoma-geassocieerde leukoderma.<sup>1</sup>

Histologisch wordt vitiligo gekenmerkt door de afwezigheid van melanocyten, die door DOPA-kleuring of nog specifiek door immunohistochemische markers zoals NKI beteb en Melan A kunnen worden aangetoond.<sup>2,3</sup> S100 is geen goede marker, aangezien deze ook Langerhans-cellen aantoon, die verwarrend genoeg bij vitiligo vaak in basale positie liggen. Bij vitiligo zijn de melanocyten in de haarschachten en in de haarwortels meestal aanwezig. In de perilesionale huid zijn vaak spaarzame ontstekingsinfiltraten te vinden, die bestaan uit CD8+, CD4+-T-lymfocyten en macrofagen.<sup>4</sup>

Verder kunnen aanknopingspunten worden gevonden voor de diagnose vitiligo door de familieanamnese uit te diepen. Bij 6-38% van de patiënten komt vitiligo in de familie voor. Ook ziet men vaak dat familieleden vroeg grijs zijn (bijvoorbeeld 30 jaar). Ten slotte ziet men bij vitiligo-patiënten vaker dan in de normale populatie bepaalde auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklierafwijkingen (7%) en diabetes mellitus type 1.<sup>5</sup>

Men heeft ook auto-antistoffen waargenomen bij familieleden van patiënten. De humorale auto-antistoffen worden als een epifenomeen beschouwd. Als deze antistoffen aanwezig zijn, kan dit de diagnose indirect ondersteunen. Dit heeft echter geen voorspellende waarde voor de ernst van de vitiligo noch voor het al dan niet ontstaan van functionele klachten gerelateerd aan de betreffende organen bij patiënten of familieleden. De wetenschap dat auto-immuunziekten zoals schildklierafwijkingen en diabetes mellitus type 1 vaker bij vitiligo-patiënten voorkomen dan in de normale populatie, stelt dermatologen overigens wel eens in staat als eerste de diagnose van eerstgenoemde ziekten te stellen.

### Conclusie

Niveau 4

De diagnose vitiligo (en de classificatie) kan op klinische gronden worden gesteld. Bij onzekerheid kan histologisch onderzoek uitkomst brengen. Bepaling van auto-antistoffen levert geen bijdrage aan de diagnose.

## Aanbeveling

De werkgroep acht laboratoriumonderzoek naar met vitiligo geassocieerde aandoeningen (met name schildklierziekten en diabetes mellitus) alleen zinvol als anamnese en lichamelijke onderzoek aanwijzingen hiervoor geven.

## Literatuur

1. Westerhof W. Differentialdiagnose bei Vitiligo – ein Bildbericht. *Akt Dermatol* 1993;19:80-6.
2. Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Archives of Dermatology* 1999;135:407-13.
3. Poole IC le, Wijngaard RM van den, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. *J Invest Dermatol* 1993;100:816-22.
4. Wijngaard R van den, Wankowicz-Kalinska A, Poole C le, Tigges B, Westerhof W, Das PK. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA + T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000;80:1299-308.
5. Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O, Schwartz R, Westhofen M, Montz R, et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatol* 1994;188:269-75.

## Hoofdstuk 4

# Niet-chirurgische behandelingen

De niet-chirurgische behandelingen worden in de nationale en internationale literatuur beschouwd als behandelmodaliteit van eerste keus. De best bestudeerde behandelingen zijn: orale en topicale psoralenen plus ultraviolet A (PUVA), fenylalanine plus UVA, orale en topicale khellin plus UVA, smalspectrum-ultraviolet-B (UVB), breedspectrum-UVB en corticosteroiden (orale, topicale en intraliesionale).

Volgens een vragenlijst onder Nederlandse dermatologen worden topicale- of bad-PUVA, fenylalanine plus UVA, orale en topicale khellin plus UVA, orale en intraliesionale corticosteroiden in Nederland echter niet (meer) bij vitiligo toegepast.<sup>1</sup> Dit heeft te maken met het feit dat sommige behandelingen niet effectief zijn gebleken of zoveel bijwerkingen hebben dat de voordelen niet opwegen tegen de nadelen. Ook kwam er uit deze inventarisatie naar voren dat indien UVB-therapie wordt gebruikt, de voorkeur werd gegeven aan smalspectrum-UVB boven breedspectrum-UVB. De grootste bezwaren van breedspectrum-UVB-therapie ten opzichte van smalspectrum-UVB die door de ondervraagde dermatologen werden genoemd, waren:

- lagere effectiviteit ten opzichte van smalspectrum-UVB;
- moeilijke dosimetrie waardoor vaker verbrandingsincidenten optreden.

Voor orale PUVA is in Nederland alleen het psoraleenderivaat 8-methoxypsoralen (oftewel 8-MOP) beschikbaar.

Niet-chirurgische behandelingen worden in de literatuur toegepast bij recentelijk ontstane en/of actieve, dat wil zeggen zich uitbreidende, vitiligo. Ook stabiele vormen worden behandeld met deze therapiemodaliteiten, maar zijn ook goed toegankelijk voor een van de autologe transplantatiebehandelingen.

De volgende niet-chirurgische behandelingen zullen systematisch worden besproken:

- Voor gelokaliseerde vitiligo:
  - lokale corticosteroiden.
- Voor uitgebreide vitiligo:
  - orale PUVA;
  - smalspectrum-UVB;
  - depigmentatietherapie.

## 4.1 Behandelingen voor gelokaliseerde vitiligo

### Lokale corticosteroiden

Van de klasse 3-corticosteroiden zijn de volgende preparaten bestudeerd in diverse klinische onderzoeken:

- fluticasonpropionaat;
- betamethason-17-valeraat;
- halometason.

Ook betamethasondipropionaat wordt in Nederland bij vitiligo voorgeschreven. Effectiviteit en veiligheid van dit preparaat zijn echter bij deze aandoening nog nooit in een klinisch onderzoek bestudeerd.

Klasse 4-corticosteroiden (clobetasolpropionaat) zijn ook onderzocht bij vitiligo, maar hebben meer kans op bijwerkingen dan een klasse 3-corticosteroid.

Corticosteroiden van klasse 1 (hydrocortisonacetaat) of 2 (triamcinolonacetonide) zijn niet effectief gebleken.

### Werking

De verklaring voor de gunstige werking van corticosteroiden bij vitiligo is nog onduidelijk. Mogelijk onderdrukken zij het ontstekingsproces dat in en rond actieve vitiligolesies aanwezig is.

*Kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken (zie tabellen A, B en C in bijlage 1)*

#### *Klasse 3-corticosteroiden*

Er zijn slechts drie RCT's gevonden, waarbij het middel betamethasonvaleraat 0,1% is bestudeerd.<sup>2-4</sup> Alle drie zijn links-rechts-vergelijkende onderzoeken. Twee hiervan zijn niet gerandomiseerd; één onderzoek is enkel geblindeerd en één in het geheel niet. In geen enkel onderzoek is vermeld of het om opeenvolgende patiënten ging. Selectie-'bias' is dus niet uit te sluiten. Het type vitiligo is in twee onderzoeken niet goed omschreven. De remissieduur is niet vermeld. Het is dus onduidelijk of de verkregen repigmentaties na stoppen van de onderzoeken zijn gebleven of weer verdwenen. Opvallend is dat na 1976 geen RCT meer is gepubliceerd. In de analyse zijn ook de resultaten meegenomen van vier andere niet-RCT's, die ook voldeden aan onze selectiecriteria.<sup>5-8</sup>

#### *Klasse 4-corticosteroiden*

Hiervan werden slechts twee RCT's gevonden.<sup>2,3</sup> Bij beide werd de effectiviteit van het middel clobetasolpropionaat 0,05% bestudeerd. Ook hier betreft het links-rechts-vergelijkende onderzoeken. De wijze van randomisatie is in geen enkel onderzoek vermeld. Ook is niet vermeld of het opeenvolgende patiënten betrof. Selectie-'bias' is dus niet uit te sluiten. De remissieduur is niet vermeld. Het is dus onduidelijk of de verkregen repigmentaties na stoppen van de onderzoeken zijn gebleven of weer verdwenen. Ook hierbij valt op dat na 1977 geen RCT meer is uitgevoerd dan wel gepubliceerd. In de analyse zijn ook de resultaten meegenomen van zes andere niet-RCT's, die ook voldeden aan onze selectiecriteria.

*Combinatie lokale corticosteroiden met UVA*

Uit het enige onderzoek waarin corticosteroiden zijn vergeleken met de combinatie corticosteroiden plus UVA, komt naar voren dat de combinatie in een hoger repigmentatiepercentage resulteert dan het corticosteroid alleen of UVA alleen.<sup>12</sup>

*Effectiviteit**Repigmentatie*

Een behandeling is in alle onderzoeken beschouwd als een succes wanneer meer dan 75% repigmentatie is waargenomen.

*Analyse van de RCT's (tabel 4.1)*

De gepoolde OR liet geen significant verschil zien tussen klasse 4-corticosteroiden (OR: 1,00; 95%-BI: 0,16-6,21) en het placebomiddel. Klasse 3-corticosteroiden hadden een gepoolde OR van 14,32 (95%-BI: 2,45-83,72) ten opzichte van de placebo. Dit is een statistisch significant effect, maar het totale aantal succesgevallen ten opzichte van het totale aantal patiënten (16/48 = 33%) is laag. De klinische relevantie is moeilijk te bepalen.

**Tabel 4.1 Effectiviteit RCT's: therapieën voor lokale vitiligo met gepoolde OR's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen ('random effects model')**

Therapie	Onderzoek, jaar	Aantal patiënten Actief + placebo	Actieve groep, aantal respondenten/ totaal	Placebogroep, aantal respondenten/ totaal	OR (95%-BI)*
Klasse 3-corticosteroid	Koopmans-van Dorp <sup>9</sup>	21 (L-R)	9/21	0/21	32,68 (1,75-610,81)
	Kandil <sup>10</sup>	17 (L-R)	6/17	0/17	19,78 (1,01-386,03)
	Bleehen <sup>2</sup>	10 (L-R)	1/10	0/10	3,32 (0,12-91,60)
	'Pooled random effects'	96	16/48	0/48	14,32 (2,45-83,72)
Klasse 4-corticosteroid	Bleehen <sup>2</sup>	10 (L-R)	0/10	0/10	1,00 (0,02-55,27)
	Clayton <sup>3</sup>	23 (L-R)	2/23	2/23	1,00 (0,13-7,78)
	'Pooled random effects'	66	2/33	2/33	1,00 (0,16-6,21)

OR = odds ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval; L-R = links-rechts-vergelijkend onderzoek.

\* Als standaardoptie corrigeert het computerprogramma Meta-Analyst (Joseph Lau, Boston, MA, VS) een nulwaarde door 0,5.

*Analyse van RCT's en de niet-RCT's: patiëntenseries*

Behandeling met klasse 4-corticosteroiden had een hoger gemiddeld percentage succesvol behandelde patiënten (51%; 95%-BI: 45-56%) dan behandeling met klasse 3-corticosteroiden (47%, 95%-BI: 41-53%). Wanneer men echter naar de betrouwbaarheidsintervallen kijkt,

bestaat er geen significant verschil tussen deze twee behandelingen. Deze succespercentages zijn matig te noemen.

#### *Duur van repigmentaties*

In geen enkel van de geselecteerde onderzoeken werd de duur van repigmentaties bestudeerd.

#### *Patiëntstisfactie*

In geen enkel van de geselecteerde onderzoeken werd de mening gevraagd van de patiënt over het verkregen resultaat, in dit geval het behaalde percentage repigmentatie.

#### *Kwaliteit van leven*

In geen enkel van de geselecteerde onderzoeken werd het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven bestudeerd.

## Conclusie

Niveau 2

Er zijn in de literatuur slechts drie vergelijkende onderzoeken gevonden met betrekking tot klasse 3- en twee met betrekking tot klasse 4-corticosteroiden. Al deze onderzoeken zijn methodologisch zo zwak dat dit geen bewijs van niveau A oplevert en dat hieraan dan ook geen harde conclusie kunnen worden verbonden. Het is de ervaring van de werkgroepleden dat lokale steroiden niet veel effect hebben, maar meestal wel de progressie van het proces tegengaan. Het succespercentage ligt rond 33%, bij een follow-up variërend van 3 tot 21 maanden.

B *Bleehen*<sup>2</sup>; *Clayton*<sup>3</sup>; *Koopmans-van Dorp*<sup>9</sup>; *Kandil*<sup>10</sup>; *Njoo*<sup>11</sup>; *Westerhof*<sup>12</sup>  
 C *Kumari*<sup>4</sup>; *Geraldez*<sup>5</sup>; *Acar*<sup>6</sup>; *Liu*<sup>7</sup>; *Khalid*<sup>8,16</sup>; *Kandil*<sup>13</sup>; *Koga*<sup>14</sup>; *Guozhu*<sup>15</sup>

## Overige overwegingen

Atrofie was de meest voorkomende bijwerking bij patiënten behandeld met lokale corticosteroiden. Deze bijwerking trad meer op bij behandeling met klasse 4-corticosteroiden dan met klasse 3-corticosteroiden. Andere minder vaak gemelde bijwerkingen waren telangiëctasieën, corticosteroid-geïnduceerde acne and hypertrichose.

De werkzaamheid van corticosteroiden is niet zo groot. Ongeveer 33% van alle lokale vitiligo-laesies zal meer dan 75% repigmentatie verkrijgen. Kans op de bekende bijwerkingen blijft aanwezig.

Vitiligo-laesies aan de acrale delen van het lichaam, zoals de handen (met name dorsale zijde vingers) en voeten, blijken slechts in geringe mate te reageren.

Prognostisch gunstige factoren zijn:

- pigmentatie van de haren in de laesionale huid;
- relatief korte ontstaansduur.

## Aanbeveling

Gezien het geringe succespercentage en de verwachte bijwerkingen wordt de behandeling met lokale corticosteroïden niet aanbevolen bij vitiligo.

### 4.2 Behandelingen voor uitgebreide vitiligo

#### Smalspectrum-UVB

##### *Werking*

Sinds begin jaren 80 van de 20<sup>e</sup> eeuw worden lampen die ultraviolet-B-licht uitstralen (TL-01) met een piekmissie rond 311 nm (smalspectrum) met succes gebruikt voor de behandeling van psoriasis en ernstig atopisch eczeem. Sinds 1994 zijn dit type smalspectrum-UVB-lampen ook toegepast bij vitiligo.<sup>17</sup> Op welke wijze smalspectrum-UVB-therapie bij vitiligopatiënten leidt tot stabilisatie en repigmentatie, is niet precies bekend. In een gecontroleerd onderzoek uit 2004 is aangetoond dat UVB-therapie leidt tot significante repigmentatie.<sup>18</sup> Er wordt aangenomen dat de gunstige effecten berusten op de bekende immunomodulerende effecten van UVB-stralen. Dat UVB-stralen in staat zijn om de groei en proliferatie van melanocyten te stimuleren, zal waarschijnlijk ook bijdragen aan het resultaat.

#### Orale PUVA

##### *Werking*

Dit betreft de combinatie van psoralenen en ultraviolet-A-belichting (afgekort PUVA). Deze combinatie is reeds eind jaren 40 ingevoerd bij de behandeling van vitiligo.<sup>19</sup> Bij orale PUVA wordt gebruikgemaakt van de inname van 8-methoxy-psoralen (8-MOP) gevolgd door de belichting met artificieel UVA.<sup>20</sup> In diverse *in vitro*-onderzoeken is aangetoond dat na orale PUVA de in de laesionale huid aanwezige melanocyten worden gestimuleerd tot proliferatie, differentiatie en migratie. Bovendien werkt PUVA stabiliserend via lokale immunomodulerende effecten.<sup>21</sup>

#### *Kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken (tabellen D en E in bijlage 1)*

##### *Smalspectrum-UVB (tabel D)*

Tot nu toe zijn er geen RCT's met smalspectrum-UVB uitgevoerd. Analyse werd dus alleen uitgevoerd op de twee andersoortige onderzoeken. Eén publicatie betrof een vergelijkend onderzoek tussen topicale psoralenen/UVA en smalspectrum-UVB.<sup>17</sup> De andere publicatie betreft een open onderzoek met alleen smalspectrum-UVB.<sup>22</sup> Beide onderzoeken werden uitgevoerd in hetzelfde behandelcentrum.

*Orale PUVA (tabel E)*

Er is slechts één goed uitgevoerde RCT van niveau A2 gevonden voor orale PUVA.<sup>23</sup> Hierbij is gebruikgemaakt van de natuurlijke zon, zogenoemde PUVASOL. Deze methode wordt in Nederland echter niet toegepast. Om deze reden is het onderzoek niet opgenomen in de analyse. Helaas zijn er geen RCT's over orale 8-MOP plus UVA met behulp van kunstlicht. Analyse is dus uitgevoerd aan de hand van zeven niet-vergelijkende onderzoeken.<sup>24-30</sup> Hiervan zijn er drie retrospectief van opzet. In geen enkel onderzoek is gemeld of er wel of geen opeenvolgende patiënten werden geselecteerd. Selectie-'bias' is dus niet uit te sluiten.

*Effectiviteit**Repigmentatie*

Een behandeling werd in alle onderzoeken beschouwd als een succes wanneer meer dan 75% repigmentatie was waargenomen. Behandeling met smalspectrum-UVB had een gemiddeld percentage succesvol behandelde patiënten van 59% (95%-BI: 56-61%). Bij de behandeling met orale PUVA was dit percentage 48% (95%-BI: 42-53%).

*Duur van repigmentaties*

In slechts één van de geselecteerde onderzoeken werd de duur van repigmentaties bestudeerd. In het onderzoek van Lassus *et al.* werden 91 patiënten na beëindiging van hun behandeling weer voor controle teruggezien na een periode van één tot vijf jaar.<sup>24</sup> Hiervan bleek bij vijf patiënten de vitiligo weer te zijn teruggekeerd op plaatsen waar door de therapie aanvankelijk repigmentatie was opgetreden.

*Patiëntstisfactie*

In geen enkele van de geselecteerde onderzoeken werd de mening gevraagd van de patiënt over het verkregen resultaat, in dit geval het behaalde percentage repigmentatie.

*Kwaliteit van leven*

In geen enkele van de geselecteerde onderzoeken werd het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven bestudeerd.

**Conclusie**

Niveau 3

De behandeling voor uitgebreide vitiligo met verschillende vormen van lichttherapie is gebaseerd op methodologisch minder valide onderzoeken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de interpretatie van de resultaten hiervan. Uit de analyse van voornamelijk niet-vergelijkende onderzoeken blijkt dat het succespercentage matig is en dat smalspectrum-UVB even effectief is als orale PUVA. Er is geen vergelijkend onderzoek verricht naar deze twee vormen van behandeling. Orale PUVA heeft meer bijwerkingen dan smalspectrum-UVB.

C Westerhof<sup>17</sup>; Njoo<sup>22</sup>; Lassus<sup>24</sup>; Parrish<sup>25</sup>; Ortonne<sup>26</sup>; Langner<sup>27</sup>; El Mofti<sup>28</sup>; Sahin<sup>29</sup>; Rodriguez<sup>30</sup>

## Overige overwegingen

### *Bijwerkingen*

Wanneer men het bijwerkingenprofiel van deze twee behandelingen bekijkt, valt meteen op dat PUVA-behandeling met orale methoxsalen de meeste bijwerkingen vertoont, waaronder misselijkheid, fototoxische reacties, jeuk, toegenomen contrast tussen normale en gedepigmenteerde huid. De onderzoeken over smalspectrum-UVB melden geen bijwerkingen.

### *Effectiviteit en bijwerkingen op lange termijn*

Er zijn vervolgonderzoeken nodig om de langetermijnresultaten en de langetermijnbijwerkingen van fotherapie te evalueren. De resultaten met smalspectrum-UVB zijn veelbelovend, maar het volledig vermogen van deze therapie is nog niet bekend. Er zijn momenteel nog geen gegevens beschikbaar wat betreft de mate van blijvendheid van de waargenomen repigmentaties na stoppen van de therapie. Aangezien UV-straling carcinogene eigenschappen bezit, dienen toekomstige onderzoeken zich ook bezig te houden met het bepalen van de risico's op huidkanker bij patiënten die langdurige foto(chemo)therapie ontvangen.

### *Maximaal toegestane behandeling met UVB*

Totdat epidemiologische gegevens beschikbaar komen, kunnen mathematische modellen wellicht fungeren als maatstaf voor het bepalen van een maximaal toegestaan aantal behandelingen per persoon.<sup>31</sup> Hier komt uit naar voren dat het veelal voorgestelde advies van twee jaar (drie belichtingen per week) een 'veilige' schatting is voor de maximale behandelingsduur voor een patiënt met vitiligo. Dit getal van twee jaar is echter niet meer dan een indicatie, totdat op grond van betrouwbare onderzoeken harde feiten beschikbaar zijn. Er is voor geen enkel huidtype een maximale veilige cumulatieve UVB-dosis bekend. In de praktijk kunnen we te maken hebben met patiënten die een goede repigmentatie vertonen op UVB-therapie, maar na twee jaar nog niet de gewenste repigmentatie hebben bereikt. Moet dan worden gestopt met behandeling? De werkgroep stelt zich op het standpunt dat in voorkomende gevallen, met instemming van de patiënt na goede uitleg van voor- en nadelen door de behandelend arts, de UVB-belichtingen na twee jaar kunnen worden gecontinueerd. Aanbevolen wordt echter de cumulatieve dosis nauwkeurig te noteren.

### *Vergelijking UVB ten opzichte van PUVA*

#### *Voordelen*

UVB-therapie heeft ten opzichte van PUVA-therapie de volgende voordelen:

- minder contrastvorming tussen bruine en witte huid;
- kortere behandelsessies en daardoor kleinere totale doses nodig;
- geen inname van psoralenen nodig en hierdoor geen systemische bijwerkingen (zoals misselijkheid);
- geen UV-bril nodig vóór en na de behandeling.

*Nadelen*

Net als bij PUVA-therapie reageren de vitiligo-laesies aan de acrale delen van het lichaam, zoals de handen (met name dorsale zijde vingers) en voeten, slechts in geringe mate.

**Aanbeveling**

Bij patiënten met uitgebreide vitiligo bij wie de kwaliteit van leven fors verminderd is en die gemotiveerd zijn voor de behandeling, kan fotherapie worden overwogen. Daarbij gaat de voorkeur uit naar smalspectrum-UVB gedurende een periode van maximaal twee jaar.

*Therapieadvies smalspectrum-UVB**Uitvoering*

- Start met suberythemale dosis: 250 mJ/cm<sup>2</sup> (alle huidtypen).
- Vervolgbehandelingen:
  - bij geen erytheem\*: ophogen met 20%;
  - bij minimaal erytheem\*: dezelfde dosis aanhouden, bij de volgende behandeling alléén ophogen als er geen erytheem meer is.
  - bij ernstig erytheem\*: stop tot herstel, daarna opnieuw beginnen met de helft van de laatste dosis. Bij vervellingen kan met tot  $\frac{1}{4}$  van de laatste dosis teruggaan.
- Frequentie driemaal per week. Niet op twee opeenvolgende dagen.
- Controle om de drie maanden. Gebruik altijd onderzoek met de Wood's lamp om beginnende repigmentaties op te sporen. Deze zijn bij lichtere huidtypen bij standaard onderzoekskamerbelichting vaak niet waarneembaar, waardoor de indruk ontstaat dat de therapie niet helpt.

\* Beoordeel erytheemgraad van zowel de gedepigmenteerde maculae als van de normaal gepigmenteerde huid.

*Adviezen aan patiënten**Tijdens de behandeling*

- Het dragen van een UV-bril is niet strikt nodig; het sluiten van de ogen is voldoende. Nadelige effecten (zoals carcinogenese) op de geslachtsdelen zijn tot nu toe nog niet aangetoond.<sup>32</sup> Er is echter niets op tegen als men uit voorzorg kiest voor het dragen van een bril (minder effectief bij vitiligo rond de oogleden) en het afdekken van de geslachtsdelen.
- Lichaamsdelen waar zich geen laesies bevinden (met name het gelaat) dienen indien mogelijk te worden afgedekt tijdens behandeling. Ook lichaamsdelen die reeds naar tevredenheid van arts en patiënt zijn gerepigmenteerd, dienen tijdens verdere behandelingen, indien mogelijk, te worden afgedekt (bijvoorbeeld lange broek aanhouden).

*Na de behandeling*

- Vermijd onnodige zonblootstelling (met name tussen 11.00 en 15.00 uur tijdens zonnige dagen) op zowel behandel- als niet-behandelddagen.
- Gebruik 'sunscreens' op aan zon blootgestelde delen.

*Therapieadvies orale PUVA**Uitvoering*

- Methoxsalaencapsules (10 mg); 0,6 mg/kg lichaamsgewicht 1,5 tot 2 uur voor UVA-bestraling (per os innemen of als zetpil).
- UVA-start dosis 0,5 J/cm<sup>2</sup> (alle huidtypen).
- Vervolgbehandelingen:
  - bij geen erytheem\*: ophogen met 20%;
  - bij minimaal erytheem\*: dezelfde dosis aanhouden;
  - bij ernstig erytheem\*: stop tot herstel, daarna opnieuw beginnen met de helft van de laatste dosis. Bij vervellingen kan met tot 1/4 van de laatste dosis teruggaan.
- Frequentie tweemaal per week. Niet op twee opeenvolgende dagen. Liefst twee dagen ertussen.
- Controle om de drie maanden. Gebruik altijd onderzoek met de Wood's lamp om beginnende repigmentaties op te sporen. Deze zijn bij lichtere huidtypen bij standaard onderzoekskamerbelichting vaak niet waarneembaar, waardoor de indruk ontstaat dat de therapie niet helpt.
- Repigmentaties van meer dan 75% zijn in de regel als blijvend te beschouwen. Dit blijkt uit diverse follow-uponderzoeken met PUVA.<sup>33-35</sup> Deze onderzoeken werden niet opgenomen in onze analyse omdat zij niet voldeden aan onze selectiecriteria. Laesies met een geringer percentage repigmentatie hebben een grotere kans om na stoppen van de therapie het pigment opnieuw te verliezen.

\* Beoordeel erytheemgraad van zowel de gedepigmenteerde maculae als van de normaal gepigmenteerde huid.

*Adviezen aan patiënten**Tijdens de behandeling*

- Ook bij orale PUVA geldt dat het gebruik van een UV-bril tijdens de behandeling niet strikt nodig is.<sup>32</sup>
- Dek de geslachtsdelen af, omdat genitaliën een verhoogd risico lopen op een tumorontwikkeling.\*
- Dek lichaamsdelen waar zich geen laesies bevinden (met name het gelaat) zo mogelijk af tijdens behandeling. Ook lichaamsdelen die reeds naar tevredenheid van arts en patiënt zijn gerepigmenteerd, dienen tijdens verdere behandelingen waar mogelijk te worden afgedekt (bijvoorbeeld lange broek aanhouden).

\* Wanneer de patiënt de oogleden en geslachtsdelen toch wil belichten, dient hij/zij eerst een 'informed consent'-formulier te ondertekenen.

*Na de behandeling*

- Gebruik van UV-bril overdag tot acht uur na inname van het psoralen (dit geldt ook 's avonds als de zon nog schijnt) en de volgende dag bij zonblootstelling; dit vanwege het risico op cataract.
- Vermijd onnodige zonblootstelling (met name tussen 11.00 en 15.00 uur tijdens zonnige dagen) op zowel behandel- als niet-behandeldagen.
- Gebruik een 'sunscreen' (met een UVA-filter) op aan zon blootgestelde delen.

*Breedspectrum-UVB*

Er is in 1990 één onderzoek gepubliceerd over de werkzaamheid van breedspectrum-UVB bij uitgebreide vitiligo.<sup>36</sup> Bij 8 van de 14 patiënten (= 57%) was de behandeling succesvol, dat wil zeggen: er werd meer dan 75% repigmentatie behaald. Sindsdien zijn er geen publicaties meer verschenen over breedspectrum-UVB bij vitiligo. In de praktijk blijkt behandeling met breedspectrum-UVB een belangrijk nadeel te hebben, namelijk de moeilijke dosimetrie waardoor vaker verbrandingsincidenten optreden. Om deze reden geeft de werkgroep de voorkeur aan smalspectrum-UVB, hoewel de werkzaamheid mogelijk niet wezenlijk verschilt van die van breedspectrum-UVB. Dit laatste is echter nog niet door een direct vergelijkend onderzoek aangetoond. Bij gebrek aan een smalspectrum-UVB-cabine kunnen dermatologen dus de breedspectrum-UVB gebruiken. Men dient echter het bovengenoemde nadeel van deze modaliteit in acht te nemen.

### 4.3 Behandelingen voor universele vitiligo

Patiënten met universele vitiligo (meer dan 80% depigmentatie) kunnen in aanmerking komen voor depigmentatie van het resterend pigment. De belangrijkste doelstelling hierbij is het verkrijgen van een uniforme (gedepigmenteerde) huidskleur. Literatuuronderzoek laat zien dat er slechts een beperkt aantal klinische onderzoeken is verricht. Het eerste betreft een retrospectief onderzoek met monobenzylether van hydrochinon.<sup>37</sup> Het tweede betreft een prospectief onderzoek met de Ruby-laser.<sup>38</sup> Het derde en meest recente onderzoek beschrijft de resultaten van depigmentatietherapie in een prospectief onderzoek met behulp van 4-methoxyphenol 20% in combinatie met de Ruby-laser.<sup>39</sup> Op basis van deze drie onderzoeken komt de werkgroep tot de onderstaande conclusie en aanbevelingen ten aanzien van depigmentatietherapie bij vitiligo.

### Conclusie

Niveau 3

Universele vitiligo kan effectief worden behandeld met lokaal geappteerde chemische middelen en laser, maar deze conclusie is gebaseerd op methodologisch minder valide onderzoeken. De gebruikte chemische middelen zijn bovendien niet als geneesmiddel geregistreerd.

C Mosher<sup>37</sup>; Thissen<sup>38</sup>; Njoo<sup>39</sup>

## Aanbevelingen

1. Aangezien de bij depigmentatie toegepaste chemische middelen niet zijn geregistreerd, wordt aanbevolen deze behandeling niet toe te passen in de algemene dermatologiepraktijk.
2. Aangezien depigmentatie door middel van laser berust op minder valide onderzoeken, wordt geadviseerd deze methode niet toe te passen in de algemene dermatologiepraktijk.
3. Desgewenst kunnen de onder punt 1 en 2 genoemde methoden worden toegepast in een centrum waar deze expertise aanwezig is.

### 4.4 Meest recente ontwikkelingen

Recentelijk zijn artikelen verschenen waarin een nieuwe behandeling wordt gepropageerd, zoals de Excimer-laser (UVB 308 nm) en applicatie van immuunmodulerende stoffen, met name Tacrolimus.<sup>40-47</sup> Aangezien de uit de publicaties gebleken bewijskracht van deze nieuwe therapieën vooralsnog gering is, zijn zij verder buiten de richtlijn gehouden, maar dit kunnen veelbelovende ontwikkelingen zijn.

## Literatuur

1. Njoo MD, Bossuyt PMM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in the Netherlands. *Int J Dermatol* 1999;38:856-72.
2. Bleehen SS. The treatment of vitiligo with topical corticosteroids. Light and electronmicroscopic studies. *Br J Dermatol* 1976;94(suppl 12):43-50.
3. Clayton R. A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 1977;96:71-3.
4. Kumari J. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch Dermatol* 1984;120:631-5.
5. Geraldez CB, Gutierrez GT. A clinical trial of clobetasol propionate in Filipino vitiligo patients. *Clin Ther* 1987;9:474-82.
6. Acar MA, Akbaba M, Denli YG, Ozpoyraz M. The effectiveness of topical clobetasol propionate (0.05%) on vitiligo patients. *Deri Hastaliklari Ve Frengi Arsivi* 1990;24:23-7.
7. Liu XQ, Shao CG, Jin PY, Wang HQ, Ye GY, Yawalkar S. Treatment of localized vitiligo with clobetasol cream. *Int J Derm* 1990;29:295-7.
8. Khalid M, Mujtaba G. Response of segmental vitiligo to 0.05% clobetasol propionate cream. *Int J Dermatol* 1998;37:705-8.
9. Koopmans-van Dorp B, Goedhart-van Dijk B, Neering H, Dijk E van. Treatment of vitiligo by local application of betamethasone 17-valerate in a dimethyl sulfoxide cream base. *Dermatologica* 1973;146:310-4.
10. Kandil E. Treatment of vitiligo with 0.1% betamethasone 17-valerate in isopropyl alcohol-a double-blind trial. *Br J Dermatol* 1974;91:457-60.
11. Njoo MD, Spuls Ph I, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PMM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532-40.
12. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;135:1061-6.

13. Kandil E. Vitiligo – response to 0.2 percent betamethasone 17-valerate in flexible collodion. *Dermatologica* 1970;141:277-81.
14. Koga M. Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 1977;97:255-61.
15. Guozhu H, Changgeng S, Ganyun Y. The therapeutic effect of sicorten ointment in patients with vitiligo. *Br J Clin Pract* 1985;43:4-6.
16. Khalid M, Mujtaba G, Haroon TS. Comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and topical PUVASOL in childhood vitiligo. *Int J Derm* 1995;34:203-5.
17. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B (311 nm) versus topical PUVA. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-8.
18. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modelling for narrowband UVB-phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool. The Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* 2004;140:677-3.
19. El Mofty A. A preliminary clinical report on the treatment of leukoderma with Ammi Majus Linn. *J Royal Egypt Med Assoc* 1948;31:651-5.
20. Grimes PE. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:921-6.
21. Fitzpatrick TB. Mechanisms of phototherapy of vitiligo. *Arch Dermatol* 1997;133:1591-2.
22. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:245-53.
23. Pathak MA, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Safety and therapeutic effectiveness of 8-methoxypsoralen, 4,5,8-trimethylpsoralen, and psoralen in vitiligo. *Natl Cancer Inst Monogr* 1984;66:165-73.
24. Lassus A, Halme K, Eskelinen A, Ranki A, Puska P, Salo O. Treatment of vitiligo with oral methoxsalen and UVA. *Photo-Dermatology* 1984;1:170-3.
25. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Shea C, Pathak MA. Photochemotherapy of vitiligo. Use of orally administered psoralens and a high-intensity long-wave ultraviolet light system. *Arch Dermatol* 1976;112:1531-4.
26. Ortonne JP, Sannwald C, Thivolet J. Oral photochemotherapy in vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 1978;105:617-24.
27. Langner A, Wolska H, Fraczykowska M, Stapor V. Comparison of efficacy of 5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen in photochemotherapy (PUVA). *Przegląd Dermatologiczny* 1991;78:21-5.
28. El Mofty AM, El Sawalhy H, El Mofty M. Clinical study of a new preparation of 8-methoxypsoralen in photochemotherapy. *Int J Derm* 1994;33:588-92.
29. Sahin S, Hindioglu U, Karaduman A. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of Turkish patients. *Int J Dermatol* 1999;38:542-5.
30. Rodriguez MC, Farrando A, Kon F, Gatti CF. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) therapy for vitiligo. Report of 50 patients. *Prensa Medica Argentina* 2001;88:761-6.
31. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling on the number of exposures with TL-01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2003;149:428-30.
32. Proystowsky JH, Keen MS, Rabinowitz AD, Stevens AW, DeLeo VA. Present status of eyelid phototherapy. Clinical efficacy and transmittance of ultraviolet and visible radiation through human eyelids. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:607-13.
33. Elliot JA. Methoxsalen in the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1959;79:237-43.
34. Kenney JA Jr. Vitiligo treated by psoralens. A long-term follow-up study of the permanency of repigmentation. *Arch Dermatol* 1971;103:475-80.
35. Theodoridis A, Tsembaos D, Sivenas C, Capetanakis J. Oral trimethylpsoralen in the treatment of vitiligo. *Acta Dermatovenereol* 1976;56:253-6.
36. Köster W, Wiskemann A. Phototherapy with UV-B in vitiligo. *Zeitschr Hautkr* 1990;65:1022-4.

37. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1977;97:669-79.
38. Thissen M, Westerhof W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol* 1997;36:386-8.
39. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:760-9.
40. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP, Ortonne JP. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1065-9.
41. Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:133-7.
42. Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:531-7.
43. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 2003;42:658-62.
44. Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:727-31.
45. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:760-6.
46. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003;139:571-4.
47. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-5.



## Hoofdstuk 5

# Chirurgische behandeltechnieken

### 5.1 Inleiding transplantatietechnieken

De eerste ervaring op het gebied van 'gepigmenteerde' huidtransplantaties naar een 'blanker' gepigmenteerd gebied vindt men terug in de medische literatuur die dateert van het eind van de 19<sup>e</sup> eeuw.<sup>1</sup> In 1947 beschreef de groep van Haxthausen in het kader van een onderzoek naar de pathogenese van vitiligo de transplantatie van een gepigmenteerde autologe donorhuid naar een gedepigmenteerde laesie.<sup>2</sup> De eerste therapeutische toepassing bij vitiligo volgde in 1952 door de groep van Spencer en in 1964 door de groep van Behl.<sup>3,4</sup> Sindsdien zijn er meerdere transplantatietechnieken ontwikkeld. Men onderscheidt: 'punch-grafts' ('full-thickness punch-grafts'), Thiersch-plastiek ('split-thickness grafts'), transplantatie van blaardaken, transplantatie van niet-gekweekte epidermale celsuspensies, transplantatie van gekweekte epidermale cellen en transplantatie van gekweekte melanocyten. Op de twee laatstgenoemde technieken zal niet verder worden ingegaan, aangezien het kweken van melanocyten moeilijk is zonder toevoeging van eventueel gevaarlijke producten, zoals 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetaat-TPA (= tumorpromotor), en het kweken van epidermale cellen bewerkelijk is en minder effectief blijkt. De volgende technieken worden besproken:

- Thiersch-plastiek;
- 'punch-grafts';
- transplantatie van blaardaken;
- transplantatie van niet-gekweekte epidermale celsuspensie.

### 5.2 Algemene informatie betreffende transplantatietechnieken

#### Belangrijke informatie voor de patiënt

Duidelijk moet zijn dat een transplantatie enkel een symptomatische behandeling is, waarbij de oppervlakte die wordt behandeld in één sessie, beperkt is tot een klein gebied. Verder dient men te benadrukken dat de succeskans variabel is en dat goede follow-uponderzoeken betreffende langetermijnresultaten nog ontbreken.

## Selectiecriteria voor een transplantatie

Een strikte selectie van patiënten is noodzakelijk om de succeskans te verhogen.

1. De vitiligo dient 'stabiel' te zijn. Aangezien de definitie van 'stabiel' in de literatuur varieert, heeft de werkgroep besloten de meest gangbare definitie te hanteren: géén uitbreiding of nieuwe laesies in het afgelopen jaar. Een spontane regressie (repigmentatie) is geen exclusie criterium. Sommigen prefereren voor de bepaling van stabiliteit een meer objectieve meetmethode: de 'mini-graft'-test.<sup>5</sup>
2. De vitiligo dient therapieresistent te zijn voor niet-chirurgische behandelingsmodaliteiten, zoals UVB, PUVA en lokale corticosteroiden.
3. Acceptorzone:
  - dient beperkt te zijn ( $\leq 200 \text{ cm}^2$ );
  - vooral segmentale vitiligo en focale vitiligo zijn geschikt;
  - ook haarloze gebieden (bijvoorbeeld polsen) en laesies waarbij sprake is van leukotrichie zijn geschikt;
  - patiënten met een huidtype ('skin phototype' volgens Fitzpatrick) 4 tot 6 hebben meer kans op repigmentatie;
  - minder tot weinig succesvol op vingers en gewrichten.
4. Patiënt mag géén positief koebnerfenomeen hebben (= isomorf prikkeleffect: het optreden van vitiligo op de plaats van een trauma).

### 5.3 Thiersch-plastiek

#### Uitvoering

Bij de Thiersch-plastiek wordt er met een dermatoom een 'oppervlakkige split skin' afgenomen van normaal gepigmenteerde huid (donorzone). Dit kan ofwel onbewerkt ofwel na versnijding (met behulp van een mesh-apparaat) worden aangebracht op de gedermaabrade acceptorzone.

#### Beschrijving gevonden onderzoeken

In totaal zijn vier onderzoeken geïncludeerd (zie *tabel A bijlage 2; Thiersch-plastiek*).<sup>6-9</sup> De follow-up varieert van anderhalve maand tot zes jaar. Het percentage recidieven wordt in drie onderzoeken vermeld en is steeds 0%. De tevredenheid van de patiënten wordt in géén enkel onderzoek beschreven.

#### Effectiviteit

Het succespercentage ( $> 75\%$  repigmentatie) varieert van 58 tot 100%. Bij de 'pooling' van de gegevens, waarbij ter voorkoming van dubbeltelling het eerste onderzoek van Kahn is weggelaten, is het totale aantal patiënten met 'succesvol' resultaat ten opzichte van het totale aantal patiënten uit deze vier onderzoeken  $40/50 = 80\%$ .

## Conclusie

Niveau 2

Uit de geïncludeerde onderzoeken blijkt de Thiersch-plastiek 'succesvol' te zijn bij 80% van de patiënten. Deze conclusie is echter gebaseerd op een gering aantal patiënten.

C Kahn<sup>6</sup>; Olsson<sup>7</sup>; Kahn<sup>8</sup>; Argawal<sup>9</sup>

## Overige overwegingen

### *Bijwerkingen*

In alle vier onderzoeken worden bijwerkingen beschreven. Men vermeldt ter plaatse van de donorzone geen bijwerkingen. Men vermeldt ter plaatse van de acceptorzone: milia (4/4 onderzoeken), oneffen oppervlak transplantaat (1/4 onderzoeken), hyperpigmentatie (1/4 onderzoeken), verdikt oppervlak (1/4 onderzoeken).

### *Voordelen*

De Thiersch-plastiek is een snelle en relatief eenvoudige transplantatietechniek. Het is vooral geschikt voor iets grotere solitaire laesies (> 50 cm<sup>2</sup>).

### *Nadelen*

Er kunnen bijwerkingen optreden. Vooral de techniek van afname en applicatie van het transplantaat kan het uiteindelijke cosmetische resultaat beïnvloeden.

## Aanbeveling

De Thiersch-plastiek is een relatief eenvoudige en vooral snelle transplantatietechniek die een grote succeskans heeft (80%). De techniek is geschikt voor 'grotere' solitaire laesies (50-200 cm<sup>2</sup>) op het lichaam (doch minder voor het gezicht). Met deze techniek ziet men ter plaatse van de acceptorzone geregeld bijwerkingen.

## 5.4 Punch-grafts

### Uitvoering

Bij de 'punch-graft'-techniek maakt men gebruik van autologe minihuidbiopten ('punches') die afkomstig zijn van een normaal gepigmenteerde donorzone (gluteale streek, bovenbeen). De doorsnede van deze transplantaatjes varieert van 1 tot 2 mm. De huidbiopten worden in het acceptorgebied op een afstand van 4 à 8 mm van elkaar geplaatst in gaatjes van dezelfde grootte als het biopt.

## Beschrijving gevonden onderzoeken

In totaal zijn zes onderzoeken geïncludeerd (zie *tabel B bijlage 2; 'Punch-grafts'*).<sup>10-15</sup> Hieronder bevindt zich geen enkel placebogecontroleerd onderzoek, maar wel één vergelijkend onderzoek. De follow-up varieert van twee maanden tot vijf jaar. In één onderzoek vermeldt men een heractivatie van de vitiligo (6%). Het aantal recidieven wordt in drie onderzoeken vermeld (0% en 8%). De tevredenheid van de patiënten wordt in geen enkel onderzoek beschreven.

## Effectiviteit

Het succespercentage (> 75% repigmentatie) varieert van 30 tot 87%. Wanneer de zes onderzoeken worden 'gepooled', is het totale aantal patiënten met 'succesvol' resultaat ten opzichte van het totale aantal patiënten  $84/148 = 57\%$ .

## Conclusie

Niveau 2

Volgens de geïncludeerde onderzoeken (waaronder geen enkel placebogecontroleerd onderzoek) blijkt 'punch-grafting' 'succesvol' te zijn bij 57% van de patiënten.

C *Pai*<sup>10</sup>; *Singh*<sup>11</sup>; *Boersma*<sup>12</sup>; *Rathi*<sup>13</sup>; *Jha*<sup>14</sup>; *Falabella*<sup>15</sup>

## Overige overwegingen

### Bijwerkingen

In vier van de zes onderzoeken worden bijwerkingen beschreven. Men vermeldt ter plaatse van de donorzone: littekens (2/4 onderzoeken), Kōbner-fenomeen (1/4 onderzoeken). Men vermeldt ter plaatse van de acceptorzone: 'cobblestone' (2/4 onderzoeken), kleurverschillen (3/4 onderzoeken), littekens (3/4 onderzoeken), putjes (2/7 onderzoeken).

### Voordelen

'Punch-grafting' is een relatief eenvoudige en redelijk snelle techniek die in feite in iedere dermatologische praktijk kan worden toegepast.

### Nadelen

Er worden in de literatuur veel bijwerkingen vermeld. Vooral littekens ter plaatse van de donorzone en het cobblestone-effect ter plaatse van de acceptorzone komen frequent voor. Het optreden van deze bijwerkingen wordt grotendeels bepaald door de ervaring van de uitvoerende arts. De oppervlakte die men per sessie kan behandelen, is beperkt.

## Aanbeveling

‘Punch-grafting’ is een eenvoudige en tamelijk snelle transplantatietechniek met een matig succespercentage (57%). Het is geschikt voor kleinere laesies (< 50 cm<sup>2</sup>) op het gehele lichaam (doch minder geschikt voor het gezicht) en kan in feite in iedere dermatologische praktijk worden toegepast. Men vermeldt echter meer bijwerkingen op zowel donor- als acceptorzone dan bij de andere transplantatietechnieken.

## 5.5 Transplantatie van blaardaken

### Uitvoering

Hierbij induceert men door middel van negatieve druk (eventueel in combinatie met warmte) ‘trekblaren’, waarvan het blaardak wordt overgebracht naar de gedepigmenteerde acceptorzone. Het acceptorgebied dient men voor te bereiden (dermabrasie of eveneens blaren of met behulp van een verdampende laser) zodat het de gepigmenteerde blaardaken kan ontvangen.

### Beschrijving gevonden onderzoeken

In totaal zijn acht onderzoeken geïnccludeerd (zie *tabel C bijlage 2; Blaardaken*).<sup>16-23</sup> Hieronder bevindt zich één vergelijkend onderzoek. De follow-up varieert van twee maanden tot drie jaar. Het percentage recidieven wordt in vier onderzoeken vermeld en varieert van 0 tot 5%. De tevredenheid van de patiënten wordt in géén enkel onderzoek beschreven.

### Effectiviteit

Het succespercentage (> 75% repigmentatie) varieert van 71 tot 89%. Bij ‘pooling’ van zeven onderzoeken (het eerste onderzoek van Gupta 1999<sup>18</sup> is niet meegenomen om eventuele dubbel telling te voorkomen) hebben in totaal 142 van de 175 patiënten een ‘succesvol’ resultaat. Dit is 81%.

### Conclusie

Niveau 2

Uit de geselecteerde onderzoeken blijkt de transplantatie van blaardaken ‘succesvol’ te zijn bij 81% van de patiënten. Onder de geïnccludeerde onderzoeken bevindt zich slechts één vergelijkend onderzoek.

B Gupta<sup>19</sup>

C Oh<sup>16</sup>; Kim<sup>17</sup>; Gupta<sup>18</sup>; Lim<sup>20</sup>; Matsumura<sup>21</sup>; Tawade<sup>22</sup>; Hatchome<sup>23</sup>

## Overige overwegingen

### *Bijwerkingen*

In vijf van de acht onderzoeken worden bijwerkingen beschreven. Men vermeldt ter plaatse van de donorzone: hyperpigmentatie (2/5 onderzoeken), infectie (1/5 onderzoeken). Men vermeldt ter plaatse van de acceptorzone: hyperpigmentatie (2/5 onderzoeken), infectie (1/5 onderzoeken).

### *Voordelen*

De kans op littekens ter plaatse van acceptor- en donorzone is zeer beperkt, aangezien het bij deze techniek enkel een epidermale loslating betreft. Indien men over de nodige apparatuur beschikt, is deze techniek eenvoudig toe te passen.

### *Nadelen*

Voor de inductie van blaardaken dient men te beschikken over gespecialiseerde apparatuur, die niet altijd in de routinepolikliniek aanwezig is. Deze inductie kan één tot twee uur in beslag nemen en kan voor de patiënt belastend zijn. De oppervlakte die men per sessie kan behandelen, is beperkt.

## Aanbeveling

De transplantatie van blaardaken is een eenvoudige transplantatietechniek met een vrij hoog succespercentage (81%). Het is geschikt voor kleine laesies op alle lichaamslocaties, waaronder ook het gezicht. Het grootste voordeel is dat de kans op littekens op zowel de donor- als acceptorzone minimaal is. De ingreep is echter tijdrovend en wordt soms als onaangenaam ervaren door de patiënt.

## 5.6 Transplantatie van niet-gekweekte epidermale suspensies

### Uitvoering

Bij deze techniek maakt men gebruik van een celsuspensie die in het laboratorium wordt verkregen uit epidermaal weefsel van autologe ‘split-skin’, afkomstig van een normaal gepigmenteerde donorzone. De celsuspensie wordt ofwel geïnjecteerd in blaren in de acceptorzone ofwel aangebracht op een geabradeerde acceptorzone. De abrasie wordt veelal verricht met een CO<sub>2</sub>-laser of Erbium: Yag-laser.

### Beschrijving gevonden onderzoeken

In totaal zijn vier onderzoeken gevonden (zie *tabel D bijlage 2; Celsuspensie*).<sup>24-27</sup> De follow-up varieert van één tot twaalf maanden. Het percentage recidieven wordt in één onderzoek

vermeld en is 6%. In twee onderzoeken vermeldt men het percentage patiënten met een heractivatie van de vitiligo (6% en 3% respectievelijk). De tevredenheid van de patiënten wordt in geen enkel onderzoek beschreven.

### Effectiviteit

Het succespercentage (> 75% repigmentatie) varieert van 59 tot 70%. Bij de ‘pooling’ werden alle onderzoeken meegenomen, inclusief de twee onderzoeken van Van Geel *et al.*,<sup>24,25</sup> want het betrof hier verschillende laesies (persoonlijke mededeling Van Geel). Het totale aantal patiënten met ‘succesvol’ resultaat gedeeld door het totale aantal patiënten van de vier onderzoek gezamenlijk is  $55/87 = 63\%$ .

### Conclusie

Niveau 3

Volgens de geïncludeerde onderzoeken blijkt de techniek redelijk ‘succesvol’ te zijn en wel bij 63% van de patiënten. Dit resultaat is echter gebaseerd op slechts een gering aantal (87) patiënten.

A2 Van Geel<sup>24</sup>

C Van Geel<sup>25</sup>; Olsson<sup>26</sup>; Gauthier<sup>27</sup>

### Overige overwegingen

#### *Bijwerkingen*

In twee onderzoeken vermeldt men discrete bijwerkingen. Acceptorzone: tijdelijke hyperpigmentatie of kleurverschil (2/2 onderzoeken), donorzone: Kōbner-fenomeen (2/2 onderzoeken).

#### *Voordelen*

Met de niet-gekweekte epidermale suspensies kan men relatief grote oppervlakten (tot circa 200 cm<sup>2</sup>) behandelen met een ‘klein stukje’ donorhuid, zonder voorafgaande kweek van cellen. Aangezien men uitgaat van een vloeibaar transplantaat, kan men met deze techniek ook moeilijke of behaarde lichaamsdelen behandelen. Het goede cosmetisch resultaat op de acceptorzone is een belangrijk pluspunt.

#### *Nadelen*

De toepassing van deze techniek is enkel mogelijk in gespecialiseerde centra en de behandelingsduur is langer dan die van de overige transplantatietechnieken vanwege de tijdrovende bereiding van de suspensie.

## Aanbeveling

Volgens de onderzoeken is de epidermale suspensietechniek redelijk ‘succesvol’ (63%) en geschikt voor grote laesies (tot 200 cm<sup>2</sup>) op alle lichaamslocaties (inclusief gezicht). Men vermeldt het minste aantal bijwerkingen van alle vier in dit hoofdstuk besproken methoden. De behandelingskosten en -duur lijken minpunten te zijn, hoewel een kosten-batenanalyse ten opzichte van de overige technieken nog ontbreekt.

## Eindconclusie/aanbeveling

Op basis van dit literatuuronderzoek lijken Thiersch-plastiek (‘split-thickness’-huidtransplantatie) en de transplantatie van epidermale blaardaken de meest effectieve behandelingen te zijn (‘succespercentage’ 80% respectievelijk 81%), gevolgd door de transplantatie van niet-gekweekte celsuspensies (63%) en ‘punch-grafting’ (57%). De ‘punch-grafting’ en de Thiersch-plastiek worden beschouwd als eenvoudige, relatief goedkope en snelle transplantatietechnieken, maar hierbij vermeldt men wel het hoogst aantal bijwerkingen op zowel acceptor- als donorzone. Dit maakt deze technieken minder geschikt voor laesies in het gezicht. Voor blaardaken en niet-gekweekte celsuspensies dient men te beschikken over gespecialiseerde apparatuur, maar daar staat tegenover dat vooral het cosmetische eindresultaat hier een meerwaarde heeft (kans op littekens ter plaatse van acceptorzone is minimaal). Deze technieken zijn dan ook geschikt voor laesies in het gezicht. Met niet-gekweekte celsuspensies kan men bovendien relatief grote oppervlakten behandelen met slechts een ‘klein’ stukje donorhuid. De ervaring op het gebied van deze niet-gekweekte celsuspensies is echter nog zeer beperkt.

## Literatuur

1. Carnot P, Deflandre MC. Persistence de la pigmentation dans les greffes épidermique. C.R. Soc. de Biologie 1896:6.
2. Haxthausen H. Studies of the pathogenesis of mophea, vitiligo and acrodermatitis atrophicans by means of transplantation experiments. Acta Derm Venereol 1947;27:352-67.
3. Spencer GA, Tolmach JA. Exchange grafts in vitiligo. J Invest Dermatol 1952;19:1-5.
4. Behl PN. Treatment of vitiligo with homologous thin Thiersch's skin grafts. Curr Med Pract 1964;8:218-21.
5. Falabella R, Arrunategui A, Barona MI, Alzate A. The minigrafting test for vitiligo: detection of stable lesions for melanocyte transplantation. J Am Ac Dermatol 1995;32:228-32.
6. Kahn A, Cohen F. Repigmentation in vitiligo patients. Dermatol Surg 1998;24:365-7.
7. Olsson M, Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldism, with a review of surgical techniques. Acta Derm Venereol 1997;77:463-6.
8. Kahn A, Cohen M. Vitiligo: treatment by dermabrasion and epithelial sheet grafting. J Am Acad Dermatol 1995;33:646-8.
9. Argawal K, Argawal A. Vitiligo: repigmentation with dermabrasion and thin split-thickness skin grafting. Dermatol Surg 1995;21:295-300.
10. Pai GS, Vinod V, Joshi A. Efficacy of erbium YAG laser-assisted autologous epidermal grafting in vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:604-6.

11. Singh KG, Bajaj AK. Autologous miniature skin punch grafting in vitiligo. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1995;61:77-80.
12. Boersma B, Westerhof W, Bos J. Repigmentation in vitiligo vulgares by autologous minigrafting: results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:990-5.
13. Rathi MT, Singh AK. Punch grafting in the treatment of stable vitiligo. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 1994;60:188-92.
14. Jha AK, Pandey SS, Shukla VK. Punch grafting in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1992;58:328-30.
15. Falabella R. Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting. *Arch Dermatol* 1988;124:1649-55.
16. Oh CK, Cha JH, Lim JY, Jo JH, Kim SJ, Jang HS, et al. Treatment of vitiligo with suction epidermal grafting by the use of an ultrapulse CO<sub>2</sub> laser with a computerized pattern generator. *Dermatol Surg* 2001;27:565-8.
17. Kim H, Kang K. Epidermal grafts for treatment of stable and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:412-7.
18. Gupta S, Shroff S, Gupta S. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 1999;38:306-9.
19. Gupta S, Jain VK, Saraswat PK. Suction blister epidermal grafting versus punch skin grafting in recalcitrant and stable vitiligo. *Dermatol Surg* 1999;25:955-8.
20. Lim JT. Repigmentation of vitiligo with autologous blister-induced epidermal grafts. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:824-8.
21. Matsumura Y, Furukawa F, Imamura S. Epidermal grafting for treatment of vitiligo – Associations among success rate, clinical type and autoantibodies. *J Dermatol Treatment* 1993;4:109-12.
22. Tawade YV, Gokhale BB, Parakh A. Autologous grafts by suction blister technique in management of vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1991;57:91-3.
23. Hatchome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:87-91.
24. Geel N van, Ongenae K, Mil M de, VanderHaeghen Y, Vervae C, Nayaert JM. Double-blind placebo-controlled Study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol* 2004;140:1203-8.
25. Geel N van, Ongenae K, VanderHaeghen Y, Vervae C, Nayaert JM. Subjective evaluation of non-cultured grafting for repigmenting vitiligo. Accepted for publication 2005 for *Dermatology*.
26. Olsson M, Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension. *Brit J Dermatol* 1998;138:644-8.
27. Gauthier Y, Surleve-Bazeille J. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:191-4.



## Hoofdstuk 6

# Vitiligo bij kinderen

De meta-analyse door Njoo *et al.* over niet-chirurgische repigmentatietherapieën heeft laten zien dat er nog maar weinig therapeutische onderzoeken zijn verricht bij kinderen met vitiligo.<sup>1</sup> Uit een vragenlijstonderzoek, gehouden onder 1.061 patiënten, kwam naar voren dat bij 25% de vitiligo vóór de leeftijd van 10 jaar, bij 50% vóór de leeftijd van 20 jaar en bij 95% vóór de leeftijd van 40 jaar was begonnen.<sup>2</sup> Van de totale populatie van patiënten met vitiligo zijn tussen de 23 en 26% kinderen onder de 12 jaar.<sup>3,4</sup> We hebben hier dus te maken met een substantiële subgroep van patiënten die speciale aandacht behoeft. Kinderen met vitiligo kennen ook psychosociale problemen.<sup>5,7</sup>

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de therapeutische onderzoeken die bij kinderen met vitiligo zijn verricht. Hierbij werd dezelfde methodologie gevolgd als bij de niet-chirurgische behandelingen (zie *hoofdstuk 4*). Op basis van de resultaten van dit literatuuronderzoek zal een advies worden gegeven over het behandelbeleid bij kinderen met vitiligo.

### Kenmerken van de geïncludeerde onderzoeken (zie *tabel A in bijlage 3*)

Slechts zeven klinische onderzoeken werden er gevonden waarbij uitsluitend kinderen werden bestudeerd.<sup>8-14</sup> Er dient te worden opgemerkt dat kinderen ook aan verschillende onderzoeken bij volwassenen hebben meegedaan. De gegevens van deze onderzoeken zijn niet bruikbaar omdat door de auteurs niet specifiek werd vermeld hoe de kinderen op de behandeling hebben gereageerd. De in dit hoofdstuk beschreven analyse is dus gebaseerd op de eerder vermelde zeven onderzoeken.

De meeste behandelingen zijn niet effectief gebleken of hebben bij kinderen zoveel bijwerkingen dat ze in Nederland niet worden toegepast. Dat geldt onder andere voor trime-thylpsoralen met zonlicht of UVA, fenylalanine plus UVA, orale corticosteroiden en topicale PUVASOL. Er blijven slechts twee onderzoeken over: één over een lokaal corticosteroid (klasse 4) bij gelokaliseerde vitiligo en één onderzoek met smalspectrum-UVB bij uitgebreide vitiligo.<sup>13,14</sup>

### Effectiviteit

Een behandeling werd in alle onderzoeken als succesvol beschouwd wanneer meer dan 75% repigmentatie van het gedepigmenteerde oppervlak was waargenomen.

### Repigmentatie

- Clobetasolpropionaat 0,05% (klasse 4-corticosteroid): bij 41% van het aantal patiënten werd een succesvolle behandeling bereikt.

- UVB-smalspectrum: bij 51% van het aantal patiënten werd een succesvolle behandeling bereikt.

Beide onderzoeken zijn echter niet gecontroleerd en hebben dus een geringe bewijskracht.

### *Duur van de repigmentaties*

De remissieduur is bij geen enkel van de gevonden onderzoeken vermeld. Het is dus onduidelijk of de verkregen repigmentatie na stoppen van het onderzoek is gebleven of weer verdween.

### *Kwaliteit van leven*

Bij het onderzoek met smalspectrum-UVB werd ook het effect van de behandeling bestudeerd op de kwaliteit van leven van de kinderen. Door middel van een vragenlijst naar de kwaliteit van leven (*Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)*), is gebleken dat de kwaliteit van leven van de kinderen significant was verbeterd na beëindigen van de behandeling. Interessant was ook de bevinding dat de gemiddelde CDLQI-score bij deze kinderen met vitiligo niet significant verschilde van de gemiddelde CDLQI-score van een eerder onderzoek waarbij kinderen met psoriasis, atopisch eczeem en acne waren betrokken. Dit geeft aan dat de vermindering van de kwaliteit van leven van kinderen met vitiligo vergelijkbaar is met die van kinderen met andere chronische huidziekten.

## Conclusie

Niveau 3

Het aantal klinische onderzoeken bij kinderen met vitiligo is zeer gering. Bovendien zijn de gevonden onderzoeken van matige kwaliteit. Voor het bepalen van de effectiviteit is daarom grote voorzichtigheid op zijn plaats. Kinderen met gelokaliseerde vitiligo lijken in een deel van de gevallen goed te reageren op een lokaal corticosteroid. Kinderen met uitgebreide vitiligo lijken baat te hebben bij behandeling met smalspectrum-UVB.

C Khalid<sup>13</sup>; Njoo<sup>14</sup>

## Overige overwegingen

Behandeling van vitiligo met corticosteroiden kan gecompliceerd worden door atrofie, teleangiëctasieën, corticosteroidgeïnduceerde acne en hypertrichose. De behandeling van smalspectrum-UVB heeft voorbijgaande bijwerkingen zoals jeuk en droge huid.

Aangezien niet alle kinderen 'last' hebben van de pigmentstoornis, hoeven lang niet alle kinderen te worden behandeld.

Indien er voor een lokaal corticosteroid wordt gekozen, is de werkgroep van mening dat in eerste instantie het zwakste nog werkzame corticosteroid dient te worden gekozen. Analoog aan de resultaten bij de onderzoeken bij volwassenen valt de eerste keus op een klasse 3-corticosteroid.

Vanwege het carcinogene risico op lange termijn dient bij kinderen tijdens smalspectrum-UVB-therapie waar mogelijk het 'huidsparende beleid' te worden toegepast. Dit houdt in dat alleen de lichaamsdelen met vitiligo worden belicht; overige delen worden bedekt met kleding.

## Aanbevelingen

Voor kinderen met vitiligo moet terughoudendheid worden betracht met betrekking tot eventuele therapieën. Voor kinderen met uitgebreide vitiligo kan therapie met smalspectrum-UVB-therapie worden toegepast. Psychosociale begeleiding is noodzakelijk in geselecteerde gevallen.

## Literatuur

1. Njoo MD, Spuls Ph I, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PMM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532-40.
2. Westerhof W, Bolhaar B, Menke HE, Harper JI. Resultaten van een enquête onder vitiligopatiënten. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1996;6:100-5.
3. Halder RM, Grimes PE, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, Kenney JA Jr. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948-54.
4. Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR. Vitiligo in children. *Int J Dermatol* 1992;31:621-3.
5. Porter J, Hill-Beuf A, Nordlund JJ, Lerner AB. Psychological reaction to chronic skin disorders. A study of patients with vitiligo. *Gen Hosp Psychiatry* 1979;1:73-7.
6. Hill-Beuf A, Porter JDR. Children coping with impaired appearance: social and psychologic influences. *Gen Hosp Psychiatry* 1984;6:294-301.
7. Lacour JP. Vitiligo in children. A serious psychological repercussion, in spite of its harmlessness. *Rev Prat Med Gen* 1994;8:37-44.
8. Sehgal VN. Oral trimethylpsoralen in vitiligo in children: a preliminary report. *Br J Dermatol* 1971;85:454-6.
9. Ruiz MR, Tamayo SL. 4,5,8 trimethylpsoralen in vitiligo. Controlled study of its therapeutic and toxic effect in children. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 1975;66:513-26.
10. Theodoridis A, Tsambaos D, Sivenas C, Capetanakis J. Oral trimethylpsoralen in the treatment of vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1976;56:253-6.
11. Schulpis CH, Antoniou C, Michas T, Strarigos J. Phenylalanine plus ultraviolet light: preliminary report of a promising treatment for childhood vitiligo. *Ped Dermatol* 1989;6:332-5.
12. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993;32:753-7.
13. Khalid M, Mujtaba G, Haroon TS. Comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and topical PUVASOL in childhood vitiligo. *Int J Dermatol* 1995;34:203-5.
14. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrowband (TL-01) UV-B radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:245-53.



## Hoofdstuk 7

# Therapieadvies voor de praktijk

### 7.1 Algemene adviezen

- Allereerst wordt een classificerende diagnose gesteld waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de twee hoofdgroepen van vitiligo, segmentale en niet-segmentale vitiligo, die een verschillende prognose en therapie kennen.
- Aan iedere patiënt wordt uitleg gegeven over diagnose, prognose en therapiemogelijkheden. Hierbij hoort de uitleg dat de kans op succes bij alle vormen van behandeling matig is.
- Bij elke patiënt met vitiligo wordt gewezen op de mogelijkheid van camouflage als een voor velen goede, praktische en goedkope oplossing.
- Aan iedere vitiligopatiënt wordt advies gegeven betreffende zonbescherming.
- Aan de patiënt wordt duidelijk gemaakt dat de therapie die in de praktijk het meest wordt toegepast, de fotherapie (met name UVB-smalspectrum) een onzeker resultaat heeft, dat lang op zich laat wachten.
- De dermatoloog zal tot behandeling overgaan als er een grote wens/behoefte bij de patiënt bestaat voor behandeling; bijvoorbeeld als er sprake is van (ernstig) psychisch lijden en/of als de patiënt(e) om voor hem/haar moverende redenen een behandeling wenst. Desgewenst kan de ziektegerelateerde kwaliteit van het leven worden ingeschat aan de hand van de sinds kort beschikbare Nederlandstalige vragenlijsten. Bij een geringe ziektelast kan in overleg met de patiënt van behandeling worden afgezien, waarbij wordt aangeboden te reviseren bij veranderde omstandigheden.
- De werkgroep realiseert zich dat wellicht niet bij alle dermatologen de mogelijkheden aanwezig zijn om de voorgestelde therapieën toe te passen. Zo nodig kan de patiënt voor behandeling door worden verwezen naar een vitiligocentrum waar of een collega bij wie expertise aanwezig is.

## 7.2 Specifieke adviezen voor de verschillende vormen van vitiligo (zie stroomdiagram, figuur 7.1)

### Vitiligo vulgaris en acrofaciale vitiligo (NSV)

De werkgroep adviseert fotherapie, waarbij behandeling met smalspectrum-UVB de voorkeur heeft. Bij vitiligo vulgaris en acrofaciale vitiligo is de kans op een succesvolle repigmentatie bij gebruikmaking van fotherapie ongeveer 50%, waarbij 'succesvol' is gedefinieerd als repigmentatie van minimaal 75% van het behandelde gedepigmenteerde oppervlak. Vitiligo op de acra reageert niet of nauwelijks op deze therapie. De behandeling is langdurig en niet vrij van potentiële bijwerkingen. Het voorkomen van gedepigmenteerde haren in de vitiligolaesies is prognostisch ongunstig. In dit geval moet behandeling worden ontraden; bij grote ziektelast kan autologe transplantatie worden overwogen.

### Segmentale vitiligo (SV) en een beperkt oppervlak (< 200 cm<sup>2</sup>) bij stabiele niet-segmentale vitiligo (NSV)

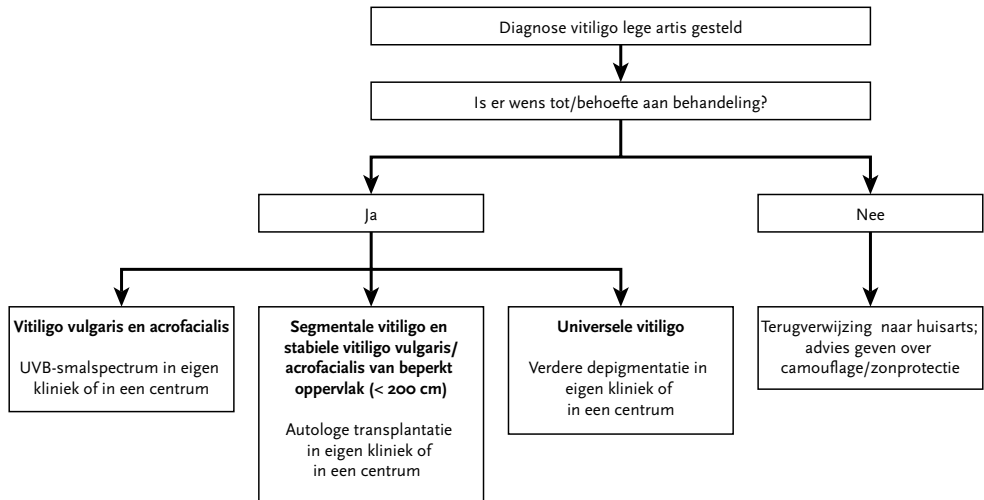
De kans op repigmentatie van het behandelde gedepigmenteerde oppervlak is 60 tot 80% bij gebruikmaking van autologe transplantatie. Echter, de moeilijkheidsgraad bij het toepassen van deze therapie is niet onaanzienlijk en er kunnen ongewenste bijwerkingen optreden. De vereiste chirurgische expertise is, voor zover bekend bij de werkgroep, bij de meeste dermatologen (nog) niet aanwezig. Als in overleg met patiënt toch wordt besloten tot behandeling, adviseert de werkgroep autologe transplantatie. Indien de dermatoloog deze chirurgische behandeling niet zelf kan of wil uitvoeren, kan de patiënt desgewenst worden verwezen naar een collega bij wie of een centrum waar de expertise voor een dergelijke behandeling aanwezig is.

### Universele vitiligo (NSV)

Deze vorm van vitiligo kan worden behandeld door middel van verdere depigmentatie. De werkgroep adviseert een terughoudend beleid. Indien toch wordt besloten tot behandeling, kan de patiënt desgewenst worden verwezen naar een collega bij wie of een centrum waar expertise voor deze behandeling aanwezig is.

### Vitiligo bij kinderen

De werkgroep adviseert om bij kinderen onder de zes jaar geen op repigmentatie gerichte behandeling toe te passen. Bij kinderen boven de zes jaar moet een inschatting van de ziektelast leiden tot een therapie op maat, waarbij dezelfde principes kunnen gelden als hierboven geformuleerd voor volwassenen.



Figuur 7.1 Stroomdiagram specifieke adviezen voor verschillende vormen van vitiligo (zie ook tekst *hoofdstuk 7*)



Bijlage 1

## Literatuurtabellen bij hoofdstuk 4: Niet-chirurgische behandelingen

Tabel A Overzicht klasse 3-corticosteroiden; alle geïncludeerde onderzoeken

Auteur	Jaar	RCT	Wel/niet vergelijkend	N pat.	Type vitiligo	Succes- percentage geneesmiddel	Succes- percentage placebo (> 75% repigmentatie)	Duur therapie (maanden)	Uitvallers (N/totaal)	Reden van uitval	Bijwerking beschreven
Bleehen <sup>2</sup>	1976	R - B +	L-R	10	Vulgaris	1/10 = 10%	0/10	4-12	0	N.v.t.	Ja
Koopmans <sup>9</sup>	1973	R - B -	L-R	21	?	9/21 = 43%	0/21	4	0	N.v.t.	Ja
Kandil <sup>10</sup>	1974	R + B +	L-R	19	?, variabel	6/17 = 35%	0/17	4	2/19	?	Ja
Kandil <sup>13</sup>	1970	-	-	63	Variabel	28/50 = 56%	N.v.t.	Min. 3	13/63	Geen effect of 'no show'	Ja
Koga <sup>14</sup>	1977	-	-	95	Variabel	59/95 = 62%	N.v.t.	2-21	0	N.v.t.	Nee
Guozhu <sup>15</sup>	1985	-	-	42	Focals	28/42 = 67%	N.v.t.	2-4	0	N.v.t.	Ja

RCT = randomised clinical trial; R = randomisering; B = blinding; L-R = links-rechts; N.v.t. = niet van toepassing.

Tabel B Overzicht klasse 4-corticosteroiden; alle geïncludeerde onderzoeken

Auteur	Jaar	RCT	Wel/niet vergelijkend	N pat.	Type vitiligo	Succes- percentage geneesmiddel	Succes- percentage placebo > 75% repigmentatie	Duur remissie	Duur therapie (maanden)	Uitvallers (N/totaal)	Reden uitval	Bijwerking beschreven
Bleehen <sup>2</sup>	1976	R - B +	L-R	20	Vulgaris	0/10 = 0%	0/10	nvt	4-12	0	N.v.t.	Ja
Clayton <sup>3</sup>	1977	R + B +	L-R	25	Vulgaris	2/23 = 9%	2/23	?	4	2/25	?	Ja
Kumari <sup>4</sup>	1984	-	-	114	Lokaal	73/114 = 64%	N.v.t.	?	Max. 4	0	N.v.t.	Ja
Geraldez <sup>5</sup>	1987	-	-	31	Lokaal	22/25 = 89%	N.v.t.	?	Max. 6	6/31	No show	Ja
Acar <sup>6</sup>	1990	-	-	33	Lokaal	25/33 = 76%	N.v.t.	?	2	0	N.v.t.	Nee
Liu <sup>7</sup>	1990	-	-	50	Lokaal	22/50 = 44%	N.v.t.	?	Max. 8	0	N.v.t.	Ja
Khalid <sup>8</sup>	1998	Open	-	38	Segmentaal	7/38 = 18%	N.v.t.	?	Max. 3	0	N.v.t.	Ja
Khalid <sup>6</sup>	1995	-	-	25	Vulgaris	9/22 = 41%	N.v.t.	?	6	3/25	No show	Ja

RCT = randomised clinical trial; R = randomisering; B = blinding; L-R = links-rechts; N.v.t. = niet van toepassing.

Tabel C Overzicht klasse 3-corticosteroid plus UVA

Auteur	Jaar	RCT	Aard vergelijking	Opeen-volgende patiënten	N pat.	Type vitiligo	Succespercentage geneesmiddel > 75% repigmentatie	Duur therapie (maanden)	Uitvallers (N/totaal)	Bijwerking beschreven
Westerhof <sup>2</sup>	1999	R + B -	FP-groep: n = 44 FP alleen vs. FP + UVA	Ja	96	Vulgaris	FP-groep: n = 44 FP alleen: 2/44 = 5% FP + UVA: 10/44 = 23%	9	0	Ja
			UVA-groep: n = 52 UVA alleen vs. FP + UVA				UVA-groep: n = 52 UVA alleen: 3/52 = 6% FP + UVA 8/52 = 15%			

RCT = randomised clinical trial; R = randomisering; B = blinding; FP = fluticasonpropionaatcrème; UVA = ultraviolet A; vs. = versus.

Tabel D Overzicht smalspectrum-UVB; alle geïncludeerde onderzoeken

Auteur	Jaar	RCT	Ver-gelijkend	Aard ver-gelijking	N pat.	Type vitiligo	Succespercentage > 75% repigmentatie	Duur therapie (maanden)	Duur remis-sie	Uitvallers (N/%)	Bijwerking beschreven
Westerhof <sup>7</sup>	1997	-	Wel	1. UVB 2. Topicale PUVA	1. 51 2. 28	Vulgaris	1. 32/51 = 63% 2. 13/28 = 46%	12	?	0	Nee
Njoo <sup>21</sup>	2000	-	Niet	-	51	Vulgaris	27/51 = 53%	12	?	0	Nee

RCT = randomised clinical trial; UVB = ultraviolet B; PUVA = psoralen + ultraviolet A.

Tabel E Overzicht orale PUVA; alle geïncludeerde onderzoeken

Auteur	Jaar	RCT	Ver- gelijkend	Aard ver- gelijking	N pat.	Type vitiligo	Succespercentage > 75% repigmentatie	Duur therapie (maanden)	Duur remissie	Uitvallers (N/%)	Bijwerking beschreven
Lassus <sup>23</sup>	1984	-	-	-	139	Vulgaris	76/139 = 55%	6-24	91 pat. gevolgd 1-5 jr: bij 1% recidief	0	ja
Parrish <sup>24</sup>	1976	-	ja	1. 8 MOP vs. 2. TMP	1. 13 2. 13	Vulgaris	1. 6/13 = 46% 2. 4/13 = 31%	12-14	?	0	ja
Ortonne <sup>25</sup>	1978	-	-	-	33	Vulgaris	14/33 = 42%	2-15	?	0	ja
Langner <sup>26</sup>	1991	-	ja	1. 8 MOP vs. 2. 5-MOP	1. 12 2. 11	Vulgaris, uitgebreid	1. 2/12 = 17% 2. 2/11 = 11%	?	?	0	Nee
El Mofly <sup>27</sup>	1994	Retrospectief	-	-	60	Vulgaris	50/60 = 83%	9	?	0	Nee
Sahin <sup>28</sup>	1999	Retrospectief	-	-	33	Vulgaris	6/33 = 18%	7-32	?	0	ja
Rodriguez <sup>29</sup>	2001	Retrospectief	-	-	50	Vulgaris	8/50 = 16%	Max. 6 <sup>†</sup>	?	0	ja

RCT = randomised clinical trial, <sup>†</sup> dit is een schatting; de auteurs spreken over max. 65 behandelingen; 8 MOP = 8 methoxyypsoralen; TMP = trimethoxyypsoralen.

Bijlage 2

Literatuurtabellen bij hoofdstuk 5:  
Chirurgische behandeltechnieken

Tabel A Thiersch-plastiek

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelij- kend	Trans- plantatie methode	N pat.	Type vitiligo	Succespercentage > 75% repigmentatie	Recidieven follow-up	Follow-up	Uit- vallers	Bij- werkingen beschreven	Uitleg Bijwerkingen
Kahn <sup>6</sup>	1998	-	-	-	Thiersch- plastiek	10	?	8/10 80%	Niet in follow-up	1,5-70 mnd.	-	+	Accep.zone: milia, tijdelijke hyperpigmentatie
Olsson <sup>7</sup>	1997	-	-	-	Thiersch- plastiek	19	GG18, GL1	11/19 58%	?	4-8 mnd.	-	+	Accep.zone: milia
Kahn <sup>8</sup>	1995 <sup>10</sup>	-	-	-	Thiersch- plastiek	5	?	5/5 100%	Niet in follow-up	6,5 -35,5 mnd.	-	+	Accep.zone: milia
Agrawal <sup>9</sup>	1995	-	-	-	Thiersch- plastiek	21	GL	21/21 100%	Niet in follow-up	1-6 jr.	-	+	Accep.zone: milia 6/21, verdikte ent 3/21, oneffen entoppervlak 2/21; donorzone: hypo- pigmentatie 21/21
<b>Totaal 4<sup>te</sup>: 40/50=80%</b>													

Zie voetnoten pagina 62.

Tabel B 'Punch-grafts'

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelij- kend	Trans- plantatie- methode	N pat.	Type vitiligo	Succespercentage > 75% repigmentatie	Recidieven	Follow-up	Uit- vallers	Bij- werkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Pal <sup>10</sup>	2002	-	-	+	'Mini- grafting' (a) vs. blaar- daken (b)	324	GG3/ 29 GL26/ 29	15/24 63%	2/24	?	-	+	Accep.zone: tijdelijke hyperpigmentatie
Singh <sup>11</sup>	1995	-	-	-	'Mini- grafting'	32	GG3o, GL2	20/32 63%	2/32 'Herac- tivatie vitiligo'	3-6 mnd.	-	+	Accep.zone: 'cobblesto- ning' 19/32, kleurverschil 8/32, keloïdneiging 2/32
Boersma <sup>12</sup>	1995	-	-	-	'Mini- grafting'	19	GG	7/19 37%	?	3-12 mnd.	-	+	Donorzone: Köbner/dis- crete verflittekening
Rathi <sup>13</sup>	1994	-	-	-	'Mini- grafting'	25	GG13, GL12	19/25 76%	?	< 3-17 mnd.	-	+	Accep.zone: 'cobblesto- ning' 9/25, kleurverschil 8/25, putjes 4/25, infectie 2/25; donorzone: litteken 100%
Jha <sup>4</sup>	1992	-	-	-	'Mini- grafting'	33	GG31, GL2	10/33 30% <sup>2a</sup>	Niet in follow-up	2 mnd- 12 jr.	-	-	-
Falabella <sup>5</sup>	1988	-	-	-	'Mini- grafting'	15	GL	13/15 87%	Niet in follow-up	2 mnd.-5 jr.	-	?	?
								<b>totaal: 84/148= 57%</b>					

Zie voetnoten pagina 62.

Tabel C Blaardaken

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelij- kend	Trans- plantatie- methode	N pat.	Type vittiglo	Succespercentage > 75% repigmentatie	Recidieven	Follow-up	Uit- vallers	Bij- werkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Oh <sup>16</sup>	2001	-	-	-	Blaardaken	11	GG3, GL8	10/11 88%*	?	4 mnd.	-	+	Accep.zone: kleurverschil 1/34 entjes. hyperpig- mentatie acceptorzone 2/34
Kim <sup>17</sup>	1999	-	-	-	Blaardaken	40	GG19, GL21	29/40 73% <sup>53#</sup> (71% <sup>33#</sup> )	2/26 4/14	3 mnd.- 2.5 jr.	-	+	Acceptor- en donorzone: hyperpigmentatie -5%
Gupta <sup>18</sup>	1999	-	-	-	Blaardaken	21	GG15, GL6	19/21 90%*	?	?	-	-	-
Gupta <sup>19</sup>	1999	-	-	+	'Mini- grafting' (a) vs. blaar- daken (b)	b24	GG19, GL5	20/24 82% (b)	?	4-7 mnd.	4	+	(blaardaken) Accep.zone: kleurverschil 8%
Lim <sup>20</sup>	1999	-	-	-	Blaardaken	25	GG13, GL12	20/25 80%*	Niet in follow-up	12-36 mnd.	-	-	-
Matsumura <sup>21</sup>	1993	-	-	-	Blaardaken	31	GG9, GL22	26/31 87%*	2/31	2-16 mnd.	-	-	-
Tawade <sup>22</sup>	1991	-	-	-	Blaardaken	28	GG4, GL20	25/28 89%*	Niet in follow-up	3 mnd.	-	+	Accep./donorzone: infectie 3/28
Hatchome <sup>23</sup>	1990	-	-	-	Blaardaken	16	GG11, GL7	12/16 75%*	?	10 mnd.	2	+	Donorzone: hyper- pigmentatie
								<b>totaal: 142/175= 81%</b>					

Zie voetnoten pagina 62.

Tabel D Celsuspensie

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelij- kend	Trans- plantatie- methode	N pat.	Type vitiligo	Succes- percentage >75% repig- mentatie	Recidieven	Follow- up	Uit- vallers	Bij- werkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Van Geel <sup>24</sup>	2004	+	+	-	Niet- gekweekte celsuspensie	19	GG	10/17 59%	1/17 nieuwe laesies 1/17 rec.	3-12 mnd.	2	+	Accep.zone: tijdelijke hyper- pigmentatie 5/12; donorzone: Köbner 1/17
Van Geel <sup>25</sup>	2006	-	-	-	Niet- gekweekte celsuspensie	40	GG30 GL10	24/39 62%	1/39 nieuwe laesies	3-12 mnd.	1	+	Accep.zone: tijdelijk kleurver- schil 5/39; donorzone: pos. Köbner 2/39, discrete struc- tuurverandering 8/39, litteken 3/39, hyperpigmentatie 3/39
Olsson <sup>26</sup>	1998	-	-	-	Niet- gekweekte celsuspensie	20	GG17, GL3	14/20 70%	?	6-12 mnd.	-	-	-
Gauthier <sup>27</sup>	1992	-	-	-	Niet- gekweekte celsuspensie	11	GL	7/11 64%	?	1 mnd. -??	-	?	?
<b>Totaal<sup>6*</sup>: 55/87 = 63%</b>													

GG = gegeneraliseerde vitiligo

GL = gefokaliseerde vitiligo

RCT = randomised clinical trial

Getal achter GG en GL = aantal patiënten met GG en/of GL

<sup>1\*</sup> Bij 'pooling' is het onderzoek van Kahn<sup>8</sup> weggelaten ter voorkoming van dubbelrekening<sup>2\*</sup> volledige tot bijna volledige repigmentatie<sup>3\*</sup> aantal gestaaide transplantaten<sup>31\*</sup> volledige repigmentatie stabiele vitiligo<sup>32\*</sup> volledige repigmentatie actieve vitiligo<sup>6\*</sup> bij 'pooling' zijn beide onderzoeken van Van Geel meegenomen, want het betreft verschillende laesies

## Bijlage 3

# Literatuurtabel bij hoofdstuk 6: Vitiligo bij kinderen

Tabel A Overzicht klinische trials bij kinderen met vitiligo

Auteur	Jaar	RCT*	Ver-gelijkend onderzoek	Behandeling	Opeen-volgende patiënten	N pat. (leeftijd)	Type vitiligo	Succes-percentage genees-middel > 75% repigmen-tatie	Succes-percentage placebo	Duur remissie	Duur therapie	Uit-vallers (N/ totaal)	Reden uitval	Bijwer-king besche-ven
Sehgal <sup>8</sup>	1971	-	-	Orale TMP + zon (5-10 mg 1x daags)	?	12 (3-12 j)	Variabel Vulg = 2 Focal = 8 Segm = 2	3/12 = 25%	N.v.t.	?	24 weken	0	N.v.t.	N
Ruiz-Maldonado <sup>9</sup>	1975	R- B+	Placebo-gecontro-leerd	1. Orale TMP + zon of 'artific' UVA 2. placebo + zon of 'artific' UVA	?	1. 25 (2-15 j) 2. 22	Vulgaris	16/25 = 64%	8/22 = 36%	?	3-18 maanden	0	N.v.t.	J
Theo-doridis <sup>10</sup>	1976	-	-	Orale TMP + zon	?	18 (4-12 j)	Variabel	18/18 = 100%	N.v.t.	Na 18 mnd. recidief bij 1/18	6 maanden	0	N.v.t.	N
Schulpis <sup>11</sup>	1989	-	-	-Phe + UVA (100 mg/kg) 3-4 mnd.	?	13 (9-15 j)	Focalis	6/13 = 46%	N.v.t.	?	12 maanden	0	N.v.t.	N
Pasricha <sup>12</sup>	1993	-	-	Orale cortico-steroiden in pulstherapie	?	9 (4-13 j)	Actieve vitiligo, variabel type	1/9 = 11%	N.v.t.	?	6-35 maanden	0	N.v.t.	J
Khalid <sup>13</sup>	1995	-	Ver-gelijkend	1. Topicale PUVASOL (8-MOP) 2. Ciobetasol-propionaat 0,1%	?	1. 25 2. 25 (<12 j)	Focalis (<20% vitiligo)	1. 2/23 = 9% 2. 9/22 = 41%	N.v.t.	?	6 maanden	5	Onbe-kend	J
N'joo <sup>4</sup>	2000	-	-	UVB-smalspec-trum tweemaal per week	J	51	Vulgaris	27/51 = 53%	?	12 maanden	0	N.v.t.	N	J

R = randomisering; B = blinding; TMP = trimethoxyypsoralen; UVA = ultraviolet A; Phe = fenylalanine; PUVASOL = psoralen + natuurlijk zonlicht; 8 MOP = 8 methoxyypsoralen; UVB = ultraviolet B.

## Bijlage 4

# Mening van de Landelijke Vereniging voor Vitiligo-Patiënten

Uit een groeiende behoefte aan informatie en lotgenotencontact is in januari 1990 de Landelijke Vereniging voor Vitiligo-Patiënten (LVVP) opgericht. De vereniging heeft zich ten doel gesteld de belangen van de vitiligopatiënt te behartigen in de meest ruime zin. Leden ontvangen informatie via de Nieuwsbrief, een eigen uitgave van de LVVP die vier keer per jaar uitkomt. Ook kunnen zij de lotgenotenbijeenkomsten en themabijeenkomsten bezoeken die regelmatig verspreid over het land worden georganiseerd. De vereniging heeft inmiddels ongeveer 2.000 leden in Nederland en Vlaanderen.

Onderdeel van de eerdergenoemde ruime doelstelling is het bevorderen van een goed begrip tussen patiënt en behandelend arts. Helaas is het vandaag de dag toch nog zo dat de meeste huisartsen, zichtbaar of niet, hun schouders ophalen bij het constateren van vitiligo. De patiënt krijgt in dat geval te horen dat verwijzing geen zin heeft en dat de dermatoloog vast dezelfde mening zal zijn toegedaan, ofwel: 'leer er maar mee leven, er is niets aan te doen.'

### **Waarom is begrip, verwijzing en informatie waardevol?**

Hier ligt een taak! Voor de LVVP én de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Iedere arts dient op de hoogte te zijn van de mogelijkheden, zodat hij de patiënt in ieder geval doorverwijst naar de specialist. Dit is beter voor elke vitiligopatiënt, ongeacht of er uiteindelijk zal worden behandeld of niet. De huisarts neemt de patiënt serieus, geeft aan dat in alle gevallen van vermoeden van vitiligo hij doorverwijst, zodat een dermatoloog alle opties kan voorleggen aan de patiënt. De patiënt kan dan zelf de keus maken, maar dan onderbouwd, of hij er zó mee wil leven. De patiënt hoort de diagnose en zal dit op zich (moeten) laten inwerken. Hierna zal hij willen weten wat er aan te doen is. De dermatoloog zal op basis van het type, de uitgebreidheid, het beloop, enzovoort, uitleggen welke mogelijkheden er zijn, wat dit van de patiënt vraagt (tijd, motivatie) en wat de kansen op recidief en positief resultaat zijn. De patiënt zou dan kunnen afhaken en beginnen met het accepteren van de situatie en de vitiligo 'een plekje geven'.

Deze acceptatie zal 'vollediger' zijn, definitiever ook, dan wanneer de patiënt niet uitvoerig zou zijn geïnformeerd, bijvoorbeeld na afwijzing bij de huisarts. Het onbevredigde gevoel dat een patiënt, zonder eerst door iemand serieus te zijn voorgelicht, heeft, maakt dat hij zich jarenlang blijft afvragen of hij niet toch iets moet ondernemen om de vitiligo te behandelen. Hij kan de situatie toch niet laten rusten, want hij weet niet wat er mogelijk zou zijn geweest.

## Waarom is behandeling waardevol?

Een grote groep patiënten ervaart vitiligo als een aandoening die opvalt, ontsiert, onzekerheid geeft, lastig is omdat de huid snel verbrandt, onbegrip geeft en ongevraagd op zijn/haar pad is gekomen; allemaal redenen waarom de patiënt ervan af zou willen. De ene patiënt heeft daar wel meer (tijd, geld, ongemak) voor over dan de ander, wat ook nog wordt beïnvloed door de verwachtingen over een eventuele behandeling. Juist om de psychische gevolgen van deze zichtbare chronische aandoening te minimaliseren is het inzicht in het bovenstaande van belang. De buitenstaander (huisarts, dermatoloog, familie, vrienden en verdere omgeving) ofwel iedereen zonder vitiligo, zou begrip moeten hebben voor de impact van een huidaandoening als vitiligo. Dat is veel gevraagd, maar niet voor niets een doelstelling van de LVVP. Juist de persoon tot wie de patiënt met vitiligo zich wendt met deze aandoening, de arts, zal hem/haar in ieder geval serieus moeten nemen en begrip moeten tonen. Deze houding is cruciaal bij de verwerking van de diagnose. De dermatoloog wordt gezien als iemand die moet begrijpen wat vitiligo met iemand doet. Als hij dat niet laat blijken, kan de patiënt zich onbegrepen terugtrekken en zelfs in een sociaal isolement raken.

De LVVP wil er met klem op aandringen dat de patiënt recht heeft op volledige informatie. Iedere dermatoloog dient met de patiënt alle mogelijkheden vooraf te bespreken, alsmede de positieve én negatieve ervaringen en resultaten. Binnen die mogelijkheden en met die informatie is de keus aan de patiënt! Niet aan de arts of verzekeringsmaatschappij.

*Het bestuur van de Landelijke Vereniging voor Vitiligo-Patiënten*



