



# Vitiligo: huidige en toekomstige behandelingen

Marcel Bekkenk, Sanne Uitentuis, Rosalie Luiten, Albert Wolkerstorfer

Vitiligo is een chronische verworven huidziekte die gekenmerkt wordt door gedepigmenteerde huidafwijkingen. Deze witte maculae ontstaan door vernietiging van de melanocyten. Er worden twee subtypes onderscheiden: non-segmentale (NSV, 'gewone') vitiligo en segmentale vitiligo (SV); dit laatste type is zeldzamer (ca 15%) en treedt vaak op jongere leeftijd op. [1] In dit artikel wordt alleen ingegaan op de behandeling van non-segmentale vitiligo, een (langzaam) progressieve aandoening die in principe levenslang aanwezig is met periodes van stabiliteit en uitbreiding. In het vervolg zal dan ook over vitiligo worden gesproken als er NSV wordt bedoeld. Bij deze groep wordt een duidelijke ziekteelast ervaren en is er bij de patiënten vaak een sterke behandelwens. [2] Bovendien hebben mensen met non-segmentale vitiligo (in tegenstelling tot segmentale vitiligo) een verhoogd risico op een aantal andere auto-immuunaandoeningen, vooral schildklierziekten (ca 15% prevalentie), maar ook alopecia areata, reumatoïde artritis en de ziekte van Addison komen vaker voor. [3,4]

De **pathofysiologie** van vitiligo is de afgelopen jaren steeds duidelijker geworden: het betreft een auto-immuunaandoening met een genetische predispositie. Wat de start van de aandoening veroorzaakt, is niet geheel duidelijk; meerdere uitlokkende factoren zijn gemeld, zoals trauma en blootstelling van de huid aan bepaalde fenolhoudende chemicaliën. Vaak kan er geen duidelijke oorzaak worden aangewezen, maar als het proces in gang is gezet worden verschillende immunogene signaalmoleculen geproduceerd door T-cellen en keratinocyten, waarbij vooral het cytokine interferon gamma en chemokinen CXCL9 en CXCL10 verhoogd aanwezig zijn in de huid. Deze chemokinen zorgen voor de aantrekking en activatie van cytotoxische T-lymfocyten in de huid die melanocyten selectief kunnen vernietigen. Dit proces wordt gemedieerd door de intracellulaire Janus-kinase (JAK) signaaltransducer en activator van transcriptie eiwitten (STAT) pathway. [5] Logischerwijs is er ook steeds meer aandacht voor behandelingen die aangrijpen op deze JAK-STAT pathway.

De behandeling van vitiligo is van oudsher gericht op het onderdrukken van de uitbreiding en voor zover mogelijk herstellen van de pigmentatie. Een curatieve behandeling is niet beschikbaar. Een belangrijk verschil bij de behandeling van vitiligo ten opzichte van inflammatoire huidaandoeningen is dat respons niet gezien wordt op het moment van de rem van de inflammatie (zoals bijvoorbeeld bij eczeem en psoriasis), maar pas bij het herstellen van pigmentatie. Dit proces gaat veel trager, immers moet eerst de uitbreiding van de destructie van melanocyten worden geremd, daarna moeten nieuwe melanocyten gevormd worden of uit de omgeving terug migreren naar de vitiligo laesies. Pas daarna kan er weer melanineproductie plaatsvinden dat vervolgens naar de

keratinocyten getransporteerd wordt en zorgt voor herstel van huidpigmentatie. Dit proces duurt lang en zodoende is bij alle behandelingen het effect traag. Bovendien zijn de effecten van de beschikbare behandelingen wisselend. Daarom is het belangrijk om goed met de patiënt te bespreken wat de impact van de langdurige behandeling kan zijn in relatie tot de verwachting over het mogelijke resultaat. De beschikbare behandelingen (zie tabel) kunnen de uitbreiding van vitiligo beperken door hun immuunsuppressieve werking en in mindere mate ook repigmentatie geven. Narrow-band (NB) UVB lichttherapie is op dit moment de meest effectieve behandeling (mits 12 maanden gegeven), waarmee ongeveer de helft van de patiënten repigmentatie bereikt. Volledige repigmentatie van de vitiligo laesies is haalbaar in het gelaat bij een deel van de patiënten, maar dit wordt echter zelden bereikt op de rest van het lichaam. Zo is de uitkomst van de therapie niet alleen afhankelijk van de therapie, maar ook van de locatie van de vitiligo, de leeftijd, huidtype en duur van de aandoening. [6]

De FDA en EMA goedkeuring van ruxolitinib (een JAK1/2-remmer) crème, als behandeling voor patiënten met vitiligo boven de 12 jaar, was een doorbraak, aangezien dit het eerste geregistreerde geneesmiddel is voor repigmentatie bij vitiligo. De fase 3 studie waaraan ook het Amsterdam UMC deelnam, laat een significante toename van pigmentatie zien, maar ondanks de hoge tevredenheid van behandelde mensen was de impact op de kwaliteit van leven niet significant na 24 weken. [7] In twee gerandomiseerde gecontroleerde fase 3 studies (n=674) had zo'n 30% van de behandelde groep na 24 weken minstens 75% procent repigmentatie van afwijkingen in het gezicht versus 7,4% in de controlegroep (8). Na 48 weken liep dat percentage op naar ongeveer 50%. Inmiddels lopen er meerdere

Afdeling Dermatologie Amsterdam UMC en Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP)

Tabel. Overzicht behandelopties vitiligo

Behandeling	Indicatie	Opmerkingen
Lokale corticosteroiden (klasse 3)	Lokale vitiligo (m.u.v. gelaat, plooiën en genitaal)	Eerste keus bij beperkte laesies, vooral effect in gelaat en als stabilisatie
Lokale calcineurineremmers	Vitiligo t.p.v. gelaat, plooiën en genitaal	Eerste keus bij beperkte laesies, vooral in gelaat effectief
NB-UVB-therapie (i.c.m. bovenstaande)	Uitgebreide en/of actieve vitiligo	Effectief bij actieve en uitgebreide vitiligo; langdurige therapie vereist
Orale corticosteroiden (i.c.m. bovenstaande)	Snel progressieve vitiligo	Met name om progressie te remmen
Depigmentatie via laserbehandeling	Uitgebreide vitiligo	Met name in gelaat waarbij er slechts weinig normaal pigment resteert
Chirurgische therapieën	Stabiele, segmentale vitiligo	
Camouflage en psychosociale ondersteuning	Alle vormen van vitiligo	Belangrijk voor kwaliteit van leven; geen effect op ziekteactiviteit
JAK-remmers en andere nieuwe therapieën	Mogelijk bij vitiligo die niet reageert op bovenstaande met hoge ziektebelasting	Momenteel nog niet in Nederland op de markt en nog geen indicatie criteria bepaald.

Let op: Dit is een gesimplificeerd overzicht. De keuze voor therapie hangt ook af van andere factoren zoals ziektebelasting, uitgebreidheid, leeftijd van de patiënt en patiëntvoorkeur.

fase 2 en 3 trials naar verschillende zowel lokale als systemische JAK-remmers bij volwassenen en kinderen. Ook zijn er meerdere fase 2 studies met andere interleukineremmers.

De pathogene T-cellen in vitiligo blijven aanwezig in de huid als tissue resident T-cellen (Trms). Remming van deze Trms door een JAK remmer of andere anti-inflammatoire behandelingen geeft remming van de vitiligo. Na staken van de behandeling zullen deze Trms echter weer actief worden en kan de vitiligo terugkeren omdat de Trms niet verdwijnen door de behandeling. Trms hebben IL-15 nodig om te overleven in de huid. Preklinische studies hebben aangetoond dat blokkade van de IL-15-receptor  $\beta$ -keten (CD122) deze Trms in de huid zo kan onderdrukken dat dit het 'immunologische geheugen' voor vitiligo kan 'uitwissen' en het behandelings-effect behouden blijft na staken van deze therapie. Momenteel zijn deze bevindingen nog gebaseerd op een muismodel, maar dit concept wordt nu ook voor het eerst bij mensen getest in fase 2 studies. Naast vitiligo spelen Trms ook een belangrijke rol bij multiple sclerose, DM-1 en de ziekte van Crohn. Zodoende kunnen middelen met positieve resultaten bij vitiligo mogelijk ook worden ingezet bij andere soorten auto-immuunaandoeningen. [5]

## HUIDKANKER EN VITILIGO

Meerdere studies hebben in navolging van onze publicatie van Teulings et al [9] bevestigd dat het hebben van vitiligo geassocieerd is met een verlaagd risico op huidkanker. Opvallend genoeg geldt dit niet alleen voor melanoom, maar ook voor niet-melanoom huidkanker [10], in het bijzonder basaalcelcarcinoom. Ondanks de afwezigheid van pigment, met een verwachte toename in incidentie van keratinocytkanker, ontstaat er juist minder vaak huidkanker. Er zijn verschillende hypothesen waarom dit het geval zou kunnen zijn [11], maar het resulteerde wel in zorgen dat behandeling van vitiligo ook kan leiden tot een verhoging van de kans op huidkanker. Bij NB-UVB therapie is er inderdaad een lichte verhoging van de incidentie, maar deze behandeling is natuurlijk ook

al direct een potentiële inducer van huidkanker. Er zijn geen aanwijzingen dat tacrolimus lokaal een verhoogde huidkanker incidentie geeft bij vitiligo. Voor de JAK-remmers is in algemene zin aangetoond dat er een verhoogd risico was vooral op plaveiselcelcarcinoom en Merkelcelcarcinoom [12], maar of dit anders is bij mensen met vitiligo is onbekend.

Concluderend: door de sterk toegenomen kennis over de pathogenese van vitiligo worden steeds meer potentiële aangrijpingspunten gevonden voor behandeling. Het meest concreet is de JAK-remmer ruxolitinib, die als crème bewezen effectief is in de behandeling van vitiligo en is goedgekeurd door de FDA en EMA. De vergoeding in Nederland is op dit moment nog niet geregeld. Op dit moment lopen er verschillende klinische trials, in binnen- en buitenland, naar nieuwe/systemische JAK-remmers of andere middelen die op auto-immunoreacties aangrijpen. Ook het SNIP in Amsterdam UMC neemt deel aan diverse trials bij volwassenen en kinderen met vitiligo. Dus na jaren met weinig verandering in de behandelopties zijn deze nieuwe medicijnen een veelbelovende stap vooruit in de zoektocht naar effectieve behandelingen voor vitiligo. Daarnaast biedt het onderzoek naar vitiligo een unieke kans om het proces van auto-immuniteit beter te begrijpen, vanwege de kennis over de melanocyten en hun antigenen als doelwit van de auto-immuniteit, de erfelijke factoren voor auto-immuniteit, relatief hoge prevalentie van vitiligo, en de toegankelijkheid van de huid voor weefselonderzoek. Tenslotte moet wel worden opgemerkt dat respons op therapie zowel voor de nieuwe als de oudere behandelingen langzaam verloopt en dat de eerste positieve resultaten niet zelden meer dan 6 maanden op zich laten wachten. Vanwege de noodzaak om naast een anti-inflammatoir effect ook een stimulans voor aanmaak van melanocyten te verkrijgen ligt het voor de hand om ook de nieuwere therapieën te combineren met NB-UVB therapie. Vanuit de Europese vitiligo taskforce zijn nu eerste initiatieven om specifiek onderzoek te doen naar een combinatie van systemische JAK-remmers en NB-UVB therapie.

## LITERATUUR

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
2. Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):411-20.
3. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, van der Veen JP, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1224-35.
4. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1157-64.
5. Ezzedine K, Tannous R, Pearson TF, Harris JE. Recent clinical and mechanistic insights into vitiligo offer new treatment options for cell-specific autoimmunity *J Clin Invest*. 2025;135(2):e185785.
6. Uitentuis SE, Bekkenk MW, Kemperman PMJH, Wolkerstorfer A. Vitiligo, nieuwe inzichten in de behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2025;169:D8301.
7. Ezzedine K, van Geel N, Butler K, Bibeau K, Gooj, Pandya AG. Subgroup analysis of quality of life and treatment satisfaction by disease duration and use of PRIOR treatment: Pooled results from two randomized phase 3 studies of ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo. *Value in Health*. (7), S324, 2022.
8. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022;387(16):1445-55.
9. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova I, Bos JD, et al. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):162-171.
10. Ferguson J, Eleftheriadou V, Nesnas J. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in people with vitiligo: United Kingdom population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2023 Nov;143(11):2204-2210.
11. Rooker A, Ouwerkerk W, Bekkenk MW, Luiten RM, Bakker WJ. The risk of keratinocyte cancer in vitiligo and the potential mechanisms involved. *J Invest Dermatol*. 2024 Feb;144(2):234-242.
12. Jalles C, Lepelley M, Mouret S, Charles J, Leccia MT, Trabelsi S. Skin cancers under Janus kinase inhibitors: A World Health Organization drug safety database analysis. *Therapie*. 2022 Nov-Dec;77(6):649-656.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Marcel Bekkenk

E-mail: m.w.bekkenk@amsterdamumc.nl