

Evidence-based Richtlijn

Vitiligo

(modulaire update 2015)

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deelnemende verenigingen en organisaties

Landelijke Vereniging voor Vitiligo Patiënten

Ondersteuning

Bureau Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit het SKMS-programma

Colofon

Nederlandse Vereniging van Dermatologie

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Tel: 030 282 31 80

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden

Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Deze richtlijn is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

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 het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Inhoudsopgave

1. Verantwoording en doelstelling	3
2. Definities, pathogenese, prevalentie en natuurlijk beloop.....	10
3. Diagnostiek.....	16
4. Niet-chirurgische behandelingen	20
5. Chirurgische behandeltechnieken	38
6. Vitiligo bij kinderen.....	45
7. Therapie advies voor de praktijk	48
BIJLAGE 1 EVIDENCE TABELLEN GRADE BIJ HOOFDSTUK 4. NIET- CHIRURGISCHE BEHANDELINGEN	51
BIJLAGE 2 EVIDENCE TABELLEN EBRO	81
BIJLAGE 3. LITERAATUURTABEL BIJ HOOFDSTUK 5. CHIRURGISCHE BEHANDELTECHNIEKEN	96
BIJLAGE 4. LITERAATUURTABEL BIJ HOOFDSTUK 6. VITILIGO BIJ KINDEREN.....	100
BIJLAGE 5. MENING VAN DE LVVP.....	101
BIJLAGE 6. BEKNOPT BESCHRIJVING VAN DE LITERATUURSEARCHES.....	102

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroepleden modulaire herziening 2015	Vereniging
Dhr. Dr. M.W. Bekkenk (voorzitter)	NVDV
Mw. Dr. N.A.C. van Geel	Universitair Ziekenhuis Gent
Dhr. Dr. A. Wolkerstorfer	NVDV
Mw. Dr. C Vrijman	NVDV
Dhr. Dr. J.P.W. van der Veen	NVDV
Dhr. Dr. M.D. Njoo	NVDV
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV
Mw. Drs. L. Nieuweboer-Krobotová	NVDV
Mw. Drs. J.E. Lommerts	NVDV
Dhr. Dr. R. Speeckaert	Universitair Ziekenhuis Gent
Dhr. P.A. Monteiro	Voorzitter LVVP
Mw. A. Goedbloed	LVVP
Mw. Drs. S.A.T. Karsch (secretaris)	Arts-onderzoeker richtlijnen NVDV
Mw. Drs. E. Burkink (secretaris)	Arts-onderzoeker richtlijnen NVDV

Werkgroepleden versie 2005	
Dr. H.E. Menke, dermatoloog (voorzitter)	St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, adjunct-directeur medisch specialistische kwaliteit, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
Mw. dr. N.A.C. van Geel	Universitair Ziekenhuis Gent
Prof.dr. J.M.A.D. Naeyaert	Universitair Ziekenhuis Gent
Dr. M.D. Njoo	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. V. Sigurdsson	Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Dr. W. Westerhof	Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen, Amsterdam
Drs. F. Meulenberg (secretaris)	NVDV

1. Verantwoording en doelstelling

Inleiding

De eerste richtlijn Vitiligo, uitgebracht door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) dateert van 2006. Vitiligo wordt niet in een van de NHG standaarden besproken. De meeste huisartsen verwijzen de patiënten door naar de dermatoloog. De Nederlandse dermatologen voeren geen uniform 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.¹ Vergelijkbaar onderzoek van Ongenae et al. toont aan dat ook onder de Nederlandstalige dermatologen in België geen consensus bestaat met betrekking tot het vitiligobeleid.² Maar 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 *Hoofdstuk 7: De mening van de patiënt* in deze richtlijn). Veel patiënten ervaren vitiligo als een psychosociale last.⁴⁻⁶ Het ontbreken van consensus onder dermatologen in combinatie met de wens van de patiënt om een behandeladvies te krijgen, is de aanleiding geweest voor het opstellen van deze richtlijn.

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is de richtlijn in 2015-16 herzien. Er is gekozen voor een gedeeltelijke herziening in de wetenschap dat er enkele nieuwe bevindingen in de literatuur waren verschenen (expert knowledge). Uit kostenoverwegingen is gekozen voor een modulaire aanpassing.'

Deze herziening (2015) werd noodzakelijk geacht, omdat de richtlijn uit 2005 op onderdelen was verouderd. Het hoofdstuk niet chirurgische behandelingen (H4) werd herzien. De tekst van de hoofdstukken diagnostiek (H3), definities pathogenese, prevalentie en natuurlijk beloop (H2) en chirurgische behandeltechnieken (H5) werden aangepast.

De andere delen van de richtlijntekst zijn ongewijzigd gebleven. Waar de gedeeltelijke aanpassingen gevolgen hebben voor de rest van de tekst is daar zoveel mogelijk rekening gehouden.

'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 huidaandoening; sommigen vertonen zelfs ernstig psychisch leed als gevolg van de aandoening³. 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 duaal 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:

- Locale applicatie van corticosteroïden
- Locale applicatie met topische immuunmodulatoren (TIMS)
- Belichting met ultraviolet licht
- (verdere) Depigmentatie
- Autologe transplantatie
- Combinatie van 2 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 therapie mogelijkheden.

Vraagstelling

De volgende vragenstellingen zijn geformuleerd:

1. Wat is de effectiviteit van topische corticosteroïden bij vitiligo? (zie hoofdstuk 4: Niet chirurgische behandeltechnieken).
2. Wat is de effectiviteit van UVB en van PUVA bij vitiligo? (zie hoofdstuk 4: Niet chirurgische behandeltechnieken).
3. Wat is de effectiviteit van depigmentatie therapie? (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 vitiligo? (zie hoofdstuk 5: Chirurgische behandeltechnieken)

De herziening werd geschreven aan de hand van de volgende uitgangsvragen:

1. Zijn TIMS effectief? (zowel op korte als lange termijn)
2. Wat zijn de bijwerkingen?
3. Is de effectiviteit afhankelijk van de lokalisatie van de laesie?
4. Wat is de plek van TIMS? Voor of na corticosteroïden (hoe verhoudt de effectiviteit zich)?

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. Een ieder nam een bepaald onderdeel op zich en verzamelde daarover gegevens via computersearches, 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.

De aanpassing van de tekst van het hoofdstuk chirurgische behandeltechnieken (H5) is gebaseerd op een cochrane review uit 2015 en de Britse en Europese richtlijnen. De cochrane review beantwoordt de uitgangsvraag gesteld in hoofdstuk 5. De werkgroep heeft de cochrane review kritisch beoordeeld en geen reden gevonden om deze te nuanceren.

Voor het aanpassen van de tekst van het hoofdstuk diagnostiek (H3) is geen systematische search verricht en werden er geen evidence tabellen volgens de GRADE methode gemaakt. De tekst is gebaseerd op basis van literatuur uit de database Pubmed. Er is gebruikt gemaakt van prevalentie studies, reviews, een systematische review en mening van deskundigen.

De tekst van het hoofdstuk niet chirurgische behandeltechnieken (H4) werd geschreven op basis van literatuur uit de database PubMed, deze werd verkregen middels een systematische search, en de GRADE procedure.

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.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens EBRO

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade / bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

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 2).

Tabel 2. Niveau van conclusies volgens EBRO

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Uitwerking volgens de GRADE-methode

Tabel 3. Indeling van methodologische kwaliteit van studies volgens GRADE

GRADE systeem	
Type bewijs	Gerandomiseerd onderzoek = hoog Observationele studie = laag Elk ander bewijs = zeer laag
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*:	<ul style="list-style-type: none"> - Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**:	<ul style="list-style-type: none"> - Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben verminderd (+1)

*Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met twee stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias.

Tabel 4: Niveau van conclusies volgens GRADE

Conclusie
<ul style="list-style-type: none"> - Hoog = nader onderzoek zal zeer onwaarschijnlijk het vertrouwen in de inschatting van een effect veranderen - Middelmatic = nader onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en kan de inschatting van een effect veranderen - Laag = nader onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en zal waarschijnlijk de inschatting van een effect veranderen - Zeer laag = elke inschatting van een effect is zeer onzeker

Tabel 5: Niveau van aanbevelingen volgens GRADE

Klinische aanbeveling

- Sterk voor / tegen= als klinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, zeer zeker zijn dat de voordelen de nadelen of risico's overtreffen, of andersom, dan zal er een sterke aanbeveling worden gedaan
- Zwak voor / tegen = als klinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, denken dat de voordelen en de nadelen of risico's in balans zijn of als er een bepaalde onzekerheid bestaat over de grootte van de voordelen en risico's, moeten ze een zwakke aanbeveling maken

Literatuurbeoordeling en effectiviteitsanalyse

Betreffende topische steroïden en betreffende UVB en PUVA

Methodie literatuursearch

Hierbij is gebruik gemaakt van het Medline - bestand van de National Library of Medicine en EMBASE (Elsevier Science B.V., Amsterdam), waarbij publicaties over klinische studies 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 / 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 zijn 21 internationale autoriteiten op het gebied van vitiligo en 9 farmaceutische industrieën gevraagd aanvullende literatuur te verschaffen over gepubliceerde en ongepubliceerde studies.

In- en exclusiecriteria

Exclusiecriteria zijn dubbele publicaties, combinatiebehandelingen, studies over behandelingen met obsoleete of ongebruikelijke doseringen, studies met minder dan 10 patiënten en studies met onvoldoende gegevens over effectiviteit. Er zijn criteria opgesteld voor het selecteren, beoordelen en wege van de gevonden studies (zie de betreffende hoofdstukken). Twee onafhankelijke onderzoekers hebben de studies hierop beoordeeld. Bij discrepantie werd een derde onderzoeker ingeschakeld. Het werd al snel duidelijk dat er nog maar weinig gerandomiseerde klinische trials (afgekort als RCT's, randomized controlled trials) bij vitiligo zijn uitgevoerd. Daarom zijn ook niet vergelijkende studies met minder bewijskracht in de selectie opgenomen.

Beoordeling effectiviteit

Een behandeling wordt als een succes beschouwd wanneer meer dan 75% repigmentatie wordt waargenomen, bij lokale behandeling is een percentage van 50% aangehouden. Het arbitraire karakter van dit percentage –dat overigens aansluit bij de wereld literatuur- 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 studies 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.⁷ Waar mogelijk zijn de OR's van verschillende studies over dezelfde behandelvorm met elkaar gecombineerd (dit heet 'pooling') waarbij gebruik is gemaakt van het 'random-effects model' volgens Dersimonian en Laird.⁸ Daarbij werden tevens 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend. De voorkeur ging uit naar het random-effects model boven het fixed-effects model omdat verwacht werd dat zowel de studiepopulaties als de behandeluitkomsten van de studies 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, USA, 1990-1997).⁹

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 studies geïnccludeerd uit internationale tijdschriften (gepubliceerd tussen 1964 en 2004). Om een groot verlies in het aantal te includeren studies te voorkomen, werden de volgende exclusiecriteria gehanteerd:

- < 5 patiënten
- follow-up < 1 maand
- methodologische studies (studies waarin enkel de techniek wordt beschreven (geen studieresultaten)
- combinatietechnieken
- onvoldoende data over effectmaat
- dubbele publicatie.

Beoordeling effectiviteit

Het percentage repigmentatie in alle studies werd beoordeeld voor de behandelde laesies. Een transplantatie werd als 'succesvol' beschouwd indien > 75% repigmentatie. Indien de onderzoekers een andere effectmaat hanteerden, werd de definitie gebruikt zoals deze is vermeld onder aan de betreffende 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 tenslotte 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, Van Geel N, De Schepper S, Vander Haeghen Y, Naeyaert JM. Management of vitiligo patients and attitude of dermatologists towards vitiligo. *Eur J Dermatol*. 2004 May-Jun; 14(3): 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 (editor). *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 (editors). *Statistics with confidence*. London, England. British Medical Journal, 1989.

2. Definities, pathogenese, prevalentie en natuurlijk beloop

Definities

Vitiligo is een verworven pigmentstoornis, die klinisch gekenmerkt wordt 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 1).

Tabel 1. Indeling van vitiligo

- | | |
|---|---|
| 1 | gegeneraliseerde vitiligo of non segmentale vitiligo (soms afgekort: NSV) |
| 2 | segmentale vitiligo (soms afgekort: SV) |

De segmentale vitiligo is unilateraal en wordt daarom ook unilaterale of zosteriforme vitiligo genoemd. De aandoening is echter niet dermatomaal, maar pseudodermatomaal. 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 in de volgende tabel is weergegeven.

Tabel 2: Indeling gegeneraliseerde vitiligo (gemodificeerd naar Ortonne)¹

- | | |
|---|---|
| a | focale vitiligo (slechts een 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 therapiestudies. 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 studies konden door de werkgroep worden onderverdeeld in studies die behandelingen beschreven voor 'uitgebreide vitiligo' (meer dan 20% van het lichaamsoppervlak aangedaan) en studies 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 gerekend wordt.

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 middels 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 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.

Pathogenese

Op grond van het voorkomen van een positieve familieanamnese voor vitiligo bij 6 procent tot 38 procent van 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.²⁻⁹ 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.¹⁰ Maar precieze oorzaak en pathogenese zijn onduidelijk. Er zijn verschillende theorieën naar voren gebracht (zie *tabel 2*), waarvan echter geen enkele alle bij vitiligo voorkomende fenomenen kan verklaren.

Tabel 2. Gangbare theorieën over de pathogenese van vitiligo

1	Auto-immuun theorie
3	Neurale theorie
3	Zelfdestructie theorie
4	Theorie van defecte adhesie van melanocyten
5	Combinatie van bovenstaande theorieën

Ad 1:

De auto-immuun theorie 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 of autocytoxische 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 vitiligolaesies en aanwezigheid van circulerende antistoffen tegen melanocyttaire antigenen geven steun aan deze opvatting. Ook het vaker voorkomen van bepaalde auto-immuunziekten bij vitiligopatiënten (in vergelijking met de doorsnee populatie) alsmede het vaker aanwezig zijn van circulerende antistoffen tegen inwendige organen, pleiten voor de auto-immuun hypothese.

Ad 2:

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 verklaard worden, maar er is bijna nooit sprake van een puur dermatomale lokalisatie van de depigmentaties.

Ad 3:

De zelfdestructie theorie suggereert dat bepaalde chemische stoffen die geproduceerd worden tijdens het proces van de melanogese, toxisch zijn voor melanocyten.²

Ad 4:

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

Ad 5:

Tenslotte 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.¹ Le Poole et al suggereren in hun convergentie theorie dat mechanismen uit de verschillende theorieën gezamenlijk kunnen leiden tot vitiligo.¹²

Prevalentie

De prevalentie van vitiligo wordt wisselend opgegeven, met een range van 0,38% tot 2%, in de diverse door de werkgroep bestudeerde handboeken en publicaties in medisch wetenschappelijke tijdschriften. Op grond van een Amerikaanse studie (N = 20.000), een Deense studie (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 de 0,5% dan bij 1% ligt.¹³⁻¹⁵ 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.² 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.

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 populatiestudies 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 computersearch (in Medline, vanaf 1966), met de zoekwoorden: 'natural history', 'course', 'progression', 'comparative studies', 'cohort studies' in *fullheadings* en in *subheadings* werden 18 studies geselecteerd en op kwaliteit beoordeeld aan de hand van de volgende parameters:

- de diagnose vitiligo is door terzake deskundigen gesteld,
- de patiënten zijn in de studieperiode niet behandeld
- het artikel verschaft voldoende gegevens over de studiepopulatie
- de follow-up is voldoende lang
- de studie omvat meer dan 30 personen.

Dubbele studies werden niet meegeteld. Uiteindelijk bleven 4 studies over.

Chun en Hann (1997) onderzochten bij 318 patiënten het beloop van non segmentale vitiligo via een vragenlijst.¹⁷ 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 vitiligo-kliniek in Seoul. Deze onderzoeksresultaten zijn eigenlijk nauwelijks bruikbaar, want het gaat om patiënten die gevraagd werd 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.¹⁸ Ook aan deze studie kleven manco's: het betreft wederom een retrospectief onderzoek bij een zeer geselecteerde onderzoekspopulatie.

Eenzelfde methode als de studie van Hann en Lee (retrospectief onderzoek via vragenlijsten) hanteerde Agarwal (1998).¹⁹ Ook deze studie kampt met vertekening van de geselecteerde patiënten. Zij werden gerekruteerd uit leden van een vitiligo-patiëntenvereniging (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 corticosteroïd wegens een gelokaliseerde vorm van vitiligo.²⁰ Als deze behandeling niet veel meer is dan een placebo, zou men dit als een natuurlijk-belooft studie kunnen beschouwen. Zij volgden de patiënten gedurende 6 maanden tot 8 jaar. Bij 29 van hen (66 procent) bleef de vitiligo min of meer onveranderd en was er dus sprake van een stabiele situatie. Vijftien patiënten (34 procent) 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 aan erger met tussenliggende perioden van verbetering of stabiliteit. Soms is er een plotselinge exacerbatie. Spontane repigmentatie, meestal perifolliculair en incompleet komt regelmatig voor, volgens Rook in 10 a 20 procent van de gevallen en volgens Korting, die Lerner (1959) aanhaalt, in 49 procent van de gevallen.^{2,16,21} 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 non segmentale vorm doorgaans stabiel, met een geringe neiging tot uitbreiding of regressie.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn eigenlijk geen longitudinale populatiestudies waaruit betrouwbare gegevens kunnen worden gedestilleerd over het natuurlijk beloop van vitiligo. Het materiaal dat er is wijst erop dat spontane repigmentatie regelmatig voorkomt; de groep die uiteindelijk hulp zoekt in het medisch circuit is over het algemeen stabiel of progressief.
	C Chun, ¹⁷ Hann ¹⁸ Agarwal, ¹⁹ Zaima ²¹

Addendum 2016

Volgens de laatste Vitiligo Global Issue Consensus Conference (Bordeaux 2011) kan men de term '**vitiligo**' gebruiken als overkoepelende term voor alle niet-segmentale vormen van vitiligo. (Ezzedine et al, PCMR 2012). Zie ook tabel 1 voor de classificering van vitiligo. Niet-segmentale vitiligo is de meest voorkomende vorm van vitiligo en hierbij ontstaan er depigmentaties op frictie plekken en rondom lichaamsopeningen in een symmetrische bilaterale distributie. Bij **segmentale vitiligo (SV)** presenteert de depigmentatie zich volgens een unilaterale segmentale distributie. Ten opzichte van de klassieke vorm van vitiligo (vitiligo / NSV) ontstaat deze vorm vaker op jonge leeftijd (vaak voor de leeftijd van 10 jaar) en stabiliseert dit gewoonlijk binnen 1 à 2 jaar na het ontstaan ervan. Het voorkomen van de segmentale vorm van vitiligo wordt geschat op 8-16% van alle gevallen met vitiligo. (6) Uitzonderlijk treedt een combinatie op van vitiligo / NSV en segmentale vitiligo waarvoor men nu de term '**mixed vitiligo**' gebruikt. **Focale vitiligo** (gelokaliseerde gedepigmenteerde maculae) wordt volgens de laatste consensus ondergebracht in de groep '**undetermined vitiligo**' zolang het onduidelijk is of het gaat om vitiligo / NSV of segmentale vitiligo. Langdurige focale laesies of zuiver mucosale vitiligo -waarbij het niet gaat om segmentale vitiligo - kunnen behoren tot de groep '**unclassifiable**'.

Tabel 1 - Classificatie van vitiligo (VGIC, Bordeaux 2011)

	Subtype
Vitiligo	Acrofaciaal Mucosaal (meer dan 1 mucosale zone) Gegeneraliseerd Universeel Gemengd 'Mixed' Zeldzame varianten
Segmentale vitiligo	Uni-, bi- of plurisegmentaal
Niet gedefinieerde / niet geclassificeerde vitiligo	Focaal Mucosaal (1 geïsoleerde zone)

NSV, niet-segmentale vitiligo

Literatuur

- Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Vitiligo. In: Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. Plenum Medical Book Company, New York, 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 (editors) Mc Graw Hill Book Company, New York, 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, Berger J. 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, LaBerge GS, 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.
- Le Poole IC, 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.
- 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. Bleehen SS, F.J.G. Ebling FJG, Champion RH. Vitiligo. In: R.H. Champion, J.L. Burton en F.J.G. Ebling (ed.), Textbook of dermatology; [ed. by] Rook, Wilkinson , Ebling . 4 dln. (5de druk, 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. Family 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.
22. Ezzedine K et al Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. Br J Dermatol 2015; 172(3):716-21

3. Diagnostiek

Algemeen

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 gemaakt worden tussen vitiligo en andere de- en hypopigmentaties. Differentiaal diagnostisch 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, hypomelanosis guttata idiopatica en melanoma geassocieerde leukoderma.¹

Histologisch wordt vitiligo gekenmerkt door de afwezigheid van melanocyten, die door DOPA-kleuring of nog specifieker door immunohistochemische markers zoals NK1 beteb en Melan A kunnen worden aangetoond.^{2,3} S100 is geen goede marker, daar 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.⁴ 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 (bijv. 30 jaar). Tenslotte ziet men bij vitiligopatiënten vaker dan in de normale populatie bepaalde auto-immuunziekten, bijvoorbeeld schildklierafwijkingen (7%) en Diabetes mellitus type I.⁵

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 I vaker bij vitiligopatiënten voorkomen dan in de normale populatie, stelt dermatologen overigens wel eens in staat als eerste de diagnose van eerstgenoemde ziektes te stellen.

Vitiligo en schildklierziekten

Patiënten met vitiligo hebben de neiging ook andere auto-immuunziekten te ontwikkelen, vooral schildklierziekten. Vitiligo kan onderdeel zijn van een auto-immuun syndroom zoals het Auto-immuun PolyEndocrinopathie Candidiasis Ectodermale Dysplasie (APECED) syndroom (auto-immuun polyendocrine syndroom 1 (APS1)) en Schmidt (APS2) syndroom²⁷, maar wordt ook in associatie met specifieke auto-immuun ziekten beschreven. Addison beschreef in 1855 voor het eerst de associatie tussen vitiligo en bijnierschorsinsufficiëntie.^{28;29} Daarna zijn verschillende andere auto-immuun ziekten beschreven in associatie met vitiligo, waaronder diabetes mellitus, alopecia areata, pernicieuze anemie, psoriasis, reumatoïde artritis en systemische lupus erythematoses. (Laberge G, PCMR 2005) Het zijn echter vooral de auto-immuun schildklierziekten die in de literatuur epidemiologisch geassocieerd worden met vitiligo. Deze associatie kan mogelijk verklaard worden door een gedeelde genetische basis van beide aandoeningen. (Spritz R, JID 2012) Er zijn inmiddels meer dan 30 genen bekend die betrokken zijn bij vitiligo.^{28;30} Een aantal van deze genen, die patiënten gevoelig maken voor het krijgen van vitiligo, zijn betrokken bij de melanogenese, maar de meesten coderen voor het activeren en reguleren van verschillende immunologische reacties. Veel van deze genen hebben daardoor ook invloed op het krijgen van de auto-immuun ziekten die epidemiologisch geassocieerd zijn met vitiligo, waaronder dus vooral auto-immuun schildklierziekten.³¹

Auto-immuun schildklierziekte wordt gedefinieerd als verhoogd serum antilichamen tegen schildklier-specifieke antigenen zoals thyroperoxidase (TPO) en thyroglobuline (Tg). Het anti-TPO antilichaam heeft de beste correlatie met schildklierdisfunctie en is een sensitief instrument om in een vroeg stadium subklinische auto-immuun schildklierziekte te detecteren en daarmee patiënten at risk voor auto-immuun schildklierziekte te identificeren.^{32,33,38} Zowel klinische als subklinische schildklierziekten komen meer voor in patiënten met vitiligo in vergelijking met gezonde controles. De uitkomsten van de prevalentie studies variëren echter sterk. Uit een systematische review van prevalentie studies blijkt dat vitiligo patiënten een verhoogde prevalentie en een verhoogd risico (RR 2.5) op auto-immuun schildklierziekten hebben in vergelijking tot personen zonder vitiligo.³⁴ Dit risico lijkt met de leeftijd toe te nemen. Dit komt overeen met de aanname dat auto-immuniteit over het algemeen toeneemt met de leeftijd.³⁵⁻³⁷ Er zijn onvoldoende studies naar kosten-effectiviteit van screening op schildklierziekten bij vitiligopatiënten.

Opvallend is dat vitiligo patiënten die ook een schildklierziekte hebben een ander klinisch beeld vertonen dan vitiligo patiënten zonder schildklierziekten. Zij hebben een langere ziekte duur, een groter aangedaan lichaamsoppervlak en hebben vaak laesies aan de acra en andere frictieplaatsen.⁴⁰ Daarnaast lijken de volgende specifieke groepen vitiligo patiënten een verhoogd risico op auto-immuun schildklierziekten te hebben: kinderen, vrouwen ouder dan 35 jaar en patiënten met een belaste familieanamnese voor schildklierziekte. Vooral voor kinderen is het belangrijk om een onderliggende schildklierziekte te detecteren omdat dit schadelijke effecten kan hebben op de groei, ontwikkeling en schoolprestaties.

Subklinische schildklierziekte (afwijkende TSH-waarde met normaal FT4) geeft risico op cardiovasculaire ziekten, verminderde botdichtheid en het ontwikkelen van klinische schildklierziekte (afwijkende TSH-waarde in combinatie met een afwijkend FT4).⁴¹ Een verhoogde anti-TPO waarde bij subklinische schildklierziekte zegt iets over het risico op het ontwikkelen van klinische schildklierziekte en kan daarom als immunologische marker gezien worden.^{42,43} Alleen een verhoogd anti-TPO wordt door endocrinologen reeds beschouwd als auto-immuun schildklierziekte, het is echter niet duidelijk wat het risico hiervan is op het ontwikkelen van klinische schildklierziekte.⁴⁴

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.
Niveau 3	De prevalentie auto-immuun schildklierziekten bij vitiligo is 14,3% met een relatief risico (RR) van 2.5. Vitiligo patiënten hebben dus 2.5 keer zo veel kans op het krijgen van auto-immuun schildklierziekten in vergelijking met mensen zonder vitiligo. <i>C Vrijman 2012</i>

Conclusie

Niveau 3	Er is een verhoogde prevalentie auto-immuun schildklierziekten bij vitiligo patiënten bij de specifieke risico groepen: (i) kinderen, (ii) vrouwen >35 jaar, (iii) patiënten met een positieve familieanamnese voor schildklierziekte en (iv) patiënten met zeer uitgebreide vitiligo of vitiligo aan de acra. <i>C Kroon 2011, Kroon 2013, Gey 2013, van Geel 2014</i>
-----------------	--

Aanbevelingen

Clinici moeten zich bewust zijn van het verhoogde risico van schildklierziekten bij vitiligo patiënten en dienen alert te zijn op symptomen van schildklierziekten. Hierbij wordt de kanttekening geplaatst dat symptomen van schildklierziekten vaak specifiek zijn en hierdoor lastig te interpreteren zijn.

Er is te weinig onderzoek van goede methodologisch kwaliteit en een gebrek aan kosten-effectiviteitsstudies om concrete screeningsadviezen te kunnen geven over auto-immuun schildklierziekten bij vitiligo. Echter is de werkgroep van mening om screening op TSH, FT4 en anti-TPO te overwegen bij specifieke risicogroepen vitiligo patiënten ((i) kinderen, (ii) vrouwen >35 jaar, (iii) patiënten met een positieve familieanamnese voor schildklierziekte en (iv) patiënten met zeer uitgebreide vitiligo of vitiligo aan de acra.

Literatuur

23. Westerhof W. Differentialdiagnose bei Vitiligo - ein Bildbericht. *Akt Dermatol* 1993; 19: 80-6.
24. 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.
25. Le Poole IC, 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.
26. Wijngaard R van den, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, 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: 1299-1308.
27. 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.
28. Baker J.R., *J. Am. Med. Assoc.* 1992, Riley W.J., *Horm. Res.* 1992
29. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 268-73.
30. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; 32: 430-4.
31. Jin Y, Birlea SA, Fain PR et al. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet* 2012; 44: 676-80.
32. Spritz RA. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2010; 20: 745-54.
33. Kemp EH. Antithyroid hormone autoantibodies in vitiligo. *Br J Dermatol* 2014; 171: 690.
34. Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Miyamoto LA et al. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 862-5.
35. Vrijman C, The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo, a systematic review, *BJD* 2012
36. Rose NR. Prediction and prevention of autoimmune disease: a personal perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 117-28.
37. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. [Review] [313 refs]. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-43.
38. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21: 5-11.
39. Kemp EH. Autoantibodies as diagnostic and predictive markers of vitiligo. *Autoimmunity* 2004; 37: 287-90.
40. Gey A, Autoimmune thyroid disease in vitiligo, *BJD* 2013; van Geel N, Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated...*JEADV* 2014

41. Wirth CD 2014, Collet TH J CLin Endocrinol Metab 2014, Collet TH Arch Intern Med 2012
42. Díez JJ1, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol 2002;87:3321-6.
43. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3321-6. J Metab. 2004 Oct;89(10):4890-7.
44. Richtlijn Schilddklierfunctiestoornissen Revisie 2012 (Nederlandse Internisten Vereniging)

4. Niet-chirurgische behandelingen

(versie 2015)

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

Volgens een vragenlijst onder Nederlandse dermatologen worden topische- of bad-PUVA, phenylalanine plus UVA, orale en topische khellin plus UVA, orale en intralesionale corticosteroiden in Nederland echter niet (meer) bij vitiligo toegepast.¹ 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.

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

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

De volgende niet-chirurgische behandelingen zullen systematisch worden besproken

1. Lokale corticosteroiden
2. TIMS
3. Orale PUVA
4. Smalspectrum UVB
5. Depigmentatie therapie

Behandelingen voor vitiligo

Lokale corticosteroiden

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

- fluticasonpropionaat
- beta-methason-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 klinische trial onderzocht. Klasse 4 corticosteroiden (clobetasolpropionaat) zijn ook goed onderzocht bij vitiligo maar hebben meer kans op bijwerkingen dan een klasse 3 corticosteroid.

Klasse 1 (hydrocortisonacetaat) of 2 (triamcinolonacetonide) corticosteroiden 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 vitiligo laesies aanwezig is.

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

Klasse 3 corticosteroiden

Er zijn slechts 3 RCT's gevonden, waarbij het middel betamethasonvaleraat 0,1% is bestudeerd.²⁻⁴ Alle drie zijn links-rechts-vergelijkende studies. Twee hiervan zijn niet gerandomiseerd; een studie is enkel geblindeerd en een in het geheel niet. In geen enkele studie is gemeld of het om opeenvolgende patiënten ging. Selectiebias is dus niet uit te sluiten. Het type vitiligo is in twee studies niet goed omschreven. De remissieduur is niet vermeld. Het is dus onduidelijk of de verkregen repigmentaties na stoppen van de studie zijn gebleven of weer verdwenen. Opvallend is dat na 1976 geen RCT meer is gepubliceerd. In de analyse zijn ook de resultaten meegenomen van 4 andere niet-RCT's, die ook voldeden aan onze selectiecriteria.⁵⁻⁸

Klasse 4 corticosteroiden

Hiervan werden slechts 2 RCT's gevonden. Bij beide werd de effectiviteit van het middel clobetasolpropionaat 0,05% bestudeerd. Ook hier betreft het links-rechts vergelijkende studies. De wijze van randomisatie is in geen enkele studie gemeld. Ook is niet vermeld of het opeenvolgende patiënten betrof. Selectiebias is dus niet uit te sluiten. De remissieduur is niet vermeld. Het is dus onduidelijk of de verkregen repigmentaties na stoppen van de studies 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 6 andere niet-RCT's, die ook voldeden aan onze selectiecriteria.

Combinatie lokale corticosteroiden met UVA

Uit de enige studie waarin corticosteroiden zijn vergeleken met de combinatie corticosteroiden plus UVA komt naar voren dat de combinatie in een hoger repigmentatie percentage resulteert dan het corticosteroid alleen of UVA alleen¹².

Effectiviteit

Repigmentatie

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

Analyse van de RCT's (Tabel 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 totaal aantal succesgevallen ten opzichte van het totaal aantal patiënten (16 / 48 = 33%) is laag. De klinische relevantie is moeilijk te bepalen.

Tabel 1. Effectiviteit RCT's: Therapieën voor lokale vitiligo met pooled OR's en 95% BI's (random effects model)

Therapie	Studie, jaar	aantal pat. Actief + Placebo	Actieve groep, aantal Responders / Totaal	Placebogroep, aantal Responders / Totaal	OR (95% BI) *
Klasse 3 corticostero ïd	Koopmans-van Dorp ⁹	21 (L-R)	9 / 21	0 / 21	32,68 (1,75–610,81)
	Kandil ¹⁰	17 (L-R)	6 / 17	0 / 17	19,78 (1,01–386,03)
	Bleehen ²	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 corticostero ïd	Bleehen ²	10 (L-R)	0 / 10	0 / 10	1,00 (0,02-55,27)
	Clayton ³	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, betrouwbaarheidinterval, L-R: links-rechts vergelijkende studie

* Als standaard optie, corrigeert de computer programma Meta-Analyst (Joseph Lau, Boston, MA, USA) een nulwaarde door 0,5

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

Behandeling met klasse 4 corticosteroïden had een hoger gemiddeld percentage succesvol behandelde patiënten (51%; 95% BI: 45-56%) dan behandeling met klasse 3 corticosteroïden (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 enkele van de geselecteerde studie werd de duur van repigmentaties bestudeerd.

Patiëntensatisfactie

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

Conclusie

Niveau 2	<p>Er zijn in de literatuur slechts 3 vergelijkende studies gevonden met betrekking tot klasse 3 en 2 met betrekking tot klasse 4 corticosteroiden. Al deze studies 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 steroïden niet veel effect hebben, maar meestal wel de progressie van het proces tegengaan. Het succespercentage ligt rond de 33%, bij een follow-up duur variërend van 3-21 maanden.</p> <p>B Bleehen,² Clayton,³ Koopmans-van Dorp,⁹ Kandil,¹⁰ Njoo,¹¹ Westerhof¹² C Kumari,⁴ Geraldez,⁵ Acar,⁶ Liu,⁷ Khalid^{8,16} Kandil,¹³ Koga,¹⁴ Guozhu¹⁵</p>
-----------------	--

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 bij klasse 3 corticosteroiden. Andere minder vaak gemelde bijwerkingen waren telangiëctasieën, corticosteroid-geïnduceerde acné and hypertrichose.

De werkzaamheid van corticosteroiden is niet zo groot. Ongeveer 33% van alle lokale vitiligolaesies zullen meer dan 75% repigmentatie verkrijgen. Kans op de bekende bijwerkingen blijft aanwezig. Vitiligolaesies 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.

Addendum 2016

Het bovengenoemde hoofdstuk is gebaseerd op literatuur tot en met 2004. In de huidige literatuur is effectiviteit van klasse 3 en 4 corticosteroiden aangetoond, hoewel de kans op forse repigmentatie klein is. Stoppen van de uitbreiding wordt in recente artikelen ook als een succesvolle behandeling gezien.¹⁷

Aanbeveling

Op basis van de cochrane review uit 2015 en expert opinie is de werkgroep van mening dat bij weinig uitgebreide non-segmentale vitiligo lokale corticosteroiden kunnen worden geprobeerd. Hoewel het stoppen van uitbreiding in de studies niet is meegenomen als analyse, is de werkgroep van mening dat stop van de uitbreiding kan worden bereikt.

Topische immuunmodulatoren

Van de topische immuunmodulatoren zijn de volgende preparaten, al dan niet gecombineerd met fotherapie, bestudeerd in diverse klinische trials:

- Pimecrolimus
- Tacrolimus

Werking

Tacrolimus en pimecrolimus hebben een immuunsuppressief effect en onderdrukken, net zoals corticosteroiden, het ontstekingsproces maar geven bij langdurig gebruik minder kans op bijwerkingen.

Kenmerken van de geïncludeerde studies (zie tabellen en bijlage)

Pimecrolimus

Er zijn slechts 5 RCT's gevonden, waarbij het middel pimecrolimus is bestudeerd, waarvan twee in combinatie met foterapie.¹⁸⁻²² Bij drie van deze studies werd de blinding niet adequaat beschreven, randomisatie en allocation of concealment was niet in alle gevallen adequaat en er was sprake van kleine studie groepen met hierdoor risico op bias. In vier van de studies gaat het om non-segmentale vitiligo, in één studie wordt onderscheid gemaakt in de verschillende subtypes. In de analyse zijn ook de resultaten meegenomen van 5 andere niet-RCT's, die ook voldeden aan onze selectiecriteria.²²⁻²⁷

Tacrolimus

Acht RCT's onderzochten de effectiviteit van tacrolimus bij patiënten met vitiligo.²⁸⁻³⁵ Bij 4 van deze RCT's werd gekeken naar de combinatie van tacrolimus en UVB. De blinding, randomisatie en allocation of concealment werd niet in elke studie adequaat beschreven en het ging om kleine studiegroepen, waardoor er sprake kan zijn van bias. Het type vitiligo varieerde per studie. In de analyse zijn ook de resultaten meegenomen van 6 andere niet-RCT's, die ook voldeden aan onze selectiecriteria.^{26,27,36-40}

Effectiviteit

Repigmentatie

Vanwege de verschillen in uitkomstparameters en follow up periode, kon er geen percentage van repigmentatie bepaald worden. Een behandeling werd als effectief beschouwd wanneer er repigmentatie werd waargenomen en er een significant verschil werd gevonden met de controle.

Pimecrolimus

Analyse van de RCT's (Bijlage 1)

Esfandiari et al. (2009) vergeleken de behandeling met pimecrolimus crème 1% gecombineerd met smalspectrum UVB drie keer per week gedurende minimaal drie maanden versus placebo (petrolatum crème) gecombineerd met smalspectrum UVB drie keer per week gedurende minimaal drie maanden. Na 3 maanden therapieduur was behandeling met pimecrolimus en NB-UVB significant effectiever in het gelaat dan behandeling met NB-UVB alleen. In de studie van Dawid et al. (2006) liet behandeling met pimecrolimus crème 1% 2 dd gedurende 6 maanden versus behandeling met placebo geen statistisch significant verschil zien voor vitiligo op het lichaam.

De studie van Hui-Lan et al. (2009) vergeleek pimecrolimus crème 1% 2 dd gecombineerd met 308-nm excimer laser (=UVB) twee keer per week met 308-nm excimer laser (=UVB) twee keer per week gedurende 30 weken. Er wordt geconcludeerd dat combinatietherapie met pimecrolimus crème en excimer laser therapie beter is dan excimer laser alleen.

Farajzadeh et al. (2009) vergeleken drie groepen, namelijk microdermabrasie op dag 1 + pimecrolimus 1% crème dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen met placebo en pimecrolimus 1% crème dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen zonder microdermabrasie met placebo. Combinatie microdermabrasie + pimecrolimus was significant beter dan pimecrolimus alleen en ook significant beter dan placebo. In de studie van Kose et al. (2010) werd pimecrolimus crème 1% 2 dd gedurende 12 weken vergeleken met mometasone crème 0.1% 1 dd gedurende 12 weken bij kinderen, er werd geconcludeerd dat pimecrolimus niet effectief is, behalve in het gelaat.

Analyse van de niet-RCT's (Bijlage 2)

Sendur et al. (2006) beschreven een matige therapeutisch effect bij zowel kinderen als volwassenen. Ook Seirafi et al. (2007) concluderden matige succespercentages. Shim et al. (2013) suggereerden dat pimecrolimus een effectieve en goed getolereerde behandeling is met effectiviteit in 4 / 9 gevallen. In de studie van Choi et al. (2008) werden tacrolimus en pimecrolimus met corticosteroïden vergeleken, er blijkt een sneller repigmentatie- begin in de groep van de TIMS, maar er waren geen significante verschillen in de uiteindelijke respons op de behandeling.

In de studie van Lotti et al. (2008) werd geen eenduidige conclusie getrokken.

Bijwerkingen (Bijlage 1 en 2)

Deze uitkomstmaat werd niet in alle geselecteerde studies beschreven.

Er werden geen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met pimecrolimus beschreven in de studies van Dawid (2006), Seirafi (2007), Choi (2008) en Esfandiarpour (2009). Sendur et al. (2006) beschreven branderigheid en steken bij 15.8% van de patiënten, Kose et al. (2010) beschreven branderigheid en jeuk bij 3 / 25 patiënten en Shim et al. (2013) beschreven irritatiereacties bij 3 / 9 patiënten. De studie van Farajzadeh et al. (2009) observeerden in 30% van de gevallen een mild branderig gevoel in de pimecrolimus groep tijdens de microdermabrasie. Lotti et al. (2008) beschreven een prikkend en branderig gevoel in de pimecrolimus groep. Hui-Lan et al. (2009) rapporteerden in 16.7% van de patiënten behandeld met pimecrolimus + excimer laser vs 12.5% van de patiënten behandeld met excimer laser een branderig gevoel. In beide groepen kreeg 6.25% van de patiënten blaren.

Locatie afhankelijke effectiviteit (Bijlage 1 en 2)

Niet in alle geselecteerde studies werd bestudeerd of de effectiviteit afhankelijk is van de locatie. Er werd door Dawid et al. (2006) geconcludeerd dat pimecrolimus op het lichaam niet effectief was. Kose et al. (2010) concluderen dat behandeling met pimecrolimus effectief was in het gelaat. Bij de studie van Shim et al. (2013) werd in de behandeling geen onderscheid gemaakt in lichaamsdeel. In de studie van Choi et al. (2008) werden geen significante verschillen tussen de laesies geconstateerd. Esfandiarpour et al. (2009) concludeerden dat pimecrolimus +UVB in het gezicht effectiever is dan op de romp, armen en benen. Seirafi (2007) beschreven de beste repigmentaties voor romp, gezicht en ellebogen.

Plek van TIMS ten opzichte van corticosteroïden (Bijlage 1 en 2)

Niet in alle geselecteerde studies werd de plek van TIMS ten opzichte van corticosteroïden bestudeerd. Kose et al. (2010) concludeerden dat er geen significant verschil in effectiviteit tussen behandeling met dat mometasone crème 0.1% en pimecrolimus 1% crème was. Wanneer er echter gekeken werd naar specifieke delen van het lichaam, bleek dat op de romp mometasone crème effectiever was en in het gelaat bleek pimecrolimus crème effectiever. De volgorde die Lotti et al. (2008) beschreven is betametasone dipropionate 0.05% (71.2%) vs tacrolimus 0.1% (61%) vs pimecrolimus 1% (54.6%).

Tacrolimus

Analyse van de RCT's (Bijlage 1)

Ho et al. (2011) vergeleken tacrolimus 0.1% zalf 2 dd met placebo en clobetasol propionate 0.05% crème 2 dd met placebo. Na 6 maanden werd er geconcludeerd dat TIMS effectief waren in het gelaat in 57.7% van de gevallen en in 22.9% van de gevallen elders op het lichaam.

In de studie van Radakovic et al. (2009) waarin behandeling met tacrolimus 0.1% 1 dd werd vergeleken met behandeling met tacrolimus 0.1% 2 dd werd geconcludeerd dat tacrolimus een effectieve behandeling is voor vitiligo vulgaris.

Kathuria et al. (2012) beschreven behandeling met 0.1% tacrolimus ointment versus 0.05% fluticason propionate creme, hieruit kon niet geconcludeerd worden dat behandeling met tacrolimus effectiever was. Er werden goede responsen gezien, maar in vergelijking met behandeling met fluticason werden er geen grote verschillen waargenomen.

De studie van Mehrabi et al. (2006) vergeleek tacrolimus 0.1% zalf 2 keer per week gecombineerd met smalpectrum UVB drie keer per week met placebo 2 keer per week gecombineerd met smalpectrum UVB drie keer per week. Het was onduidelijk of tacrolimus effectiever was, de combinatie met UVB was niet significant beter dan UVB alleen. Passeron et.al (2004) bestudeerden behandeling met 308-nm excimer laser 2 keer per week gecombineerd met 0.1% tacrolimus 2 dd versus 308-nm excimer laser 2 keer per week zonder topische behandeling. Er werd geconcludeerd dat de behandeling met tacrolimus effectiever was. In de studie van Lepe et al. (2003) werd 0.1% tacrolimus vergeleken met 0.05% clobetasol propionate, er was sprake van een matig effect. Kawalek et al. (2004) beschreven dat 0.1% tacrolimus gecombineerd met 308 nm laser effectiever was in vergelijking met placebo gecombineerd met 308 nm laser.

Analyse van de niet-RCT's (Bijlage 2)

Lo et al. (2009) concluderen dat behandeling met tacrolimuszalf 0.1% 2 dd gedurende 12 weken een effectieve behandeling is.

Udompataikul et al. (2011) beschreven een effectieve behandeling met tacrolimus in 22% van de gevallen. In de studie van Taher et al. (2009) werd geen significant verschil in de repigmentatie gevonden, wel was er een significant verschil in IL-10 waardes, waardoor er gesuggereerd werd dat tacrolimus toch biologische effecten had. Zowel de studie van Kanwar et.al (2004) als de studie van Grimes et al. (2004) concludeerden dat tacrolimus effectief was. In de studie van Klahan et.al (2009) werden geen significante verschillen gevonden, waardoor de effectiviteit van de behandeling onzeker was.

In de studie van Lotti et al. (2008) werd geen eenduidige conclusie getrokken.

Bijwerkingen (Bijlage 1 en 2)

Deze uitkomstmaat werd niet in alle geselecteerde studies beschreven.

Ho et.al (2011) beschreven huidirritaties bij het gebruik van clobetasol. In de studie van Udompataikul et al. (2011) gaf tacrolimus irritatiereacties die vanzelf verdwenen.

Mehrabi et al. (2006) bechreven vergelijkbare bijwerkingen in TIMs groepen met en zonder UV en UV belichtingen en lijken gerelateerd aan UV therapie en niet zozeer aan de TIMs.

In de studie van Kathuria et al. (2012) werden branderigheid en jeuk vaker gemeld bij TIMs, er was minder atrofie in de TIMs groep, maar in beide gevallen was dit niet significant. Er werd een infectie gemeld bij tacrolimus. Geen van de bijwerkingen resulteerde in het stoppen van de behandeling. Zowel Lepe et al. (2003) als Passeron et al. (2004) beschreven een branderig gevoel. In de studie van Kawalek et al. (2004) was er sprake van een tintelend, branderig gevoel en erytheem bij 80% van de patienten in vergelijking met 30% van de patienten in de placebo + excimer groep. In de studies van Kanwar et al. (2004) en Grimes et al. (2004) werd bij de start van de therapie voorbijgaande jeuk gemeld. Klahan et al. (2009) beschreven kleine en welbekende bijwerkingen.

Locatie afhankelijke effectiviteit (Bijlage 1 en 2)

Niet in alle geselecteerde studies werd bestudeerd of de effectiviteit afhankelijk is van de locatie. Lo et al. (2009) concluderen dat tacrolimus voor het gelaat en hals effectief is, in deze studie werd het lichaam niet geïncludeerd.

In de studie van Ho et al. (2011) werden ten opzichte van clobetasol voornamelijk in het gezicht de beste resultaten gezien. Udompataikul et al. (2011) beschreven de beste resultaten in het gezicht. Kanwar et al. (2004) concludeerden dat tacrolimus effectief in het gelaat was, er was een slechte respons op handen en voeten, al was dit niet gekwantificeerd. Grimes et al. (2004) beschreven een hoger percentage repigmentatie in het gelaat ten opzichte van andere locaties. Lepe et al. (2003) detecteren voor zowel clobetasol als tacrolimus de meeste repigmentatie in het gelaat. Bij tacrolimus werd repigmentatie vooral in het gelaat gezien. Ten hoogte van de oksels, benen en romp geeft clobetasol vaker repigmentatie. Zowel clobetasol als tacrolimus geven geen repigmentatie op de dorsale zijde van de handen.

De studie van Passeron et al. (2004) beschreef dat voor lichaamsdelen die weinig gevoelig zijn voor UV, de combinatie tacrolimus en excimer veel efficiënter was dan monotherapie met excimer laser. Op UV gevoelige lichaamsdelen (gezicht, nek, romp, ledematen met uitzondering van extremiteiten) is het verschil kleiner.

In de studie van Kawalek et al. (2004) toonden het gelaat en de romp vaker repigmentatie ten opzichte van de extremiteiten (polsen, knieën, ellebogen). Er werd geen verdere analyse gedaan tussen de twee groepen wat betreft de lokalisatie.

Plek van TIMS ten opzichte van corticosteroiden (Bijlage 1 en 2)

Niet in alle geselecteerde studies werd de plek van TIMS ten opzichte van corticosteroiden bestudeerd. Lotti et al. (2008) beschreven als volgorde betamethasone dipropionate 0.05% (71.2%) vs tacrolimus 0.1% (61%) vs pimecrolimus 1% (54.6%), maar deden geen uitspraken over eventuele significantie. Kathuria et al. (2012) beschreven geen duidelijke uitspraak over plaats van TIMS ten opzichte van corticosteroiden, er werd geconcludeerd dat beide zalven even effectief waren. Uit de studie van Lepe et al. (2003) bleek dat tacrolimus iets minder efficiënt was in vergelijking met clobetasol, al geeft clobetasol meer bijwerkingen. Er werd geen duidelijke uitspraak gedaan over de positionering van TIMS ten opzichte van corticosteroiden. Wel werd er gesuggereerd dat het lagere percentage bijwerkingen en het ontbreken van gehyperpigmenteerde randen intrinsieke voordelen zijn van tacrolimus ten opzichte van clobetasol.

Conclusie

Laag	<i>Uitkomstmaat: Repigmentatie</i> De effectiviteit van pimecrolimus en tacrolimus in de behandeling van vitiligo (al dan niet in combinatie met UVB) is beperkt. Farajzadeh 2009, Radakovic 2009, Passeron 2004
Zeer laag	<i>Uitkomstmaat: Plek van TIMS ten opzichte van corticosteroiden</i> Er worden wisselende resultaten gemeld over de effectiviteit van pimecrolimus en tacrolimus ten opzichte van potente en zeer potente steroïden (klasse 3 tot 4), zodat er geen definitief oordeel te vellen valt over een voorkeur voor de een dan wel de ander. Kathuria 2012, Kose 2010, Ho 2011, Lotti 2008, Lepe 2003

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: locatie afhankelijke effectiviteit</i></p> <p>De effectiviteit van de behandeling met pimecrolimus / tacrolimus lijkt beter in het gelaat ten opzichte van andere locaties.</p> <p>Radakovic 2009, Ho 2011, Kawalek 2004, Kose 2010</p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: Bijwerkingen</i></p> <p>Het gebruik van pimecrolimus / tacrolimus gaat, naast de bekende bijwerkingen (branderigheid en flushing), niet gepaard met ernstige bijwerkingen op korte en middellange termijn. Over lange termijn bijwerkingen zijn er geen studies en kan geen uitspraak gedaan worden.</p> <p>Kathuria 2012, Farajzadeh 2009, Passeron 2004</p>
-	<p>Geen van de geïnccludeerde studies heeft de plaats van pimecrolimus en tacrolimus ten opzicht van corticosteroiden (klass 3-4) kunnen bepalen.</p>

Overige overwegingen

Op basis van effectiviteit waren er onvoldoende gegevens om onderscheid te maken in een voorkeur voor pimecrolimus of tacrolimus. De keuze moet gemaakt worden in overleg met de patient. Mogelijk is de anti inflammatoire werking van tacrolimus sterker ten opzichte van pimecrolimus.⁴¹

De mening van de werkgroep is dat remming van uitbreiding van vitiligo een goede uitkomstmaat zou zijn voor topische therapie gezien het anti inflammatoire effect hiervan. Deze uitkomstmaat werd echter in onvoldoende studies meegenomen en kon derhalve in deze richtlijn niet worden meegenomen.

Er is geen bewijs voor een verhoogd risico op huidkanker bij lokaal gebruik van calcineurine remmers voor vitiligo. Uit een recente studie blijkt dat voor het gebruik bij eczeem het onwaarschijnlijk is dat er een associatie bestaat met een verhoogd risico op maligniteit, gebaseerd op een analyse van meer dan 25000 personen jaren follow up.⁴²

Aangezien er geen goede lange termijn gegevens bestaan over de veiligheid van TIMs bij vitiligo zal er een afweging moeten worden gemaakt tussen de effectiviteit en potentiële bijwerkingen die het middel heeft.

Dermabrasie kan een toegevoegde waarde hebben, maar in Nederland en België wordt geen gebruik gemaakt van deze behandeling vanwege het risico op bijwerkingen, daarbij is het cosmetisch en praktisch geen aantrekkelijke behandeling. De werkgroep heeft daarom besloten deze uitkomstmaat niet mee te nemen in de conclusie.²¹

Aanbevelingen

Sterk voor	<p>Voor niet chirurgische behandeling van patiënten met vitiligo is er een sterke aanbeveling voor behandeling met pimecrolimus en tacrolimus, vooral in het gelaat. Vanwege de relatieve lange tijd die nodig is om repigmentatie te bereiken en dus om effect te zien van de therapie wordt een minimale periode van 3 tot 6 maanden geadviseerd voordat kan worden beoordeeld of de therapie effectief is.</p>
-	<p>Bij gebrek aan bewijs in de literatuur wordt, op basis van expert opinion, gesteld dat de plaats van pimecrolimus en tacrolimus ten opzichte van corticosteroiden (klasse 3-4) vergelijkbaar lijkt.</p>

Behandelingen voor uitgebreide vitiligo

Smalspectrum UVB

Werking

Sinds begin jaren tachtig van de twintigste 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.⁴³ Op welke wijze smalspectrum UVB therapie bij vitiligo patiënten leidt tot stabilisatie en repigmentatie is niet precies bekend. In een gecontroleerde studie uit 2004 is aangetoond dat UVB therapie leidt tot significante repigmentatie⁴⁴. 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 veertig ingevoerd bij de behandeling van vitiligo.⁴⁵ Bij orale PUVA wordt gebruik gemaakt van de inname van 8-methoxy-psoralen (8-MOP) gevolgd door de belichting met artificieel UVA.⁴⁶ Uit diverse in vitro studies 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.⁴⁷

Kenmerken van de geïncludeerde studies (tabellen D en E in bijlage 1)

Smalspectrum UVB (Tabel D)

Tot nu toe zijn er geen RCT's bij smalspectrum UVB uitgevoerd. Analyse werd dus alleen uitgevoerd op de 2 andersoortige studies. Eén publicatie betrof een vergelijkende studie tussen topicale psoralenen / UVA en smalspectrum UVB,⁴³ de andere is een open studie met alleen smalspectrum UVB.⁴⁸ Beide studies werden uitgevoerd in hetzelfde behandelcentrum.

Orale PUVA (Tabel E)

Er is slechts een goed uitgevoerde RCT van niveau A2 gevonden voor orale PUVA.⁴⁹ Hierbij is gebruikt gemaakt van de natuurlijke zon, zogenaamde PUVASOL. Deze methode wordt in Nederland echter niet toegepast. Om deze reden is de studie 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 7 niet-vergelijkende studies.⁵⁰⁻⁵⁶ Hiervan zijn er 3 retrospectief van opzet. In geen enkele studie is gemeld of er wel of geen opeenvolgende patiënten werden geselecteerd. Selectiebias is dus niet uit te sluiten.

Effectiviteit

Repigmentatie

Een behandeling werd in alle studies 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 een van de geselecteerde studies werd de duur van repigmentaties bestudeerd. In de studie van Lassus et al werden 91 patiënten na beëindiging van hun behandeling weer voor controle teruggezien na een periode van 1 tot 5 jaar.⁵⁰ Hiervan bleek bij 5 patiënten de vitiligo weer te zijn teruggekeerd op plaatsen waar door de therapie aanvankelijk repigmentatie was opgetreden.

Patiëntstisfactie

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

Conclusie

Niveau 3	<p>De behandeling voor uitgebreide vitiligo met verschillende vormen van lichttherapie is gebaseerd op methodologisch minder valide studies. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de interpretatie van de resultaten hiervan. Uit de analyse van voornamelijk niet-vergelijkende studies blijkt dat het succespercentage matig is en dat smalspectrum UVB even effectief is als orale PUVA. Er is geen vergelijkend onderzoek verricht tussen deze twee vormen van behandeling. Orale PUVA heeft meer bijwerkingen dan smalspectrum UVB.</p> <p>C Westerhof,⁴³ Njoo,⁴⁸ Lassus,⁵⁰ Parrish,⁵¹ Ortonne,⁵² Langner,⁵³ el Mofty,⁵⁴ Sahin,⁵⁵ Rodriguez,⁵⁶</p>
-----------------	---

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 studies over smalspectrum UVB melden geen bijwerkingen.

Lange termijn effectiviteit en bijwerkingen

Er zijn vervolgstudies nodig om de lange termijn resultaten en de lange termijn bijwerkingen 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 voor wat betreft de mate van blijvendheid van de waargenomen repigmentaties na stoppen van de therapie. Aangezien UV straling carcinogene eigenschappen bezit, dienen toekomstige studies 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.⁵⁷ Hier komt uit naar voren dat het veelal voorgestelde advies van 2 jaar een 'veilige' schatting is voor het maximale aantal behandelingen voor een patiënt met vitiligo. Dit getal van 2 jaar is echter niet meer dan een indicatie, totdat op grond van betrouwbare studies 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 2 jaar nog niet de gewenste repigmentatie hebben bereikt. Moet dan gestopt worden 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 2 jaar gecontinueerd kunnen worden. Aanbevolen wordt echter om 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 2 jaar.

Addendum 2016

Het onderstaande therapie-advies smalspectrum UVB is gebaseerd op literatuur tot en met 2004. Op basis van expert opinion werd het therapie-advies aangepast op de volgende punten. UVB 3x per week zorgt voor snellere repigmentatie dan 2x per week maar geeft uiteindelijk vergelijkbare eindresultaten. Zodoende kan om praktische reden worden gekozen voor 2x per week. Ophogen met 20% kan tot verbrandingsverschijnselen leiden, een voorzichter schema met 10% is (vooral bij lichtere huidtypes) een goed alternatief.

Therapie-advies smalspectrum UVB

Uitvoering

- Start met suberythemale dosis: $100 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ (alle huidtypen)
- Vervolgbehandelingen:
 - bij geen erytheem*: ophogen met 10%
 - bij minimale erytheem*: dezelfde dosis aanhouden, bij de volgende behandeling alléén ophogen in geval van (a)
 - 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 2 á 3 x per week. Niet op twee opeenvolgende dagen. Er wordt een minimale behandelduur van 3 tot 6 maanden geadviseerd.
- Controle om de 3 maanden. Gebruik altijd Wood's lamp onderzoek om beginnende repigmentaties op te sporen. Deze zijn bij lichtere huidtypen bij standaard onderzoekskamer belichting vaak niet waarneembaar, waardoor de indruk ontstaat dat de therapie niet helpt.

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.⁵⁸ 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) zo mogelijk afdekken tijdens behandeling. Ook lichaamsdelen die reeds naar tevredenheid van arts en patiënt zijn gerepigmenteerd dienen tijdens verdere behandelingen, indien mogelijk, te worden afgedekt (bijv. lange broek aanhouden).

Na de behandeling

- Vermijden van onnodige zonblootstelling (met name tussen 11.00-15.00 tijdens zonnige dagen) op zowel behandel- als niet behandel-dagen
- Gebruik van sunscreens op zon-blootgestelde delen.

Therapie-advies orale PUVA

Uitvoering

- methoxsalen capsules (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 / cm² (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 ¼ van de laatste dosis teruggaan. (* erytheem graad beoordelen van zowel de gedepigmenteerde maculae als van de normaal gepigmenteerde huid)
- Frequentie 2 x per week. Niet op twee opeenvolgende dagen. Liefst twee dagen ertussen
- Controle om de 3 maanden. Gebruik altijd Wood's lamp onderzoek om beginnende repigmentaties op te sporen. Deze zijn bij lichtere huidtypen bij standaard onderzoekskamer belichting 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-up studies met PUVA.⁵⁹⁻⁶¹ Deze studies werden niet opgenomen in onze analyse omdat zij niet voldeden aan onze selectiecriteria. Laesies met geringer percentage aan repigmentatie hebben een grotere kans om na stoppen van de therapie het pigment opnieuw te verliezen.

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.⁵⁸
- Afdekken van geslachtsdelen, omdat genitaliën een verhoogd risico lopen op een tumorontwikkeling*
- Lichaamsdelen waar zich geen laesies bevinden (met name het gelaat) zo mogelijk afdekken tijdens behandeling. Ook lichaamsdelen die reeds naar tevredenheid van arts en patiënt zijn gerepigmenteerd dienen tijdens verdere behandelingen waar mogelijk te worden afgedekt (bijv. 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 8 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.
- Vermijden van onnodige zonblootstelling (met name tussen 11.00-15.00 uur tijdens zonnige dagen) op zowel behandel- als niet behandel-dagen.
- Gebruik van sunscreen (met een UVA filter) op zon-blootgestelde delen

Breedspectrum UVB

Er is 1 studie gepubliceerd in 1990 over de werkzaamheid van breedspectrum UVB bij uitgebreide vitiligo.⁶² Bij 8 van de 14 patiënten (=57%) was de behandeling succesvol, d.w.z. 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. Om deze reden geeft de werkgroep de voorkeur aan smalspectrum UVB, hoewel de werkzaamheid mogelijk niet wezenlijk van elkaar verschilt. Dit laatste is echter nog niet een directe vergelijkende studie aangetoond. Bij gebrek aan een smalspectrum UVB kabine, kunnen dermatologen dus de breedspectrum UVB gebruiken. Men dient echter het bovengenoemde nadeel van deze modaliteit in acht te nemen.

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 trials is verricht. De eerste studie betreft een retrospectief onderzoek met monobenzylether van hydrochinon.⁶³ De tweede betreft een prospectieve studie met de Ruby laser.⁶⁴ De derde en meest recente studie beschrijft de resultaten van depigmentatie therapie in een prospectieve studie met behulp van 4- methoxyphenol 20% in combinatie met de Ruby laser.⁶⁵ Op basis van deze drie studies komt de werkgroep tot de volgende conclusie en aanbeveling ten aanzien van depigmentatietherapie bij vitiligo.

Conclusie

Niveau 3	Universele vitiligo kan effectief behandeld worden met lokaal gappleerde chemische middelen en laser, maar deze conclusie is gebaseerd op methodologisch minder valide studies. De gebruikte chemische middelen zijn bovendien niet als geneesmiddel geregistreerd. C Moshier, ⁶³ Thissen, ⁶⁴ Njoo, ⁶⁵
-----------------	--

Aanbeveling

1. Omdat de bij depigmentatie toegepaste chemische middelen niet geregistreerd zijn wordt aanbevolen deze behandeling niet toe te passen in de algemene dermatologiepraktijk.
2. Omdat depigmentatie middels laser berust op minder valide studies 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

Meest recente ontwikkelingen

Recent zijn artikelen⁶⁶⁻⁷⁵ verschenen waarin een nieuwe behandeling wordt gepropageerd, zoals de Excimer laser (UVB 308 nm) en applicatie van immuunmodulerende stoffen, met name Tacrolimus. Omdat 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.

Referenties

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; 434-6.
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. van Geel N¹, Desmedt V¹, De Schepper S¹, Boone B¹, Lapeere H¹, Speeckaert R¹. Cessation of spread as a treatment objective in vitiligo: perception from the patients' point of view. *Br J Dermatol*. 2015 Nov 11. doi: 10.1111 / bjd.14283.
18. Esfandiarpour I1, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(1):14-8
19. Dawid M1, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006 Nov;4(11):942-6.
20. Hui-Lan Y1, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr. Dermatol*. 2009 May-Jun;26(3):354-6.
21. Farajzadeh S1, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini SH. The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of nonsegmental childhood vitiligo: a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Dermatol*. 2009 May-Jun;26(3):286-91. doi: 10.1111 / j.1525-1470.2009.00926.x.
22. Köse O1, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat*. 2010 May;21(3):133-9.
23. Sendur N1, Karaman G, Saniç N, Savk E. Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment? *J Dermatolog Treat*. 2006;17(6):338-42.
24. Seirafi H1, Farnaghi F, Firooz A, Vasheghani-Farahani A, Alirezaie NS, Dowlati Y. Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. *Dermatology*. 2007;214(3):253-9.

25. Choi CW¹, Chang SE, Bak H, Choi JH, Park HS, Huh CH, Kim CW, Kim SE, Mun SK, Kim BJ, Kim MN. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo. *J Dermatol*. 2008 Aug;35(8):503-7.
26. Lotti T¹, Buggiani G, Troiano M, Assad GB, Delescluse J, De Giorgi V, Hercogova J. Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther*. 2008 Jul;21 Suppl 1:S20-6.
27. Shim WH¹, Suh SW, Jwa SW, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB. A pilot study of 1% pimecrolimus cream for the treatment of childhood segmental vitiligo. *Ann Dermatol*. 2013 May;25(2):168-72.
28. Kathuria S¹, Khaitan BK, Ramam M, Sharma VK. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 Jan-Feb;78(1):68-73. doi: 10.4103 / 0378-6323.90949. Segmental vitiligo: a randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment vs 0.05% fluticasone propionate cream.
29. Mehrabi D, Pandya AG. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial comparing narrowband UV-B Plus 0.1% tacrolimus ointment with narrowband UV-B plus placebo in the treatment of generalized vitiligo. *Arch Dermatol*. 2006 Jul;142(7):927-9.
30. Klahan S, Asawanonda P. Topical tacrolimus may enhance repigmentation with targeted narrowband ultraviolet B to treat vitiligo: a randomized, controlled study. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec;34(8):e1029-30.
31. Radakovic S¹, Breier-Maly J, Konschitzky R, Kittler H, Sator P, Hoenigsmann H, Tanew A. Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Aug;23(8):951-3.
32. Passeron T¹, 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 Sep;140(9):1065-9.
33. 17, Kawalek AZ¹, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2004 Feb;30(2 Pt 1):130-5.
34. Lepe V¹, 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 May;139(5):581-5.
35. Ho N¹, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):626-32.
36. Lo YH¹, Cheng GS, Huang CC, Chang WY, Wu CS. Efficacy and safety of topical tacrolimus for the treatment of face and neck vitiligo. *J Dermatol*. 2010 Feb;37(2):125-9.
37. Kanwar AJ¹, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol*. 2004 Nov;29(6):589-92.
38. Grimes PE¹, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jul;51(1):52-61.
39. Taher ZA¹, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT. Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2009 Sep;161(3):654-9
40. Udompataikul M¹, Boonsupthip P, Siri wattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J Dermatol*. 2011 Jun;38(6):536-40.
41. van Geel N¹, Speeckaert R, Mollet I, De Schepper S, De Wolf J, Tjin EP, Luiten RM, Lambert J, Brochez L. In vivo vitiligo induction and therapy model: double-blind, randomized clinical trial. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012 Jan;25(1):57-65. doi: 10.1111 / j.1755-148X.2011.00922.x. Epub 2011 Nov 2.
42. Margolis DJ¹, Abuabara K², Hoffstad OJ³, Wan J², Raimondo D⁴, Bilker WB³. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. *JAMA Dermatol*. 2015 Jun;151(6):594-9. doi: 10.1001 / jamadermatol.2014.4305.
43. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B (311 nm) versus topical PUVA. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1525-8.
44. 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.

45. 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.
46. Grimes PE. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15: 921-6.
47. Fitzpatrick TB. Mechanisms of phototherapy of vitiligo. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1591-2.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Ortonne JP, Sannwald C, Thivolet J. Oral photochemotherapy in vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 1978; 105: 617-24.
53. 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.
54. 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.
55. Sahin S, Hindioglu U, Karaduman A. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of Turkish patients. *Int J Dermatol* 1999; 38 : 542-5.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Elliot JA. Methoxsalen in the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1959; 79: 237-43.
60. Kenney JA, Jr. Vitiligo treated by psoralens. A long-term follow-up study of the permanency of repigmentation. *Arch Dermatol* 1971; 103: 475-80.
61. Theodoridis A, Tsambaos D, Sivenas C, Capetanakis J. Oral trimethylpsoralen in the treatment of vitiligo. *Acta Dermatovener* 1976; 56: 253-6.
62. Köster W, Wiskemann A. Phototherapy with UV-B in vitiligo. *Zeitschr Hautkr.* 1990; 65: 1022-1024.
63. 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: 669-679.
64. Thissen M, Westerhof W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol* 1997; 36: 386-8
65. 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.
66. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP, Ortonne JP.
67. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 2004; 140(9): 1065-9
68. Esposito M, Soda R, Costanzo A, Chimenti S. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer
69. laser. *Clin Exp Dermatol.* 2004 29(2):133-7.
70. 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(5): 531-7.
71. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003; 42(8): 658-62.
72. Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002 ;46(5):727-31

73. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, Chamlin SL, Paller AS. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. . J Am Acad Dermatol. 2004; 51:760-6
74. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. Arch Dermatol. 2003; 139:571-4
75. 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

5. Chirurgische behandeltechnieken

Inleiding transplantatietechnieken

De eerste ervaring op gebied van 'gepigmenteerde' huidtransplantaties naar een 'blanker' gepigmenteerd gebied vindt men terug in de medische literatuur die dateert van eind 19^e eeuw.¹ In 1947 beschreef de groep van Haxthausen in het kader van een studie naar de pathogenese van vitiligo de transplantatie van een gepigmenteerde autologe donorhuid naar een gedepigmenteerde laesie.² De eerste therapeutische toepassing bij vitiligo volgde in 1952 door de groep van Spencer en in 1964 door de groep van Behl.^{3,4} Sindsdien zijn er meerdere autologe 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 suspensies en transplantatie van gekweekte melanocyten. Op de laatstgenoemde techniek zal niet verder worden ingegaan, aangezien de kweektechniek meer en meer verlaten wordt sinds de introductie van de niet-gekweekte epidermale celsuspensie-techniek in 1998. De volgende technieken zullen besproken worden:

- Thiersch-plastiek
- Punchgrafts
- Transplantatie van blaardaken
- Transplantatie van niet gekweekte epidermale celsuspensie.

Algemene informatie betreffende transplantatietechnieken

Belangrijke informatie voor de patiënt

Duidelijk moet zijn dat een transplantatie enkel een *symptomatische* behandeling is, waarbij de oppervlakte die behandeld wordt in één sessie beperkt is tot een *beperkt* gebied. Verder dient men te benadrukken dat de succeskans *variabel* is en dat goede follow-up studies betreffende lange termijn resultaten beperkt beschikbaar zijn.

Selectiecriteria voor een transplantatie

Een strikte selectie van de patiënt 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 lesies 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-punchgraft test'.⁵
De gevoeligheid voor het *Koebnerfenomeen* kan het resultaat negatief beïnvloeden (= isomorf prikkeleffect: het optreden van vitiligo op de plaats van een trauma)
2. De vitiligo dient therapieresistent te zijn voor non chirurgische behandelingsmodaliteiten zoals UVB, PUVA en lokale corticosteroïden.
3. Acceptorzone:
 - vooral segmentale vitiligo en focale vitiligo zijn geschikt
 - ook haarloze gebieden (bijv. polsen) en laesies waarbij sprake is van leukotrichie zijn geschikt
 - patiënten met een huidtype (skin fototype volgens Fitzpatrick) 4 tot 6 hebben meer kans op repigmentatie
 - minder tot weinig succesvol op vingers en gewrichten.

Technieken

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) aangebracht worden op de gedermabradeerde acceptorzone.

Beschrijving gevonden studies

In totaal zijn vier studies geïnccludeerd⁶⁻⁸ (zie tabel bijlage 2; Thiersch-plastiek). De follow-up varieert van 1,5 maanden tot 6 jaar. Het percentage recidieven wordt in drie studies vermeld en is steeds 0%. De tevredenheid van de patiënten wordt in één enkele studie beschreven.

Effectiviteit

Het succespercentage (>75% repigmentatie) varieert van 58% - 100%. Bij de pooling van de gegevens, waarbij ter voorkoming van dubbel telling de eerste studie van Kahn is weggelaten, is het totaal aantal patiënten met 'succesvol' resultaat ten opzichte van het totaal aantal patiënten uit deze vier studies = 40 / 50 = 80%.

Conclusie

Niveau 2	Uit de geïnccludeerde studies blijkt de Thiersch plastiek 'succesvol' te zijn bij 80% van de patiënten. Deze conclusie is echter gebaseerd op een gering aantal patiënten. C Kahn, ⁶ Olsson, ⁷ Kahn, ⁸ Argawal, ⁹
-----------------	--

Overige overwegingen

Bijwerkingen

In alle vier studies worden bijwerkingen beschreven. Men vermeldt ter plaatse van de *donorzone* oppervlakkige littekenvorming.²⁸ Men vermeldt ter plaatse van de *acceptorzone*: milia (4 / 4 studies), oneffen oppervlak van transplantaat (1 / 4 studies), hyperpigmentatie (1 / 4 studies), verdikte oppervlakte (1 / 4 studies) loslaten van het transplantaat.^{6,7,8,9}

Voordelen

De Thiersch-plastiek is een transplantatietechniek waarbij er snel resultaat wordt gezien.

Nadelen

Er kunnen bijwerkingen optreden. Vooral de techniek van afname van het transplantaat kan het uiteindelijke cosmetische resultaat beïnvloeden. De ratio van donor en acceptorplaats is 1:1.

Aanbeveling

De Thiersch-plastiek is een transplantatietechniek die een grote succeskans heeft (80%). Het is geschikt voor solitaire laesies op het lichaam (doch minder voor het gezicht). Met deze techniek ziet men ter plaatse van de acceptorzone geregeld bijwerkingen en heeft een grote donorplaats nodig.

Punchgrafts

Uitvoering

Bij de punchgrafttechniek maakt men gebruik van autologe mini huidbiopten (punches) die afkomstig zijn van een normaal gepigmenteerde donorzone (b.v. gluteaalstreek, 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 studies

In totaal zijn zes studies geïnccludeerd¹⁰⁻¹⁵ (zie tabel bijlage 2; punchgrafts). Hieronder bevindt zich geen enkele placebogecontroleerde studie, wel één vergelijkende studie. De follow-up varieert van 2 maanden tot 5 jaar. In één studie vermeldt men een heractivatie van de vitiligo (6%). Het aantal recidieven wordt in twee studies vermeld (0% en 0%). De tevredenheid van de patiënten wordt in geen enkele studie beschreven.

Effectiviteit

Het succespercentage (>75% repigmentatie) varieert van 30% - 87%. Wanneer de zes studies worden 'gepoold' is het totaal aantal patiënten met 'succesvol' resultaat ten opzichte van het totaal aantal patiënten 84 / 148 = 57%.

Conclusie

Niveau 2	Volgens de geïnccludeerde studies (waaronder geen enkele placebo gecontroleerde studie) blijkt punchgrafting 'succesvol' te zijn bij 57% van de patiënten. <i>C Pai,¹⁰ Singh,¹¹ Boersma,¹² Rathi,¹³ Jha,¹⁴ Falabella¹⁵</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Bijwerkingen

In vier van de zes studies worden bijwerkingen beschreven. Men vermeldt ter plaatse van de *donorzone*: littekens (2 / 4 studies), koebnerfenomeen (1 / 4 studies). Men vermeldt ter plaatse van de *acceptorzone*: cobblestone (2 / 4 studies), kleurverschillen (3 / 4 studies), littekens (3 / 4 studies), putjes (2 / 4 studies).^{10,11,12,13,14,15.}

Voordelen

Punchgrafting is een relatief eenvoudige en redelijk snelle techniek.

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 meestal beperkt.

Aanbeveling

Punchgrafting is een eenvoudige en redelijk snelle transplantatietechniek met een matige succespercentage (57%). Het is geschikt voor kleinere laesies op het gehele lichaam. Men vermeldt echter meer bijwerkingen op zowel donor- als acceptorzone dan bij de andere transplantatietechnieken.

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 studies

In totaal zijn acht studies geïnccludeerd¹⁶⁻²³ (zie bijlage 2; blaardaken). Hieronder bevindt zich één vergelijkende studie. De follow-up varieert van 2 maanden tot 3 jaar. Het percentage recidieven wordt in vier studies vermeld en varieert van 0% tot 5%. De tevredenheid van de patiënten wordt in géén enkele studie beschreven.

Effectiviteit

Het succespercentage (>75% repigmentatie) varieert van 71% - 89%. Bij pooling van zeven studies (de eerste studie van Gupta 1999, refer 18, is niet meegenomen om eventuele dubbeltelling te voorkomen) hebben in totaal 142 van de 175 patiënten een 'succesvol' resultaat. Dit is 81%.

Conclusie

Niveau 2	Uit de geselecteerde studies blijkt de transplantatie van blaardaken 'succesvol' te zijn bij 81% van de patiënten. Onder de geïnccludeerde studies bevindt zich slechts één placebogecontroleerde studie.	
	B	Gupta ¹⁹
	C	Oh, ¹⁶ Kim, ¹⁷ Gupta, ¹⁸ Lim, ²⁰ Matsumura, ²¹ Tawade, ²² Hatchome, ²³

Overige overwegingen

Bijwerkingen

In zes van de acht studies worden bijwerkingen beschreven. Men vermeldt ter plaatse van de *donorzone*: hyperpigmentatie (1 / 6 studies), infectie (1 / 6 studies), Koebnerfenomeen (3 / 6 studies). Men vermeldt ter plaatse van de *acceptorzone*: hyperpigmentatie (2 / 6 studies), infectie (2 / 6 studies), loskomen van het blaardak (1 / 6 studies).^{16,17,18,19,20,21, 22,23}

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 welke niet altijd in de routine polikliniek aanwezig is. De inductie met behulp van deze apparatuur kan 1 à 2 uur in beslag nemen en kan voor de patiënt als onaangenaam ervaren worden. 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.

Niet-gekweekte epidermale celsuspensie

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 gedermaabrade acceptorzone. De dermaabrasie wordt veelal verricht met een CO₂-laser of Erbium:Yag-laser.

Beschrijving gevonden studies

In totaal zijn vier studies gevonden²⁴⁻²⁷ (zie tabel bijlage 2; celsuspensie). De follow-up varieert van één tot twaalf maanden. Het percentage recidieven wordt in één studie vermeld en is 6%. In twee studies vermeldt men het percentage patiënten met een heractivatie van de vitiligo (6% en 3% respectievelijk). De tevredenheid van de patiënten wordt in géén enkele studie beschreven.

Effectiviteit

Het succespercentage (>75% repigmentatie) varieert van 59% - 70%. Bij de pooling werden alle studies meegenomen, inclusief de twee studies van Geel et al (ref. 24 en 25), want het betrof hier verschillende patiënten (persoonlijke mededeling van Geel). Het totaal aantal patiënten met 'succesvol' resultaat gedeeld door het totaal aantal patiënten van de vier studies gezamenlijk is 55 / 87 = 63%.

Conclusie

Niveau 3	Volgens de studies blijkt de techniek redelijk 'succesvol' te zijn en wel bij 63% van de patiënten. Dit resultaat is echter gebaseerd op slechts een gering aantal patiënten (87).	
	A2	<i>van Geel</i> ²⁴
	C	<i>van Geel</i> , ²⁵ <i>Olsson</i> , ²⁶ <i>Gauthier</i> ²⁷

Overige overwegingen

Bijwerkingen

In twee studies vermeldt men discrete bijwerkingen. Acceptorzone: tijdelijke hyperpigmentatie of kleurverschil (2 / 2 studies), donorzone: koebnerfenomeen (2 / 2 studies).

Voordelen

Met de niet-gekweekte epidermale celsuspensies kan men relatief grote oppervlakten (tot ca. 200 cm²) behandelen met een 'klein stukje' donorhuid, zonder voorafgaande kweek van de 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 behandelduur is langer dan die van de overige transplantatietechnieken, voornamelijk door de bereidingsduur van de suspensie.

Addendum 2016

De bovengenoemde analyse is verricht in 2004, de ervaring was toen nog beperkt. Op basis van de huidige literatuur is inmiddels bekend dat deze techniek toenemend wordt toegepast.

Ook het aantal studies hiernaar is gestegen en hieruit is gebleken dat deze methode effectief (> 75% repigmentatie bij 50-92%) is en de vermelde bijwerkingen beperkt zijn.²⁸

Inmiddels zijn er ook compacte bereidingspakketten (bv. Recell kit en Viticell kit) beschikbaar waardoor de bereiding van de suspensie vereenvoudigd werd.

In de Britse richtlijn wordt autologe celsuspensie techniek als meest optimale transplantatie techniek genoemd. Een kanttekening die wordt genoemd is dat de techniek gespecialiseerde faciliteiten vergt.

Aanbeveling

Volgens de cochrane review uit 2015 is de techniek effectief (50-91%) en geschikt voor grotere laesies op alle lichaamslocaties. Men vermeldt het minst aantal bijwerkingen van alle vier in dit hoofdstuk besproken methodes. De behandelingskosten en –duur blijken minpunten te zijn, hoewel een kosten / baten analyse ten opzichte van de overige technieken nog ontbreekt. Het grootste voordeel van deze techniek is een goede kleurmatch en dat met een relatief kleine donorplek en veel grotere acceptorplaats kan worden behandeld.

Samenvatting / aanbeveling

Op basis van het literatuuronderzoek uit 2004 en de cochrane uit 2015 is de werkgroep van mening dat rekening houdend met de voor en nadelen van transplantatietechnieken de **niet-gekweekte celsuspensies** de behandeling van voorkeur is. Alternatieven zijn **Thiersch-plastiek** (split-thickness huid transplantatie), de transplantatie van epidermale **blaardaken** en **punchgrafting**, welke meer geschikt zijn voor kleinere oppervlaktes.

De punchgrafting wordt beschouwd als eenvoudige, relatief goedkope en snelle transplantatietechniek, maar hierbij vermeldt men wel het hoogst aantal bijwerkingen op zowel acceptor- als donorzone. De Thiersch-plastiek wordt voor deze indicatie nauwelijks toegepast. 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 nihil). 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.

Referenties

1. Carnot P, Deflandre MC. Persistence de la pigmentation dans les greffes epidermique. C.R. Soc. de Biologie. 1896; 6.
2. Haxthausen H. Studies 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(6):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 CO2 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, Haeghen Y vander, Vervaet C, Naeyaert JM. Double-blind Placebo-Controlled Study of Autologous Transplanted Epidermal Cell Suspensions for Repigmenting Vitiligo. *Arch Dermatol*. 2004;140:1203-8.
25. van Geel et al; article submitted for publication 2005.
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.
28. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González. Interventions for vitiligo **Cochrane** Database Syst Rev. 2015 Feb 24;2:CD003263. doi: 10.1002 / 14651858.CD003263.pub5 (Review)

6. Vitiligo bij kinderen

De meta-analyse door Njoo et al. over niet-chirurgische repigmentatie therapieën heeft laten zien dat er nog maar weinig therapeutische onderzoeken zijn verricht bij kinderen met vitiligo.¹ Uit een vragenlijststudie gehouden onder 1061 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.² Van de totale populatie van patiënten met vitiligo zijn tussen de 23% en 26% kinderen onder de 12 jaar.^{3,4} We hebben hier dus te maken met een substantiële subgroep van patiënten die speciaal aandacht behoeft. Kinderen met vitiligo kennen ook psychosociale problemen.⁵⁻⁷ In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de therapeutische studies 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 deze literatuurstudie zal een advies worden gegeven over het behandelbeleid bij kinderen met vitiligo.

Kenmerken van de geïncludeerde studies (zie *Tabel A in bijlage 3*)

Slechts 7 klinische trials werden er gevonden waarbij uitsluitend kinderen werden bestudeerd.⁸⁻¹⁴ Er dient te worden opgemerkt dat kinderen ook aan verschillende studies bij volwassenen hebben meegedaan. De gegevens van deze studies 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 7 studies.

De meeste behandelingen zijn niet effectief gebleken of hebben bij kinderen zoveel bijwerkingen dat ze in Nederland niet toegepast worden. Dat geldt o.a. voor trimethylpsoraleen met zonlicht of UVA, phenylalanine plus UVA, orale corticosteroïden en topische PUVASOL. Er blijven slechts twee studies over; één over lokale corticosteroïd (klasse 4) bij gelokaliseerde vitiligo en één studie met smalspectrum UVB bij uitgebreide vitiligo.^{13,14}

Effectiviteit

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

Repigmentatie

- clobetasol propionaat 0,05 % (klasse 4 corticosteroïd)
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 studies zijn echter niet gecontroleerd en hebben dus een geringe bewijskracht.

Duur van de repigmentaties

De remissieduur is bij geen enkele van de gevonden studie vermeld. Het is dus onduidelijk of de verkregen repigmentatie na stoppen van de studie is gebleven of weer verdween.

Kwaliteit van leven

Bij de studie 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 verbetert 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 eerdere studie waarbij kinderen met psoriasis, atopisch eczeem en acné waren betrokken. Dit geeft aan dat de kwaliteit van leven van kinderen met vitiligo op een vergelijkbare manier verstoord is als die van kinderen met andere chronische huidziekten.

Conclusie

Niveau 3	Het aantal klinische studies bij kinderen met vitiligo is zeer gering. Bovendien zijn de gevonden studies van matige kwaliteit. Voor het bepalen van 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 corticosteroïd. Kinderen met uitgebreide vitiligo lijken baat te hebben bij behandeling met smalspectrum UVB. C <i>Khalid,¹³ Njoo,¹⁴</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Behandeling van vitiligo met corticosteroïden kan gecompliceerd worden door atrofie, telangiëctasieën, corticosteroïdgeïnduceerde acné en hypertrichose. De behandeling van smalspectrum UVB heeft voorbijgaande bijwerkingen zoals jeuk en droge huid.

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

Indien er voor een lokaal corticosteroïd wordt gekozen is de werkgroep van mening dat in eerste instantie het zwakst nog werkzame corticosteroïd wordt gekozen. Analoog aan de resultaten bij de volwassen studies valt de eerste keus op een klasse 3 corticosteroïd.

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

Aanbeveling

Voor kinderen met vitiligo moet terughoudendheid betracht worden met betrekking tot eventuele therapieën.

Voor kinderen met uitgebreide vitiligo kan therapie met smalspectrum UVB therapie toegepast worden. Psychosociale begeleiding is noodzakelijk in geselecteerde gevallen.

Referenties

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 vitiligo patiënten. *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 Maldonado R, Tamayo Sanchez L. 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.

7. Therapie advies 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 vitiligopatient 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 narrow band) 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 aangeboden wordt 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. Zonodig kan de patiënt voor behandeling door verwezen worden naar een vitiligocentrum of een collega waar expertise aanwezig is.

7.2. Specifieke adviezen voor de verschillende vormen van vitiligo (zie flow chart)

Vitiligo vulgaris en acrofaciale vitiligo (NSV)

De werkgroep adviseert fotherapie, waarbij behandeling met Narrow band 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 vitiligolesies 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 (<200cm²) bij stabiele niet segmentale vitiligo (NSV)

De kans op repigmentatie van het behandelde gedepigmenteerde oppervlak is 60 a 80% bij gebruikmaking van autologe transplantatie, maar 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 besloten wordt 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 of een centrum waar de expertise voor een dergelijke behandeling aanwezig is.

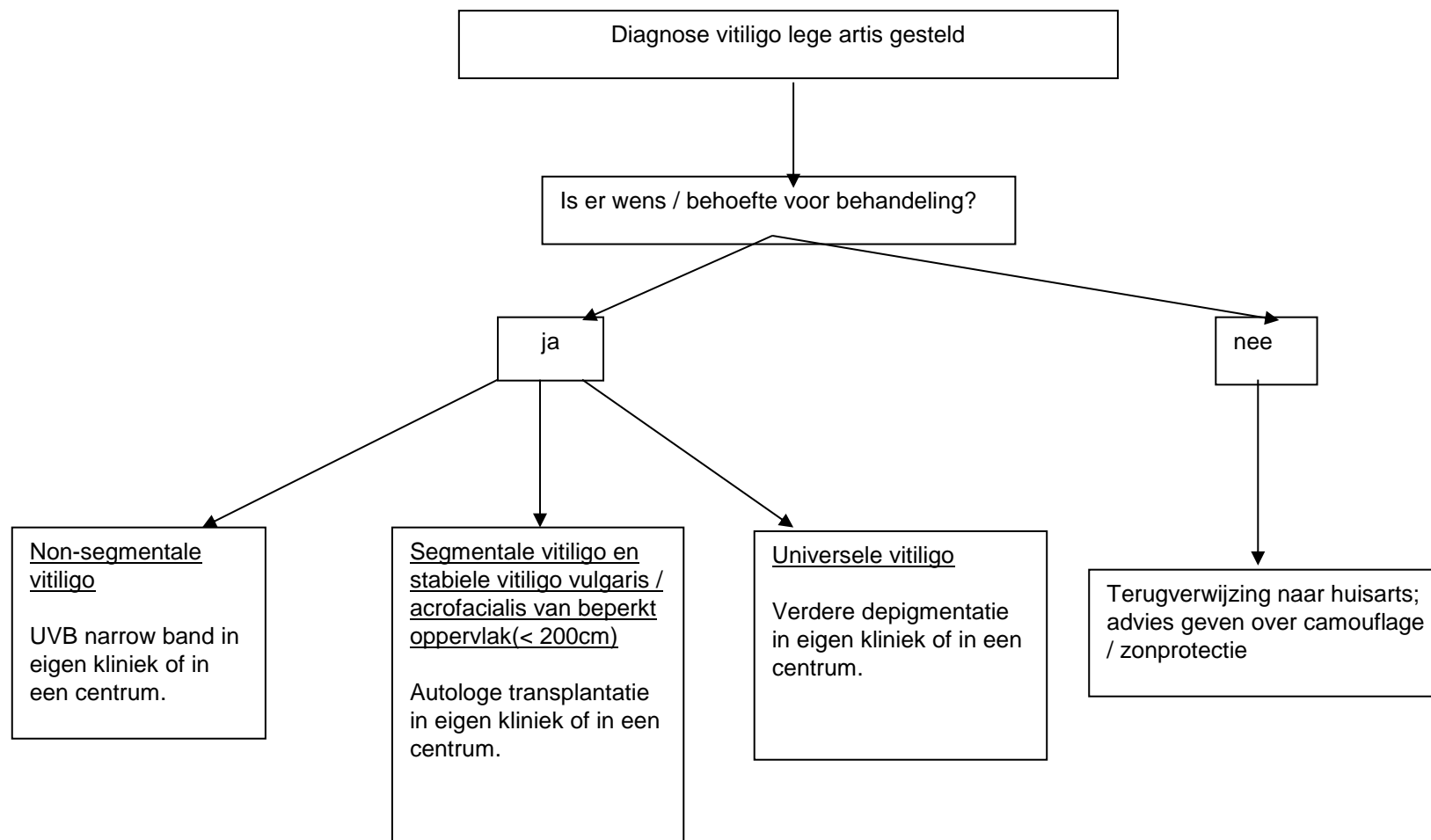
Universele vitiligo (NSV)

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

Vitiligo bij kinderen

De werkgroep adviseert om bij kinderen onder de 6 jaar geen op repigmentatie gerichte behandeling toe te passen. Bij kinderen boven de 6 jaar moet een inschatting van de ziektelast leiden tot een therapie op maat, waarbij dezelfde principes kunnen gelden als hierboven geformuleerd voor volwassenen.

Flow Chart¹



¹ zie ook de tekst van hoofdstuk 7

Bijlage 1 evidence tabellen GRADE bij hoofdstuk 4. Niet- chirurgische behandelingen

pimecrolimus cream 1% b.i.d gedurende 6 maanden compared to placebo for adult patients with vitiligo.

Patient or population: volwassen patiënten met vitiligo

Intervention: pimecrolimus cream 1% b.i.d gedurende 6 maanden

Comparison: placebo

1 RCT Dawid 2006

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	pimecrolimus cream 1% b.i.d gedurende 6 maanden				
Repigmentatie Digitale afbeelding analyse van de target laesie Follow-up: 6 maanden	See comment	See comment		21 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Na 6 maanden was er in de pimecrolimus groep een verschil van 90 mm ² repigmentatie. In de placebogroep was de 220 mm ² Dit was niet statistisch significant. Er was geen follow-up zonder behandeling.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Er is sprake van selectieve rapportage, secundaire uitkomstmaten werden beschreven in de methodes maar niet in de resultaten. Er waren 4 dropouts door non-compliance en veronderstelde ineffectiviteit, er werd geen intention to treat of power analyse gedaan. Randomisatie, blinding en allocation of concealment werden niet adequaat beschreven.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie vanwege een zeer kleine studiegroep. Omdat er al 2 niveaus werd gedowngrade voor risk of bias is er besloten maar 1 niveau hiervoor te downgraden.

pimecrolimus cream 1% twice daily for 12 weeks compared to mometasone cream 0.1% once daily for 12 weeks for children with vitiligo (segmental, non-segmental and focal)

Patient or population: kinderen met vitiligo (segmental, non-segmental and focal)

Intervention: pimecrolimus cream 1% 2x / dag gedurende 12 weken

Comparison: mometasone cream 0.1% 1x / dag gedurende 12 weeks

1 RCT Kose 2010

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Momethasone cream 0.1% once daily for 12 weeks	Pimecrolimus cream 1% twice daily for 12 weeks				
Gemiddelde afname laesie grootte in vergelijking tot baseline minimale respons (0–25% afname in laesie grootte), moderate respons (25–50% afname in laesie grootte), marked respons (50–75% afname in laesie grootte), en excellent (> 75% afname in laesie grootte) Follow-up: 12 weken	De gemiddelde afname in laesie grootte vanaf baseline in de controle groepen was -2.35 cm² ¹	De gemiddelde afname in laesie grootte vanaf baseline in de interventie groepen was 5.85 hoger (4.29 lager to 15.99 hoger)		40 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	P= 0.04 Er was afname in laesie grootte in de momethasone groep bij 21.11%, complete remissie werd niet gevonden. In de pimecrolimus groep was er afname in laesie grootte bij 45%, bij 3 patiënten werd er complete remissie gezien.
Proportie patiënten met bijwerkingen Klinische observatie Follow-up: 12 weken	Study population 300 per 1000	150 per 1000 (42 to 519)	RR 0.50 (0.14 to 1.73)	40 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	In de momethason groep waren 2 patiënten met een branderig gevoel en 1 patiënt met jeuk. In de pimecrolimus groep waren 2 patiënten met atrofie, 2 patiënten met telangiectasiën en 2 patiënten met erytheem.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Patiënten en onderzoekers waren niet geblindeerd. Er was sprake van selectieve rapportage; bijwerkingen werden beschreven in methodes maar niet in de resultaten. Segmentale, niet-segmentale en focale vitiligo zijn samen genomen terwijl het 3 verschillende aandoeningen zijn. Er waren 5 uitvallers per groep, er werd geen intention to treat of power analyse gedaan.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N= 40) en een betrouwbaarheidsinterval dat zowel een voordelig als een nadelig effect laat zien. Er is voor gekozen maar een niveau te downgraden, omdat er al 2 niveaus werd gedowngrade voor risk of bias en de kwaliteit van bewijs al op zeer laag uit kwam.

NB-UVB+ pimecrolimus cream 1% compared to NV-UVB+ placebo (petrolatum cream) for Vitiligo

Patient or population: patients with Vitiligo

Intervention: NB-UVB+ pimecrolimus cream 1%

Comparison: NV-UVB+ placebo (petrolatum cream)

1 RCT Esfandiarpour 2009

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	NV-UVB+ placebo (petrolatum cream)	NB-UVB+ pimecrolimus cream 1%				
Proportie patiënten met klinische respons in het gezicht na 12 weken behandeling: repigmentatie >50% Respons perifolliculaire repigmentatie: minimaal <25%, moderate 25-49%, marked 50-75%, excellent >75%	Study population 240 per 1000	641 per 1000 (300 to 1000)	RR 2.67 (1.25 to 5.68)	50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Significant verschil (p<0.05)
Proportie patiënten met klinische respons op de romp na 12 weken behandeling: repigmentatie >50% Respons perifolliculaire repigmentatie: minimaal <25%, moderate 25-49%, marked 50-75%, excellent >75%	Study population 480 per 1000	442 per 1000 (240 to 802)	RR 0.92 (0.50 to 1.67)	50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Er werd geen significant verschil gevonden.
Proportie patiënten met klinische respons op de armen na 12 weken behandeling: repigmentatie >50% Respons perifolliculaire repigmentatie: minimaal <25%, moderate 25-49%, marked 50-75%, excellent >75%	Study population 400 per 1000	320 per 1000 (152 to 676)	RR 0.80 (0.38 to 1.69)	50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Er werd geen significant verschil gevonden.
Proportie patiënten met klinische respons op de benen na 12 weken behandeling: repigmentatie >50% Respons perifolliculaire repigmentatie: minimaal <25%, moderate 25-49%, marked 50-75%, excellent >75%	Study population 250 per 1000	215 per 1000 (85 to 548)	RR 0.86 (0.34 to 2.19)	50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Er werd geen significant verschil gevonden.
Proportie patiënten met bijwerkingen	See comment	See comment	Not estimable	50 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Niet duidelijk bij welke groep de bijwerkingen optraden (zelf limiterende erythema en pruritus), niet duidelijk of dit aan de pimecrolimus, placebo of aan de UVB valt toe te wijzen. Bij beide behandelingen geen significante bijwerkingen.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveau's gedowngrade voor risk of bias. Er is geen intention to treat analyse en geen power analyse gedaan. Tevens 18 dropouts door non-compliance. Randomisatie, blinding en allocation of concealment werden niet adequaat beschreven.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie vanwege kleine studie groep. Sommige betrouwbaarheidsintervallen omvatten zowel een voordelig als een nadelig effect. Omdat de kwaliteit van bewijs al op zeer laag is beoordeeld, wordt er maar 1 niveau hiervoor gedowngrade.

topical immunomodulators (51 patiënten werden behandeld met tacrolimus ointment, 1 patient met pimecrolimus creme) compared to topical steroids for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: topical immunomodulators (51 patiënten werden behandeld met tacrolimus ointment, 1 patiënt met pimecrolimus creme)

Comparison: topical steroids

1 Retrospectieve study Choi 2008*

Outcomes	Illustrative comparative risks** (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Topical steroids	Topical immunomodulators (51 patiënten werden behandeld met tacrolimus ointment, 1 patient met pimecrolimus creme)				
Proportie patiënten met respons op de behandeling	Study population 593 per 1000	693 per 1000 (480 to 996)	RR 1.17 (0.81 to 1.68)	79 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	De duur van de start van de behandeling tot repigmentatie was significant korter in de topische immunomodulator groep (p=0.002) Het verschil in aantal patiënten met respons op de behandeling was niet significant.
Proportie patiënten met bijwerkingen - not reported	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	Er werden bij beide behandelingen niet bijgehouden hoeveel bijwerkingen optraden.

The basis for the **assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

* Deze studie is retrospectief en begint daarom op een lage kwaliteit van bewijs.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias. Het toekennen van behandeling werd niet goed beschreven, er was gebrek aan randomisatie, het was onbekend of er uitvallers waren. Er was geen goede selectie van patiënten, geen gegevens of de patiënten in de zomer of winter behandeld zijn, geen onderscheid tussen non-segmentaal en segmentaal. Voorgaande behandelingen werden niet besproken.

² Omdat de kwaliteit van bewijs al op zeer laag uitkomt, kan er niet meer worden gedowngrade voor imprecisie. De studie heeft een kleine studiegroep en het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel geen effect als een voordelig effect.

308-nm excimer laser(=UVB) twice per week+ pimecrolimus 1% cream twice daily for 30 weeks compared to 308-nm excimer laser(=UVB) twice per week for 30 weeks for Childhood vitiligo

Patient or population: patients with childhood vitiligo

Intervention: 308-nm excimer laser(=UVB) twice per week+ pimecrolimus 1% cream twice daily for 30 weeks

Comparison: 308-nm excimer laser(=UVB) twice per week twice daily for 30 weeks

1 RCT Hui-Lan 2009

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	308-nm excimer laser(=UVB) twice per week twice daily for 30 weeks	308-nm excimer laser(=UVB) twice per week+ pimecrolimus 1% cream twice daily for 30 weeks				
Proportie patiënten met repigmentatie ≥ 75% (grade 4)	Study population		RR 1.62 (0.92 to 2.84)	96 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
	271 per 1000	458 per 1000 (260 to 799)				
Proportie patiënten met brandend gevoel als bijwerking	Study population		RR 1.33 (0.50 to 3.55)	96 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	Bij de behandeling met pimecrolimus 1% creme werd het brandende gevoel verergerd in 37.5% van de gevallen, bij 14.6% van de patiënten ontstond er jeuk, wat bij 29% werd verergerd door de pimecrolimus.
	125 per 1000	166 per 1000 (62 to 444)				
Proportie patiënten met blaren als bijwerking	Study population		RR 1 (0.21 to 4.71)	96 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	
	62 per 1000	62 per 1000 (13 to 294)				
Proportie patiënten die de behandeling vroegtijdig moesten staken wegens bijwerkingen	Study population		Not estimable	96 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	Er waren geen patiënten die vroegtijdig de behandeling moesten staken wegens bijwerkingen.
	See comment	See comment				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk

in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias. Er is kans op reporting bias: de resultaten uit de tabel zijn gebaseerd op n=48, terwijl in de tekst beschreven is dat er 3 / 49 patienten de behandeling niet hebben afgemaakt.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens een kleine studie groep (N=48) en betrouwbaarheidsintervallen die zowel geen effect als een voordelig effect laten zien of zowel een voordelig als nadelig effect.

Microdermabrasion (tot ontstaan van erytheem) op dag 1 + pimecrolimus 1% creme dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen compared to placebo gedurende 10 dagen for vitiligo

Patient or population: patiënten met vitiligo

Intervention: microdermabrasion (tot ontstaan van erytheem) op dag 1 + pimecrolimus 1% creme dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen

Comparison: placebo gedurende 10 dagen

1 RCT Farajzedah 2009

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo gedurende 10 dagen	Microdermabrasion (tot ontstaan van erytheem) op dag 1 + pimecrolimus 1% creme dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen				
Proportie patiënten met repigmentatie ≥ 75% Measured in tansverse and longitudinal axes + photography	Study population 17 per 1000	433 per 1000 (61 to 1000)	RR 26.00 (3.64 to 185.50)	120 (1 study) ⊕⊕⊖⊖ low ¹	Statistische significant verschil tussen de 2 behandelingen (p=0,000)	
Proportie patiënten met bijwerkingen	Study population		RR 37 (2.28 to 600.3)	120 (1 study) ⊕⊕⊖⊖ low ¹	18 patiënten (30%) had een branderig gevoel door de microdermabrasion. In de placebo groep waren geen bijwerkingen.	
Proportie patiënten die de behandeling vroegtijdig moesten wegens bijwerkingen laboratorium onderzoek	Study population See comment	See comment	Not estimable	120 (1 study) ⊕⊕⊖⊖ low ¹	Er waren geen patiënten die vroegtijdig de behandeling moesten staken wegens bijwerkingen.	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor imprecisie wegens een kleine studie groep (N=120) en brede betrouwbaarheidsintervallen.

Pimecrolimus 1% crème dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen compared to placebo gedurende 10 dagen for vitiligo

Patient or population: patients with vitiligo

Intervention: pimecrolimus 1% cream dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen

Comparison: placebo gedurende 10 dagen

Farajzede 2009

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo gedurende 10 dagen	Pimecrolimus 1% cream dagelijks onder occlusie gedurende 10 dagen				
Proportie patiënten met repigmentatie ≥ 75% measured in tansverse and longitudinal axes + photography	Study population		RR 13.00 (1.76 to 96.27)	120 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	
	17 per 1000	217 per 1000 (29 to 1000)				
Proportie patiënten met bijwerkingen	Study population		Not estimable	120 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	Er waren bij beide behandelingen geen patiënten met bijwerkingen.
	See comment	See comment				
Proportie patiënten die de behandeling vroegtijdig moesten staken wegens bijwerkingen laboratorium onderzoek	See comment	See comment	Not estimable	120 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	Er waren geen patiënten die vroegtijdig de behandeling moesten staken wegens bijwerkingen.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor imprecisie wegens een kleine studie groep (N=120) en een breed betrouwbaarheidsinterval.

Bioskin®= 311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden compared to Tacrolimus 0.1% twee keer per dag + Bioskin for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden

Comparison: Tacrolimus 0.1% twee keer per dag + Bioskin

1 non-randomised experimental trial Lotti 2008

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Tacrolimus 0.1% twice daily + Bioskin	Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden				
Proportie patiënten met repigmentatie > 75% photography in standard poses and under Wood's light: estimation bij planimetry	Study population		RR 1.06 (0.88 to 1.28)	159 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	De uitkomstmaat is repigmentatie > 75% en niet ≥ 75%.
	720 per 1000	763 per 1000 (634 to 922)				
Proportie patiënten met bijwerkingen - not measured	See comment	See comment	Not estimable	159 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	In de tacrolimus groep werd prikken en branden als bijwerking genoemd. Bijwerkingen worden in abstract genoemd, niet bij de resultaten.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Er is niet gerandomiseerd en de studie was niet geblindeerd.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N=159) en omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel geen effect als een potentieel voordeel voor bioskin meeneemt. Er is niet twee keer gedowngrade, omdat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is.

Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden compared to Pimecrolimus 1% 2 dd for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden

Comparison: Pimecrolimus 1% 2 dd

1 non-randomised experimental trial Lotti 2008

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Pimecrolimus 1% 2 dd	Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden				
Proportie patiënten met repigmentatie > 75% photography in standard poses and under Wood's light: estimation bij planimetry	Study population 720 per 1000	763 per 1000 (634 to 914)	RR 1.06 (0.88 to 1.27)	163 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	De uitkomstmaat is repigmentatie > 75% en niet ≥ 75%.
Proportie patiënten met bijwerkingen - not measured	See comment	See comment	Not estimable	163 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	In de Pimecrolimus 1% groep werd prikken en branden als bijwerking genoemd. Bijwerkingen worden in abstract genoemd, niet bij de resultaten.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Er is niet gerandomiseerd en de studie was niet geblindeerd.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N=163) en omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel geen effect als een potentieel voordeel voor bioskin meeneemt. Er is niet twee keer gedowngrade, omdat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is.

Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden compared to Betamethasone dipropionate 0.05% twee ker per dag + Bioskin for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden

Comparison: Betamethasone dipropionate 0.05% twee keer per dag + Bioskin

1 non-randomised experimental trial Lotti 2008

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Betamethasone dipropionate 0.05% twee ker per dag + Bioskin	Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden				
Proportie patiënten met repigmentatie > 75% photography in standard poses and under Wood's light: estimation bij planimetry	Study population		RR 1.24 (1.04 to 1.48)	128 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	De uitkomstmaat is repigmentatie > 75% en niet ≥ 75%.
	720 per 1000	893 per 1000 (749 to 1000)				
Proportie patiënten met bijwerkingen - not measured	See comment	See comment	Not estimable	128 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	In de betamethasone dipropionate groep kregen 21 patiënten (76%) huid atrofie. Bijwerkingen worden in abstract genoemd, niet bij de resultaten.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Er is niet gerandomiseerd en de studie was niet geblindeerd.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N=128).

Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden compared to Calcipotriol ointment 50ug / g twee keer per dag + Bioskin for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden

Comparison: Calcipotriol ointment 50ug / g twee keer per dag + Bioskin

1 non-randomised experimental trial Lotti 2008

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Calcipotriol ointment 50ug / g twee keer per dag + Bioskin	Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden				
Proportie patiënten met repigmentatie > 75% photography in standard poses and under Wood's light: estimation bij planimetry	Study population		RR 1.04 (0.86 to 1.26)	160 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	De uitkomstmaat is repigmentatie > 75% en niet ≥ 75%.
	720 per 1000	749 per 1000 (619 to 907)				
Proportie patiënten met bijwerkingen	Study population		Not estimable	160 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	Er werden geen bijwerkingen beschreven.
	See comment	See comment				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Er is niet gerandomiseerd en de studie was niet geblindeerd.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N=160) en omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel geen effect als een potentieel voordeel voor bioskin meeneemt. Er is niet twee keer gedowngrade, omdat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is.

Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden compared to L-phenylalanine 10% twee keer per dag for Vitiligo

Patient or population: patients met vitiligo

Intervention: Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden

Comparison: L-phenylalanine 10% twee keer per dag

1 non-randomised experimental trial Lotti 2008

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	L-phenylalanine 10% twee keer per dag	Bioskin (311-nm narrow-band-targeted microphototherapy (=UVB): eens elke 2 weken voor 6 opeenvolgende herfst en wintermaanden				
Proportie patiënten met repigmentatie > 75% photography in standard poses and under Wood's light: estimation bij planimetry	Study population		RR 1.04 (0.86 to 1.26)	160 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2}	De uitkomstmaat is repigmentatie > 75% en niet ≥ 75%.
	720 per 1000	749 per 1000 (619 to 907)				
	Moderate					
Proportie patiënten met bijwerkingen - not measured	See comment	See comment	Not estimable	160 (1 study)	See comment	Er werden geen bijwerkingen beschreven.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor risk of bias. Er is niet gerandomiseerd en de studie was niet geblindeerd.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N=160) en omdat het betrouwbaarheidsinterval zowel geen effect als een potentieel voordeel voor bioskin meeneemt. Er is niet twee keer gedowngrade, omdat de kwaliteit van bewijs al zeer laag is.

Tacrolimus 0.1% zalf compared to placebo for childhood vitiligo (kinderen waren 2-16 jaar oud, met vitiligo vulgaris minimaal 20% van de BSA)

Patient or population: kinderen met vitiligo (kinderen waren 2-16 jaar oud, met vitiligo vulgaris minimaal 20% van de BSA)

Intervention: Tacrolimus 0.1% zalf

Comparison: placebo

Ho 2011

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Tacrolimus 0.1% zalf				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: verslechtering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 0.05 (0 to 0.81)	60 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	5.6% in de tacrolimus groep en 31% in de placebo groep had verslechtering in repigmentatiegraad.
	310 per 1000	16 per 1000 (0 to 251)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: geen verandering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 0.75 (0.34 to 1.63)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	8.3% in de tacrolimus groep en 36% in de placebo groep had geen verandering in repigmentatiegraad.
	345 per 1000	259 per 1000 (117 to 562)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: <50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 0.94 (0.3 to 2.9)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	28% in de tacrolimus groep en 16.7% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
	172 per 1000	162 per 1000 (52 to 500)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: >50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 2.81 (1.17 to 6.74)	60 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ^{1,2}	36% in de tacrolimus groep en 16.7% in de placebo groep had > 50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
	172 per 1000	484 per 1000 (202 to 1000)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: complete clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 6.56 (0.35 to 121.80)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	22% in de tacrolimus groep en 0% in de placebo groep had complete clearing in repigmentatiegraad.
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: verslechtering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 1.09 (0.42 to 2.87)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	16.7% in de tacrolimus groep en 20% in de placebo groep had verslechtering in repigmentatiegraad.
	207 per 1000	226 per 1000 (87 to 594)				

Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: geen verandering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 0.44 (0.24 to 0.82)	60 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	22% in de tacrolimus groep en 64.4% in de placebo groep had geen verandering in repigmentatiegraad.
	655 per 1000	288 per 1000 (157 to 537)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: <50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 1.50 (0.55 to 4.05)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	22% in de tacrolimus groep en 15.6% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
	172 per 1000	259 per 1000 (95 to 698)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: >50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 8.44 (0.47 to 150.15)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	26% in de tacrolimus groep en 0% in de placebo groep had > 50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: complete clearing repigmentatie percentage (vijf niveau's: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 6.56 (0.35 to 121.80)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	13% in de tacrolimus groep en 0% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
Repigmentatie type (perifolliculair, marginaal, diffuus of gemixd) - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	54% in de tacrolimus groep had diffuse repigmentatie en 37% in de placebo groep had folliculaire repigmentatie.
Bijwerkingen Anamnese en lichamelijk onderzoek	Study population		RR 0.94 (0.46 to 1.91)	60 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	23% in de tacrolimus groep had bijwerkingen, voornamelijk irritatiereacties. 1 patiënt had folliculitis. 33% in de placebo groep had bijwerkingen, meeste irritatiereacties.
	345 per 1000	324 per 1000 (159 to 659)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias omdat er geen intention to treat analyse of power analyse is gedaan.

² Een niveau downgrade voor imprecisie wegens kleine studie groep.

³ Een niveau downgrade voor imprecisie vanwege een (breed) betrouwbaarheidsinterval dat zowel een voordelig als een nadelig effect omvat.

Clobetasol propionate 0.05% compared to Placebo for childhood vitiligo (kinderen waren 2-16 jaar oud, met vitiligo vulgaris minimaal 20% van de BSA)

Patient or population: kinderen met vitiligo (kinderen waren 2-16 jaar oud, met vitiligo vulgaris minimaal 20% van de BSA)

Intervention: Clobetasol propionate 0.05%

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Clobetasol propionate 0.05%				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: verslechtering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population 310 per 1000	65 per 1000 (16 to 282)	RR 0.21 (0.05 to 0.91)	59 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	0% in de clobetasol propionate groep en 31% in de placebo groep had verslechtering in repigmentatiegraad.
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: geen verandering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population 345 per 1000	100 per 1000 (31 to 328)	RR 0.29 (0.09 to 0.95)	59 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	27% in de clobetasol propionate groep en 36% in de placebo groep had geen verandering in repigmentatiegraad.
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: <50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population 172 per 1000	267 per 1000 (98 to 721)	RR 1.55 (0.57 to 4.18)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	15.6% in de clobetasol propionate groep en 16.7% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: >50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population 172 per 1000	367 per 1000 (145 to 926)	RR 2.13 (0.84 to 5.37)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	46.7% in de clobetasol propionate groep en 16.7% in de placebo groep had > 50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad in het gezicht: complete clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 14.52 (0.87 to 243.14)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	11% in de clobetasol propionate groep en 0% in de placebo groep had complete clearing in repigmentatiegraad.

Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: verslechtering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 0.81 (0.28 to 2.35)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	21% in de clobetasol propionate groep en 20% in de placebo groep had verslechtering in
	207 per 1000	168 per 1000 (58 to 486)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: geen verandering repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 0.36 (0.18 to 0.72)	59 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	30% in de clobetasol propionate groep en 64.4% in de placebo groep had geen verandering in repigmentatiegraad.
	655 per 1000	236 per 1000 (118 to 472)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: <50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 1.35 (0.48 to 3.78)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	27% in de clobetasol propionate groep en 15.6% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
	172 per 1000	233 per 1000 (83 to 652)				
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: >50% gedeeltelijke clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 16.45 (0.99 to 272.62)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	12.5% in de clobetasol propionate groep en 0% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
Proportie patiënten waarvan repigmentatiegraad niet in het gezicht: complete clearing repigmentatie percentage (vijf niveaus: verslechtering, geen verandering, <50% gedeeltelijke clearing, >50% gedeeltelijke clearing en complete clearing)	Study population		RR 8.71 (0.49 to 154.89)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	10.4% in de clobetasol propionate groep en 0% in de placebo groep had <50% gedeeltelijke clearing in repigmentatiegraad.
Bijwerkingen Anamnese en lichamelijk onderzoek	Study population		RR 0.68 (0.3 to 1.54)	59 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	32% in de clobetasol propionate groep had bijwerkingen, voornamelijk irritatiereacties. 1 patiënt had folliculitis. 33% in de placebo groep had bijwerkingen, meeste irritatiereacties.
	345 per 1000	234 per 1000 (103 to 531)				
Repigmentatie type (perifollicular, marginal, diffuse of mixed) - not measured	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	34% in de clobetasol propionate groep had diffuse repigmentatie, 35% had mixed repigmentatie en 37% in de placebo groep had folliculaire repigmentatie.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias omdat er geen intention to treat analyse of power analyse is gedaan.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep.

³ Een niveau gedowngrade voor imprecisie vanwege een (breed) betrouwbaarheidsinterval dat zowel geen effect als een voordelig effect omvat of zowel een voordelig als een nadelig effect omvat.

0.1% tacrolimus 1 / x dag compared to 0.1% tacrolimus 2x / dag for generalized vitiligo

Patient or population: generaliseerde vitiligo

Intervention: 0.1% tacrolimus 1 / x dag

Comparison: 0.1% tacrolimus 2x / dag

1 RCT Radakovic 2009

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	0.1% tacrolimus 2x / dag	0.1% tacrolimus 1 / x dag				
Proportie laesies met repigmentatie Maandelijks klinisch onderzoek door een geblindeerde onderzoeker die visueel de mate van repigmentatie classificeert. (geen (0%), slecht (1-25%), moderate (26-50%), goed (51-75%) en excellent (76-100%))	Study population 412 per 1000	589 per 1000 (309 to 1000)	RR 1.43 (0.75 to 2.73)	32 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	In de groep die 1x / dag behandeld werd hadden 2 (13%) laesies een moderate respons, 5 (33%) een slechte respons. In de groep die 2x / dag behandeld werd hadden 2(13%) laesies een excellente respons, 4 (27%) laesies een moderate respons, 4 (27%) een slechte respons en 5(33%) bleven onveranderd. In de controle groep werd er 1 moderate respons gevonden, de andere laesies bleven onveranderd. De laesies in het gezicht lieten de beste respons zien.
Proportie patiënten met bijwerkingen - not reported	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	Bijwerkingen werden niet besproken

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade voor imprecisie vanwege een kleine studie groep en een betrouwbaarheidsinterval dat zowel geen effect als een voordelig effect omvat.

tacrolimus 0.1% ointment twice daily compared to 0.05% fluticasone propionate cream once daily for segmental vitiligo

Patient or population: patiënten met segmental vitiligo

Intervention: tacrolimus 0.1% ointment 2x / dag

Comparison: 0.05% fluticasone propionate cream 1x / dag

1 RCT Kathuria

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	0.05% fluticasone propionate cream once daily	Tacrolimus 0.1% ointment twice daily				
Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot baseline Subjective analysis and photographs: response was defined > 50 % repigmentation Follow-up: 6 months	Study population 95 per 1000	52 per 1000 (5 to 535)	RR 0.55 (0.05 to 5.62)	40 ³ (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	Maar 5.3% in de tacrolimus groep en 9.6% in de fluticasone groep hadden > 50% repigmentatie.
Kwaliteit van leven HRQOL	See comment	See comment	Not estimable	-	See comment	Deze uitkomstmaat is niet bekeken in deze studie.
Proportie patiënten met bijwerkingen Follow-up: 6 months	Study population 346 per 1000	540 per 1000 (284 to 1000)	RR 1.56 (0.82 to 2.94)	52 ³ (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	Het gaat om milde bijwerkingen. Verschil tussen de groepen was statistisch niet significant.
Proportie patiënten met goede respons Follow-up: 6 months	Study population		RR 3.30 (0.14 to 76.46)	40 ³ (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	Beoordeling door arts, niet door patiënt. Geen colourmatch gevraagd of beoordeeld.
Proportie patiënten met excellente of totale respons Follow-up: 6 months	Study population 95 per 1000	21 per 1000 (1 to 410)	RR 0.22 (0.01 to 4.31)	40 ³ (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	Beoordeling door arts, niet door patiënt. Geen colourmatch gevraagd of beoordeeld.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **HR:** Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus gedowngrade in verband met imprecisie wegens kleine studie groep en betrouwbaarheids intervallen die zowel geen effect als een voordelig effect omvatten of zowel een voordelig als een nadelig effect omvatten.

tacrolimus 0.1% zalf 2 dd icm UVB 3x / week compared to Placebo 2 dd icm UVB 3x / week for gegeneraliseerde vitiligo

Patient or population: patiënten met gegeneraliseerde vitiligo

Intervention: tacrolimus 0.1% zalf 2 dd icm UVB 3x / week

Comparison: Placebo 2 dd icm UVB 3x / week

1 RCT Mehrabi

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo 2 dd icm UVB 3x / week	Tacrolimus 0.1% zalf 2 dd icm UVB 3x / week				
Verbetering ziekteactiviteit in vergelijking tot baseline Computer tracing system on photographs was used to calculate the surface area of the depigmentate target vitiligo patched. Follow-up: 12 weeks	See comment	See comment		6 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	In de tacrolimus groep was er een verbetering van 49%. In de placebo groep was dat 41%. Beide laesies reageerden hetzelfde op de verschillende behandeling. Er werden geen mean scores gegeven, waardoor een mean difference niet te berekenen was. Er was geen statistische significantie tussen de groepen. Geen synergetisch effect gevonden.
Proportie patiënten met pruritus als bijwerking Follow-up: 12 weeks	Study population		RR 1.00 (0.72 to 1.39)	9 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Bij beide laesies gaven dezelfde bijwerkingen. Dit werd toegeschreven aan de UVB-therapie.
	889 per 1000	889 per 1000 (640 to 1000)				
Proportie patiënten met erythema als bijwerking Follow-up: 12 weeks	Study population		RR 1.00 (0.61 to 1.64)	9 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Bij beide laesies gaven dezelfde bijwerkingen. Dit werd toegeschreven aan de UVB-therapie.
	778 per 1000	778 per 1000 (474 to 1000)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias. Randomisatie was niet correct; behandelde laesies werden willekeurig gekozen door een derde partij, hierdoor is de randomisatie niet volledig vrij van selectiebias. Allocation of concealment werd niet beschreven.

² Twee niveaus gedowngrade in verband met imprecisie wegens een zeer kleine studie groep (N=8) en betrouwbaarheidsintervallen die zowel een voordelig als nadelig effect omvatten.

308-nm excimer laser 2x / week + 0.1% tacrolimus 2x / dag compared to 308-nm excimer laser 2x / week for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: 308-nm excimer laser 2x / week + 0.1% tacrolimus 2x / dag

Comparison: 308-nm excimer laser 2x / week

1 RCT Passeron 2004

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	308-nm excimer laser 2x / week	308-nm excimer laser 2x / week + 0.1% tacrolimus 2x / dag				
proportie patiënten zonder repigmentatie 6-punten schaal (0: geen repigmentatie; 1: repigmentatie van 1%-24%; 2: repigmentatie van 25%-49%; 3: repigmentatie van 50%-74%; 4: repigmentatie van 75%-99%; and 5: totale repigmentatie Follow-up: 3 months	Study population 150 per 1000	19 per 1000 (1 to 342)	RR 0.13 (0.01 to 2.28)	43 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
proportie patiënten met 1-24% repigmentatie 6-punten schaal (0: geen repigmentatie; 1: repigmentatie van 1%-24%; 2: repigmentatie van 25%-49%; 3: repigmentatie van 50%-74%; 4: repigmentatie van 75%-99%; and 5: totale repigmentatie Follow-up: 3 months	Study population 400 per 1000	20 per 1000 (0 to 336)	RR 0.05 (0.00 to 0.84)	43 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
proportie patiënten met 25-49% repigmentatie 6-punten schaal (0: geen repigmentatie; 1: repigmentatie van 1%-24%; 2: repigmentatie van 25%-49%; 3: repigmentatie van 50%-74%; 4: repigmentatie van 75%-99%; and 5: totale repigmentatie Follow-up: 3 months	Study population 100 per 1000	58 per 1000 (11 to 313)	RR 0.58 (0.11 to 3.13)	53 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
proportie patiënten met 50-74% repigmentatie 6-punten schaal (0: geen repigmentatie; 1: repigmentatie van 1%-24%; 2: repigmentatie van 25%-49%; 3: repigmentatie van 50%-74%; 4: repigmentatie van 75%-99%; and 5: totale repigmentatie Follow-up: 3 months	Study population 100 per 1000	217 per 1000 (47 to 1000)	RR 2.17 (0.47 to 10.00)	43 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
proportie patiënten met 75-99% repigmentatie 6-punten schaal (0: geen repigmentatie; 1: repigmentatie van 1%-24%; 2: repigmentatie van 25%-49%; 3: repigmentatie van 50%-74%; 4: repigmentatie van 75%-99%; and 5: totale repigmentatie Follow-up: 3 months	Study population 200 per 1000	696 per 1000 (278 to 1000)	RR 3.48 (1.39 to 8.70)	43 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	

proportie patiënten met totale repigmentatie 6-punten schaal (0: geen repigmentatie; 1: repigmentatie van 1%-24%; 2 : repigmentatie van 25%-49%; 3: repigmentatie van 50%-74%; 4: repigmentatie van 75%-99%; and 5: totale repigmentatie Follow-up: 3 months	Study population		Not estimable	43 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	Er waren geen patiënten met totale repigmentatie
	See comment	See comment				
Proportie patiënten met matig tot ernstige erytheem als bijwerkingen	Study population		RR 1.00 (0.92 to 1.09)	43 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	Alle patiënten, niet verder gespecificeerd
	1000 per 1000	1000 per 1000 (920 to 1000)				
Proportie patiënten met gelokaliseerde blaarvorming als bijwerking Follow-up: 3 months	Study population		RR 0.87 (0.13 to 5.62)	43 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	100 per 1000	87 per 1000 (13 to 562)				
Proportie patiënten met prikkend gevoel als bijwerking Follow-up: 3 months	Study population		RR 0.87 (0.29 to 2.57)	43 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	250 per 1000	218 per 1000 (72 to 642)				
Patiënttevredenheid: excellente uitkomst In cijfers: excellent, goed, matig of slecht	Study population		RR 29.40 (1.86 to 463.85)	28 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
Patiënttevredenheid: goede uitkomst In cijfers: excellent, goed, matig of slecht Follow-up: 3 months	Study population		RR 7.00 (0.39 to 124.14)	28 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	412 per 1000	1000 per 1000 (161 to 1000)				
Patiënttevredenheid: matige uitkomst In cijfers: excellent, goed, matig of slecht Follow-up: 3 months	Study population		RR 0.20 (0.03 to 1.50)	28 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	357 per 1000	71 per 1000 (11 to 536)				
patiënttevredenheid: slechte uitkomst In cijfers: excellent, goed, matig of slecht Follow-up: 3 months	Study population		RR 0.20 (0.01 to 3.82)	28 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ very low ^{1,2,3}	
	143 per 1000	29 per 1000 (1 to 546)				
Tolerantie Met een visuele analoge schaal (0-10)	Study population		Not estimable	28 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ^{1,2}	Interventiegroep geeft een 8.9 / 10 en de controle groep heeft een 9.2 / 10
	See comment	See comment				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias. Patiënten zijn niet geblindeerd. Effectiviteit werd beoordeeld door geblindeerde onderzoekers middels foto's. Het is onduidelijk of de onderzoekers die de patiënten beoordelen al betrokken waren in de studie voor de behandeling of alleen de foto's evalueren zonder patiëntcontact. Er is geen placebocreme gebruikt. Van 9 patiënten in de interventie groep en van 6 patiënten in de controle groep geen gegevens bekend met betrekking tot de uitkomstmaat patiënttevredenheid.

² Een niveau gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studiegroep .

³ Een niveau gedowngrade voor imprecisie vanwege een breed betrouwbaarheidsinterval of betrouwbaarheidsintervallen die zowel een voordelig effect als nadelig effect omvatten.

0.1% topical tacrolimus 2x / dag compared to 0.05% topical clobetasol propionate 2x / dag for childhood vitiligo

Patient or population: kinderen met vitiligo

Intervention: 0.1% topical tacrolimus 2x / dag

Comparison: 0.05% topical clobetasol propionate 2x / dag

1 RCT Lepe 2003

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	0.05% topical clobetasol propionate 2x / dag	0.1% topical tacrolimus 2x / dag				
Proportie patiënten zonder repigmentatie Visuele inspectie en computer analyse in een score systeem: geen (0%), slecht (1-25%), matig(26-52%), goed (51-75%), excellent (>75%)	Study population		RR 1.00 (0.16 to 6.42)	40 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ¹	Onduidelijk of de gerapporteerde repigmentatie gescoord is op basis van klinische evaluatie of door computer analyse
	100 per 1000	100 per 1000 (16 to 642)				
Proportie patiënten met slechte repigmentatie Visuele inspectie en computer analyse in een score systeem: geen (0%), slecht (1-25%), matig(26-52%), goed (51-75%), excellent (>75%)	Study population		RR 1.33 (0.34 to 5.21)	40 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ¹	
	150 per 1000	200 per 1000 (51 to 782)				
Proportie patiënten met matige repigmentatie Visuele inspectie en computer analyse in een score systeem: geen (0%), slecht (1-25%), matig(26-52%), goed (51-75%), excellent (>75%)	Study population		RR 2.5 (0.55 to 11.41)	40 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ¹	
	100 per 1000	250 per 1000 (55 to 1000)				
Proportie patiënten met goede repigmentatie Visuele inspectie en computer analyse in een score systeem: geen (0%), slecht (1-25%), matig(26-52%), goed (51-75%), excellent (>75%)	Study population		RR 0.5 (0.18 to 1.40)	40 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ¹	
	400 per 1000	200 per 1000 (72 to 560)				
Proportie patiënten met excellente repigmentatie Visuele inspectie en computer analyse in een score systeem: geen (0%), slecht (1-25%), matig(26-52%), goed (51-75%), excellent (>75%)	Study population		RR 1.00 (0.34 to 2.93)	40 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ low ¹	
	250 per 1000	250 per 1000 (85 to 733)				

Proportie patiënten met bijwerkingen Klinische evaluatie	Study population		RR 0.4 (0.09 to 1.83)	40 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ low ¹	In de clobetasol propionate groep is de bijwerking een brandend gevoel. In de tacrolimus groep gaat het om atrofie (15%) en telangiectasiën (10%). Deze studie heeft gekeken naar korte termijn bijwerkingen (2 maanden).
	250 per 1000	100 per 1000 (23 to 458)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Twee niveaus voor imprecisie gedowngrade wegens kleine studie groep en betrouwbaarheidsintervallen die zowel een voordelig als nadelig effect omvatten.

Excimer laser 2x / week + tacrolimus 2x / dag compared to Excimer laser 2x / week + placebo (Aquaphor) for Vitiligo

Patient or population: patiënten met Vitiligo

Intervention: Excimer laser 2x / week + tacrolimus 2x / dag

Comparison: Excimer laser 2x / week + placebo (Aquaphor)

1 RCT Kawalek 2004

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants** (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Excimer laser 2x / week + placebo (Aquaphor)	Excimer laser 2x / week + tacrolimus 2x / dag				
Proportie patiënten waarbij geen repigmentatie (geen respons) 0 = geen response, 1 = minimale respons (25%), 2= matige respons (25-75%), 3= marked (75%), 4= complete respons (100%)	Study population		RR 1.00 (0.07 to 13.87)	20 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Tijd tot het bereiken van een succesvol respons was 53 dagen in de interventie groep en 43 dagen in de controle groep
	100 per 1000	100 per 1000 (7 to 1000)				
Proportie patiënten waarbij minimale respons 0 = geen response, 1 = minimale respons (25%), 2= matige respons (25-75%), 3= marked (75%), 4= complete respons (100%)	Study population		RR 1.50 (0.32 to 7.14)	20 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
	200 per 1000	300 per 1000 (64 to 1000)				
Proportie patiënten waarbij matige respons 0 = geen response, 1 = minimale respons (25%), 2= matige respons (25-75%), 3= marked (75%), 4= complete respons (100%)	Study population		RR 2.00 (0.47 to 8.56)	20 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
	200 per 1000	400 per 1000 (94 to 1000)				
Proportie patiënten waarbij marked respons 0 = geen response, 1 = minimale respons (25%), 2= matige respons (25-75%), 3= marked (75%), 4= complete respons (100%)	Study population		RR 0.25 (0.03 to 1.86)	20 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
	400 per 1000	100 per 1000 (12 to 744)				
Proportie patiënten waarbij complete respons 0 = geen response, 1 = minimale respons (25%), 2= matige respons (25-75%), 3= marked (75%), 4= complete respons (100%)	Study population		RR 1.00 (0.07 to 13.87)	20 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
	100 per 1000	100 per 1000 (7 to 1000)				
Proportie patiënten met bijwerkingen	Study population		RR 2.67 (0.98 to 7.22)	20 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Beschreven bijwerkingen in beide groepen zijn tintelend gevoel, branderig gevoel en erytheem.
	300 per 1000	801 per 1000 (294 to 1000)				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

** Number of patches of vitiligo

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Een niveau gedowngrade voor risk of bias. Er waren 2 uitvallers (25%) wegens niet volhouden van de behandeling. Randomisatie en manier van blinderen werd niet adequaat beschreven.

² Twee niveaus gedowngrade voor imprecisie wegens kleine studie groep (N=20) en betrouwbaarheidsintervallen die zowel geen effect als een voordelig effect omvatten of zowel een voordelig als een nadelig effect omvatten.

Bijlage 2 evidence tabellen EBRO

A pilot study of 1% pimecrolimus cream for the treatment of childhood segmental vitiligo

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Shim, 2013	C	Eén armige open studie	Segmentale vitiligo op kinderleeftijd (4-16 jaar)	3-11 maanden. Behandelperiodes niet voor iedere individu even lang	Pimecrolimus creme 1% 2 dd gedurende 3-11 maanden. Indien na 3 maanden geen of minimale respons gecombineerd met excimer laser therapie.	<p>Proportie patiënten met repigmentatie. Maandelijks geëvalueerd door één dermatoloog middels het vergelijken van foto's genomen voor en tijdens de behandeling. (respons op behandeling werd genoteerd als: als excellent (76-100%) , moderate (51-75%), mild (26-50%), minimal (1-25%) en geen respons)</p> <p>Bijwerkingen Gemeten door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek</p>	<p>Excellent: 3 / 9 (33.3%) patiënten</p> <p>Moderate: 1 / 9 (11,1%) patiënten</p> <p>Minimal: 5 / 9 (55,5%) patiënten</p> <p>Waarvan N=3 na 3 maanden nog doorging met excimer laser erbij.</p> <p>6 / 9 (66,6%) van de patiënten hadden geen bijwerkingen. 1 / 9 (11,1%) van de patiënten had jeuk als bijwerking. 2 / 9 (22.2%) van de patiënten hadden branderigheid als bijwerking.</p>	<p>Geen controle groep.</p> <p>Geen intention to treat en geen power analyse gedaan.</p> <p>Laesies zaten bij 7 van de 9 patiënten op het gezicht, bij 1 op de billen en bij 1 op de linkerarm. Respons kan daardoor variëren. Bij 3 werd na 3 maanden ook excimer laser behandeling gegeven, kan het effect ook hebben beïnvloed.</p>

Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Seirafi 2007	C	Prospectieve clinical trial	Poliklinisch Razi Hospital	Patiënten met Vitiligo	12 weken	Pimecrolimus creme 1% 2 dd gedurende 12 weken (N=30)	<p>Repigmentatie percentage van 76-100% na 6 en 12 weken</p> <p>Aantal patiënten met repigmentatie</p> <p>Aantal patiënten die geheel ongevoelig voor behandeling waren</p> <p>Lokalisatie beste reacties op behandeling</p>	<p>6.6% en 25.9% van de laesies</p> <p>28 patiënten (93.3%) toonden repigmentatie in tenminste 1 laesie na 12 weken</p> <p>2 patiënten (6.6%)</p> <p>Romp, gezicht en ellebogen (85.5, 75 en 70%)</p>	<p>Geen randomisatie van plekken, alle aangedane plekken werden behandeld. Geen informatie over blinding</p> <p>Geen intention to treat analyse of power analyse gedaan.</p> <p>Er zijn veel confounders die de resultaten hebben kunnen beïnvloeden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geen goede selectie van patiënten, geen onderscheid non-segmentaal / segmentaal - Voorgaande behandelingen geen exclusie criterium, niet duidelijk hoe lang de voorgaande therapieën gestaakt zijn. - Onduidelijk hoe lang en actief de vitiligo is <p>Onduidelijk hoe de percentages van de resultaten geschat zijn. Is er gebruik gemaakt van de body surface area? Onduidelijk of het is vergeleken met de eerder genoemde foto's. Is het percentage verbetering van het gepigmenteerde gebied of is er naar totale pigmentatie gekeken.</p>

Topical pimecrolimus: a new horizon for vitiligo treatment

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Sendur, 2006	C	Clinical trial	Poliklinisch, Dermatology Department of Adnan Menderes University Medical School	Patiënten met Vitiligo	6 maanden	Pimecrolimus creme 1% 1 dd in de avond gedurende 6 maanden (N=19)	<p>Percentage patiënten met repigmentatie 76-100%</p> <p>Percentage patiënten met repigmentatie 51-75%</p> <p>Percentage patiënten met repigmentatie 26-50%</p> <p>Percentage patiënten met repigmentatie 1 - 25%</p> <p>Percentage patiënten met repigmentatie 0%</p> <p>Bijwerkingen</p> <p>Laboratorium bepalingen: ANA-anti-TPO, thyroid functie (niet gespecificeerd).</p>	<p>3 patiënten (15.8%)</p> <p>4 patiënten (21.1%)</p> <p>6 patiënten (31.6%)</p> <p>5 patiënten (26.3%)</p> <p>1 patiënt (5.3%)</p> <p>Branderigheid en steken bij 3 patiënten (15.8%). Geen uitval uit de studie door bijwerkingen.</p> <p>Bij alle patienten normaal / niet afwijkend (echter geen normaalwaarden gegeven)</p>	<p>Geen randomisatie van plekken, alle aangedane plekken werden behandeld.</p> <p>Geen intention to treat analyse of power analyse gedaan.</p> <p>De uitkomstmaten zijn niet duidelijk beschreven en niet goed gedefinieerd.</p> <p>Onduidelijk of het in de winter of zomermaanden is uitgevoerd, confounder van het zonlicht is dus niet duidelijk.</p> <p>Niet duidelijk hoe lang eerdere therapieën gestaakt waren, niet als criterium opgenomen, mogelijk dus van invloed.</p> <p>Non-segmentaal ook geïnccludeerd, dit geeft bias.</p> <p>Kinderen ook geïnccludeerd, dit geeft bias.</p>

Efficacy and safety of topical tacrolimus for the treatment of face and neck vitiligo.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Lo, 2010	C	Multicenter, open, niet vergelijkende studie.	Patiënten van tenminste 16 jaar oud met vitiligo laesies met VIDA>0 in gezicht of nek.	12 weken	Tacrolimus ointment 0.1% 2 dd gedurende 12 weken. (N= 37)	Repigmentatie score. Evaluatie door 2 onafhankelijke dermatologen middels Physician Global Assessment of % repigmentatie. (respons op behandeling werd genoteerd als: excellent (76-100%) , moderate (51-75%), mild (26-50%), minimal (0-25%))	Week 4: een gemiddelde repigmentatie van 6.2% Week 8: een gemiddelde repigmentatie van 17.4% Week 12: een gemiddelde repigmentatie van 30.6%	Geen controle groep. Er waren 24 uitvallers, waarvan 5 in de eerste 4 weken. De reden van uitval is onvoldoende beschreven. Er is geen intention to treat analyse gedaan. Er is sprake van selectieve reporting. De bijwerkingen worden beschreven in de methoden, maar worden niet beschreven in de resultaten. Er is een hoog aantal uitvallers en er is geen follow up. Relatief kleine studie groep.

Tacrolimus 0.1% zalf 2 dd in volwassen en kinderen met vitiligo voor 6 maanden, onderverdeeld in respons voor verschillende vitiligo types.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Udomp ataikul, 2011	C	Open label studie	Kinderen en volwassene n met vitiligo.	6 maanden	Tacrolimus 0.1% zalf 2 dd gedurende 6 maanden (N= 22 volwassenen en N=20 kinderen)	Percentage patiënten met repigmentatie Geëvalueerd met een 4 weken interval, tot 24 weken door dezelfde dermatologen. Standaardfoto's op baseline en met 4 weken interval: gekeken naar patroon en graad van repigmentatie. (Repigmentatie graad werd genoteerd als excellent (>75%) ER , good (> 50- 75%)GR, fair (>25-50%) FR, poor (>0-25%) PR en geen respons NR)	<p>Algemeen: NR: 11 (23.91%) : PR: 18 (39.19%) : FR: 7 (15.22%) GR: 3 (6.52%) ER: 7 (15.22%)</p> <p>Types of vitiligo Vulgaris + focal : NR 1 (5.88%) PR 6 (35.29%) FR: 4 (23.53%) GR: 1 (5.88%) , ER: 5 (29.41%) Segmental: NR: 3 (23.08%) , PR: 5 (38.46%), FR: 3 (23.08%), GR: 2 (15.38%), ER : 0 Acrofacial: NR: 7 (43.75%), PR: 7 (43.75%) FR: 0, GR: 0 , ER :2 (12.5%)</p> <p>Age group : Adults NR: 10 (35.71%) PR: 14 (50.00%) FR: 1 (3.57%) GR: 0 ER: 3 (10.71%) Children NR: 1 (5.56%) PR: 4 (22.22%) FR: 6 (33.33%) GR: 3 (16.67%) ER: 4 (22.22%)</p> <p>Locations Head + neck NR: 4 (16.67%) , PR: 4 (16.67%), FR: 6 (25.00%) GR: 3 (12.50%) ER: 7 (29.17%) Trunk + extremities NR: 7 (31.82%), PR: 14 (63.64%) FR: 1 (4.55%) GR: 0 ER: 0</p> <p>No response 3 (10.71) Excellent 7 (25.00) Good 3 (10.71) Fair 5 (17.86) Poor 10 (35.72) No response 8 (44.44) Excellent 0 (0) Good 0 (0) Fair 2 (11.12) Poor 8 (44.44)</p>	<p>Onbekend of er sprake was van opeenvolgende patiënten. Hoe patiënten werden geïncludeerd is niet genoemd. Wel waren er exclusiecriteria genoemd.</p> <p>Niet geblindeerde open studie.</p> <p>Geen intention to treat analyse en geen power analyse gedaan.</p> <p>Response to treatment and adverse effects in resultaten besproken.</p> <p>1.Telkens dezelfde dermatoloog die de inclusie deed, de behandeling voorschreef en de resultaten beoordeelde.</p> <p>2.Onduidelijk of de patiënten wel of niet de behandelde plekken mochten blootstellen aan zonlicht. Studie was in Thailand.</p>

						<p>Bijwerkingen Gemeten door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek</p>	<p>28.6% bij volwassenen 15% bij kinderen Het gaat om erytheem en brandend gevoel. Klachten spontaan verdwenen.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	---	--

Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Taher, 2009	C	Eén armige open studie	Patiënten met vitiligo	3 maanden	Topische tacrolimis 0.1% ointment (N=17)	<p>Proportie patiënten met repigmentatie. Klinische evaluatie van de vitiligolaesies werd verkregen van zowel non-vitiligo huid als van de vitiligolaesies, voor en na de topische tacrolimus behandeling.</p> <p>IL-10 cytokine waardes in vitiligo en niet vitiligo huid. Een statistisch significant verschil tussen IL-10 expressie in vitiligo laesies na 3 maanden behandeling met topische tacrolimes vergeleken met onbehandelde vitiligo laesies ($p=0.017$) en normale huid ($p=0.004$)</p>	<p>Bij alle patiënten die de behandeling afgemaakt hebben (N=17) werd een patroon van folliculaire repigmentatie werd gezien 3 maanden na behandeling.</p> <p>Topische tacrolimus verhoogd IL-10 expressie in vitiligo laesies en remt daarbij melanocyten vernietiging uitgelokt door Th-1 pathways in vitiligo.</p>	<p>Geen blinding bij fotodocumentatie, Wood's lamp evaluatie en biopsie analyse.</p> <p>Drie patiënten hebben de studie niet afgerond.</p> <p>Wash out periode met een minimum van 4 maanden.</p> <p>Kleine studie groep (N= 17)</p>

Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo Asians

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Kanwar, 2004	C	Open trial	Paediatric dermatology clinic. Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India	Kinderen met vitiligo.	12 weken	Tacrolimus 0.03% ointment 2dd. (N=22)	<p>Percentage patiënten met repigmentatie (respons werd genoteerd als compleet (>75%), moderate (50-75%) en mild (<50%)) Geëvalueerd door dezelfde onderzoekers bij een 3 weken interval tot 12 weken. Standaardfoto's op baseline, week 6 en week 12.</p> <p>Bijwerkingen</p>	<p>19 (86.4%) kinderen had enige repigmentatie. 11 / 19 (57.9%) hadden complete respons. 5 / 19 (26.3%) hadden een moderate respons.</p> <p>Beste resultaten in het gezicht en gebieden met grote follikeldichtheid (niet-gespecificeerd en / of gekwantificeerd)</p> <p>Bijwerkingen waren minimaal: Pruritus en brandend gevoel werd genoteerd in 3 (13.6%) gevallen en deze bijwerkingen namen spontaan af en de therapie kon gecontinueerd worden.</p>	<p>Niet geblindeerde open studie.</p> <p>Geen intention to treat analyse gedaan. Er waren 3 uitvallers door redenen ongerelateerd aan de behandeling.</p> <p>Resultaten en bijwerkingen zijn besproken. Resultaten per lokalisatie vitiligo laesies niet kwantitatief besproken.</p> <p>Kleine, niet homogene populatie. Vitiligo vulgaris N=12 Vitiligo focalis N= 9 Vitiligo segmentalis N=1</p>

Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo Asians

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	Patiënten populatie	Follow up	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Pearl Grimes, 2004	C	Open label studie	the Vitiligo and Pigmentation Institute of Southern California in Los Angeles.	Patiënten met vitiligo.	24 weken	Topical tacrolimus 0.1% 2dd gedurende 24 weken (N=19)	Repigmentatie percentage per anatomisch gebied en overall na 24 weken. (6- punten schaal voor ernst van de ziekte: 1: geen ziekte evident; 2: 1-10% betrokken, 11-25% betrokken, 4: 26-50% betrokken, 5: 51-75% betrokken, 6: 76-100% betrokken. Inschatting percentage uitgaande van de handpalm =1%) Veiligheid (1. navraag subjectieve symptomen. 2. Laboratorium onderzoek; bloedbeeld, serumwaarden, ureum, creatine, albumin,totaal eiwit, alk fosfatase. Absolute waarden celtellingen CD3,CD4 en CD19 positieve cellen.	<p>17 / 19 (89.4%) patiënten bereikten verbetering in repigmentatie. 13 / 19 (68%) patiënten hadden meer dan 75% repigmentatie van plekken in het hoofd / hals gebied.</p> <p>Er was een significante overall afname van de ziekte-ernst in week 24 (p=0.021)</p> <p>Voor het hoofd / hals gebied werd al na 12 weken significantie afname in ziekte-ernst gezien (p<0.002) en dit was na 24 weken p<0.001.</p> <p>Er werden geen significante repigmentaties gevonden van afwijkingen buiten het hoofd / hals gebied.</p> <p>Gerapporteerde bijwerkingen zoals brandend gevoel, droogheid, erytheem, schilfering en jeuk waren meestal mild. Er waren geen patiënten die gestopt zijn met de behandeling wegens adverse events. Lab waarden veranderen niet significant.</p>	<p>Niet beschreven of het opeenvolgende patiënten waren of patiënten die onvoldoende reageerden op andere therapieën.</p> <p>Er was geen sprake van blinding. De patiënten werden niet via geblindeerde foto's, maar klinisch gescoord. Of de onderzoeker ook behandelaar was werd niet vermeld.</p> <p>De controle groep werd geïnccludeerd voor de meting van skin messenger RNA expressie van pro inflammatoire cytokines.</p> <p>Er is geen intention to treat analyse gedaan. Er waren 2 uitvallers. (Niet beschreven)</p> <p>De patiënten kregen het advies om elke ochtend eenmalig SPF 30 zonnebrandcrème aan te brengen. Gezien het therapeutische effect van UV kan dit als versturende comedicaatie gezien worden met bovendien een niet in te schatten effect gezien de suboptimale dosering</p> <p>Kleine studie groep (N=19)</p>

Topical tacrolimus may enhance repigmentation with targeted narrowband ultraviolet ultraviolet b to trat vitiligo

Auteurj aartal	Mate van bewijs	Type studie	Setting	Patiënten populatie	Follow up	Controle groep (N)	Interventie groep (N)	Uitkomst maat	Resultaten	Opmerkingen
Klahan, 2009	B	RCT	Division of Dermatology Chulalongkorn University Bangkok	Patiënten met vitiligo	12 weken	Targeted UVB (N=15)	Targeted UVB + tacrolimus 0.1% ointment (N=15)	<p>Gemiddelde repigmentatiescore Gescoord met een 9-punten schaal (-4= 76-100%, -3=51-75%, -2= 26-50%, -1= 1-25% depigmentatie, 0= geen verandering, 1= 1-25%, 2= 26-50%, 3= 51-75%, 4= 76-100% repigmentatie) gescoorde middels foto's.</p> <p>Percentage patiënten met > 50% repigmentatie</p> <p>Bijwerkingen</p>	<p>Targeted UVB Week 4: 0.8 Week 12: 1.25</p> <p>Targeted UVB + tacrolimus Week 4: 0.8 Week 12: 1.8</p> <p>Targeted UVB 15% van de patiënten</p> <p>Targeted UVB + tacrolimus 33% van de patiënten</p> <p>Er werden alleen de bekende en kleine bijwerkingen gezien.</p>	<p>Onderzoekers waren geblindeerd.</p> <p>Geen intention to treat-analyse.</p> <p>Alle laesies waren gesitueerd in UV gevoelige gebieden.</p> <p>Verschillen in gemiddelde repigmentatiescore waren niet significant.</p> <p>Soort bijwerkingen werden niet beschreven.</p> <p>Kleine studie groep (N=15)</p>

Tabel A. Overzicht klasse 3 Corticosteroïden; alle geïncludeerde studies

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 ²	1976	R - B +	L-R	10	vulgaris	1 / 10 = 10%	0 / 10	4-12	0	nvt	Ja
Koopmans ⁹	1973	R - B -	L-R	21	?	9 / 21=43%	0 / 21	4	0	nvt	Ja
Kandil ¹⁰	1974	R + B +	L-R	19	?, variabel	6 / 17=35%	0 / 17	4	2 / 19	?	Ja
Kandil ¹³	1970	-	-	63	variabel	28 / 50 = 56%	nvt	min. 3	13 / 63	geen effect of no show	Ja
Koga ¹⁴	1977	-	-	95	variabel	59 / 95 = 62%	nvt	2-21	0	nvt	Nee
Guozhu ¹⁵	1985	-	-	42	focalis	28 / 42 = 67%	nvt	2-4	0	nvt	Ja

*RCT = Randomised Clinical Trial

R = randomisering

B = blinding

L-R = links-rechts

Tabel B. Overzicht klasse 4 Corticosteroïden; alle geïncludeerde studies

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 ²	1976	R - B +	L-R	20	vulgaris	0 / 10 = 0%	0 / 10	nvt	4-12	0	nvt	Ja
Clayton ³	1977	R + B +	L-R	25	vulgaris	2 / 23 = 9%	2 / 23	?	4	2 / 25	?	Ja
Kumari ⁴	1984	-	-	114	lokaal	73 / 114 = 64%	nvt	?	max. 4	0	nvt	Ja
Geraldez ⁵	1987	-	-	31	lokaal	22 / 25 = 89%	nvt	?	max. 6	6 / 31	no show	Ja
Acar ⁶	1990	-	-	33	lokaal	25 / 33 = 76%	nvt	?	2	0	nvt	Nee
Liu ⁷	1990	-	-	50	lokaal	22 / 50 = 44%	nvt	?	max. 8	0	nvt	Ja
Khalid ⁸	1998	open	-	38	segmen-taal	7 / 38 = 18%	nvt	?	max. 3	0	nvt	Ja
Khalid ¹⁶	1995	-	-	25	vulgaris	9 / 22 = 41%	nvt	?	6	3 / 25	no show	Ja

*RCT = Randomised Clinical Trial

R = randomisering

B = blinding

L-R = links-rechts

Nvt = 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 ¹²	1999	R + B -	FP groep: n =44 FP alleen vs FP + UVA 2. UVA groep: n= 52 UVA alleen vs FP+ UVA	Ja	96	vulgaris	FP groep: n =44 FP alleen: 2 / 44 = 5% FP + UVA: 10 / 44 = 23% UVA groep: n= 52 UVA alleen: 3 / 52 = 6% FP+ UVA 8 / 52 =15%	9	0	Ja

*RCT = Randomised Clinical Trial

R = randomisering

B = blinding

FP = fluticasonpropionaat creme

UVA = ultra violet A

Vs = versus

Tabel D. Overzicht Smalspectrum UVB; alle geïncludeerde studies

Auteur	jaar	RCT*	vergelijkend	aard vergelijking	N pat.	Type vitiligo	Succespercentage > 75% repigmentatie	Duur therapie (maanden)	Duur remissie	Uitvallers (N / %)	Bijwerking beschreven
Westerhof ¹⁷	1997	-	wel	1. UVB 2. topische PUVA	1. 51 2. 28	vulgaris	1. 32 / 51=63% 2. 13 / 28=46%	12	?	0	Nee
Njoo ²¹	2000	-	niet	-	51	vulgaris	27 / 51= 53%	12	?	0	Nee

RCT = Randomised Clinical Trial

UVB = ultra violet B

PUVA = psoralen + ultraviolet A

Tabel E. Overzicht Orale PUVA; alle geïncludeerde studies

Auteur	jaar	RCT*	vergelijkend	aard vergelijking	N pat.	Type vitiligo	Succes-percentage > 75% repigmentatie	Duur therapie (maanden)	Duur remissie	Uitvallers (N / %)	Bijwerking beschreven
Lassus ²³	1984	-	-	-	139	vulgaris	76 / 139=55%	6-24	91 pat. gevolgd 1-5 jr: bij 1% recidief	0	Ja
Parrish ²⁴	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 ²⁵	1978	-	-	-	33	vulgaris	14 / 33=42%	2-15	?	0	Ja
Langner ²⁶	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 Mofty ²⁷	1994	retrospec	-	-	60	vulgaris	50 / 60=83%	9	?	0	Nee
Sahin ²⁸	1999	retrospec	-	-	33	vulgaris	6 / 33 = 18%	7-32	?	0	Ja
Rodriguez ²⁹	2001	retrospec	-	-	50	vulgaris	8 / 50 =16%	max. 6†	?	0	Ja

RCT = Randomised Clinical Trial

† Dit is een schatting; de auteurs spreken over max. 65 behandelingen

8 MOP = 8 methoxy psoralen

TMP = tri methoxy psoralen

Bijlage 3. literatuurtabel bij hoofdstuk 5. chirurgische behandeltechnieken

Thierschplastiek

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelijkend	Transplantatie methode	N patienten	Type vitiligo	Succes- percentage >75% repig.	Reclieven	Follow up duur	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Kahn ⁶	1998	-	-	-	Thiersch plastiek	10	?	8 / 10 80%	niet in follow-up	1,5-70 mnd	-	+	<u>Accep.zone</u> : milia, tijdelijke hyperpigmentatie
Olsson ⁷	1997	-	-	-	Thiersch plastiek	19	GG18, GL1	11 / 19 58%	?	4-8 mnd	-	+	<u>Accep.zone</u> : milia
Kahn ⁸	1995	-	-	-	Thiersch plastiek	5	?	5 / 5 100%	niet in follow-up	6,5 -35,5 mnd	-	+	<u>Accep.zone</u> : milia
Agrawal ⁹	1995	-	-	-	Thiersch plastiek	21	GL	21 / 21 100%	niet in follow-up	1-6 jr	-	+	<u>Accep.zone</u> : milia 6 / 21, verdikte ent 3 / 21, oneffen ent-oppervlak 2 / 21; <u>donorzone</u> : hypopigmentatie 21 / 21
								Totaal*⁴: 40 / 50=80%					

*⁴: bij pooling is de studie van Kahn⁸ weggelaten ter voorkoming van dubbeltelling

GG = gegeneraliseerde vitiligo

GL = gelokaliseerde vitiligo

Punchgrafts

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelijkend	Transplantatie methode	N patiënten	Type vitiligo	Succespercentage >75% repig.	Recidieven	Follow up duur	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Pai ¹⁰	2002	-	-	+	Minigrafting (a) vs. Blaardaken (b)	A24	GG3 / 29 GL26 / 29	15 / 24 63%	2 / 24	?	-	+	<u>Accep.zone</u> : tijdelijke hyperpigmentatie
Singh ¹¹	1995	-	-	-	Minigrafting	32	GG30, GL2	20 / 32 63%	2 / 32 'heractivatie vitiligo'	3-6 mnd	-	+	<u>Accep.zone</u> : cobblestoning 19 / 32, kleurverschil 8 / 32, keloid neiging 2 / 32
Boersma ¹²	1995	-	-	-	Minigrafting	19	GG	7 / 19 37%	?	3-12 mnd	-	+	<u>Donorzone</u> : koebner / discrete verlittekening
Rathi ¹³	1994	-	-	-	Minigrafting	25	GG13, GL12	19 / 25 76%	?	<3- 17 mnd	-	+	<u>Accep.zone</u> : cobblestoning 9 / 25, kleurverschil 8 / 25, putjes 4 / 25, infectie 2 / 25; <u>donorzone</u> : litteken 100%
Jha ¹⁴	1992	-	-	-	Minigrafting	33	GG31, GL2	10 / 33 30% ^{2#}	niet in follow-up	2 mnd-12 jr	-	-	-
Fallabella ¹⁵	1988	-	-	-	Minigrafting	15	GL	13 / 15 87%	niet in follow-up	2 mnd-5 jr	-	?	?
								totaal:84 / 148= 57%					

GG = gegeneraliseerde vitiligo
GL = gelokaliseerde vitiligo

Blaardaken

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelijkend	Transplantatie methode	N patiënten	Type vitiligo	Succespercentage >75% rapig.	Recidieven	Follow up duur	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Oh ¹⁶	2001	-	-	-	Blaardaken	11	GG3, GL8	10 / 11 88%*	?	4 mnd	-	+	<u>Accep_zone</u> : kleurverschil 1 / 34 entjes, hyperpigmentatie acceptorzone 2 / 34
Kim ¹⁷	1999	-	-	-	Blaardaken	40	GG19, GL21	29 / 40 73% ^{23#} (71% ^{33#})	2 / 26 ^{23#} , 4 / 14 ^{33#}	3 mnd-2,5 jr	-	+	<u>Acceptor- en donorzone</u> : hyperpigmentatie ~5%
Gupta ¹⁸	1999	-	-	-	Blaardaken	21	GG15, GL6	19 / 21 90%*	?	?	-	-	-
Gupta ¹⁹	1999	-	-	+	Minigrafting (a) vs. blaardaken (b)	b24	GG19, GL5	20 / 24 82% (b) ^{222*}	?	4-7 mnd	4	+	(blaardaken) <u>Accep_zone</u> : kleurverschil 8%
Lim ²⁰	1999	-	-	-	Blaardaken	25	GG13, GL12	20 / 25 80%*	niet in follow-up	12-36 mnd	-	-	-
Matsumura ²¹	1993	-	-	-	Blaardaken	31	GG9, GL22	26 / 31 87%*	2 / 31	2-16 mnd	-	-	-
Tawade ²²	1991	-	-	-	Blaardaken	28	GG4, GL20	25 / 28 89%*	niet in follow-up	3 mnd	-	+	<u>Accep. / donorzone?</u> : infectie 3 / 28
Hatchome ²³	1990	-	-	-	Blaardaken	16	GG11, GL7	12 / 16 75%*	?	10 mnd	2	+	<u>Donorzone</u> : hyperpigmentatie
								totaal: 142 / 175= 81%					

GG = gegeneraliseerde vitiligo

GL = gelokaliseerde vitiligo

Celsuspensie

Auteur	Jaar	RCT	Blind	Vergelijkend	Transplantatie methode	N patiënten	Type vitiligo	Succespercentage >75% repig.	Recidieven	Follow up duur	Uitvallers	Bijwerkingen beschreven	Uitleg bijwerkingen
Van Geel ²⁴	2004	+	+	-	Niet-gekweekte cel-suspensie	19	GG	10 / 17 59%	1 / 17 nieu.les. 1 / 17 rec.	3-12 mnd	2	+	Accep.zone: tijdelijke hyperpigmentatie 5 / 12; donorzone: koebner 1 / 17
Van Geel ²⁵	2005?	-	-	-	Niet-gekweekte celsuspensie	40	GG30 GL10	24 / 39 62%	1 / 39 nieuwe lesies	3-12 mnd	1	+	Accep.zone: tijdelijk kleurverschil 5 / 39; donorzone: pos. Koebner 2 / 39, discrete structuurverandering 8 / 39, litteken 3 / 39, hyperpigmentatie 3 / 39
Olsson ²⁶	1998	-	-	-	Niet-gekweekte cel-suspensie	20	GG17, GL3	14 / 20 70%	?	6-12 mnd	-	-	-
Gauthier ²⁷	1992	-	-	-	Niet-gekweekte cel-suspensie	11	GL	7 / 11 64%	?	1 mnd- ??	-	?	?
								Totaal*⁶: 55 / 87=63%					

GG = gegeneraliseerde vitiligo

GL = gelokaliseerde vitiligo

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

^{2#} volledige tot bijna volledige repigmentatie

* aantal geslaagde transplantaten

[#] >50 repigmentatie

^{3*} goed cosmetisch resultaat

^{22*} >65% repigmentatie

** vergelijking met combinatietherapieën

^{32#} >70% repigmentatie

^{3#} repigmentatie, percentage niet bekend

^{2*} >64% repigmentaties

^{23#} volledige repigmentatie stabiele vitiligo

^{33#} volledige repigmentatie actieve vitiligo

^{22#} >80% repigmentatie

^{33*} excellente repigmentatie

^{23*} duidelijk links-rechts verschil (placebo vs. celsuspensie)

^{222*} aantal geslaagde lesies, niet per patiënt

^{6*} bij de pooling zijn beide studies van Van Geel meegenomen, want het betreft verschillende patiënten

Bijlage 4. Literatuurtabel bij hoofdstuk 6. Vitiligo bij kinderen

Tabel A. Overzicht klinische trials bij kinderen met vitiligo

Auteur	jaar	RCT*	Vergelijkend oz	Behandeling	Opeenvolgende patiënten	N pat. (leeftijd)	Type vitiligo	succespercentage geneesmiddel > 75% repigmentatie	Succes rate placebo	Duur remissie	Duur therapie	Uitvallers (N / totaal)	Reden uitval	Bijwerking beschreven
Sehgal ⁸	1971	-	-	orale TMP + zon (5-10 mg 1X daags)	?	12 (3-12 j)	Variabel vulg = 2 focal = 8 segm = 2	3 / 12 = 25%	nvt	?	24 weken	0	nvt	N
Ruiz-Maldonado ⁹	1975	R-B+	Placebo gecontroleerd	1. orale TMP + zon of artific UVA 2. placebo+ zon of artific UVA	?	1. 25 2. 22 (2 – 15 j)	Vulgaris	16 / 25 = 64%	8 / 22 = 36%	?	3-18 maanden	0	nvt	J
Theodoridis ¹⁰	1976	-	-	orale TMP + zon	?	18 (4-12 j)	variabel	18 / 18 = 100%	nvt	Na 18 mnd recidief bij 1 / 18	6 maanden	0	nvt	N
Schulpis ¹¹	1989	-	-	-Phe + UVA (100 mg / kg) 3-4 mths	?	13 (9-15j)	focalis	6 / 13 = 46%	nvt	?	12 maanden	0	nvt	N
Pasricha ¹²	1993	-	-	Orale corticosteroiden in pulstherapie	?	9 (4-13j)	Actieve vitiligo, variabel type	1 / 9 = 11%	nvt	?	6-35 maanden	0	nvt	J
Khalid ¹³	1995	-	vergelijkend	1. topische PUVASOL (8-MOP) 2. clobetasol propionaat 0.1%	?	1. 25 2. 25 (< 12 j)	Focalis (< 20% vitiligo)	1. 2 / 23 = 9% 2. 9 / 22 = 41%	nvt	?	6 maanden	5	onbekend	J
Njoo ¹⁴	2000	-	-	UVB smalspectrum 2X per week	J	51	vulgaris	27 / 51 = 53%	?	12 maanden	0	nvt	N	J

R = random, B = blinding
 TMP = tri methoxy psoralen
 UVA = ultra violet A
 Phe = phenyl alanine
 PUVASOL = psoralen + natuurlijk zonlicht

UVB = ultra violet B

8 MOP = 8 methoxy psoralen

Bijlage 5. Mening van de LVVP

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, maar ook kunnen zij de lotgenotenbijeenkomsten en themabijeenkomsten bezoeken die regelmatig verspreid over het land georganiseerd worden. De vereniging heeft inmiddels zo'n 2000 leden in Nederland en Vlaanderen. Onderdeel van eerder genoemde ruime doelstelling is het bevorderen van 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, 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, uitgebreidheid, beloop, etc. 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 geïnformeerd zou zijn, 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 gaan behandelen. Hij kan de situatie toch niet laten rusten, want hij weet niet wat er mogelijk geweest zou zijn.

Waarom is behandeling waardevol?

Een grote groep patiënten ervaart vitiligo als een aandoening die opvalt, ontsiert, onzekerheid geeft, lastig is omdat het snel verbrandt, onbegrip geeft en ongevraagd op zijn pad is gekomen; allemaal redenen waarom de patiënt er van af zou willen. De ene patiënt heeft daar wel meer (tijd, geld, ongemak) voor over dan de ander, wat ook nog beïnvloed wordt door de verwachtingen van 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. Maar juist de persoon tot wie de vitiligopatiënt zich wendt met deze aandoening, de arts, zal hem in ieder geval serieus moeten nemen en begrip moeten tonen. Deze houding is cruciaal in de verwerking van de diagnose. De dermatoloog wordt gezien als iemand die moet begrijpen wat vitiligo met iemand doet al.s 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 de arts of verzekeringsmaatschappij.

Het bestuur van de Landelijke Vereniging voor Vitiligo Patiënten

Bijlage 6. Beknopte beschrijving van de literatuursearches

Searche versie 2015

Uitgangsvraag:

Wat de effectiviteit en veiligheid van topicale calcineurineremmers, al dan niet in combinatie met UVB, bij vitiligo?

PICO:

P (patiënten): patiënten met vitiligo

I (interventie): topicale pimecrolimus of tacrolimus met of zonder UVB

C (controle): Alle bekende interventies (o.a. placebo, corticosteroïden, UVB alleen, eximer laser, eximer lamp)

O (outcomes): effectiviteit en veiligheid

Search Pubmed:

Vitiligo and CNI (of pimecrolimus of tacrolimus) and topical (of cream)

('Vitiligo'[MeSH Terms] OR Vitiligo[Text Word] OR Vitiligo[Title / Abstract]) AND (('Calcineurin inhibitors'[MeSH Terms] OR Calcineurin inhibitors[Text Word] OR Calcineurin inhibitors[Title / Abstract] OR Protein Phosphatase-2B Inhibitors[Text Word] OR Protein Phosphatase-2B Inhibitors[Title / Abstract] OR Protein Phosphatase 2B Inhibitors[Text Word] OR Protein Phosphatase 2B Inhibitors[Title / Abstract] OR Calcineurin Antagonists [Text Word] OR Calcineurin Antagonists[Title / Abstract] OR Calcineurin Blockers[Text Word] OR Calcineurin Blockers[Title / Abstract]) OR ('pimecrolimus'[MeSH Terms] OR pimecrolimus[Text Word] OR pimecrolimus[Title / Abstract] OR Elidel[Text Word] OR Elidel[Title / Abstract] OR SDZ ASM 981[Text Word] OR SDZ ASM 981[Title / Abstract] OR SDZ-ASM-981[Text Word] OR SDZ-ASM-981[Title / Abstract] OR ASM 981[Text Word] OR ASM 981[Title / Abstract]) OR ('tacrolimus'[MeSH Terms] OR tacrolimus [Text Word] OR tacrolimus[Title / Abstract] OR Prograf [Text Word] OR Prograf[Title / Abstract] OR Prograft[Text Word] OR Prograft[Title / Abstract] OR FR-900506[Text Word] OR FR-900506[Title / Abstract] OR FR 900506[Text Word] OR FR 900506[Title / Abstract] OR FR900506 [Text Word] OR FR900506[Title / Abstract] OR FK-506[Text Word] OR FK-506[Title / Abstract] OR FK 506[Text Word] OR FK 506[Title / Abstract] OR FK506[Text Word] OR FK506[Title / Abstract])) AND (('Administration, Topical'[MeSH Terms] OR Topical Drug Administration[Text Word] OR Topical Drug Administration[Title / Abstract] OR Topical Administrations[Text Word] OR Topical Administrations[Title / Abstract] OR Topical Drug Administrations[Text Word] OR Topical Drug Administrations[Title / Abstract]) OR ('cream'[MeSH Terms] OR cream[Text Word] OR cream[Title / Abstract] OR Skin Creams[Text Word] OR Skin Creams[Title / Abstract] OR Skin Lotion[Text Word] OR Skin Lotion[Title / Abstract] OR Skin Lotions[Text Word] OR Skin Lotions[Title / Abstract] OR Dermal Cream[Text Word] OR Dermal Cream[Title / Abstract] OR Dermal Creams [Text Word] OR Dermal Creams[Title / Abstract]))

Totaal gevonden artikelen: 71