

Academiejaar 2016 - 2017

# **Mogelijke opties voor doelgerichte behandelingen bij vitiligo**

Karen **Vansteenkiste**

Promotor: Dr. R. Speeckaert

Co-promotor: Prof. Dr. N. van Geel

Masterproef voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE



Academiejaar 2016 - 2017

# **Mogelijke opties voor doelgerichte behandelingen bij vitiligo**

Karen **Vansteenkiste**

Promotor: Dr. R. Speeckaert

Co-promotor: Prof. Dr. N. van Geel

Masterproef voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE



Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.  
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.  
Ghent University, Library, 2021.



# Voorwoord

Deze masterproef werd geschreven in het kader van mijn opleiding geneeskunde aan de universiteit Gent. Graag wil ik een aantal mensen bedanken die bijgedragen hebben tot deze masterproef.

Eerst en vooral gaat mijn dank uit naar mijn promotor Dr. R. Speeckaert en mijn co-promotor Prof. Dr. N. van Geel die dit onderzoek mogelijk maakten. Speciale dank gaat uit naar Dr. R. Speeckaert voor zijn enthousiaste begeleiding. Zonder zijn feedback, tips en kritische blik was ik nooit geraakt waar ik nu ben. Steeds opnieuw kon ik bij hem terecht met vragen.

Verder wil ik ook mijn ouders, zus en vrienden bedanken voor de steun en tips. In het bijzonder wil ik mijn mama, vriend en peter en bedanken voor het kritisch nalezen van deze masterproef.





# Inhoudstafel

<b>Voorwoord .....</b>	<b>I</b>
<b>Inhoudstafel .....</b>	<b>III</b>
<b>Lijst met afkortingen .....</b>	<b>V</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Inleiding.....</b>	<b>3</b>
1.1 Vitiligo .....	3
1.2 Classificatie.....	3
1.3 Pathogenese.....	5
1.3.1 Auto-immuun hypothese .....	5
1.3.2 Oxidatieve stress .....	5
1.3.3 Het aangeboren immuunsysteem .....	6
1.3.4 Intrinsieke hypothese .....	6
1.3.5 Melanocytorrhagie hypothese .....	6
1.4 Behandeling .....	7
1.4.1 Camouflage .....	7
1.4.2 Topische corticosteroiden .....	7
1.4.3 Topische immunomodulatoren.....	8
1.4.4 Lichttherapie .....	8
1.4.5 Orale corticosteroiden: mini-pulstherapie.....	9
1.4.6 Chirurgische technieken.....	9
1.4.7 Depigmentatie .....	10
1.5 Biologicals .....	10
<b>2 Methode.....</b>	<b>12</b>
2.1 Methode bij de eerste onderzoeksvraag: Zijn de biologicals die al getest werden bij vitiligo effectief? .....	12

2.2	Methode bij de tweede onderzoeksvraag: Welke <i>pathways</i> zijn het meest relevant bij vitiligo?.....	13
2.3	Methode bij de derde onderzoeksvraag: Welke biologicals die al getest werden bij andere auto-immuunziekten kunnen een rol spelen bij vitiligo?.....	15
<b>3</b>	<b>Resultaten.....</b>	<b>18</b>
3.1	Zijn de doelgerichte behandelingen die reeds getest werden bij vitiligo effectief? .....	18
3.1.1	TNF- $\alpha$ inhibitoren.....	18
3.1.2	CD-20 inhibitoren.....	19
3.1.3	JAK inhibitoren .....	20
3.2	Welke <i>pathways</i> zijn het meest relevant bij vitiligo?.....	20
3.2.1	TNF- $\alpha$ .....	21
3.2.2	IL-12 .....	22
3.2.3	IL-23 .....	22
3.2.4	IL-17 .....	23
3.2.5	IL-1 $\beta$ .....	23
3.2.6	CD-20 .....	24
3.2.7	JAK.....	25
3.2.8	IL-2 .....	26
3.2.9	IL-22 .....	27
3.2.10	IL-33 .....	27
3.3	Welke biologicals die al getest werden bij andere auto-immuunziekten kunnen een rol spelen bij vitiligo? .....	33
<b>4</b>	<b>Discussie .....</b>	<b>36</b>
4.1	Bespreking opties voor doelgerichte therapie .....	36
4.2	Bedenkingen bij het ontwikkelen van een doelgerichte behandeling .....	39
4.3	Conclusie .....	42
<b>5</b>	<b>Referenties.....</b>	<b>43</b>

## Lijst met afkortingen

CD	cluster of differentiation
CXCL10	chemokine (C-X-C motief) ligand 10
DAMP	<i>damage-associated molecular pattern</i>
DMARD	<i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
HO-1	<i>heme oxygenase-1</i>
IFN- $\gamma$	interferon-gamma
IL	interleukine
JAK	janus kinase
MBEH	monobenzyl ether van hydroquinone
NB-UVB	narrowband-ultraviolet B
NF- $\kappa$ B	nucleair factor- $\kappa$ B
NLRP1	<i>nuclear localization leucine-rich-repeat protein 1</i>
Nrf2-ARE	<i>nuclear factor E2-related factor 2–antioxidant response element</i>
PASI-score	<i>psoriasis area and severity index-score</i>
Pro-IL-1 $\beta$	precursor van IL-1 $\beta$
PUVA	psoralenen met ultraviolet A
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
SCF	stem cell factoren
ST2	<i>suppression of tumorigenicity 2</i>
STAT	signal transducer and activator of transcription
Th	T-helper
TNF- $\alpha$	tumour necrosis factor-alfa
Treg	regulerende T-cellen
UPR	<i>unfolded protein response</i>



# Abstract

**Inleiding:** Vitiligo is een pigmentstoornis die een zware psychische impact kan hebben op de patiënt. Verschillende hypothesen omtrent de pathogenese werden gepubliceerd, hoewel de auto-immune het meest onderbouwd is. Deze masterproef gaat ervan uit dat vitiligo een auto-immuunziekte is. Tot op heden werden verschillende behandelingen ontwikkeld die een therapeutisch effect hadden maar geen volledige genezing aanboden. Deze masterproef focust op de ontwikkeling van doelgerichte behandelingen.

**Doelstellingen:** Het doel van deze masterproef is de effectiviteit van de doelgerichte behandelingen die reeds getest werden bij vitiligo, onderzoeken. Verder worden de relevante *pathways* in de pathogenese van vitiligo nagegaan. Tenslotte worden de effectiviteit van biologicals bij andere auto-immuunziekten en hun mogelijke toepassing bij vitiligo onderzocht.

**Methode:** De artikels voor deze literatuurstudie werden gevonden met behulp van de zoekmachine PubMed.

**Resultaten:** Uit eerdere klinische trials bij vitiligo bleek dat *Tumour necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) inhibitoren bij de meerderheid van de patiënten voor stabilisatie zorgden, hoewel enkelen repigmentatie of ziekteprogressie ondervonden. *De novo* vitiligo kan optreden bij behandeling met TNF- $\alpha$  inhibitoren, maar dit is eerder zeldzaam. Rituximab veroorzaakte bij drie van de vijf patiënten duidelijke repigmentatie en bij één patiënt lichte repigmentatie; ziekteprogressie trad niet op. De Janus kinase inhibitoren, tofacitinib en ruxolitinib, werden elk slechts bij één patiënt getest; dit leverde verbetering van de vitiligolaesies op.

Onderzoek naar de concentraties van cytokines in de huid en het bloed van vitiligopatiënten tonen enkele interessante bevindingen. Op één studie na werd IL-17, in zowel het serum als de aangetaste huid, in significant verhoogde mate aangetroffen. Er bestaat een positieve correlatie met de ziekteduur en omvang van de aangetaste huid. Ook CD-20 werd significant meer aangetroffen bij patiënten met actieve vitiligo ten opzichte van controlepersonen of patiënten met stabiele vitiligo. Over verhoogde aanwezigheid van IFN- $\gamma$  in het serum bestaat onduidelijkheid. In de huid werden echter significant verhoogde waarden aangetroffen. Het IFN- $\gamma$  geïnduceerde chemokine CXCL-10 is eveneens duidelijk verhoogd in het bloed en de huid van vitiligopatiënten. IL-2 werd door twee studies in verhoogde mate gemeten in het

serum van patiënten ten opzichte van het serum van controlepersonen. Een derde studie over IL-2 vond enkel verhoogde serumwaarden ten opzichte van patiënten met een stabiele vorm van vitiligo. Er bestaat tevens beperkte evidentie voor TNF- $\alpha$ , IL-22 en IL-33 hoewel de literatuur hier tegenstrijdig of beperkt is.

Tot slot zijn de biologicals die deze *pathways* blokkeren effectief en veilig gebleken bij verschillende auto-immuunziekten, waaronder de huidziekten psoriasis en hidradenitis suppurativa.

**Discussie en conclusie:** Doelgerichte therapie kan een optie zijn voor patiënten die een grote impact ervaren door vitiligo. Blokkering van interleukine-17, interferon- $\gamma$  en CD-20 zijn goede opties voor doelgerichte behandelingen bij vitiligo. Het nagaan van bijwerkingen op korte en lange termijn is van belang bij verdere studies.

# 1 Inleiding

## 1.1 Vitiligo

Vitiligo is een verworven aandoening waarbij de pigmentatie van de huid verstoord is. Ongeveer 0,5-1% van de wereldbevolking lijdt aan deze huidziekte. In Europa ligt de prevalentie rond de 1% van de populatie, maar wereldwijd worden prevalenties van 0,1% tot 8,8% gevonden. Mannen en vrouwen hebben evenveel risico op het ontwikkelen van deze pigmentatiestoornis. Vrouwen gaan echter vaker op zoek naar een behandeling, mogelijks doordat zij een grotere sociale invloed ervaren. De ziekte speelt een belangrijke psychosociale rol in het leven van de patiënten (1, 2). Veel patiënten kampen met een laag zelfvertrouwen en het onvoorspelbaar ziekteverloop bezorgt patiënten stress en angst voor nieuwe vlekken. Cultuur bepaalt in grote mate hoe patiënten gestigmatiseerd worden. In sommige landen wordt vitiligo nog steeds geassocieerd met lepra waardoor patiënten uitgesloten worden (2). Gezien de belangrijke impact op het leven van de patiënten is de nood naar een goede behandeling groot. Deze masterproef focust op de mogelijke opties voor biologicals als therapie bij vitiligo.

## 1.2 Classificatie

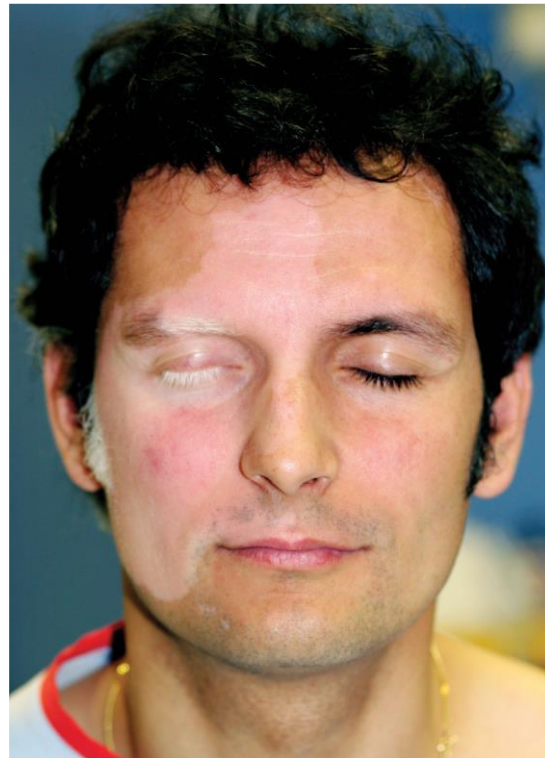
Vitiligo komt tot uiting als melkwitte vlekken en kan zowel huid als haar en/of mucosa aantasten. Er bestaan twee hoofdtypes: segmentale en niet-segmentale vitiligo (2).

Niet-segmentale vitiligo (Foto 1) komt het meest frequent voor en kan op elke leeftijd optreden, maar komt meestal vrij vroeg tot uiting (70-80% voor 30 jaar en 50% voor 20 jaar). Dit hoofdtype kan onderverdeeld worden in een vorm die voor de leeftijd van 12 jaar tot uiting komt en een vorm die later optreedt (2). Niet-segmentale vitiligo wordt gekenmerkt door gedepigmenteerde zones die overal op het lichaam kunnen voorkomen. De zones zijn vaak symmetrisch verdeeld. In het begin worden vooral laesies gezien op de acra en in het gezicht (2, 3). Plaatsen waar veel wrijving optreedt, zijn gevoeliger voor depigmentatie. Dit wordt aangeduid als het Koebner fenomeen (2-4). Auto-immunreacties spelen een belangrijke rol in de pathogenese van niet-segmentale vitiligo. Associaties met andere auto-immuunziekten bevestigen dit. Vooral de pathogenese van auto-immuun schildklierlijden toont grote overeenkomsten met niet segmentale vitiligo (2).

Segmentale vitiligo (Foto 2) tast een unilaterale regio aan en de laesie is segmentaal of bandvorming (2, 3). Deze vorm komt op jongere leeftijd tot uiting en stabiliseert snel (2).

In tegenstelling tot niet-segmentale vitiligo, is de auto-immune etiologie minder van belang. Bij deze vorm staat somatisch mozaïcisme van de pigmentcellen waarschijnlijk op de voorgrond. Segmentale laesies die de lijnen van Blaschko volgen, doen deze hypothese vermoeden. Huidcellen migreren tijdens de embryogenese volgens deze lijnen. Segmentale vitiligo heeft een apart distributiepatroon met een duidelijke overlap met segmentale lentiginose. Dit is een bijkomend argument dat somatisch mozaïcisme een rol speelt bij segmentale vitiligo (5).

Er bestaat ook een gemixte vorm waarbij zowel segmentale als niet-segmentale vitiligolaesies aanwezig zijn (2).



*Foto 1: Niet-segmentale vitiligo met typische symmetrische aantasting van de handen en periorbitaal. (6)* *Foto 2: Segmentale vitiligo in het gezicht met depigmentatie van de huid en haren. (2)*

In deze masterproef ligt de focus op niet-segmentale vitiligo. Biologicals werken in op het immuunsysteem. Immunreacties zijn vooral bij de niet-segmentale vorm van belang.



## 1.3 Pathogenese

Het ziekteproces van vitiligo is niet volledig begrepen. Verschillende hypothesen werden vooropgesteld. Hieronder volgt een opsomming van de meest courante hypothesen.

### 1.3.1 Auto-immuun hypothese

Het meer frequent voorkomen van andere auto-immuunziekten (zoals auto-immune thyreoïditis) bij patiënten met vitiligo, doet een auto-immune basis vermoeden. Familieleden van de patiënten vertonen vaker een auto-immuunaandoening dan de algemene populatie wat wijst op een genetisch aspect (1, 2). Anti-thyroglobuline antilichamen, anti-thyreoïd antilichamen, anti-thyroperoxidase antilichamen en anti-gladde spiercel antilichamen worden teruggevonden bij patiënten met actieve vitiligo. Deze antilichamen zijn kenmerkend voor thyreoïditis en andere auto-immuunziekten (3). Genetische associatiestudies hebben aangetoond dat er mogelijks een verband is tussen bepaalde genetische *loci*, auto-immuunziekten en vitiligo (2, 3, 7, 8). Onder andere de *locus* die codeert voor thyrosinase wordt in verband gesteld met vitiligo (2, 8). Thyrosinase is een essentieel enzyme in de synthese van melanine en is een gekend auto-antigen bij het ontstaan van vitiligo (2).

Afbraak van melanocyten is gemedieerd door cytotoxische (CD8+) T-cellen. Ook T-helper (Th) 1 cellen zouden betrokken zijn bij de pathogenese van vitiligo (3, 8). Dit blijkt uit de significante verhogingen van tumour necrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) en interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ); deze zijn beide Th1-gemedieerd. Th17 cellen blijken ook betrokken bij de pathogenese. Zij vertonen een verhoogde productie van de inflammatoire cytokines IL-17A, IL-22 en TNF- $\alpha$  (8). IL-17 activeert op zijn beurt IL-1, IL-6 en TNF- $\alpha$  (3). Th1 en Th17 worden onderdrukt door regulerende T-cellen (Treg). In vitiligolaesies wordt een daling en een verstoorde functie van Treg's gezien waardoor een overvloed aan cytokines ontstaat (8).

### 1.3.2 Oxidatieve stress

Oxidatieve stress (onder andere geïnduceerd door fenolen) speelt een belangrijke rol in de pathogenese van vitiligo. Oxidatieve stress ontstaat als de reductie-oxidatie (redox)-balans uit evenwicht is (2-4, 9, 10). In gezonde individuen leidt oxidatieve stress tot activatie van de *nuclear factor E2-related factor 2-antioxidant response element* (Nrf2-ARE) *pathway*. Deze *pathway* produceert het antioxidant enzym *heme oxygenase-1* (HO-1). Nrf2-ARE en HO-1 beschermen de cel tegen oxidatieve stress door de homeostase te herstellen (4, 9-11). Door genetische afwijkingen zijn vitiligo patiënten niet in staat om dit mechanisme voldoende te activeren. Als de redoxbalans uit evenwicht is, zoals bij vitiligolaesies, worden *reactive*

*oxygen species* (ROS) geproduceerd. ROS zoals H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induceren de volledige inflammatoire cascade, welke leidt tot schade aan de melanocyten en aanmaak van auto-antigenen (3, 4, 8, 9, 11). Naast inflammatoire reacties veroorzaakt oxidatieve stress een foutieve opvouwing van de eiwitten. Dit activeert de *unfolded protein response* (UPR). De UPR verhoogt de productie van IL-6 en IL-8 (10). IL-6 blokkeert Treg waardoor een auto-immunreactie geactiveerd wordt (8).

### **1.3.3 Het aangeboren immuunsysteem**

Tijdens cellulaire stress worden *damage-associated molecular patterns* (DAMP's) geactiveerd. Daardoor wordt het aangeboren immuunsysteem aangesproken via *pattern recognition receptors*. Deze receptoren activeren op hun beurt de signaalcascade van het aangeboren immuunsysteem. Hierdoor worden cytokines en chemokines zoals TNF- $\alpha$ , IL-8 en IL-6 geactiveerd. De cascade wordt ook geïnduceerd door de bovengenoemde ROS. Vermoedelijk triggert het aangeboren immuunsysteem het verworven immuunsysteem (2, 4).

### **1.3.4 Intrinsieke hypothese**

Een volgende hypothese is de intrinsieke theorie waarbij ervan uitgegaan wordt dat de melanocyten in vitiligo laesies een intrinsiek defect hebben waardoor ze sneller afsterven (2-4, 7). Verschillende defecten kunnen optreden. Enkele voorbeelden zijn: een gedilateerd endoplasmatisch reticulum, verlies aan dendrieten en dus verlies van adhesie, onvoldoende groeifactoren of een verminderde stimulatie van de c-Kit receptor (3). Melanocyten moeten voortdurend gestimuleerd worden door factoren afkomstig van keratinocyten en fibroblasten, die inwerken op de c-kitreceptor. Keratinocyten en fibroblasten secreteren onder andere stamcel factoren (SCF). Valt dit signaal weg, dan treedt necrose (passieve celdood) op. Zowel het aantal c-Kit receptoren als het aantal SCF zijn in verminderde mate aanwezig in de aangetaste huid (3, 8).

Fouten in het lipidenmembraan zijn verantwoordelijk voor het ontstaan van ROS.

Daarnaast bevat de aangetaste huid opvallend meer pro-apoptotische stoffen (zoals p53) en een duidelijke daling in anti-apoptotische factoren. Schadelijke stimuli zoals UV-stralen, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,... induceren daardoor sneller apoptose (3).

### **1.3.5 Melanocytorrhagie hypothese**

Stressoren zoals trauma (o.a. wrijving), catecholamines en auto-immune elementen dragen bij tot het verlies van adhesie tussen melanocyten; dit proces wordt melanocytorrhagie genoemd. Het eiwit Tenascin veroorzaakt een verminderde celadhesie door inhibitie van de hechting

van melanocyten aan fibronectine. Tenascine is sterk verhoogd bij patiënten met vitiligo. Dit is een mogelijke verklaring voor het Koebner fenomeen. Indien het chronisch verlies van de melanocyten niet gecompenseerd wordt, ontstaat vitiligo (1, 3).

Algemeen wordt er aangenomen dat al deze hypothesen een rol spelen. Dit wordt de geïntegreerde theorie genoemd (3). Vitiligo is dus een combinatie van verschillende mechanismen maar de exacte pathogenese is tot op heden onbekend (2, 3). Veel experts geloven dat vitiligo een multifactoriële oorsprong heeft (3).

## **1.4 Behandeling**

Bij de behandeling van vitiligo bestaan verschillende mogelijkheden. Momenteel is geen enkele behandeling genezend. De focus van de meeste behandelingen ligt op het tegenhouden van auto-immune afbraak van de melanocyten of op het stimuleren van niet-aangetaste melanocyten in de laesies, om zo repigmentatie te krijgen. Het succes van de behandeling is afhankelijk van patiënt tot patiënt (2-4, 7). De behandelingen zijn het meest doeltreffend bij jonge patiënten met een donkere huid waarbij de laesies recent ontstonden en gelokaliseerd zijn op het gezicht, de nek of de romp (12). Hieronder worden therapeutische opties opgesomd die momenteel toegepast worden.

### **1.4.1 Camouflage**

Vitiligo heeft een belangrijke impact op het zelfbeeld van de patiënt; camouflage is dan ook gedurende het volledige verloop van de ziekte een aandachtspunt. Camouflagetechnieken (met uitzondering van tattoos) kunnen veilig gecombineerd worden met andere behandelingen in afwachting van voldoende resultaat (12, 13). Cosmetische tattoos geven permanente kleuring en bieden een mogelijkheid bij het kleuren van de lippen en tepels bij zwarte mensen (13). In andere regio's bieden ze voorzichtigheid omwille van het risico op Koebner fenomeen (12). Als tijdelijke camouflage kunnen make-up en zelf-bruiners een oplossing bieden. Make-up vraagt verschillende lagen om voldoende effect te bekomen en is tijdelijk. Zelf-bruiners camoufleren de gedepigmenteerde zones gedurende een aantal dagen (12, 13).

### **1.4.2 Topische corticosteroiden**

Topische corticosteroiden behoren tot de eerstelijnsbehandeling van lokale vitiligo (13, 14). Topische corticosteroiden gaan de immuunrespons betrokken bij vitiligo tegen. Ze zorgen voor een daling van het aantal T-lymfocyten en onderdrukken de antilichaamrespons van B-cellen (4). De beste resultaten met lokale corticosteroiden worden bekomen in het gelaat, bij

donkere huidtypes en bij recent ontstane vitiligoplekken. Op aan de zon blootgestelde delen wordt bij 75% van de patiënten repigmentatie gezien. Veel laesies worden minder sterk gerepigmenteerd. Bovendien vraagt dit een langdurige behandeling (13). De crème wordt eenmaal per dag aangebracht op de laesies. Schema's waarbij de corticoïden slechts vijftien dagen per maand aangebracht worden, zijn te verkiezen boven continu gebruik omwille van de bijwerkingen. De belangrijkste bijwerking van topische corticosteroiden is huidatrofie (13, 14). Huidatrofie kan worden tegengegaan door tretinoïne. Gecombineerd gebruik van topische corticosteroiden en tretinoïne is veilig en effectief (14). Gecombineerde toepassing van corticosteroiden met het vitamine D3-analoog calcipotriol zorgt voor meer en snellere repigmentatie. Combinatie van corticosteroiden en lichttherapie haalt de beste resultaten (12).

Lokale corticosteroiden hebben in een aangepast schema weinig lokale bijwerkingen en verwaarloosbare systemische effecten (13).

### **1.4.3 Topische immunomodulators**

Bij vitiligo worden pimecrolimus en tacrolimus ingezet, beiden calcineurine inhibitoren. Geactiveerd calcineurine treedt op als transcriptiefactor voor cytokines, waaronder TNF- $\alpha$  (4, 12). Calcineurine inhibitoren moeten tweemaal per dag aangebracht worden gedurende zes maanden. Bij goede respons kan de therapie verlengd worden naar meer dan een jaar (13). Topische immunomodulators geven repigmentatie in 26 -72,5% van de gevallen. Betere resultaten worden verkregen in combinatie met UVB therapie of 308 nm excimer laser (12). Bij actieve vitiligo zijn topische calcineurine inhibitoren een goed alternatief voor topische corticosteroiden. Topische calcineurine inhibitoren zijn veiliger dan corticosteroiden wanneer de therapie op lange termijn wordt beschouwd (13).

### **1.4.4 Lichttherapie**

Tot de lichttherapieën behoren narrowband-ultraviolet B (NB-UVB) therapie, psoralenen met ultraviolet A (PUVA) behandeling en 308 nm excimer laser. Lichttherapie werkt in op de geïnactiveerde melanocyten aan de rand van de laesies. (14) PUVA-therapie combineert chemotherapie met lichttherapie. Psoralenen kunnen zowel topisch als oraal toegepast worden (13) en verhogen de gevoeligheid van de huid voor UVA-golven (12, 13). UVB-radiatie zorgt voor maturatie van deze melanocyten en migratie langs de haarfollikel. UVB vermindert de activiteit en cytotoxiciteit van T-lymfocyten. Een daling van oxidatieve stressoren werd waargenomen (4). NB-UVB vertoont repigmentatie-niveaus van 41,6% tot 100% (12). Het is effectiever dan PUVA en veiliger doordat de bijwerkingen (fototoxisch effect) van psoralenen

hier niet van toepassing zijn (2, 12-14). Patiënten die behandeld worden met PUVA lopen een hoger risico op het ontwikkelen van huidkanker, dit verhoogd risico is niet van toepassing bij NB-UVB therapie (15). Zowel UVB als PUVA vereisen een langdurige behandeling van 12 tot 24 maanden. De behandeling wordt beëindigd indien repigmentatie niet optreedt of de resultaten teleurstellend zijn (13). Een recente optie is de 308 nm excimer lasertherapie. Hierbij worden goede resultaten verkregen over een kortere periode (14). 308 nm excimer laser geeft een respons in 95% van de gevallen. 16,6% tot 52,8% van de patiënten vertonen een repigmentatie van meer dan 75% (12). Lasertherapie bestraalt de vitiligovlekken nauwkeuriger waardoor er minder bijwerkingen optreden ter hoogte van de omliggende huid (16).

Combinatietherapieën waarbij topische preparaten (corticosteroiden, calcineurine inhibitoren en vitamine D-preparaten (13)) gecombineerd worden met lichttherapie halen betere resultaten (17). Fototherapie, na chirurgische interventies in het kader van vitiligo, versterkt de repigmentatie (13).

#### **1.4.5 Orale corticosteroiden: mini-pulstherapie**

Orale corticosteroiden zijn effectief in de behandeling van actieve vitiligo en geven snel resultaat. Belangrijke systemische bijwerkingen beperken de mogelijkheden bij de behandeling van vitiligo (12, 13). Orale steroïden komen in aanmerking om de progressie van snel-verspreidende vitiligo tegen te gaan. Hierbij wordt een mini-pulstherapie aanbevolen waarbij met tussenperiodes hoge dosissen ingenomen worden gedurende drie tot zes maanden (2, 13).

#### **1.4.6 Chirurgische technieken**

Chirurgische behandelingen zijn gereserveerd voor vitiligo refractair aan medische behandelingen (2, 7, 12, 13, 16). De beste resultaten worden verkregen bij segmentale vitiligo (13, 16). Bij niet-segmentale vitiligo moeten de laesies, afhankelijk van de studie, minstens één (2) tot twee jaar (16) stabiel zijn. Patiënten moeten voor de ingreep grondig gescreend worden op het Koebner fenomeen. Indien dit aanwezig is, kan de behandeling de ziekte versterken (2, 12, 13, 16). Chirurgische technieken vervangen de melanocyten uit de vitiligo laesies door gepigmenteerde melanocyten uit autologe donorhuid (7, 13, 16). De technieken kunnen opgedeeld worden in twee grote groepen: de weefsel-enten en de cellulaire-enten. Weefsel-enten kunnen met verschillende technieken verkregen worden: punch-enting, split-huidtransplantaties en blaar-enting. Bij deze laatste techniek worden blaren gecreëerd waarna

de huid van het blaardek gebruikt wordt als ent. Punch-enten is een techniek waarbij kleine stukjes gepigmenteerde huid ingeplant worden in de vitiligo laesie, van daaruit breiden de melanocyten zich uit. Grotere oppervlaktes kunnen behandeld worden met split-huidtransplantaties waarbij huid van uniforme dikte weggehaald wordt met een dermatoom (12). Cellulaire enten worden bekomen door suspensies te maken van melanocyten, eventueel met keratinocyten, en te transplanteren naar de laesies (7, 12, 13). Weefsel-enten geven volledige repigmentatie in 60% tot 90% van de gevallen terwijl cellulaire enten in 56% van de gevallen meer dan 95% repigmentatie vertoonden (12). Cellulaire enten geven echter betere cosmetische uitkomst van de donorplaats en zijn in staat grotere oppervlaktes te behandelen (2).

Op lange-termijn bekomen chirurgische behandelingen goede resultaten bij correct geselecteerde patiënten (12).

#### **1.4.7 Depigmentatie**

Patiënten met uitgebreide (>50%) en refractaire vitiligo komen in aanmerking voor depigmentatie. Bij depigmentatie wordt de gepigmenteerde huid verwijderd (2, 13, 14, 16). Mogelijkheden zijn Q-switch lasertherapie, topische applicatie van 20% monobenzyl ether van hydroquinone (MBEH) (14) en cryotherapie (2, 13). De MBEH-crème veroorzaakt irreversibele depigmentatie na één tot vier maanden driemaal daagse applicatie van de crème (13). MBEH toont depigmentatie in 84% van de gevallen, volledige depigmentatie wordt bereikt bij 44%. Q-switch lasertherapie is effectiever (69% volledige depigmentatie), maar 44% van de patiënten heeft nadien repigmentatie. Lasertherapie is effectiever bij actieve vitiligo ten opzichte van stabiele patiënten (14). Cryotherapie is goedkoop en effectief, maar vereist een ervaren dermatoloog om het risico op littekenvorming te beperken (14); ook repigmentatie is mogelijk (16).

### **1.5 Biologicals**

Aangezien geen enkele van bovenstaande behandelingen curatief is en vaak slechts een partiële repigmentatie geven, is de nood aan nieuwe therapieën groot. Biologicals bieden mogelijks een nieuwe optie in de behandeling van vitiligo. Biological-therapie richt zich tot de inhibitie van slechts één gen of eiwit. De verschillende hypothesen omtrent de pathogenese van vitiligo beschrijven een immuunreactie, bovendien is de auto-immuun hypothese het meest onderbouwd. Daarom wordt in deze masterproef gefocust op de blokkering van auto-immune mediators. Inhibitie van cytokines zou de inflammatoire T-celgemedeerde respons

die verantwoordelijk is voor vitiligo, kunnen verhinderen (18, 19). Biologicals kunnen opgedeeld worden in monoclonale antilichamen, fusie-eiwitten en recombinante cytokines (20).

## **Onderzoeksvraag:**

Deze masterproef focust op de mogelijke opties voor biologicals bij vitiligo. Dit aan de hand van drie onderzoeksvragen:

- Zijn de doelgerichte behandelingen die reeds getest werden bij vitiligo effectief?
- Welke pathways zijn het meest relevant bij vitiligo?
- Welke biologicals die al getest werden bij andere auto-immuunziekten kunnen een rol spelen bij vitiligo?

## 2 Methode

### 2.1 Methode bij de eerste onderzoeksvraag: Zijn de biologicals die al getest werden bij vitiligo effectief?

Voorlopig werden enkel een cluster of differentiation (CD) 20-antigen, tumour necrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitoren en janus kinase (JAK) inhibitoren getest bij vitiligo. Het geteste CD-20-antigen is rituximab. Onder de TNF- $\alpha$  inhibitoren werden infliximab, etanercept en adalimumab onderzocht. De JAK-inhibitoren zijn tofacitinib en ruxolitinib.

Voor rituximab werden de zoektermen “rituximab vitiligo” ingegeven. Vitiligo is een MeSHterm. In PubMed leverde dit twee artikels op waarvan één relevant. Het andere artikel betrof een rapport en geen studie. Via Embase en Web of Science werden geen bijkomende artikels gevonden. Via de zoektermen “CD-20 vitiligo” en “cluster of differentiation-20 vitiligo” werden zowel in PubMed, Web of Science als in Embase geen artikels gevonden.

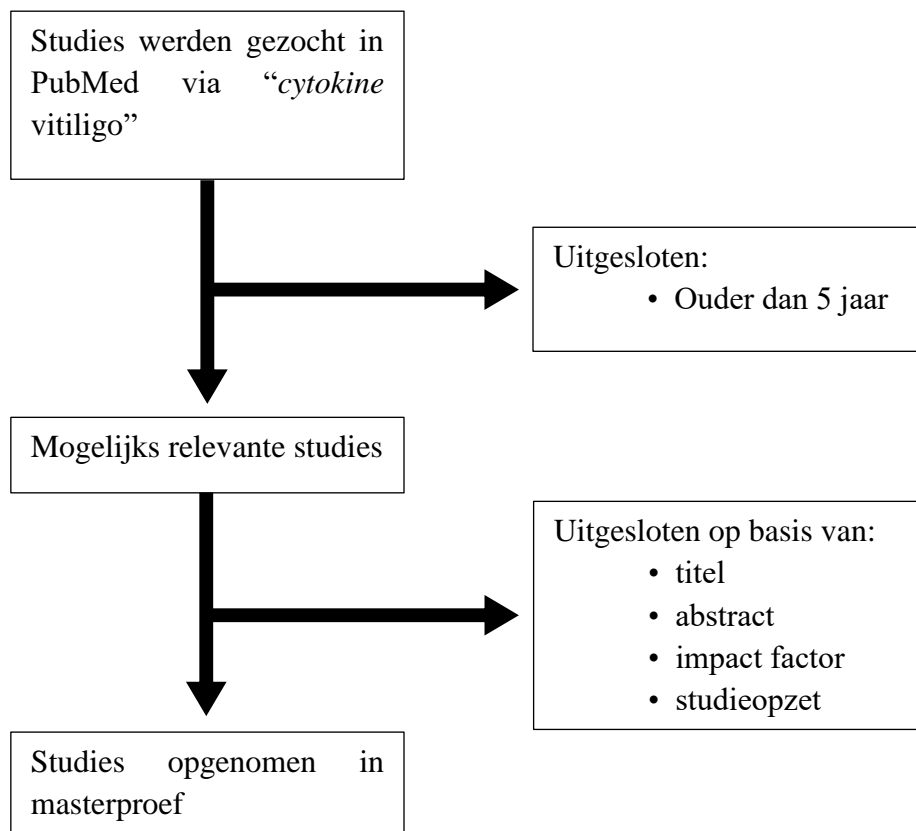
De artikels over TNF- $\alpha$  bij vitiligo werden gevonden dankzij de zoektermen “tumor necrosis factor-alpha inhibition vitiligo”. Er werd gefilterd op de talen Engels, Frans en Nederlands. Dit leverde na selectie op basis van de titel en het abstract twee artikels op via PubMed. In Embase en Web of Science werden na selectie dezelfde artikels gevonden.

De artikels over tofacitinib en ruxolitinib werden gevonden via de referenties van een ander artikel, telkens één artikel per biological. Via “tofacitinib vitiligo” en “ruxolitinib vitiligo” werd gezocht naar bijkomende artikels over dit onderwerp, maar bijkomende artikels werden niet gevonden.



## 2.2 Methode bij de tweede onderzoeksvraag: Welke *pathways* zijn het meest relevant bij vitiligo?

Voor deze onderzoeksvraag werd gezocht in PubMed, enkel artikels uit de laatste vijf jaar werden opgenomen. Een uitzondering hierop vormen reviews uit de laatste vijf jaar die verwijzen naar relevante artikels die eerder gepubliceerd werden. De artikels werden via de titel en het abstract geselecteerd op basis van relevantie voor deze masterproef. Verdere selectie gebeurde op basis van de studieopzet en de impact factor van het tijdschrift waartoe de artikels behoorden.



*Figuur 1: Flowchart literatuuronderzoek bij tweede onderzoeksvraag: Voor welke pathways is er het meest relevantie bij vitiligo?*

Met de zoektermen “tumour necrosis factor alpha vitiligo” werd gezocht naar artikels in verband met het voorkomen van TNF- $\alpha$  bij patiënten met vitiligo. Op deze manier werden in totaal 71 studies weergegeven, 38 studies werden in de voorbije 5 jaar gepubliceerd. Daaruit werden 4 artikels van de 38 geselecteerd. Eén van deze artikels is een review artikel waaruit de verschillende studies werden opgenomen. Ook de studies uit dit artikel die gepubliceerd werden voor 2011 werden opgenomen omwille van hun relevantie.

Er werden geen resultaten gevonden voor interleukine (IL)-12.

“IL-23 vitiligo”, de zoekopdracht bij interleukine-23, leverde wel 5 artikels op waarvan 2 werden opgenomen.

Artikels voor interleukine-17 werden gevonden met de zoektermen “IL-17 vitiligo”. Na filteren werden 6 van de 17 artikels weerhouden. Via de referenties van een artikel werden bijkomende studies gevonden. Deze zoekopdracht leverde een review met relevante studies op; deze studies werden opgenomen, enkele studies gaan verder dan vijf jaar terug.

De zoekopdracht voor IL-17 leverde een artikel op dat ook over het voorkomen van IL-1 $\beta$  ging. 15 bijkomende artikels over IL-1 $\beta$  werden gevonden met de zoektermen “IL-1 $\beta$  vitiligo”. Van deze 15 artikels werden er 10 gepubliceerd in de laatste 5 jaar. 2 artikels werden geselecteerd na verder onderzoek van de titel en het abstract.

Bij de zoekopdracht naar de aanwezigheid van CD-20 werden de zoektermen “anti melanocyte antibody vitiligo” ingegeven. Deze zoektermen leverden 52 referenties. Na filteren bleven 12 artikels over, 2 artikels werden weerhouden. Via de zoektermen “Autoantibody vitiligo” werden 319 studies gevonden en 65 na filteren. Eén bijkomende studie werd opgenomen.

De Janus kinase (JAK)/STAT *pathway* wordt geactiveerd door IFN- $\gamma$ . Via “IFN- $\gamma$  vitiligo” werd een review gevonden. Via de referenties van deze review werden twee bijkomende artikels over IFN- $\gamma$  bij vitiligo gevonden. Een aantal artikels werden verkregen dankzij de zoekopdrachten naar andere cytokines.

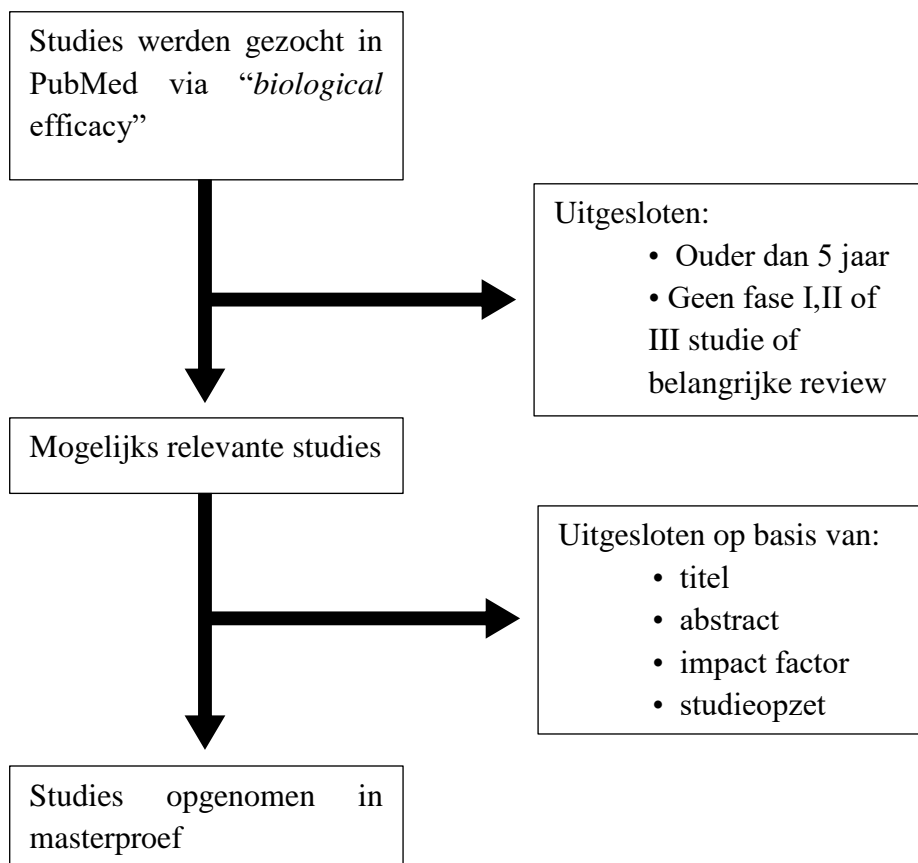
Voor interleukine-2 werden de zoektermen “IL-2 vitiligo” en “interleukine-2 vitiligo” ingegeven. Drie artikels werden op deze manier gevonden. Twee artikels werden reeds gevonden via de zoekopdrachten van de vorige interleukines.

De zoekopdrachten bij interleukine-22 waren “IL-22” en “interleukine-22”. De zoekopdracht “interleukine-22” leverde geen resultaten op. “IL-22” leverde slechts één artikel op.

Bij interleukine-33 werden de zoekopdrachten “IL-33” en “interleukine-33” gebruikt. De zoekopdracht “interleukine-33” leverde geen resultaten op. “IL-33” leverde slechts één artikel op. Een tweede artikel werd gevonden via de artikels van de vorige cytokines.

### 2.3 Methode bij de derde onderzoeksvraag: Welke biologicals die al getest werden bij andere auto-immuunziekten kunnen een rol spelen bij vitiligo?

De artikels voor deze onderzoeksvraag werden allen via PubMed gevonden. Er werd telkens gefilterd op trials van fase I, II of III of op reviews. In tegenstelling tot de eerste twee onderzoeksvragen werden bij deze derde vraag na onderzoek van de trials enkele grote reviews opgenomen. Dit om tot een beknopt overzicht te komen van de werking van biologicals bij de verschillende auto-immuunziekten waarvoor ze momenteel aangewend worden. Op enkele uitzonderingen na, die hieronder vermeld staan, werden enkel artikels die gepubliceerd werden in de laatste vijf jaar onderzocht. Er werd geselecteerd op basis van *impact factor*, de studieopzet en relevantie van het onderzoek voor deze masterproef.



Figuur 2: Flowchart derde onderzoeksvraag: Welke biologicals die al getest werden bij andere auto-immuunziekten kunnen een rol spelen bij vitiligo?

Adalimumab, infliximab en etanercept zijn de TNF- $\alpha$  inhibitoren die onderzocht werden.

Het eerste biological: adalimumab, waarvoor de zoektermen “adalimumab efficacy” werden gebruikt, leverde 1271 artikels. Het toepassen van de filters limeerde de resultaten tot 39 artikels waarvan 12 artikels werden bestudeerd. Toevoeging van een review gebeurde met de zoektermen “adalimumab efficacy psoriatic arthritis” en de filter review.

Voor infliximab werden de volgende zoektermen opgegeven “infliximab efficacy”. Hierbij werden 2288 artikels gevonden. Na toepassen van de filters bleven 17 artikels over. Deze werden overlopen en op basis van titel en abstract werden 3 artikels weerhouden. Naast deze trials werden twee reviews gevonden via de zoektermen “infliximab efficacy ulcerative colitis” en “infliximab efficacy psoriasis”, waarbij gefilterd werd op reviews.

Etanercept leverde via “etanercept efficacy” 1446 artikels op. Het toepassen van de filters beperkte de resultaten tot 20 artikels. Na selectie op basis van titel en abstract werden 5 artikels weerhouden.

Ustekinumab is een interleukine-12/23 inhibitor. Er werd gezocht via “ustekinumab efficacy”. Na filteren werden 16 artikels van de 282 bestudeerd. Lezen van de titel en het abstract leverde 5 artikels op. Via de sneeuwbal methode werden nog 9 artikels gevonden. Een review werd aan deze selectie toegevoegd met de zoektermen “ustekinumab efficacy psoriasis” in combinatie met de filter “review”.

De interleukine-17 inhibitoren die onderzocht werden zijn secukinumab, brodalumab en ixekizumab.

Voor secukinumab werd de zoekterm “secukinumab efficacy” ingegeven. Zonder filters leverde dit 80 artikels, met filters 15 artikels. Artikels die niet over de werking van secukinumab gingen werden uitgesloten, om zo uiteindelijk tot 10 relevante artikels te komen. Eén van deze artikels werd al gevonden via andere zoektermen.

Voor Brodalumab werden 39 artikels gevonden met de zoekterm “brodalumab efficacy”. Na toepassing van de filters bleven 7 artikels over waarvan één artikel al eerder werd gevonden. Op basis van de criteria ‘titel en abstract’ werden 5 artikels geselecteerd. Deze zoektocht werd verdergezet met de termen “brodalumab efficacy psoriasis” en de filter “review”. Uiteindelijk werd zo een review gevonden die ingaat op het effect van brodalumab bij zowel psoriasis als psoriasis arthritis en reumatoïde arthritis.

“Ixekizumab efficacy” leverde 38 artikels op zonder filter en vijf met filter. Op basis van titel, abstract en methode van het onderzoek werden twee artikels geselecteerd. Na uitschakelen van de filters werd nog een review gevonden.

Anakinra is een IL-1 $\beta$  antagonist waarvoor via de zoektermen “anakinra efficacy” werd gezocht. Dit leverde geen relevante artikels op. Verder zoekwerk via “anakinra mechanism of action” leverde 2727 artikels op. Er werd gefilterd op trials in fase I-III en op de laatste 10 jaar wat tot een selectie van 10 artikels leidde. Eén artikel uit deze 10 werd geselecteerd. Twee reviews werden toegevoegd na ingeven van “anakinra efficacy” met de filter “review”.

Het anti-CD-20 antigeen rituximab werd onderzocht via de zoektermen “rituximab efficacy autoimmune diseases” omdat enkel zoeken op *efficacy* veel artikels leverde over gebruik bij andere ziekten. Deze zoekterm gaf 807 artikels waarvan 14 overbleven na toepassen van de filters en uiteindelijk 6 weerhouden werden op basis van titel en abstract. Bijkomende reviews werden toegevoegd na zoeken met de filter “review” en de termen “rituximab efficacy rheumatoid arthritis” en “rituximab rheumatoid arthritis”.

Tofacitinib is een JAK inhibitor. Via de zoekterm “tofacitinib efficacy” werden 123 artikels gevonden waarvan 18 voldeden aan de filters. 11 artikels voldeden aan de selectiecriteria voor deze masterproef. Vervolgens werden twee reviews gevonden door de filters aan te passen naar “review”. Naar een artikel over de topische toepassing van tofacitinib werd gezocht met de zoektermen “tofacitinib topical”.

Voor een tweede JAK inhibitor, Ruxolitinib, werden artikels gezocht met de zoekterm “ruxolitinib” en de filter “review”. Een overzichtsartikel over de werking van ruxolitinib bij myelofibrose werd geselecteerd. Daarna werd een tweede zoekopdracht ingegeven, namelijk “ruxolitinib NOT myelofibrosis”, opnieuw met de filter “review” om zo artikels over andere auto-immuunziekten op te sporen; twee artikels over psoriasis werden toegevoegd.

## 3 Resultaten

### 3.1 Zijn de doelgerichte behandelingen die reeds getest werden bij vitiligo effectief?

Tot op heden werden zes biologicals getest bij patiënten met vitiligo. Drie tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitoren: adalimumab, infliximab en etanercept. Een cluster of differentiation (CD) 20-antigen inhibitor: rituximab. Twee Janus kinase (JAK) inhibitoren: tofacitinib en ruxolitinib.

#### 3.1.1 TNF- $\alpha$ inhibitoren

TNF- $\alpha$  wordt in verhoogde mate aangetroffen in het serum van vitiligo patiënten. TNF- $\alpha$  heeft een pro-inflammatoire werking door activatie van de pro-inflammatoire cytokines interleukine-1 en -6 en van nucleaire transcriptie factoren zoals nucleair factor (NF)- $\kappa$ B. TNF- $\alpha$  speelt een belangrijke rol in het ontstaan van cytotoxische T-lymfocyten, welke instaan voor het ontstaan van vitiligo. Het verhoogt de activatie van interferon- $\gamma$  waardoor depigmentatie opnieuw bevorderd wordt (19). Omwille van bovenstaande ziekte *pathways* rees de vraag of TNF- $\alpha$  antagonisten vitiligo kunnen genezen of het ziekteproces kunnen laten stoppen. Drie TNF- $\alpha$  inhibitoren werden getest bij vitiligo patiënten. Adalimumab is een anti-TNF monoclonaal antilichaam met een humaan variabel domein en een humaan IgG1 constant domein. Infliximab is een chimeer anti-TNF monoclonaal antilichaam met een variabel deel afkomstig van muizen en een humaan IgG1 constant domein. Etanercept is een fusie-eiwit van een humane TNF-receptor 2 en een humaan IgG constant domein (19). Een pilootstudie bij patiënten met progressieve vitiligo met TNF- $\alpha$  inhibitoren (n=6, 2 infliximab, 2 adalimumab, 2 etanercept) werd verricht door Alghamdi et al. Bij één patiënt die een behandeling met infliximab volgde, werd ziekteprogressie vastgesteld terwijl er bij de vijf andere patiënten geen nieuwe depigmentaties werden opgemerkt, repigmentatie werd niet gezien. De stabilisatie bleef zes maanden behouden na stopzetten van de therapie (21). In een andere pilootstudie werden vier mannen met progressieve vitiligo opgevolgd. Vitiligo stabiliseerde bij alle vier de mannen tijdens een vier maanden durende behandeling met etanercept (22). In een derde pilootstudie werden twee patiënten met progressieve vitiligo behandeld met etanercept waarbij bij beide patiënten repigmentatie optrad. De onderhoudsbehandeling bestaande uit NB-UVB fotherapie en calcineurine inhibitoren werd verdergezet tijdens de behandeling met etanercept (23).

Naast het onderzoek naar de werking van biologicals bij vitiligo werden ook studies uitgevoerd met biologicals omwille van andere auto-immuunziekten. Aan deze studies namen enkele patiënten deel die naast de ziekte waarvoor ze behandeld werden, ook aan vitiligo leden (19, 24). Een overzichtsstudie van Webb et al. beschreef vier patiënten waarbij verbetering optrad bij drie patiënten en snelle progressie bij één patiënt. Na het stopzetten van adalimumab bij deze laatste, werd gedeeltelijke repigmentatie gezien (19). Mery-Bossard et al. onderzochten de evolutie van vitiligo bij 15 patiënten tijdens behandeling met adalimumab, infliximab of etanercept. Progressie van de vitiligo werd waargenomen bij vier van de zeven patiënten onder adalimumab, bij twee van de vier patiënten onder infliximab en bij één patiënt van de vier onder etanercept. Behalve progressie, stabiliseerden zeven patiënten en bij één patiënt werd partiële repigmentatie gezien (24).

Verder werd in verschillende studies *de novo* vitiligo vastgesteld bij enkele patiënten zonder vitiligo die een anti-TNF behandeling volgden omwille van een andere auto-immuunziekte (19, 24, 25). Exarchou et al. onderzochten 252 patiënten die omwille van reumatoïde artritis behandeld werden met adalimumab, infliximab of etanercept. Een van de 252 patiënten ontwikkelde *de novo* vitiligo, deze patiënt werd behandeld met infliximab (25). Mery-Bossard et al. documenteerden 18 patiënten die tijdens een anti-TNF behandeling *de novo* vitiligolaesies ontwikkelden. Deze kwamen na gemiddeld 13.9 +/- 16.5 maanden tot uiting. Bij verderzetting van de therapie stabiliseerden of repigmenteerden de laesies (partieel) bij 15 patiënten. Bij twee patiënten werd de ziekte erger bij verdere behandeling met de biological. Hoewel verschillende biologicals toegepast werden, ontstond vitiligo in 8 van de 18 gevallen na behandeling met adalimumab. Drie gevallen werden gemeld na behandeling met infliximab; tijdens therapie met etanercept trad geen vitiligo op (24).

In een overzichtsartikel concludeerde Webb et al. dat TNF- $\alpha$  inhibitoren in theorie nuttig kunnen zijn om progressieve vitiligo te stabiliseren. De mogelijkheid tot paradoxale verergering of uitlokking van *de novo* vitiligo zijn evenwel belangrijke nadelen (19). Het ontstaan van *de novo* vitiligo bij patiënten zonder vitiligo is vrij zeldzaam, progressie van de depigmentatie bij patiënten met vooraf bestaande vitiligo is echter vaker voorkomend (19, 24).

### **3.1.2 CD-20 inhibitoren**

Rituximab is een chimeer monoclonaal antilichaam tegen humane CD-20 eiwitten. CD-20 komt tot uiting op het oppervlak van B-lymfocyten. Ruiz-Arguelles et al. onderzochten het

effect van rituximab bij vijf patiënten met algemene vitiligo. Deze patiënten kregen één injectie met rituximab en werden vervolgens zes maanden opgevolgd. Bij drie van de vijf patiënten trad een duidelijke repigmentatie op, bij één patiënt trad lichte verbetering en bij één patiënt werd geen verbetering opgemerkt. Melanocyt-specifieke antilichamen werden gemeten in het serum voor de injectie met rituximab en eenmaal per maand gedurende de zes opeenvolgende maanden na de injectie. Er traden echter geen significante veranderingen op in het serum. De melanocyten werden ook opgevolgd door middel van huidbiopten. In de biopten van de drie patiënten bij wie de vitiligo verbeterde, werden meer melanocyten en minder lymfocyt infiltraten aangetroffen. Enkel B-lymfocyten met CD-19/CD-20 expressie verminderden significant onder rituximab ( $p < 0,01$ ). Ernstige bijwerkingen traden niet op (26).

### 3.1.3 JAK inhibitoren

Voorlopig werden twee JAK inhibitoren getest bij vitiligo patiënten, namelijk tofacitinib en ruxolitinib. Ruxolitinib, een JAK 1/2 inhibitor, werd slechts op één man getest door middel van twee maal 20 mg per dag gedurende 20 weken. Na 20 weken was zijn gezicht voor 51% gepigmenteerd ten opzichte van de 0,8% voor de start van de behandeling. Chemokine (C-X-C-motief) ligand 10 (CXCL10) is een IFN- $\gamma$  afhankelijk chemokine. IFN- $\gamma$  signaleert via de JAK-receptoren en induceert zo inflammatie. CXCL10 werd in mindere mate aangetroffen tijdens behandeling met ruxolitinib. Na stopzetten van ruxolitinib verdween de pigmentatie snel (slechts 16% pigmentatie 12 weken na het einde van de behandeling). Deze patiënt werd voor de behandeling met ruxolitinib zes maanden opgevolgd onder een placebo waarbij geen significantie repigmentatie optrad (27).

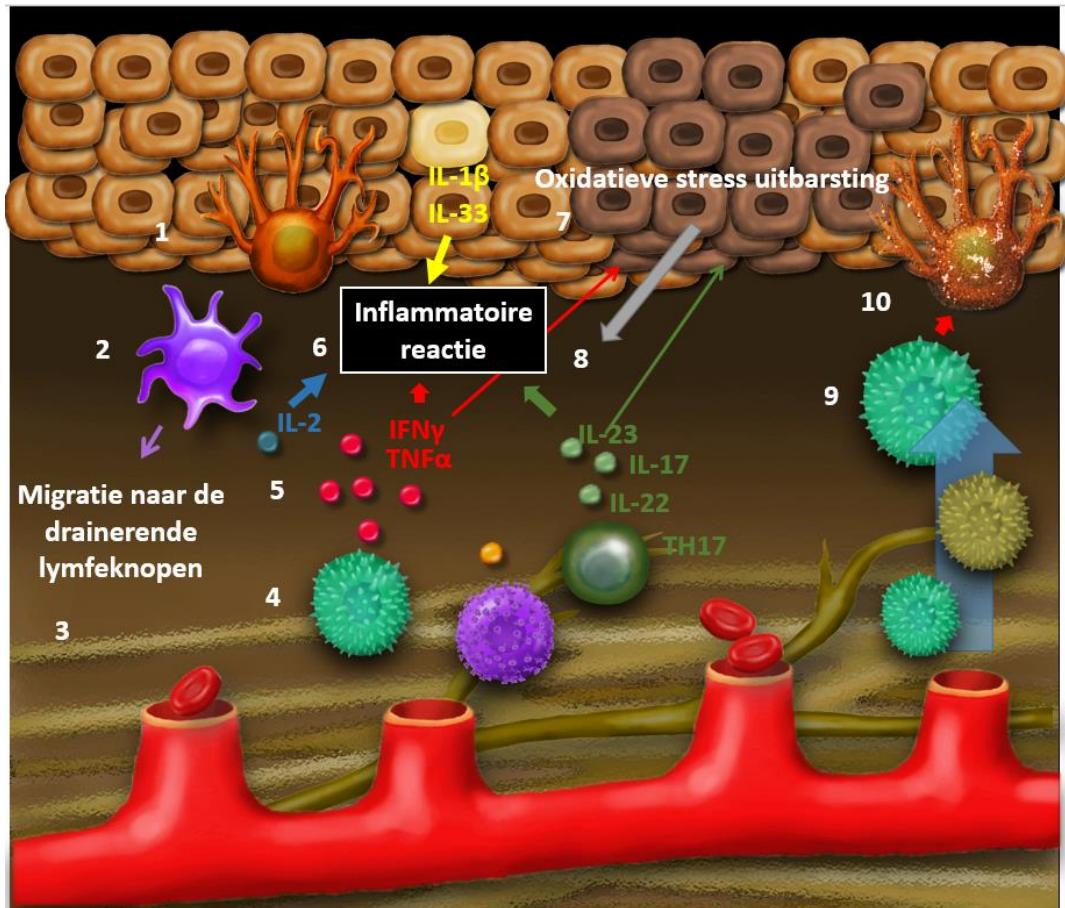
Tofacitinib, een JAK 1-3 inhibitor, werd getest op één vrouw met algemene vitiligo. De therapie werd opgestart met 5mg tofacitinib om de twee dagen gedurende drie weken. Daarna werd de dosis opgedreven tot 5mg per dag. Na twee maanden werd partiële repigmentatie van het gezicht en de onderste ledematen gezien. Na vijf maanden was het gezicht bijna volledig gerepigmenteerd. Slechts 5% van het lichaam bleef gedepigmenteerd. Deze dame ondervond geen bijwerkingen (28).

## 3.2 Welke *pathways* zijn het meest relevant bij vitiligo?

Cytokines staan in voor de transmissie van belangrijke signalen bij het ontstaan van inflammatie en afbraak van melanocyten. De relevantie van een ziekte *pathway* kan nagegaan



worden door de hoeveelheid van een cytokine of antilichaam te meten in het serum of de aangetaste huid. Hieronder wordt de aan- of afwezigheid van enkele cytokines en antilichamen, welke een belangrijke rol kunnen spelen in het ziekteproces van vitiligo, besproken.



Figuur 3: Inflammatoire reactie bij vitiligo. 1: Vrijstelling van DAMP's, dit ontstaat mogelijk door kleine trauma's (Koebner fenomeen). 2: Antigen opname na kleinschalige inflammatie. 3: Ontwikkeling van melanocyt-specifieke T-lymfocyten. 4: Recrutering van immuuncellen naar de huid. 5: Vrijstelling van cytokines: IFN- $\gamma$  en TNF- $\alpha$  uit CD8+; IL-23, IL-17 en IL-22 uit Th-17 en IL-1 $\beta$  en IL-33 uit aangetaste keratinocyten. 6: Inflammatoire reactie. 7: oxidatieve stress. 8: De oxidatieve stress onderhoudt de inflammatoire reactie. 9:rekrutering van geactiveerde CD8+ cellen. 10: Apoptose van de melanocyt. (R. Speeckaert, 2016)

### 3.2.1 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  is een pro-inflammatoir cytokine dat geproduceerd wordt door onder andere T-lymfocyten en keratinocyten. Melanocyten zijn in interactie met telkens 32 keratinocyten. TNF- $\alpha$  secretie inhibeert de aanmaak, proliferatie en differentiatie van melanocyten. TNF- $\alpha$  beïnvloedt de apoptotische *pathways* van melanocyten en verhoogde waarden zouden zo een rol kunnen spelen in de pathogenese van vitiligo (29).

Twee studies toonden verhoogde niveaus van TNF- $\alpha$  in het serum van patiënten met vitiligo in vergelijking met gezonde controlepersonen (29, 30). Aydingöz et al. toonden aan de hand van *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) hogere waarden van TNF- $\alpha$  aan bij vitiligo patiënten. Dit na vergelijking van 105 patiënten met 211 gezonde personen. Zij zagen ook dat patiënten met actieve vitiligo meer TNF- $\alpha$  in hun serum hadden dan patiënten met stabiele vormen (30). De resultaten bij Laddha et al. gaven hogere waarden aan bij patiënten met gegeneraliseerde vitiligo ten opzichte van patiënten met lokale vitiligo. Bij vrouwen zou vitiligo vroeger tot uiting komen (29). Drie studies toonden echter geen verschil met de TNF- $\alpha$  niveaus van gezonde personen (31-33). Eén studie onderzocht het serum van 80 patiënten met de ELISA-test. Van de 80 patiënten hadden 49 patiënten een algemene vorm van vitiligo en 31 een gelokaliseerde vorm, 44 patiënten hadden een stabiele vorm en 36 een actieve vorm van vitiligo. De serumwaarden van de patiënten en de controlepersonen waren gelijklopend (32). Een andere pilootstudie vond geen verhoogde serumwaarden bij zowel focale, gegeneraliseerde als segmentale vormen van vitiligo (33). Een derde pilootstudie onderzocht het serum van 40 patiënten waarvan 21 met actieve vitiligo. Ook uit deze studie kwam geen verschil wat TNF- $\alpha$  waarden betreft (31).

De aanwezigheid van TNF- $\alpha$  in de door vitiligo aangetaste huid werd bevestigd door Seif El Nasr et al. Zij vergeleken de hoeveelheid TNF- $\alpha$  mRNA in huidbiopten van 25 patiënten met actieve niet-segmentale vitiligo en van 10 gezonde personen. Na PCR-onderzoek werden significant hogere waarden aangetroffen in de huid van vitiligo patiënten ( $p < 0,001$ ) (34).

### **3.2.2 IL-12**

Er werden geen studies gevonden over de aanwezigheid van interleukine-12 bij patiënten met vitiligo.

### **3.2.3 IL-23**

Ustekinumab is een biological dat inwerkt op interleukine-12 (IL-12) en op interleukine-23 (IL-23). In tegenstelling tot IL-12 zijn er wel studies die naar de aanwezigheid van IL-23 zoeken. IL-23 wordt gesecreteerd door keratinocyten en Langerhans cellen in de huid en zet aan tot pro-inflammatoire processen (35).

Osman et al. vonden geen significant verschil tussen IL-23 niveaus bij vitiligo patiënten en controles ( $p = 0,19$ ). De IL-23 niveaus werden gemeten in plasmastalen in plaats van in serum (35). Vaccaro et al. daarentegen bekwamen hogere IL-23 waarden in het serum van patiënten ( $p = 0,012$ ). Ziekte duur ( $p < 0,05$ ), ziekteactiviteit ( $p < 0,05$ ) en omvang van de ziekte ( $p <$

0,05) zijn een positieve factor voor de IL-23 expressie (36). In beide studies werd de ELISA toegepast om IL-23 op te sporen (35, 36).

### **3.2.4 IL-17**

Interleukine-17 (IL-17) is een cytokine dat gesecreteerd wordt door T-helpercel 17 (Th17) lymfocyten, Th17 behoort tot de CD4+ T-helpercellen (37). Khan et al. toonden met een case-control studie significant hogere serumwaarden van IL-17 aan bij Indische patiënten met vitiligo ( $p < 0,001$ ). Patiënten met gegeneraliseerde vitiligo vertonen hogere waarden van IL-17 in hun serum dan patiënten met een gelokaliseerde vorm (38). Uit het onderzoek van Bassiouny et al. komen significant verhoogde IL-17 serumwaarden naar voor ( $p < 0,001$ ). Een positieve correlatie tussen serum en huidbiopten werden bij dezelfde patiënt gezien. De ziekteduur en omvang van de ziekte hebben een significant positieve correlatie (37). Ook Basak et al. zagen een significante correlatie met de omvang van de ziekte ( $r = 0.329$ ,  $p = 0.038$ ) (39). Elela et al. gingen de IL-17 niveaus na bij 84 patiënten met niet-segmentale vitiligo en vergeleken deze met de IL-17 niveaus van 80 gezonde controlepersonen. Na onderzoek met ELISA werden significant verhoogde serumwaarden gevonden bij de vitiligo patiënten ( $p < 0.001$ ) (40). Een cross-sectionele studie met 45 vitiligo patiënten en 45 gezonde individuen toonde verhoogde waarden aan ( $p = 0,001$ ) (41). Ook een studie van Tembhre et al. toonde significant verhoogde serumwaarden van IL-17 (42). Daarentegen toonden Esmaeili et al. geen significant verschil wat IL-17 betreft tussen serumwaarden van patiënten met vitiligo en serumwaarden van een controlegroep (43).

Zes studies onderzochten huidbiopten, deze gaven een verhoogde IL-17 expressie weer. De aangetaste huid bevatte zevenmaal meer IL-17 dan de onaantaste huid (37, 40, 44-47). Huidbiopten van aangetaste huid in het onderzoek van Bassiouny et al. vertonen significant verhoogde waarden ( $p < 0,001$ ) en een positieve correlatie met ziekteduur en omvang van het aangetaste huidoppervlak (37). Wang et al. toonden duidelijk verhoogde waarden in aangetaste huid ten opzichte van gezonde huid ( $p < 0,0069$ ) (47).

Een studie met slechts 5 patiënten toonde geen verhoogde waarden van mRNA van IL-17 aan in perifere bloedcellen (48).

### **3.2.5 IL-1 $\beta$**

Interleukine-1bèta (IL-1 $\beta$ ) is een sterk inflammatoir en immuun stimulerend cytokine. De synthese van de inactieve precursor van IL-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) gebeurt na stimulatie van het aangeboren immuunsysteem door Toll-like-receptoren. Voordat pro-IL-1 $\beta$  kan binden op zijn

receptoren moet het omgezet worden naar de actieve vorm door caspase-1. De werking van caspase-1 wordt gestimuleerd door *nuclear localization leucine-rich-repeat protein 1* (NLRP1). NLRP1 is een belangrijke regulator van het aangeboren immuunsysteem en komt vooral voor in de huid. Het wordt geactiveerd door DAMP's en zorgt zo voor systemische en lokale inflammatie. Bij gezonde personen werd een haplotype van NLRP1 gevonden dat voor een verhoogde productie van IL-1 $\beta$  zorgt. Deze verhoogde productie doet vermoeden dat bepaalde NLRP1 haplotypes een risicofactor vormen voor vitiligo en zo aanleiding geven tot verhoogde IL-1 $\beta$  productie (4, 49).

Laddha et al. bestudeerden IL-1 $\beta$  transcriptie in bloedstalen van 95 vitiligo patiënten en 105 controles. Na real-time PCR werden verhoogde transcriptie niveaus vastgesteld bij patiënten in vergelijking met de controlegroep ( $p = 0,003$ ). Genotypische en allelelische frequenties van het promotor polymorfisme van IL-1 $\beta$  verschilden bij patiënten met actieve vitiligo ten opzichte van de controlegroep. Deze frequenties waren echter dezelfde bij de patiënten met stabiele vitiligo en de controlepatiënten (50). Verhoogde serumwaarden bij patiënten met algemene vitiligo werden ook gevonden door Tu et al. ( $p < 0,05$ ). Zij vonden echter geen verhoogde waarden bij patiënten met focale vitiligo (33).

Eén studie zocht naar de aanwezigheid van IL-1 $\beta$  in laesionele biopten. Huidbiopten van aangetaste huid toonden hogere waarden dan huidbiopten van gezonde huid ( $p < 0,0313$ ) (47).

### **3.2.6 CD-20**

CD-20 is een antigeen dat tot expressie komt op B-lymfocyten. In geval van vitiligo worden antilichamen geproduceerd tegen melanocyten: anti-melanocyt antilichamen. De correlatie met vitiligo werd meer dan twintig jaar geleden aangehaald. Er werd echter een grote variatie gezien tussen verschillende patiënten met een vergelijkbaar ziektebeeld (51). Later werden IgG melanocyt antilichamen gevonden bij acht op tien van de patiënten met actieve vitiligo terwijl deze niet gevonden werden bij patiënten met stabiele vitiligo (52). Een studie met 21 patiënten vond geen correlatie tussen ziekteactiviteit en thyrosinase-antilichamen, thyrosinase hydrolase autoantilichamen of melanine-concentrerend hormoon receptor-1 (53). Een grotere studie daarentegen beschreef de associatie tussen anti-melanocyt antilichamen en vitiligoactiviteit en ziekteprogressie (54). Een andere studie toonde aanwezigheid van thyroïd hormoon antilichamen aan bij 97% van de patiënten ten opzichte van 1% bij controlepersonen. Zij toonden ook significante aanwezigheid van T4 autoantilichamen aan bij patiënten met actieve vitiligo (55).

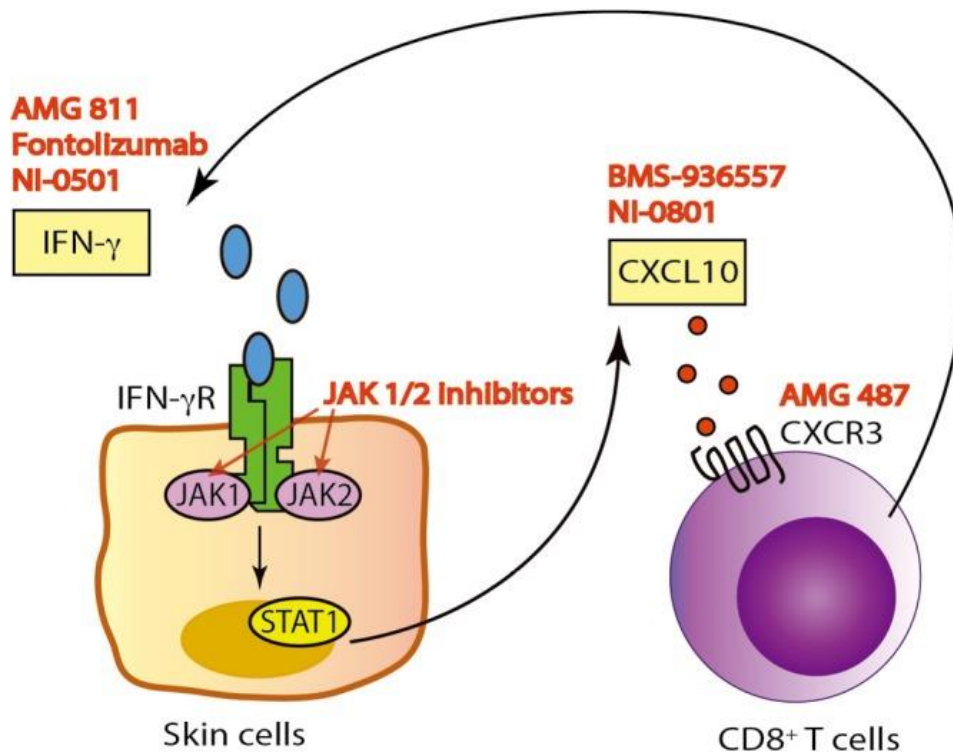
Anti-melanocyt antilichamen werden teruggevonden in het serum van 75% van de patiënten met actieve vitiligo (56, 57). De serumwaarden lagen significant hoger dan bij gezonde controlepersonen ( $p < 0,0001$ ). De waarden lagen hoger bij patiënten met een algemene vorm ten opzichte van patiënten een lokale vorm. Patiënten met stabiele vitiligo hadden significant lagere serumwaarden ( $p < 0,0001$ ). Het voorkomen van anti-melanocyt antilichamen is duidelijk hoger bij langere ziekteduur (meer dan drie maanden) ( $p = 0,0008$ ) (57).

### 3.2.7 JAK

Het Janus Kinase is een intracellulair secundair *messenger* kinase. Het staat in voor de transmissie van extracellulaire signalen (van cytokines) naar de kern. Hierdoor speelt het een belangrijke rol in de activatie, proliferatie en functie van lymfocyten. Een onevenwicht in JAK en de cytokines die erop inwerken, kunnen het immuunsysteem verstoren (58). IFN- $\gamma$  activeert JAK door binding op de IFN-receptor van JAK. Activatie van de JAK/STAT *pathway* zorgt op zijn beurt voor verhoogde productie van CXCL10, een chemokine die de inflammatie via CD8+ T-lymfocyten in stand houdt (59, 60).

Aangezien verhoogde aanwezigheid van IFN- $\gamma$  tot verhoogde activatie van JAK en productie van CXCL10 leidt, werd naar de aanwezigheid van IFN- $\gamma$  en CXCL10 gekeken (27, 42, 59, 60). IFN- $\gamma$  werd in verhoogde mate teruggevonden in *in vivo* muismodellen met vitiligo (59, 60). Daarentegen werd na vergelijking van 80 patiënten (waarvan 60 met actieve en 20 met stabiele vitiligo) met 70 gezonde personen geen significant verhoogde serumwaarden van IFN- $\gamma$  gevonden door Thembhre et al. (42). CXCL10 is in verhoogde mate aanwezig in het serum van vitiligo-patiënten (27, 59).

IFN- $\gamma$  wordt ook in verhoogde mate teruggevonden in de huid van vitiligo patiënten. Onderzoek gebeurde op *ex vivo* huidbiopten van vitiligo patiënten. De laesies werden vergeleken met huidbiopten van gezonde huid (59, 60). Ook CXCL10 wordt in verhoogde mate teruggevonden in de huid van patiënten (27, 59). Rashighi et al. blokkeerden CXCL10 bij muizen en zagen hierna niet enkel stabilisatie van de depigmentatie maar ook van de repigmentatie (59). Harris et al. onderzochten de aanwezigheid van IFN- $\gamma$  bij muismodellen met vitiligo. In de gedepigmenteerde huid van de muizen komt IFN- $\gamma$  tot een verhoogde expressie. Neutralisatie van IFN- $\gamma$  in een muismodel voorkomt accumulatie van CD8+ T-lymfocyten en voorkomt hierdoor depigmentatie (61).



Figuur 4: Schematische voorstelling van de IFN- $\gamma$  en JAK/STAT werking. T-lymfocyten produceren IFN- $\gamma$ , die bindt op zijn receptor en zo de JAK/STAT pathway activeert. De JAK/STAT pathway verhoogt de secretie van CXCL10 in de huidcellen. Vervolgens worden nieuwe CD8<sup>+</sup> T-lymfocyten gerekruteerd en wordt de inflammatie in stand gehouden.

CXCR3: de receptor van CXCL10; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription; IFN- $\gamma$ R: IFN- $\gamma$  receptor; rode namen: namen van de antagonisten van de bijhorende structuren.(60)

### 3.2.8 IL-2

Interleukine-2 (IL-2) is een cytokine dat geproduceerd wordt door regulerende T-cellen, welke een belangrijke rol speelt in het evenwicht van het immuunsysteem (42). Singh et al. maten de IL-2 serumwaarden bij 80 patiënten waarvan 49 patiënten met een algemene vorm van vitiligo en 31 met een gelokaliseerde vorm. 44 patiënten van de 80 hadden een stabiele vorm en 36 een actieve vorm van vitiligo. Patiënten met diabetes mellitus, thyreoïditis, pernicioze anemie, psoriasis, atopische dermatitis of inflammatoire huidziekten werden uitgesloten. De serumwaarden werden met behulp van de ELISA techniek vergeleken met 40 controlepersonen. Significant verhoogde IL-2 waarden werden gezien bij vitiligo patiënten ( $p < 0,001$ ) (32). Een case-control studie onderzocht het serum van 45 Indische patiënten met ELISA en vergeleek de resultaten met 45 controlepatiënten. Van de 45 patiënten hadden 25 patiënten een algemene vorm van vitiligo en 20 een lokale vorm. De IL-2 serumwaarden lagen significant hoger bij patiënten dan bij de controlewaarden ( $p < 0,001$ ) (38). Tembhre et al. vonden geen verhoogde waarden bij vitiligopatiënten ten opzichte van controlepersonen.

Wel vonden zij significant hogere serumwaarden van IL-2 bij patiënten met actieve vitiligo ten opzichte van patiënten met stabiele vitiligo ( $p < 0,003$ ). Een negatieve correlatie van IL-2 en de ziekteduur werd aangetoond (spearman correlatie:  $-0,307$  en  $p = 0,006$ ) (42).

### 3.2.9 IL-22

Interleukine-22 (IL-22) behoort tot de familie van interleukine-10. Het wordt geproduceerd door onder andere Th-17 en Th-22 cellen en *natural killer* cellen. IL-22 is actief dankzij zijn heterodimere transmembranaire receptor bestaande uit een IL-22 receptor-1 en een IL-10 receptor-2 eenheid. IL-22 lijkt een rol te spelen in het ziekteproces van verschillende auto-immuunziekten waaronder psoriasis (62).

Over de invloed bij vitiligo werd tot op heden slechts één studie gepubliceerd, welke werd uitgevoerd door Elela et al. Zij gingen de IL-22 niveaus na bij 84 patiënten met niet-segmentale vitiligo en vergeleken deze met de IL-22 niveaus van 80 gezonde controlepersonen. Na onderzoek van het serum met ELISA en PCR werden significant hogere waarden gevonden bij de vitiligo patiënten ( $P < 0.001$ ) (40).

Ook in de huidbiopten werden significant hogere waarden van IL-22 gevonden ten opzichte van controlepersonen(40).

### 3.2.10 IL-33

Interleukine-33 (IL-33) is een cytokine uit de familie van IL-1 en stimuleert de productie van pro-inflammatoire Th-2-geassocieerde cytokines (IL-4, IL-5 en IL-13). IL-33 wordt vrijgesteld bij epitheliale schade en zorgt vervolgens voor de activatie van immuuncellen na binding op T1/ST2 (*suppression of tumorigenicity 2*) receptoren op onder andere mastcellen. IL-33 wordt gesecreteerd door keratinocyten; keratinocyten spelen een belangrijke rol in de functie van melanocyten. Dankzij cel-tot-cel contact en vrijstelling van groeifactoren, stimuleren keratinocyten de proliferatie en differentiatie van melanocyten. IL-33 wordt teruggevonden bij andere auto-immuunziekten zoals psoriasis en zou ook bij vitiligo verantwoordelijk kunnen zijn voor de verhoogde apoptose van melanocyten (63, 64).

Vaccaro et al. vergeleken 46 patiënten met niet-segmentale vitiligo met 30 controlepersonen. Het serum van deze personen werd onderzocht met behulp van de ELISA techniek. De IL-33 eiwitniveaus lagen significant hoger bij vitiligo patiënten ( $p < 0,0001$ ). Ook een significante correlatie met de omvang en ziekteactiviteit werd vastgesteld (spearman correlatiecoëfficiënt ( $\rho$ ) =  $0.59$  en  $\rho = 0.69$ ) (63). Li et al. zagen vergelijkbare serumwaarden. Zij onderzochten de

IL-33 waarden bij vijf vitiligo patiënten en vergeleken dit met zeven controlepersonen. Analyse van het serum met de ELISA techniek toonde significant verhoogde serumwaarden bij de patiënten ten opzichte van de serumwaarden bij gezonde personen ( $p < 0.001$ ) (64).

Li et al. onderzochten de IL-33 expressie in huidbiopten met behulp van *western blotting*. Tien huidbiopten van patiënten met vitiligo werden vergeleken met zeven huidbiopten van gezonde huid. Verhoogde IL-33 mRNA niveaus werden gezien in de laesionele huid ten opzichte van de niveaus in gezonde huid ( $p < 0.001$ ). Ook de perilaesionele huid van dezelfde vitiligo patiënten toonde minder expressie van IL-33 in vergelijking met de expressie in de laesionele huid ( $p < 0.01$ ). Niet enkel de hoeveelheid maar ook de lokalisatie van het IL-33 in de keratinocyten verschilde in de zieke huid. In de aangetaste huid troffen Li et al. dit interleukine aan in het cytoplasma van de cellen terwijl dit in de gezonde en perilaesionele huid vooral te vinden was in de kern. Zij zagen ook dat IL-33 de productie van TNF- $\alpha$  stimuleerde (64).



Tabel 1: Overzicht studies naar de aan- of afwezigheid van cytokines of antilichamen in het serum of de huid van vitiligo patiënten

	Circulatie (serumlevels)				Huidbiopten			
	Aantal patiënten (vitiligopatiënten vs controles)	Gemiddelde concentratie (vitiligo vs controles)	Ratio gemiddelde concentratie vitiligo vs controles	P-waarde	Aantal patiënten (vitiligopatiënten vs controles)	Gemiddelde concentratie (vitiligo vs controles)	Ratio gemiddelde concentratie vitiligo vs controles	P-waarde
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>								
Aydingöz et al.(30)	105 vs 211	Patiënten concentratie 13.5 $\pm$ 4.35 pg/ml	/	/				
Laddha et al.(29)	214 vs 236	/	/	P = 0.0003				
Singh et al.(32)	80 vs 50	7.88 $\pm$ 3.11 vs 7.22 $\pm$ 4.01 pg/ml	1.09	P = 0.32				
Tu et al.(33)	50 vs 20	0.62 $\pm$ 0.18 vs 0.519 $\pm$ 0.16 pg/ml	1.19	P > 0.05				
Pichler et al.(31)	40 vs 40	TNF receptor I serumwaarden: 1.5 ng/ml vs 1.7 ng/ml	0.88	P > 0.05				
Seif El Nasr et al.(34)					25 vs 10	894.2 $\pm$ 134.5 $\mu$ g/mL vs 500.3 $\pm$ 44.6 $\mu$ g/ml	1.79	P < 0.001

<b>IL-23</b>								
Osman et al.(35)	42 vs 43	0.044 vs 0.045 pg/ml	0.98	P = 0.19				
Vaccaro et al.(36)	28 vs 20	5.25 vs 2.44 pg/ml	2.15	P = 0.012				
<b>IL -17</b>								
Khan et al.(38)	45 vs 45	474.75 ± 118.7 vs 66.75 ± 16.4 pg/ml	7.11	P = 0.001				
Bassiouny et al.(37)	30 vs 20	40.47 ± 27.9 vs 5.26 ± 1.46 pg/ml	7.69	P < 0.001	30 vs 20	7.1 ± 6.7 vs 0.94 ± 0.36 pg/ml	7.55	P < 0.001
Elela et al.(40)	84 vs 80	23.62 ± 8.17 vs 12.83 ± 3.29 pg/ml	1.84	P < 0.001	84 vs 80	34.12 ± 5.12 vs 15.33 ± 4.19 pg/ml	2.23	P < 0.001
Zhou et al.(41)	45 vs 45	/	/	/				
Tembhre et al. (42)	80 vs 70	5.99 ± 1.63 vs 4.27 ± 1.96 pg/ml	1.40	P = 0.001				
Esmacili et al.(43)	15 vs 15	25.40± 14 vs 25.47± 12 pg/ml	1.00	P =0.05				
van den Boorn et al.(44)					14 vs 16	/	/	/
Kotobuki et al.(45)					23 vs 23	/	/	P < 0.05
Hegazy et al.(46)					20 vs 20	18.88 ± 4.33 vs 13.5 ± 3.27 pg/ml	1.40	P = 0.003
Wang et al.(47)					20 vs gezonde huid zelfde	/	/	P < 0,0069

					patiënt			
<b>IL-1<math>\beta</math></b>								
Laddha et al.(50)	95 vs 105	/	/	P = 0,003				
Tu et al.(33)	50 vs 20	0.20 $\pm$ 0.04 vs 0.17 $\pm$ 0.04 ng/ml	1.18	P < 0,05				
Wang et al. (47)					20 vs gezonde huid zelfde patiënt	/	/	P < 0,0313
<b>CD-20</b>								
Zhu et al.(56)	70 vs 26	/	/	/				
Laddha et al. (57)	427 vs 440	/	/	P < 0,0001				
<b>JAK <math>\rightarrow</math> IFN-<math>\gamma</math> en CXCL10</b>								
Harris et al. (27)	/	/	/	/	/	/	/	/
Tembhre et al.(42)	80 vs 70	4.57 $\pm$ 1.56 vs 5.11 $\pm$ 1.56 pg/ml	0.89	P = 0.152				
Rashighi et al. (59)	16 vs 32	/	/	P = 0.0148	5 vs 5	/	/	/
Harris et al. (61)	Studie met muizen	/	/	/	studie met muizen	/	/	/
<b>IL-2</b>								
Singh et al. (32)	80 vs 40	17.52 $\pm$ 6.82 vs 3.18 $\pm$ 2.03 pg/ml	5.51	P < 0.001				
Khan et al. (38)	45 vs 45	47.51 $\pm$ 10.2 vs 6.33 $\pm$ 1.3 pg/ml	7.51	P < 0.001				
Tembhre et	80 vs 70	10.67 $\pm$ 2.02 vs	1.18	P =				

al.(42)		9.03 ± 1.93 pg/ml		0.262,				
<b>IL-22</b>								
Elela et al. (40)	84 vs 80	43.53 ± 11.95 vs 9.92 ± 4.7 pg/ml	4.39	P < 0.001	84 vs 80	48.63 ± 19.23 vs 13.44 ± 3.82 pg/ml	3.62	P < 0.001
<b>IL-33</b>								
Vaccaro et al. (63)	46 vs 30	10.4 ± 5.39 vs. 5.23 ± 2.45 pg/ml	1.99	P < 0.0001				
Li et al. (64)	5 vs 7	102.5 vs 4.7 pg/ml	21.81	P < 0.001	10 vs 7	/	/	P < 0.001

### **3.3 Welke biologicals die al getest werden bij andere auto-immuunziekten kunnen een rol spelen bij vitiligo?**

De biologicals ontstonden begin vorige eeuw toen insuline op de markt kwam. Biologicals zoals wij ze nu kennen, werden echter pas ontwikkeld eind vorige eeuw. Ondertussen zijn heel wat doelgerichte behandelingen op de markt voor auto-immuunziekten, helaas is dit voor vitiligo nog niet het geval. Toch zijn er veel biologicals die gericht zijn tegen *pathways* die ook meespelen in de pathogenese van vitiligo. Hieronder worden enkele biologicals besproken die mogelijks een effect kunnen hebben bij de behandeling van vitiligo. Hun effectiviteit en werking bij andere auto-immuunziekten worden kort aangehaald.

Bij de TNF- $\alpha$  inhibitoren werd gekeken naar de effectiviteit van adalimumab, infliximab en etanercept. Adalimumab is effectief bij de stabilisatie van patiënten met actieve colitis ulcerosa die niet reageren op een behandeling met corticosteroiden of immunosuppressiva (65, 66). Langdurige therapie bij patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa gaf remissie van de ziekte en bezorgde de patiënten een betere levenskwaliteit (67). Patiënten met Crohn zagen significant meer remissie van hun ziekte, bij behandeling met adalimumab, dan patiënten die een placebo kregen (68, 69). 16% van de patiënten die naast adalimumab corticosteroiden kregen, waren corticosteroidvrij na een behandeling van vier jaar. Adalimumab lijkt veilig bij langdurig gebruik van 40 mg per week of 40 mg om de twee weken gedurende vier jaar (68). Het kan veilig gebruikt worden in de behandeling van spondyloarthritis en zorgt bij deze patiënten voor verbetering van de fysieke functie en de symptomen (70). Ook bij jongeren van 12 tot 17 jaar met juveniele spondylarthropathie is dit biological veilig en effectief (71). Adalimumab zorgt voor verbetering bij de huidziekten hidradenitis suppurativa en psoriasis (72-74). Patiënten met matige tot ernstige psoriasis die suboptimaal effect hadden van een behandeling met etanercept, methotrexaat of NB-UVB, ondervonden een CRP-daling bij een behandeling met adalimumab van 40 mg om de twee weken en een startdosis op week nul van 80 mg adalimumab (74).

Infliximab, een ander anti-TNF- $\alpha$  antilichaam, bleek effectiever bij de behandeling van colitis ulcerosa dan adalimumab (75). Ook bij de ziekte van Crohn leek infliximab de meest effectieve therapie na vergelijking met onder andere adalimumab en ustekinumab (76). Infliximab wordt met succes aangewend bij de behandeling van milde tot ernstige plaque psoriasis. Deze behandeling geeft een snellere verbetering van de psoriasis laesies in

vergelijking met de klassieke behandelingen (methotrexaat, cyclosporine, ultraviolet therapie, ...) en de ziekte blijft langer in remissie (77). Ook patiënten met psoriasis arthritis hebben baat bij infliximab bovenop de standaardtherapie met methotrexaat (78). Toevoegen van infliximab bij naproxen in de behandeling van axiale spondyloarthritis verdubbelde de kans op klinische remissie (79).

Een derde TNF- $\alpha$  antagonist, etanercept, is effectief bij onder andere psoriasis ( $p < 0.001$ ). Maar ixekizumab, een IL-17 antagonist, in een schema van 80 mg om de twee weken of 160 mg om de vier weken is in beide schema's effectiever ( $p < 0.001$ ) dan etanercept (50 mg twee keer per week). Evenveel ernstige bijwerkingen traden op (bij 1.9% van de patiënten), maar bij ixekizumab traden 4 % meer milde infecties (zoals infecties van de bovenste luchtwegen) op tijdens de studie van 12 weken (80). Ixekizumab was veilig bij toepassing gedurende een jaar (81).

Ustekinumab is een anti-IL-12/IL-23 antilichaam en wordt ingezet in de behandeling van psoriasis en psoriasis arthritis. Bij deze ziektes werd een significante verbetering gezien van de *Psoriasis Area and Severity Index*-score (PASI-score) en langdurige behandeling (vijf jaar) leek veilig (82, 83). Een behandeling met secukinumab, een IL-17 inhibitor, gedurende 16 weken zorgde echter voor meer verbetering van de PASI-score dan een behandeling met ustekinumab ( $p < 0.0001$ ). Daartegenover stond dat secukinumab iets meer nevenwerkingen vertoonde (bij 64,2% van de patiënten) dan ustekinumab (bij 58,3% van de patiënten). Op de termijn van 16 weken werden bij 3% van de patiënten ernstige bijwerkingen gezien bij zowel ustekinumab als secukinumab (84).

Secukinumab leverde significant meer beterschap dan placebo bij patiënten met psoriasis arthritis. Afhankelijk van het toedieningsschema lag het significantieniveau op  $p < 0,001$  bij 300 mg en 150 mg elke vier weken of op  $p < 0,0001$  bij 300 mg of 150 mg elke week gedurende de eerste vier weken en daarna om de vier weken (85, 86). Tenslotte zorgde secukinumab voor betere resultaten bij reumatoïde arthritis dan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) (87).

Brodalumab, een derde IL-17 antagonist, is effectief bij psoriasis en biedt hoopgevende studies rond psoriasis arthritis (88-91). Bij reumatoïde arthritis is brodalumab niet effectief gebleken (88, 92). Brodalumab heeft net zoals secukinumab een significant betere werking bij psoriasis dan ustekinumab ( $p < 0,001$ ) (93). Omwille van twee gevallen van zelfmoord tijdens

behandelingen van psoriasis met brodalumab, werden de studies stopgezet. Of er een verband is met de behandeling, is onduidelijk (94).

Anakinra is een IL-1 $\beta$  inhibitor die getest werd voor reumatoïde artritis, maar leverde minder goede resultaten op dan andere biologicals (95). Positievare resultaten konden aangetoond worden bij hidradenitis suppurativa. Na 12 weken werd klinische respons gezien bij 78% van de patiënten die anakinra kregen ten opzichte van 30% respons bij de controlepersonen. Volgens Tzanetakou et al. is behandeling met anakinra veilig. Van de tien patiënten die behandeld werden met anakinra viel echter één patiënt af voor het einde van de studie omwille van bijwerkingen. (96).

Rituximab, een chimeer monoclonaal antilichaam tegen CD-20, wordt momenteel ingezet bij de behandeling van reumatoïde artritis die niet onder controle raakt met DMARD's of anti-TNF biologicals. Hoewel het aantal infecties beperkt blijft, ontstaat bij herhaalde behandeling het risico op hypogammaglobulinemie of reactivatie van hepatitis B (97). Huidziekten waarvoor de werking van rituximab reeds met succes getoetst werd, zijn onder andere *pemphigus vulgaris*, *parapemphigus*, *epidermolysis bullosa acquisita* en *cutane lupus erythematosus* (98, 99).

Tofacitinib is een JAK inhibitor die in combinatietherapie met methotrexaat voor een verbetering van reumatoïde artritis zorgde bij patiënten die onvoldoende reageerden op methotrexaat alleen (100-103). Hogere serum creatinine waarden, cholesterolwaarden en leverwaarden werden waargenomen naast een verlaagd aantal neutrofielen (104). De studies naar effectiviteit bij psoriasis beschreven verbetering van de laesies met milde tot matige bijwerkingen (105). Om bijwerkingen te vermijden wordt onderzoek gedaan naar topische preparaten met tofacitinib. Tofacitinib 2% werd tweemaal daags aangebracht op de plaques van patiënten met milde tot matige psoriasis. Afhankelijk van de basisingrediënten trad al dan niet een verbetering op. Enkel milde infecties, een brandend gevoel bij het aanbrengen van de crème en erytheem (bij één patiënt van de 48) werden beschreven (106).

Ruxolitinib heeft veelbelovende studies betreffende psoriasis. Het zorgt voor een verbetering van de laesies en de PASI-score (107). Momenteel wordt ook onderzoek gedaan naar een topische vorm. Deze bleek effectief bij milde tot matige psoriasis. Farmacologisch actieve plasmaspiegels werden niet bereikt, wat systemische bijwerkingen vermeed (105). Ruxolitinib werd goedgekeurd voor de behandeling van myelofibrose. Ernstige bijwerkingen zijn anemie en trombocytopenie (108).

## 4 Discussie

Deze literatuurstudie onderzocht de doelgerichte behandelingen die reeds getest werden bij vitiligo, de *pathways* waarvoor een doelgerichte behandeling relevant kan zijn en de effectiviteit van enkele biologicals bij andere auto-immuunziekten.

### 4.1 Bespreking opties voor doelgerichte therapie

In tegenstelling tot wat verwacht werd, blijken TNF- $\alpha$  inhibitoren niet zo effectief. Bij de meeste patiënten stabiliseerde de vitiligo. Repigmentatie trad echter slechts bij twee patiënten op en bij een aantal patiënten trad zelfs progressie op (21-23). Bovendien werd ook progressie van de vitiligo gezien tijdens een behandeling met een anti-TNF- $\alpha$  antilichaam omwille van een andere auto-immuunziekte (19, 24). Daarnaast werden enkele gevallen van *de novo* vitiligo beschreven onder behandeling met TNF- $\alpha$  inhibitoren (24, 25). TNF- $\alpha$  serumniveaus waren verschillend naargelang de studie, twee studies gaven verhoogde waarden aan (29, 30), maar drie studies konden dit niet aantonen (31-33). In de huid werden steeds verhoogde waarden van TNF- $\alpha$  waargenomen (29, 34). Dat sommige patiënten progressie ondervonden en anderen stabiliseerden wees op de grote verscheidenheid in *pathways*. De balans tussen de T-cytokines en Treg's die op het moment van de therapie aanwezig was, speelde waarschijnlijk een belangrijke rol. T-lymfocyten die reeds veel cytokines produceerden op het moment van de therapie werden geïnhibeerd, terwijl rustige T-lymfocyten geactiveerd werden door de blokkering van Treg's (19). Momenteel zijn de resultaten niet doorslaggevend op vlak van repigmentatie. Maar bij heel wat patiënten trad stabilisatie op, wat bij patiënten met sterk progressieve vitiligo een positief resultaat kan zijn. Opvallend is de vaststelling dat *de novo* vitiligo niet ontstond tijdens een behandeling met etanercept. Bij behandeling met etanercept omwille van vitiligo stabiliseerden vier van de zes patiënten en bij twee patiënten werd zelfs repigmentatie opgemerkt (21-23). In vergelijking met toepassing van adalimumab trad minder progressie op bij gebruik van etanercept bij mensen die een TNF- $\alpha$  blokker kregen omwille van een andere auto-immuunziekte (24, 25). Nochtans is adalimumab effectiever dan etanercept bij psoriasis; dit moet aanzetten tot specifieke studies betreffende vitiligo (74). Verdere studies met grotere patiëntenpopulaties zouden meer duidelijkheid kunnen geven over de werkzaamheid van een specifieke TNF- $\alpha$  inhibitor bij een bepaald type patiënt.

Een tweede biological dat reeds getest werd bij vitiligo patiënten is rituximab. Hoewel rituximab slechts op vijf patiënten werd getest, gaf dit toch optimistische resultaten; vier van



de vijf patiënten zagen een verbetering en ziekteprogressie werd bij niemand vastgesteld (26). Deze resultaten kwamen overeen met de significant verhoogde aanwezigheid van antilichamen in het serum van de patiënten. Hogere serumwaarden van antilichamen werden waargenomen bij patiënten met algemene vitiligo wat te verklaren was door een meer systemisch probleem bij algemene vitiligo ten opzichte van lokale vitiligolaesies (57). Ondanks de repigmentatie, zagen Ruiz-Arguelles et al. geen significante veranderingen in het serum na behandeling met rituximab. Het aantal antilichamen in de huid daalde wel (26). Over de pathogene rol van B-lymfocyten bij vitiligo is weinig geweten. Voorlopig wordt rituximab toegepast bij de therapie van reumatoïde artritis (97). Een aantal huidziekten werden aan testen met rituximab onderworpen en verbeterden dankzij deze behandeling (98, 99). Over het optreden van nevenwerking onder rituximab werd weinig gepubliceerd; er werd alleen gesteld dat geen ernstige bijwerkingen optraden (26). Onderzoek bij andere auto-immuunziekten toonde aan dat onder andere hypogammaglobulinemie en reactivatie van hepatitis B kunnen optreden (97). De positieve testen bij vitiligo in combinatie met verbetering bij andere huidziekten en significant verhoogde antilichaamwaarden moedigen verder onderzoek naar de werking van rituximab bij vitiligo aan. Meer gedetailleerd onderzoek omtrent de bijwerkingen is wenselijk.

Twee JAK inhibitoren: tofacitinib en ruxolitinib werden elk bij één vitiligo patiënt onderzocht. Deze twee patiënten ondervonden een bijna volledige repigmentatie (27, 28). Nochtans zagen Tembhre et al. geen significant verhoogde waarden van IFN- $\gamma$  bij vitiligo patiënten (42). Andere studies zagen wel verhoogde waarden maar deze werden grotendeels bekomen door studies met muizen (59, 61). Bij de studies over de toepassing van tofacitinib of ruxolitinib bij vitiligo moet evenwel rekening gehouden worden met het heel beperkt aantal proefpersonen en de afwezigheid van controlepersonen (27, 28). Bovendien kan blokkering van IFN- $\gamma$  gepaard gaan met het risico op ernstige bijwerkingen. Bij de twee patiënten die tot op heden onderzocht werden, traden geen ernstige bijwerkingen op (27, 28). Maar blokkering van IFN- $\gamma$  neemt een belangrijke verdediging tegen virale infecties weg. Daarnaast heeft IFN- $\gamma$  een cytotoxisch en anti-tumor mechanisme dat optreedt als bewaker tegen het ontstaan van neoplasie waardoor inhibitie van IFN- $\gamma$  voor verhoogde vatbaarheid op kanker zou kunnen zorgen. Recent onderzoek beschreef echter ook een pro-tumor effect van IFN- $\gamma$  (109). Het zal er dus op aan komen een goede balans te vinden tussen het tegenhouden van auto-immuunreacties en het in stand houden van een betrouwbaar immuunsysteem. Om volledige blokkering van IFN- $\gamma$  tegen te gaan, zou inhibitie van CXCL10 een optie kunnen zijn. Dit

chemokine is in verhoogde mate terug te vinden in zowel het serum als de huid van vitiligo patiënten. Bovendien gaat repigmentatie onder een JAK inhibitor samen met een daling van CXCL10 (27, 59). Naast de zoektocht naar cytokines die minder risico inhouden, worden studies gedaan naar de topische toepassing van JAK inhibitoren bij psoriasis. Deze geven veelbelovende resultaten en bereiken de circulatie slecht in heel beperkte mate waardoor enkel milde bijwerkingen ontstaan (105, 106).

Ustekinumab heeft zijn effect bewezen bij psoriasis en psoriasis arthritis (82, 83). Bij vitiligo zijn er echter geen redenen om aan te nemen dat ustekinumab dezelfde effectiviteit zou hebben. Studies over de aanwezigheid van IL-12 en IL-23 in huidbiopten waren niet voorhanden en de aanwezigheid in serum werd enkel onderzocht voor IL-23. De resultaten over IL-23 waren tegenstrijdig maar halen bij geen van beide studies een significantieniveau van  $p < 0,001$  (35, 36).

Op één studie na (43), over de aanwezigheid van IL-17 in het serum, werden bij alle studies significant verhoogde waarden van IL-17 gevonden (37-42). Ook over de aanwezigheid in huidbiopten zijn zeven goede studies gepubliceerd (37, 40, 44-47, 110, 111). Een positieve correlatie met de ziekteduur en de omvang van de vitiligo kon eveneens worden aangetoond (37, 39). De duur en omvang kunnen gezien worden als parameters van de ernst van de ziekte, wat maakt dat IL-17 sterker tot uiting komt bij ernstigere vormen. IL-17 inhibitoren worden momenteel met succes ingezet bij de behandeling van psoriasis en psoriasis arthritis (80, 85, 86, 88-91). Ze scoren beter dan TNF- $\alpha$  inhibitoren en ustekinumab (IL-12/IL-23 inhibitor) (84). Bij vitiligo gaf TNF- $\alpha$  inhibitor therapie bij de meeste patiënten enkel een stabilisatie; sterkere reacties op IL-17 inhibitoren zijn dus wenselijk. Dit alles maakt dat inzet van IL-17 inhibitoren een potentiële behandeling kan vormen bij patiënten die onvoldoende geholpen worden met de standaardbehandeling.

De serumwaarden van IL-1 $\beta$  waren verhoogd, maar halen het significantieniveau van 0,001 niet (33, 50). Ook de IL-1 $\beta$  niveaus in huidbiopten haalden dit significantieniveau niet (47). Anakinra haalde minder goede resultaten bij reumatoïde arthritis (95), maar bij de huidziekte hidradenitis suppurativa bleek het wel effectief (96). De twijfelachtige resultaten over de aanwezigheid in zowel de huid als het serum en de weinig doorslaggevende effectiviteit van de IL-1 $\beta$  inhibitie bij andere auto-immuunziekten, doen een zwakke werking bij vitiligo vermoeden.

Twee van de drie studies over de aanwezigheid van IL-2 in het serum van patiënten, toonden hogere waarden aan bij patiënten in vergelijking met controlepersonen (32, 38). Een derde studie van Thembhre et al. kon geen hogere waarden aantonen ten opzichte van controlepatiënten. Bovendien zagen zij in tegenstelling tot de andere interleukines, een negatieve correlatie van IL-2 met de ziekteduur. Vreemd genoeg zagen zij wel een significant verschil in serumwaarden bij vergelijking van patiënten met actieve vitiligo ten opzichte van die met stabiele vitiligo. Nochtans werden de serumwaarden van de controlepersonen vergeleken met 80 patiënten waarvan 60 patiënten met actieve vitiligo. De auteurs weten dit aan de deelname van patiënten die ook aan andere auto-immuunziekten leden. Maar slechts zeven patiënten hadden een andere auto-immuunziekte; bovendien werden mensen met andere inflammatoire huidziekten uitgesloten (42). Samen met de twee studies die hogere waarden aantoonde kan geconcludeerd worden dat de IL-2 niveaus waarschijnlijk bij de meeste patiënten verhoogd zijn. Aanvullende studies zijn echter nodig vooraleer kan besloten worden dat IL-2 een effectief doelwit is in de behandeling van vitiligo.

De studie omtrent IL-22 gaf aan dat dit interleukine meer voorkwam in het serum van patiënten met vitiligo in vergelijking met dat van gezonde personen. Zij vonden ook verhoogde waarden van dit cytokine in huidbiopten van gedepigmenteerde huid. Er werd tot op heden slechts één studie gepubliceerd over de aanwezigheid van IL-22 bij vitiligo (40). Vooraleer te concluderen dat IL-22 inhibitie een mogelijke optie is, zijn meer studies betreffende de aanwezigheid van dit interleukine nodig.

IL-33 werd in zowel het serum als de huid van vitiligo-patiënten in verhoogde mate teruggevonden (63, 64). Studies met een IL-33 inhibitor werden nog niet uitgevoerd bij auto-immuunziekten. De positieve interleukine waarden geven aan dat een interleukine-33 inhibitor mogelijks kan werken. De positieve correlatie met ziekteomvang en ziekteactiviteit doet vermoeden dat IL-33 inhibitoren beter zullen werken bij ernstigere vormen (63, 64).

## **4.2 Bedenkingen bij het ontwikkelen van een doelgerichte behandeling**

Zowel bij IL-23, IL-17 als CD-20 werd een positieve correlatie gezien met de ziekteduur. Hoe langer de patiënten lijden onder de ziekte, hoe hoger de cytokine en antilichaam niveaus. Patiënten die al langer met actieve vitiligo te kampen hebben, zouden dus meer baat hebben bij een behandeling met een biological (36, 37, 57).

Een terugkerend fenomeen zijn de lagere serumwaarden bij patiënten met stabiele vormen ten opzichte van de serumwaarden bij patiënten met actieve vitiligo. Serumwaarden bij patiënten met stabiele vitiligo zijn niet significant verhoogd in vergelijking met de waarden van de controlegroep. Hieruit volgt dat doelgerichte behandelingen enkel zinvol kunnen zijn bij patiënten met actieve vitiligo (30, 42, 50, 57). Dit moet meegenomen worden in verder onderzoek met biologicals. Bij het bepalen van criteria voor het behandelen in de klinische praktijk dient hiermee rekening gehouden te worden.

Bij het opstellen van een nieuwe doelgerichte behandeling voor vitiligo is aandacht voor bijwerkingen noodzakelijk. Biologicals focussen op een cytokine of antilichaam waardoor ze een deel van het immuunsysteem inhiberen. Veelvoorkomende bijwerkingen zijn infecties van de bovenste luchtwegen, maar ook ernstige bijwerkingen zoals reactivatie van tuberculose dienen in rekening te worden gebracht. Ondanks de betere resultaten bij psoriasis van ixekizumab ten opzichte van etanercept en van secukinumab ten opzichte van ustekinumab, traden bij zowel ixekizumab als secukinumab meer bijwerkingen op. Bij ixekizumab gaat dit over 4% meer milde infecties en bij secukinumab over 5,9%. Meer ernstige bijwerkingen (3%) ontstonden bij secukinumab en ustekinumab in vergelijking met ixekizumab en etanercept (1,9%). Dit zou kunnen verklaard worden door de iets kortere studieduur van deze laatste, alhoewel dit verschil in studieduur slechts vier weken is (80, 84). In de praktijk zullen kortdurende toepassingen echter niet volstaan. Langdurige behandelingen en inhibitie van het immuunsysteem zouden kunnen leiden tot ernstigere infecties. Naast het optreden van infecties moet er stilgestaan worden bij de mogelijkheid dat blokkering van een immuun-*pathway* vrij spel geeft aan kankercellen (109).

Alhoewel de meeste infecties die beschreven werden bij vitiligo mild zijn, roept het uitlokken van deze bijwerkingen toch vragen op. De vraag is hoeveel nevenwerkingen de patiënt wil tolereren om van zijn of haar huidaandoening verlost te zijn. Dit moet voor elke patiënt afzonderlijk bekeken worden. Afhankelijk van de cultuur van de patiënt, het huidtype, de ernst en het psychisch lijden kan besloten worden of een behandeling met biologicals ethisch te verantwoorden is. Het psychisch lijden kan heel groot zijn en is erger bij patiënten die reeds zonder voldoende resultaat behandeld werden omwille van hun ziekte. Bij patiënten met een donker huidtype hebben de depigmentaties een grotere impact dan bij patiënten met een bleek huidtype (112). De cultuur speelt een belangrijke rol aangezien patiënten met vitiligo in sommige landen verstoten worden en geassocieerd worden met lepra-patiënten (2). Studies

die niet alleen de werking van de behandelingen bij vitiligo nagaan, maar ook de bijwerkingen en levenskwaliteit registreren, zijn noodzakelijk.

Eén van de redenen waarom TNF- $\alpha$  inhibitoren en CD-20 inhibitoren minder verbetering geven dan verwacht, is waarschijnlijk het complexe ziekteproces van vitiligo (19, 21, 22, 26). Deze masterproef gaat ervanuit dat vitiligo een auto-immuunziekte is. Heel wat hypothesen werden gepubliceerd over de pathogenese van vitiligo en deze kunnen in meerdere of mindere mate aangenomen worden. Heel wat factoren spelen een rol in het ontstaan en in stand houden van vitiligo. Biologicals gaan de werking van één *pathway* tegen door inhibitie van een cytokine of antilichaam. In deze masterproef worden negen cytokines en CD-20 besproken die allen een wisselend belang hebben in de pathogenese. Focussen op meer dan één *pathway* door gebruik te maken van meerdere biologicals zou voor een sterkere daling van de inflammatie kunnen zorgen. Combinatietherapie brengt evenwel het risico op aanzienlijke nevenwerkingen met zich mee. Het uitschakelen van meer dan één immuun *pathway* zou een exponentieel effect kunnen hebben op de ontwikkeling en de ernst van de bijwerkingen. Het steeds verder uitschakelen van het immuunsysteem kan naast verhoogde vatbaarheid op infecties ook leiden tot verminderde weerstand tegen kanker (109). Overigens zijn deze doelgerichte middelen duur, wat het aanwenden van meer dan één behandeling tegelijk onaantrekkelijk maakt.

De combinatie van een biological met NB-UVB-therapie biedt een andere optie. Het biological vermindert de inflammatie, maar zorgt in de meeste gevallen niet voor volledige repigmentatie (19). De NB-UVB-therapie kan hierin tegemoetkomen door het stimuleren van de melanocyten (4). Hoewel bij NB-UVB therapie, bij vitiligo patiënten, geen verhoogd risico op huidkanker werd vastgesteld, blijft er een risico dat deze kans wel verhoogt bij behandeling in combinatie met biologicals (15). Opvolging van de patiënten is dus essentieel.

Bij vitiligo is de kans klein dat een volledige repigmentatie optreedt. Het inhiberen van de inflammatie kan anderzijds wel voor stabilisatie van de ziekte zorgen. Dit is een belangrijk aspect bij het beoordelen van de werking van de biologicals (19). Het opstellen van realistische eindpunten die ook de stabilisatie beoordelen, zijn cruciaal. Stabilisatie kan een belangrijke verbetering zijn voor de patiënt. Een goed overleg met de patiënt over de verwachtingen is hier van belang.

### 4.3 Conclusie

TNF- $\alpha$  inhibitoren waren effectief bij de stabilisatie van vitiligo, repigmentatie trad echter minder frequent op. Sommige patiënten ervaarden helaas ziekteprogressie tijdens behandeling met TNF- $\alpha$  inhibitoren. Onder de TNF- $\alpha$  inhibitoren leek etanercept het meest effectief te zijn. CD-20 inhibitoren en Jak inhibitoren leverden goede resultaten op, maar werden tot op heden slechts op een heel beperkt aantal patiënten getest. Bij inhibitie van de IFN-gamma pathway (vb door JAK inhibitoren) bestaat evenwel theoretisch een risico op belangrijke bijwerkingen. Stabilisatie van vitiligo kan hoe dan ook een belangrijke vooruitgang in het ziekteproces betekenen en dient dus ook als eindpunt opgenomen te worden.

Een andere relevante *pathway* bij vitiligo is deze waarbij interleukine-17 betrokken is. Blokkering van interleukine-17 zou een goede optie kunnen zijn voor een doelgerichte behandeling bij vitiligo. Hiervoor is secukinumab of ixekizumab het meest aangewezen. Verder leek CD-20 significant meer aanwezig te zijn bij patiënten met vitiligo en leverde rituximab veelbelovende resultaten. Blokkering van CD-20 is dus een tweede relevante optie. Zowel IL-1 $\beta$  als IL-23 halen in de serumwaarden en in de waarden gemeten in de aangetaste huid het significantieniveau van  $p < 0.001$  niet. Over de aanwezigheid van TNF- $\alpha$  in het serum van vitiligo patiënten is er onduidelijkheid; toch levert deze therapie goede resultaten bij andere huidziekten. IL-2, IL-22 en IL-33 werden slechts in een beperkt aantal studies gemeten, maar blijken relevant te zijn in de pathogenese van vitiligo. Bij het ontwikkelen van een doelgerichte behandeling moeten de bijwerkingen op korte en lange termijn nagegaan worden.

## 5 Referenties

1. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):473-91.
2. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
3. Mohammed GF, Gomaa AH, Al-Dhubaibi MS. Highlights in pathogenesis of vitiligo. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):221-30.
4. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):332-40.
5. van Geel N, Mollet I, Brochez L, Dutre M, De Schepper S, Verhaeghe E, et al. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):240-6.
6. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci*. 2006;41(1):3-10.
7. Abreu AC, Duarte GG, Miranda JY, Ramos DG, Ramos CG, Ramos MG. Immunological Parameters Associated With Vitiligo Treatments: A Literature Review Based on Clinical Studies. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:196537.
8. Passeron T, Ortonne JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*. 2012;132(11):2502-4.
9. Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, Zhu L, Cui T, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2014;134(8):2221-30.
10. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol*. 2012;132(11):2601-9.
11. Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, et al. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci*. 2015.
12. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):493-514.
13. Taieb A, Alomar A, Bohm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5-19.
14. Zhang Y, Mooneyan-Ramchurn JS, Zuo N, Feng Y, Xiao S. Vitiligo nonsurgical treatment: a review of latest treatment researches. *Dermatol Ther*. 2014;27(5):298-303.
15. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):931-5.
16. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, Moretti S. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatol Ther*. 2008;21(2):110-7.
17. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003263.
18. Weinberg JM. An Overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, and Alefacept as Biologic Therapy for Psoriasis. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(10):2487-505.
19. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015;173(3):641-50.

20. Ranjan N, Mahajan VK, Misra M. Biosimilars: The 'future' of biologic therapy? *Journal of Dermatological Treatment*. 2011;22(6):319-22.
21. Alghamdi KM, Khurram H, Taieb A, Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF-alpha Agents. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(4):534-9.
22. Rigopoulos D, Gregoriou S, Larios G, Moustou E, Belayeva-Karatza E, Kalogeromitros D. Etanercept in the treatment of vitiligo. *Dermatology*. 2007;215(1):84-5.
23. Kim NH, Torchia D, Rouhani P, Roberts B, Romanelli P. Tumor necrosis factor-alpha in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30(3):225-7.
24. Mery-Bossard L, Bagny K, Chaby G, Khemis A, Maccari F, Marotte H, et al. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016.
25. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):328-31.
26. Ruiz-Arguelles A, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Brito G, Sanchez-Sosa S, Perez-Romano B, Garces-Eisele J, et al. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):229-36.
27. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):370-1.
28. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1110-2.
29. Laddha NC, Dwivedi M, Begum R. Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One*. 2012;7(12):e52298.
30. Aydingoz IE, Kanmaz-Ozer M, Gedikbasi A, Vural P, Dogru-Abbasoglu S, Uysal M. The combination of tumour necrosis factor-alpha -308A and interleukin-10 -1082G gene polymorphisms and increased serum levels of related cytokines: susceptibility to vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(1):71-7.
31. Pichler R, Sfetsos K, Badics B, Gutenbrunner S, Berg J, Aubock J. Lymphocyte imbalance in vitiligo patients indicated by elevated CD4+/CD8+ T-cell ratio. *Wien Med Wochenschr*. 2009;159(13-14):337-41.
32. Singh S, Singh U, Pandey SS. Serum concentration of IL-6, IL-2, TNF-alpha, and IFN-gamma in Vitiligo patients. *Indian J Dermatol*. 2012;57(1):12-4.
33. Tu CX, Gu JS, Lin XR. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2003;31(1):73-8.
34. Seif El Nasr H, Shaker OG, Fawzi MM, El-Hanafi G. Basic fibroblast growth factor and tumour necrosis factor alpha in vitiligo and other hypopigmented disorders: suggestive possible therapeutic targets. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):103-8.
35. Osman AM, Mukhtar MM, Bakheit KH, Hamdan HZ. Plasma Levels of Interleukin-17, Interleukin-23, and Transforming Growth Factor-beta in Sudanese Patients with Vitiligo: A Case-Control Study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(6):635.
36. Vaccaro M, Cannavo SP, Imbesi S, Cristani M, Barbuzza O, Tigano V, et al. Increased serum levels of interleukin-23 circulating in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Int J Dermatol*. 2015;54(6):672-4.
37. Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(3):292-7.



38. Khan R, Gupta S, Sharma A. Circulatory levels of T-cell cytokines (interleukin [IL]-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor-beta) in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):510-1.
39. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):256-60.
40. Elela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, Rashed LA, Rasheed H. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case-controlled study on eighty-four patients. *Eur J Dermatol.* 2013;23(3):350-5.
41. Zhou L, Shi YL, Li K, Hamzavi I, Gao TW, Huggins RH, et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(3):324-9.
42. Tembhre MK, Sharma VK, Sharma A, Chattopadhyay P, Gupta S. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo. *Clin Chim Acta.* 2013;424:27-32.
43. Esmaeili B, Rezaee SA, Layegh P, Tavakkol Afshari J, Dye P, Ghayoor Karimiani E, et al. Expression of IL-17 and COX2 gene in peripheral blood leukocytes of vitiligo patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011;10(2):81-9.
44. van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2220-32.
45. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, et al. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(2):219-30.
46. Hegazy RA, Fawzy MM, Gawdat HI, Samir N, Rashed LA. T helper 17 and Tregs: a novel proposed mechanism for NB-UVB in vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014;23(4):283-6.
47. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M, et al. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 2011;6(4):e18907.
48. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2307-17.
49. Levandowski CB, Mailloux CM, Ferrara TM, Gowan K, Ben S, Jin Y, et al. NLRP1 haplotypes associated with vitiligo and autoimmunity increase interleukin-1beta processing via the NLRP1 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(8):2952-6.
50. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Singh M, Patel HH, Agarwal N, et al. Association of neuropeptide Y (NPY), interleukin-1B (IL1B) genetic variants and correlation of IL1B transcript levels with vitiligo susceptibility. *PLoS One.* 2014;9(9):e107020.
51. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(5 Pt 1):978-81.
52. Harning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1991;97(6):1078-80.
53. Kroon MW, Kemp EH, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ, et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(9):1172-5.
54. Jimenez-Brito G, Garza-de-La-Pena E, Perez-Romano B, Ruiz-Arguelles A. Serum Antibodies to Melanocytes in Patients With Vitiligo Are Predictors of Disease Progression. *Skinmed.* 2016;14(1):17-21.
55. Colucci R, Lotti F, Dragoni F, Arunachalam M, Lotti T, Benvenga S, et al. High prevalence of circulating autoantibodies against thyroid hormones in vitiligo and correlation with clinical and historical parameters of patients. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):786-98.

56. Zhu MC, Liu CG, Wang DX, Zhan Z. Detection of serum anti-melanocyte antibodies and identification of related antigens in patients with vitiligo. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):16060-73.
57. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Singh M, Gani AR, Yeola AP, et al. Role of oxidative stress and autoimmunity in onset and progression of vitiligo. *Exp Dermatol.* 2014;23(5):352-3.
58. Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:533-9.
59. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 2014;6(223):223ra23.
60. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN-gamma/CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med.* 2015;3(21):343.
61. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-gamma for autoreactive CD8(+) T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(7):1869-76.
62. Xin N, Namaka MP, Dou C, Zhang Y. Exploring the role of interleukin-22 in neurological and autoimmune disorders. *Int Immunopharmacol.* 2015;28(2):1076-83.
63. Vaccaro M, Cicero F, Mannucci C, Calapai G, Spatari G, Barbuza O, et al. IL-33 circulating serum levels are increased in patients with non-segmental generalized vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(7):527-30.
64. Li P, Ma H, Han D, Mou K. Interleukin-33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(2):163-70.
65. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, et al. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1700-9.
66. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65 e1-3.
67. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80.
68. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1236-47.
69. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs.* 2007;21(2):125-32; discussion 33-4.
70. Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, Rahman P, Karunaratne PM, Pangan AL. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):914-23.
71. Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R230.
72. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):846-55.

73. Thaci D, Unnebrink K, Sundaram M, Sood S, Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):353-60.
74. Strober BE, Poulin Y, Teller C, Wang Y, Williams DA, Goldblum OM. Changes in C-reactive protein in patients with moderate-to-severe psoriasis switched to adalimumab therapy after suboptimal response to etanercept, methotrexate or phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(12):1701-6.
75. Mei WQ, Hu HZ, Liu Y, Li ZC, Wang WG. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):6044-51.
76. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV, Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(12):1621-35.
77. Arsiwala S. Infliximab: efficacy in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79 Suppl 7:S25-34.
78. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):541-8.
79. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
80. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-51.
81. Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, Blauvelt A, Cameron GS, Braun D, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(6):1176-82.
82. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(6):696-707.
83. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83.
84. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-9.
85. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39.
86. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1137-46.
87. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Aelion JA, et al. One-year efficacy and safety results of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis:

- phase II, dose-finding, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2014;41(3):414-21.
88. Bauer E, Lucier J, Furst DE. Brodalumab -an IL-17RA monoclonal antibody for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(6):883-93.
  89. Papp K, Menter A, Strober B, Kricorian G, Thompson EH, Milmont CE, et al. Efficacy and safety of brodalumab in subpopulations of patients with difficult-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):436-9 e1.
  90. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1181-9.
  91. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2295-306.
  92. Martin DA, Churchill M, Flores-Suarez L, Cardiel MH, Wallace D, Martin R, et al. A phase Ib multiple ascending dose study evaluating safety, pharmacokinetics, and early clinical response of brodalumab, a human anti-IL-17R antibody, in methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R164.
  93. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318-28.
  94. Danesh MJ, Kimball AB. Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):190-2.
  95. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005121.
  96. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):52-9.
  97. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:87-100.
  98. Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, Mahdavi-nia M, Hajiseyed-javadi M, Chams-Davatchi C. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol*. 2013;52(7):862-7.
  99. Bennett DD, Ohanian M, Cable CT. Rituximab in severe skin diseases: target, disease, and dose. *Clin Pharmacol*. 2010;2:135-41.
  100. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-8.
  101. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81.
  102. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2014;36(7):1074-86.
  103. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.

104. He Y, Wong AY, Chan EW, Lau WC, Man KK, Chui CS, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:298.
105. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res*. 2014;2014:283617.
106. Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R, et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):137-45.
107. Kwatra SG, Dabade TS, Gustafson CJ, Feldman SR. JAK inhibitors in psoriasis: a promising new treatment modality. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(8):913-8.
108. Plosker GL. Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs*. 2015;75(3):297-308.
109. Zaidi MR, Merlino G. The two faces of interferon-gamma in cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(19):6118-24.
110. Badri AM, Todd PM, Garioch JJ, Gudgeon JE, Stewart DG, Goudie RB. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol*. 1993;170(2):149-55.
111. Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M, et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):397-404.
112. Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):411-20.