

Diplomarbeit

Therapiestrategien bei Kindern mit Vitiligo
Eine retrospektive Studie anhand der Vitiligo-Ambulanz Daten
der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz

eingereicht von

Hanna Rinner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Angelika Hofer, MME

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Franz Legat

Graz, am 20.07.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.07.2019

Hanna Rinner eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Großen Dank möchte ich vor allem meiner Betreuerin Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Angelika Hofer aussprechen. Sie hat mich in jeder Phase der Diplomarbeit bestmöglich begleitet und ist mir jederzeit mit kompetentem Rat zur Seite gestanden. Ihre Begeisterung für die Photomedizin löste bei mir die gleiche Faszination aus. Auch möchte ich mich bei dem gesamten Team der Ambulanz für Phototherapie/PUVA Graz der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie bedanken, die mich stets bei der Datenerhebung unterstützt haben.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch all jenen aussprechen, die mich von Anfang an unterstützt haben. Speziell meinen Eltern, die mir diesen Bildungsweg ermöglicht haben, meiner Schwester und meinem Freund, die mir immer zur Seite gestanden sind und meiner gesamten Familie.

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Bei der Vitiligo handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die sich klinisch durch einen Pigmentverlust umschriebener Areale zeigt. Ungefähr die Hälfte aller betroffenen PatientInnen zeigen bereits in der Kindheit oder im Jugendalter die ersten Hautveränderungen. Die Therapie der kindlichen Vitiligo sollte so gewählt werden, dass negative Effekte auf die physiologische und psychologische Entwicklung verhindert werden. Da zur Behandlung von Vitiligo im Kindesalter mit einer Phototherapie nur wenige Daten vorliegen und bisher zurückhaltende Therapiestrategien angewendet wurden, soll mit Hilfe dieser Studie eine noch adäquatere Aussage bezüglich der Behandlung getroffen werden. Es wird evaluiert, ob durch einen frühen Therapieeinsatz der Verlauf positiv beeinflusst werden kann und ob an Vitiligo erkrankte Kinder von einer Phototherapie profitieren.

PatientInnen und Methoden

In der Studie wurden die Daten der kindlichen und jugendlichen VitiligopatientInnen, die im Zeitraum von 2003 bis Februar 2018 an der Spezialambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz behandelt wurden, analysiert. Insgesamt wurden die Daten von 95 PatientInnen, die an einer Vitiligo erkrankt und unter 19 Jahre alt waren, erfasst. Davon haben 55 eine Phototherapie erhalten. 52 Kinder und Jugendliche haben eine Ganzkörper-Phototherapie erhalten, 3 PatientInnen wurden mit einer gezielten Phototherapie behandelt. 31 Kinder und Jugendliche wurden in der Ambulanz für Phototherapie/PUVA der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz mit einer UVB 311nm Ganzkörpertherapie behandelt. 21 PatientInnen haben bei niedergelassenen Fachärzten für Dermatologie eine UVB 311nm Ganzkörpertherapie erhalten. Zweimal wöchentlich wurde für drei Monate eine Therapie durchgeführt. Die Dauer der Therapie wurde nur dann verlängert, wenn sich eine gute Repigmentierung (>50%) zeigte. Neben therapiebetreffenden Daten, wie die Anzahl der Einzelbestrahlungen, die kumulative Dosis, die Therapiedauer oder begleitende topische Therapien, wurden das Alter bei Erstauftreten, das Geschlecht, die Vitiligo Klassifikation, Begleiterkrankungen und die Familienanamnese der PatientInnen analysiert. Die Daten wurden dem elektronischen Patientenverwaltungssystem entnommen. Um den Erfolg der UVB 311nm Therapie zu bewerten, wurde an Hand von Fotos, die vor und nach der Therapie aufgenommen wurden, der Pigmentstatus verglichen.

Ergebnisse

39 der 52 PatientInnen (75%), die eine UVB 311nm Therapie erhalten haben, zeigten eine Repigmentierung nach einer durchschnittlichen Therapieanzahl von 36 Behandlungen (min. 8; max. 87). Die durchschnittliche kumulative Dosis betrug $28,2 \text{ J/cm}^2$ (min. $6,5 \text{ J/cm}^2$; max. $81,9 \text{ J/cm}^2$). 17 PatientInnen (33%) erreichten eine gute Repigmentierung (>50% Repigmentierung). Kinder der jüngsten Altersklasse (unter 7 Jahren) erreichten in 57% eine gute Repigmentierung. Bei 5 PatientInnen wurde eine weitere Progression der Erkrankung unter der Phototherapie festgestellt. 2 dieser 5 PatientInnen waren an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt. 7 PatientInnen zeigten unter der Therapie als Nebenwirkung ein Erythem, das bei 5 PatientInnen zu einer Dosisreduktion bei der folgenden Therapie führte, ein Kind pausierte mit der Therapie und ein Patient wurde aufgrund der Nebenwirkungen nur mit einer maximalen Dosis von $0,4 \text{ J/cm}^2$ behandelt.

Schlussfolgerung

Die Daten unserer Studie zeigen, dass es sich bei der UVB 311nm Phototherapie um eine effektive Therapiemodalität für an Vitiligo erkrankte Kinder und Jugendliche handelt.

Abstract

Introduction

Vitiligo is an acquired skin disorder characterised by depigmented patches in the skin. Approximately half of all cases develop first skin lesions in childhood and adolescents.

With limited data available concerning phototherapy of Vitiligo in young patients, this retrospective case study aimed to analyse the efficacy of UVB 311nm phototherapy in infants and adolescents.

Patients/Methods

The investigation included data from Vitiligo patients younger than 19 years, who had been treated at the Department of Dermatology, Medical University of Graz, Austria between January 2003 and February 2018. Ninety-five patients were included in the study. 55 Vitiligo patients had been treated with UVB 311nm phototherapy. Three of them were treated with targeted phototherapy. Fifty-two patients were treated with whole body NB UVB phototherapy. Thirty-one young patients were treated at the Photodermatology Unit, Department of Dermatology, Medical University of Graz, Austria and twenty-one patients underwent phototherapy at surrounding private dermatology practices. Narrow-band UVB was given twice a week for three months. Only in case of good repigmentation (>50%) treatment was prolonged. Age of onset, gender, vitiligo classification, co-morbidities, family history, phototherapy characteristics, including cumulative dose, number of radiation treatments and duration of the treatment and additional local therapy were analysed. The data were obtained from the electronic health and patient record database. Phototherapy induced repigmentation was assessed by comparing photos taken before and after treatment.

Results

Thirty-nine out of all 52 patients (75%) treated with UVB 311nm therapy achieved repigmentation after an average of 36 treatments (range, 8 to 87). The average cumulative dose was 28,2 J/cm² (range, 6,5 to 81,9). Seventeen patients (33%) achieved a good repigmentation greater than 50%. Children under 7 years achieved a good repigmentation in 57%. In five patients we saw a further progression of Vitiligo during phototherapy. Two of them were diagnosed with autoimmune thyroiditis. A slight erythema occurred in seven out of 52 patients. In five it was leading to a dose reduction, one had to make a break of the therapy and one was therefore treated with a maximum dose of 0,4 J/cm².

Conclusion

Our data show that narrow-band UVB phototherapy is an effective treatment modality in children and adolescents with vitiligo.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.3.1 Autoimmunhypothese.....	2
1.3.1.1 Die Rolle des erworbenen Immunsystems bei Vitiligo	2
1.3.1.2 Die Rolle des angeborenen Immunsystems bei Vitiligo	3
1.3.1.3 Intrinsische Anomalität und zellulärer Stress von Melanozyten	4
1.3.2 Weitere Hypothesen	4
1.3.2.1 Neuralhypothese	5
1.3.2.2 Somatische Mosaik Hypothese.....	5
1.4 Genetik.....	5
1.5 Assoziierte Autoimmunerkrankungen	6
1.6 Klinik	7
1.6.1 Klinische Charakteristika bei Kindern	7
1.6.2 Psychosoziale Problematik	8
1.7 Klassifikation.....	8
1.7.1 Nicht-Segmentale Vitiligo	9
1.7.2 Segmentale Vitiligo	10
1.7.3 weitere Formen	10
1.7.4 Halo Nävi.....	10
1.7.5 Köbner Phänomen	10
1.8 Diagnostik und Differentialdiagnosen.....	11
1.8.1 Diagnostik.....	11
1.8.1.1 Inspektion	11
1.8.1.2 Wood-Licht.....	11

1.8.1.3	Laborscreening	11
1.8.1.4	Histopathologie.....	12
1.8.2	Differentialdiagnosen	12
1.9	Therapie	13
1.9.1	Repigmentierende Therapien.....	14
1.9.1.1	Topische Kortikosteroide (TCS)	14
1.9.1.2	Topische Calcineurininhibitoren (TCI)	14
1.9.1.3	JAK Inhibitoren	15
1.9.1.4	Phototherapie	16
1.9.2	Kombinierte Therapien.....	17
1.9.3	Chirurgische Methoden	18
1.9.4	Abdeckende Therapie/ Camouflage	18
1.9.5	Depigmentierende Therapie	18
1.9.6	Weitere Therapieoptionen	19
1.9.6.1	Orale Steroide	19
1.9.6.2	Antioxidantien	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Studiendesign.....	20
2.2	PatientInnen	20
2.3	Erhebung der Daten	20
2.4	Auswertung der Daten	20
2.5	Datenschutz	21
3	Ergebnisse – Resultate.....	22
3.1	Patientenkollektiv der Ambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen	22
3.2	Kollektiv der VitiligopatientInnen.....	23
3.2.1	Alter bei Erstvorstellung und bei ersten Hautveränderungen.....	23
3.2.2	Klassifikation.....	25
3.2.3	Familienanamnese	26
3.2.4	Halo Nävi und Begleiterkrankungen	26
3.3	Phototherapie	27
3.3.1	UVB 311nm Phototherapie gesamt (LKH und extern)	27
3.3.2	UVB 311nm Phototherapie im LKH	28
3.3.3	Outcome Phototherapie extern	30
3.4	Weiterer Verlauf nach der UVB 311nm Therapie.....	31

4	Diskussion	32
5	Limitationen.....	39
6	Literaturverzeichnis	40
	Anhang - Case Report Form.....	44

Abkürzungen

CD8+ = Cluster of Differentiation

INF- γ = Interferon γ

TNF- α = Tumor Nekrose Faktor α

PRRs = Pathogen Recognition Receptors

TLRs = Toll-like receptors

NOD = Nucleotid oligomerization domain

RLRs = RIG-I-like receptors

PAMPs = Pathogen-associated molecular patterns

DAMPs = damage-associated molecular patterns

JAK Inhibitoren = Januskinase Inhibitoren

ROS = reactive oxygen species

HSP70i = induzierbares Hitze Schock Protein

NPY = Neuropeptid

HLA = Humane Leukozyten Antigene

PTPN22 = Protein Tyrosin Phosphatase non Rezeptor 22

IL2R α = Interleukin 2 Rezeptor α

GZMB = Granzym B

FOXP3 = Forkhead Box Protein 3

GWAS = genomweite Assoziationsstudie

TSH = Thyreotropin

fT3 = freies Trijodthyronin

fT4 = freies Thyroxin

HbA1c = Hämoglobin A1c

ANA = Antinukleäre Antikörper

DOPA = Dihydroxyphenylalanin

TCS = topischen Kortikosteroide

TCI = topischen Calcineurininhibitoren

UVB = Ultraviolet B Licht

NB-UVB = Narrowband Ultraviolet B Licht

PUVA = Psoralen plus UV-A

KUVA = Khellin plus UV-A

QRS-Laser = Q-switched 755nm Rubin Laser

OMP = orale Minipuls Therapie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Organigramm des Patientenkollektivs der Ambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen	22
Abbildung 2: weitere Diagnosen die in der Spezialambulanz für Vitiligo gestellt wurden	23
Abbildung 3: Altersverteilung bei der Erstvorstellung der VitiligopatientInnen	24
Abbildung 4: Alter bei Erstvorstellung (in Jahren) bei Mädchen und Jungen	24
Abbildung 5: Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren) bei Mädchen und Jungen	24
Abbildung 6: Klassifikation.....	25
Abbildung 7: Familienanamnese der VitiligopatientInnen	26
Abbildung 8: Begleiterkrankungen der VitiligopatientInnen.....	27
Abbildung 9: Outcome der Phototherapie LKH und extern.....	28
Abbildung 10: Repigmentierung im Zusammenhang mit der Klassifikation.....	28
Abbildung 11: Outcome Phototherapie UVB 311nm (LKH).....	30
Abbildung 12: Outcome UVB 311nm Phototherapie extern.....	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede zwischen der Vitiligo im Erwachsenen- und Kindesalter	7
Tabelle 2: Differentialdiagnosen der Vitiligo.....	13
Tabelle 3: Mittlere Krankheitsdauer bei Erstvorstellung in Relation zum Alter.....	25
Tabelle 4: Durchschnittsalter bei ersten Hautveränderungen im Zusammenhang mit der Klassifikation.....	25
Tabelle 5: Häufigkeit der Vitiligoformen in Korrelation mit der Familienanamnese.....	26

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Vitiligo ist eine erworbene chronische Erkrankung der Haut, bei der es durch eine Zerstörung von Melanozyten in der Epidermis und in den Haarfollikeln zu einem fleckigen Pigmentverlust kommt.

Der Begriff Vitiligo wurde zum ersten Mal von dem römischen Arzt Celsus in seinem Werk *De Medicina* im 2. Jahrhundert vor Christus erwähnt. Es wird angenommen, dass sich der Name vom lateinischen Wort „vitium“ = „Fehler“ ableitet. (1)(2)

1.2 Epidemiologie

Bei der Vitiligo handelt es sich um die häufigste Störung des Pigmentsystems. Prinzipiell sind Frauen und Männer gleich häufig von ihr betroffen, jedoch werden Frauen und Mädchen häufiger bei Ärzten vorstellig, um ihre Erkrankung behandeln zu lassen. (1) In manchen Studien wird in der jüngsten Altersgruppe ein häufigeres Vorkommen bei Mädchen beschrieben, jedoch zeigen viele Studien, dass beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. (3)

Die Prävalenz beträgt in der europäischen Bevölkerung 0,5%, weltweit sind rund 2% an Vitiligo erkrankt. (4)

Vitiligo kann in jedem Alter vorkommen. Der Krankheitsbeginn liegt jedoch bei einem Drittel bis zur Hälfte aller Fälle bereits in der Kindheit. (3) Rund 50% aller PatientInnen entwickeln die ersten Hautveränderungen bis zum 20. Lebensjahr und nahezu 70-80% bis zum 30. Lebensjahr. Ein Krankheitsbeginn in der Kindheit (bis zum 12. Lebensjahr) ist häufig und betrifft 32-37% aller Erkrankten. Die lokalisiert vorkommende Vitiligo tritt häufiger im jungen Alter auf, vor dem 30. Lebensjahr in 87% und vor dem 10. Lebensjahr in 41,3% aller Fälle. Die disseminierte Form kann in jedem Alter auftreten, jedoch meist im Alter von 10-30 Jahren. (1)

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Kindern variiert zwischen 4 und 8 Jahren. Es wurde auch von einem sehr frühen Krankheitsbeginn in einem Alter von 3 Monaten berichtet (5). Jedoch ist die Erkrankung bei Kindern, die jünger als zwei Jahre alt sind, insgesamt selten (3) und oft handelt es sich dabei um eine andere Erkrankung wie zum Beispiel den Piebaldismus, der immer wieder fehldiagnostiziert wird. (5)

Kindern, bei denen entweder eine positive Familienanamnese für Vitiligo, Autoimmunkrankheiten oder Leukotrichie vorliegt, erkranken früher, als PatientInnen mit einer negativen Anamnese. (6)(7)

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Bei histologischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass es bei der Vitiligo zu einer Zerstörung und einem Verlust von Melanozyten in betroffener Haut kommt.

Um die Ursache der Erkrankung zu erklären, wurden verschiedene Theorien aufgestellt. Man nimmt an, dass genetische, umweltbedingte und autoimmunologische Faktoren in der Pathophysiologie der Vitiligo eine Rolle spielen und eine Interaktion daraus zu Autoimmunität führt. Der initiale Auslöser, durch den es zur Aktivierung des Immunsystems kommt, ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch wird eine Kombination aus intrinsischen Defekten von Melanozyten und bestimmten Umweltfaktoren diskutiert. (8)

Da die Vitiligo gehäuft mit anderen Autoimmunkrankheiten vorkommt, wird eine autoimmune oder autoinflammatorische Theorie als die führende Hypothese angenommen. Weiters deutet das vermehrte Vorkommen von Autoimmunkrankheiten bei Verwandten von VitiligopatientInnen auf eine genetische Komponente hin. Allerdings ergeben Studien mit monozygoten Zwillingen nur eine 23%ige Übereinstimmung der Erkrankung, eine Tatsache, die neben genetischen Faktoren wiederum eine umweltbedingte Ursache vermuten lässt. (9) Man nimmt an, dass die autoimmun vermittelte Zerstörung von Melanozyten und die intrinsische Anomalie der Melanozyten die zwei führenden Hypothesen sind und diese über das angeborene Immunsystem miteinander verknüpft sind. (10)

1.3.1 Autoimmunhypothese

1.3.1.1 Die Rolle des erworbenen Immunsystems bei Vitiligo

T-Zellen und ihre Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Immunopathogenese der Vitiligo. Es konnten T-Zell Infiltrate in der Umgebung von Melanozyten in befallener Haut und eine erhöhte Anzahl von melanozytenspezifischen CD8+ T-Zellen in einer Blutanalyse von PatientInnen gefunden werden. (9) Die Häufigkeit dieser CD8+ T-Zellen im Blut korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. (10)

Den CD8+ T-Zellen wird die größte Bedeutung im Rahmen des Melanozyten Untergangs zugeschrieben. Sie sind in der Haut von PatientInnen mit aktiven Erkrankungen zahlreicher

vorhanden, als in der Haut von PatientInnen mit stabiler Vitiligo oder gesunden Kontrollen. Diese Zellen produzieren Zytokine wie Interferon $\text{INF-}\gamma$ und Tumor Nekrose Faktor $\text{TNF-}\alpha$ (11), welche wiederum Chemokine wie CXCL10 bilden, die autoreaktive CD8^+ T-Zellen rekrutieren und somit die Pathogenese vorantreiben. (9) Das im Serum von an Vitiligo Erkrankten gemessene CXCL10 ist nicht nur im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht, sondern kann auch Aufschluss über die Krankheitsaktivität und den Behandlungserfolg geben. (8)

Die CD8^+ T-Zellen können über zwei verschiedene Mechanismen zur Zytolyse von Zielzellen führen, entweder über die Freisetzung von löslichen zytotoxischen Molekülen oder über die FasL/Fas Interaktion, welche die Apoptose triggert. (11)

Neben den CD8^+ T-Zellen kommen auch CD4^+ T-Zellen in den Läsionen vor, jedoch konnte die Rolle in der Pathogenese dieser Zellen noch nicht geklärt werden. (10) Sie haben einen hohen Stellenwert in der Koordination der Immunreaktion und in der Bildung von CD8^+ T-Zellen und erzeugen wie die CD8^+ Zellen hauptsächlich $\text{IFN } \gamma$ und $\text{TNF } \alpha$. (9)

1.3.1.2 Die Rolle des angeborenen Immunsystems bei Vitiligo

Das angeborene Immunsystem muss rasch eine Reaktion, ohne eine spezifische Erkennung von Antigenen, einleiten. Hierfür spielt die Aktivierung der Pathogen Recognition Receptors (PRRs) eine wichtige Rolle in der Abwehr.

Beispiele für PRRs stellen unter anderem Toll-like receptors (TLRs), Nucleotid oligomerization domain (NOD)-like receptors und RIG-I-like receptors (RLRs) dar.

Pathogene können durch Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) erkannt werden. Jedoch werden nicht nur Muster von Pathogenen erkannt, sondern es können auch molekulare Muster, die bei sterilen Inflammationen oder durch Zellschädigung entstehen, zur Aktivierung der PRRs führen. Hierbei spricht man von damage-associated molecular patterns (DAMPs), da sie als Folge von zellulären Schäden entstehen. Man nimmt an, dass DAMPs durch zellulären Stress in Melanozyten generiert und freigesetzt werden und somit zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems führen. (1)

DAMPs können von Zellen sezerniert, bei Zellschaden oder Zelltod freigesetzt oder von Exosomen transportiert werden. Als DAMPs dienen unter anderem die reactive oxygen species (ROS), die bei zellulärem Stress in Melanozyten entstehen und somit das angeborene Immunsystem bei der Vitiligo aktivieren. Die Zellen des angeborenen Immunsystems und

natürliche Killerzellen, die in Vitiligohaut vermehrt sind, schütten nach Kontakt mit DAMPs oder PAMPs Interferon- γ aus. Dieses führt zur Bildung der Chemokine CXCL9 und CXCL10, welche die Einwanderung von T-Effektorzellen fördern und die autoaggressive Zerstörung von Melanozyten in der Haut einleiten. Durch JAK Inhibitoren (Januskinase Inhibitoren) kann die Bildung von CXCL9 und CXCL10 reduziert werden. (12)

Melanozyten von Vitiligo patientInnen haben auch eine starke Expression des Chemokin-Rezeptor-3 (CXCR3), der durch IFN γ reguliert wird. Eine Aktivierung des Rezeptors durch CXCL10 führte bei kultivierten Melanozyten zur Apoptose. (13)

Eine mögliche weitere zentrale Rolle in der Aktivierung der PRRs nimmt das induzierbare HSP70i (Heat shock protein) ein. In Mausmodellen konnte ein Zusammenhang zwischen dem HSP70i und der Auslösung und dem Fortschreiten der Vitiligo festgestellt werden. (10)

1.3.1.3 Intrinsische Anomalität und zellulärer Stress von Melanozyten

Der erste Hinweis auf das Vorliegen einer intrinsischen Anomalität war die schwierigere ex vivo Züchtung von Melanozyten von Vitiligo patientInnen. Auch reagierten diese Melanozyten empfindlicher auf exogenen Stress, als Melanozyten von gesunden Kontrollen. (10)

Bei in vitro Experimenten, bei denen Melanozyten Reagenzien, die reactive oxygen species (ROS) erzeugen, ausgesetzt wurden, konnte gezeigt werden, dass Vitiligo-Melanozyten bereits bei niedrigerem Expositionsniveau als gesunde Melanozyten zu Grunde gehen. (9)

Man konnte einen erhöhten Level von ROS in erkrankter und nicht-erkrankter Haut bei Vitiligo patientInnen feststellen. Die gesteigerte ROS Produktion resultiert vermutlich aus externem Stress wie UV-Strahlung oder chemischen Schäden. (11) Eine Gruppe von PatientInnen erkrankte an Vitiligo, nachdem sie bestimmten Chemikalien (Monobenzene, Phenole) ausgesetzt war. In vitro Studien zeigten, dass Chemikalien mit einer ähnlichen Struktur wie Tyrosin als Analoga fungieren und zu erhöhtem zellulären Stress führen. (8)

1.3.2 Weitere Hypothesen

Da bei PatientInnen mit einer lokalisiert auftretenden Vitiligo und deren Familienmitgliedern weniger oft eine Autoimmunerkrankung beobachtet wird, werden speziell für die Entstehung der lokalisierten Form weitere Theorien diskutiert. (14)

1.3.2.1 Neuralhypothese

Da man lange angenommen hat, dass die lokalisierte Vitiligo eine Verteilung entlang der Dermatome zeigt, wurden neuronale Mechanismen in der Entstehung vermutet. (14)

Als Ursache für den Untergang der Melanozyten werden Neurotransmitter und Katecholamine wie das Neuropeptid Y (NPY) vermutet.

Klinische Beobachtungen zeigten eine Depigmentierung der Haut in Gebieten, die mit lokalen neurologischen Schädigungen korrelierten. Weiters wurden physiologische Anomalien in der Haut, die von lokalisierter Vitiligo betroffen war, beschrieben, welche die Funktion von sympathischen Nerven betroffen haben. (14)

Es konnte festgestellt werden, dass PatientInnen mit einer generalisierten Vitiligo im Vergleich zu gesunden Personen eine erhöhte Sympathikus Aktivität und höhere vegetative Erregungszustände zeigen. (15)

Für die lokalisierte Form der Vitiligo zeigt die Neuralhypothese keine ausreichende Evidenz, da auch bei einer lokalisierten Vitiligo ein Infiltrat mit melanozytenspezifischen T-Zellen vorliegen kann. (16)

1.3.2.2 Somatische Mosaik Hypothese

Während der Embryogenese breiten sich die Hautzellen entlang eines dorsoventralen Weges aus. Die Linien dieses Ausbreitungsweges werden als Blaschkolinien bezeichnet.

Bei Läsionen, die den Blaschkolinien folgen, wurde eine Theorie zur Entstehung aufgestellt, die davon ausgeht, dass eine Mutation in einem embryologischen Melanozyten stattgefunden hat und auf seine Tochterzellen weitergegeben wurde. (14)

1.4 Genetik

Die positive Familienanamnese von PatientInnen für weitere Vitiligo Fälle oder andere Autoimmunerkrankungen weist auf eine genetische Komponente der Erkrankung hin. (1)

Man nimmt an, dass die Vererbung der Vitiligo einem polygenetischen Muster folgt und multiple Allele das Risiko erhöhen, daran zu erkranken. Es konnten rund 50 Gen Loci identifiziert werden, die das Risiko steigern. (16) Der Großteil dieser Gene codiert für Komponenten des Immunsystems. (1) Einige Gen Loci spielen eine Rolle für die erworbene Immunabwehr: Humane Leukozyten Antigene HLA Klasse I und II, die in die Antigenerkennung involviert sind, Protein Tyrosin Phosphatase non Rezeptor PTPN22, das in Signalwegen der T-Zellen eine Rolle spielt, CD80, das in der T-Zell Aktivierung von

Bedeutung ist, Interleukin 2 Rezeptor IL2R α , Granzym B GZMB, Forkhead Box Protein FOXP3 und viele mehr. (10) Einige von ihnen sind auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie Typ I Diabetes, perniziöse Anämie oder Schilddrüsenerkrankungen, entscheidend. (1)

Neben Genen, die für PRRS codieren, konnten unter anderem weitere Gene identifiziert werden, die zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems führen. (10)

Weitere in GWAS (genomweite Assoziationsstudie) entdeckte Gene codieren für melanozytäre Proteine: TYR, das für die Tyrosinase codiert, die in der Biosynthese des Melanins einen Schritt katalysiert (1), OCA2, das für eine melanosomalen Membrantransporter codiert und Melanocortin 1 Rezeptor MC1R, das für einen Rezeptor codiert. Diese melanozytären Proteine können in der Vitiligo als Autoantigene fungieren und somit eine Immunreaktion gegen Melanozyten auslösen. (2)

1.5 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Vitiligo ist häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Rund 15-25% der VitiligopatientInnen leiden selbst an einer Autoimmunerkrankung. Bei Kindern sind 1-4% betroffen, davon hauptsächlich Mädchen. (2) In einer Studie konnte gezeigt werden, dass weibliche Patientinnen, PatientInnen mit einer längeren Erkrankungsdauer oder mit einer größeren Beteiligung der Körperoberfläche, öfters eine Autoimmunthyreoiditis entwickeln. Die häufigste Vitiligo-assoziierte Erkrankung ist die Autoimmunthyreoiditis, etwa 19% der erwachsenen PatientInnen sind daran erkrankt. (17) In 88% der Fälle leiden die PatientInnen unter einem Morbus Hashimoto und in 12% unter einem Morbus Basedow. (2) Bei Kindern ist die Beteiligung der Schilddrüse seltener als bei Erwachsenen. Im Vergleich zu gesunden Kindern erkranken junge VitiligopatientInnen 2,5 Mal häufiger an einer Hashimoto Thyreoiditis. (7)(6)

Eine perniziöse Anämie konnte in 1,9% der erwachsenen PatientInnen diagnostiziert werden. Neben diesen wurden auch weitere Autoimmunerkrankungen diagnostiziert, die jedoch nicht so häufig auftreten: Morbus Addison, systemischer Lupus erythematodes und entzündliche Darmerkrankungen. (17)

Weiters konnte auch ein gehäuftes gemeinsames Vorkommen mit anderen dermatologischen Erkrankungen, wie der Alopecia areata und dem atopischen Ekzem, festgestellt werden. (2)

1.6 Klinik

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch Depigmentierung der Haut und der Haarfollikel. Dadurch entstehen weiße oft symmetrische Flecken, die meist im Laufe der Zeit an Anzahl und Größe zunehmen. Häufig wird die Vitiligo bei hellhäutigen PatientInnen erst nach einer Sonnenexposition entdeckt, da sich so die depigmentierten Läsionen erst deutlicher präsentieren. (16)

1.6.1 Klinische Charakteristika bei Kindern

Die bei Kindern am häufigsten auftretende Form ist die generalisiert Vitiligo. Bei Kindern tritt die lokalisierte Form häufiger als bei Erwachsenen auf.

Aufgrund der mechanischen Beanspruchung bestimmter Körperregionen im Kindesalter, treten die ersten Vitiligoläsionen oft an den Knien, Ellbogen, Schienbeinen, Armen und Händen auf. Typisch ist auch, dass nach Verletzungen Vitiligo Läsionen zurückbleiben können. Das Perineum und die perianale Haut können speziell bei Kleinkindern die ersten Läsionen aufweisen. Als Ursache dafür vermutet man ein durch Windeln und hygienische Pflege ausgelöstes Köbner Phänomen. Eine Beteiligung der Schleimhaut kommt nur selten bei der pädiatrischen Vitiligo vor, die häufigsten mukosalen Läsionen sind vulväre. (6)

	Erwachsenenalter	Kindesalter
Segmentale Vitiligo	5%	bis 20%
Assoziierte Erkrankungen	Alopecia areta, Diabetes mellitus, perniziöse Anämie, Morbus Addison, Morbus Hashimoto	Autoimmun Thyreoiditis
Köbnerphänomen	33%	11%
Familienanamnese positiv für Vitiligo	8%	12-35%
Geschlechts Prädilektion	keine	eventuell weiblich

Tabelle 1: Unterschiede zwischen der Vitiligo im Erwachsenen- und Kindesalter

(7)

1.6.2 Psychosoziale Problematik

Obwohl die Krankheit nicht schmerzhaft ist und keine physischen Einschränkungen verursacht, leiden die Betroffenen unter emotionalem Stress und unter einem verminderten Selbstwertgefühl. (18) Nicht selten kommt es wegen der Hautveränderungen zum Rückzug aus der Gesellschaft und zur Isolation der Betroffenen. In einigen Kulturen, wie zum Beispiel in Indien, werden PatientInnen auf Grund der religiösen Überzeugung stigmatisiert und so kommt es vor, dass vor allem junge Frauen keine Chance haben eine Ehe einzugehen. (19) Durch die Krankheit wird sowohl die Lebensqualität der PatientInnen selbst, als auch bei erkrankten Kindern die Lebensqualität der Eltern beeinträchtigt. (3)

Aber nicht alle betroffenen Kinder fühlen sich psychisch gleich beeinträchtigt von der Erkrankung. Abhängig vom Alter, der Hautfarbe, der Lokalisationen der Läsion, dem Krankheitsverlauf und dem sozialen Umfeld werden unterschiedlich starke psychische Einflüsse beschrieben. (7)

Bei einer Umfrage gaben 95,9% der 15-17-jährigen VitiligopatientInnen an, von der Krankheit beeinträchtigt zu sein. Im Gegensatz dazu fühlten sich nur 45,6% der Kinder im Alter von 0-6 Jahren beeinträchtigt. Einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben bei Mädchen Läsionen an den Beinen und im Genitalbereich und bei Jungen im Kopf- und Halsbereich. 42% der Eltern geben an, an Angstzuständen zu leiden, 26% der Eltern leiden an einer Depression. (3)

Bei der Behandlung der Vitiligo sollte neben anderen Therapiemodalitäten auch an eine psychologische Intervention gedacht werden, da sich dies positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken kann. (18)

1.7 Klassifikation

Nach klinischer Verteilung und Lokalisation können zwei große Formen laut der Vitiligo Global Issues Consensus Conference unterschieden werden.

Zum einen die Segmentale Vitiligo (SV) und zum anderen die Nicht-segmentale Vitiligo (NSV), die den Überbegriff für zahlreiche weitere Varianten darstellt. (20)

1.7.1 Nicht-Segmentale Vitiligo

Zu der NSV zählen die akrofaziale, generalisierte, mukosale und universale Form. (20) Sie ist charakterisiert durch depigmentierte Maculae von variabler Größe, die häufig symmetrisch über beide Körperhälften verteilt sind und sich mit der Zeit entwickeln.

Prädilektionsstellen für die NSV stellen die Streckseiten der Gelenke, wie zum Beispiel die Ellbogen oder die Knie dar, jedoch können auch die Beugeseiten betroffen sein. (1)

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedene Arten der NSV. Eine Form mit frühem Beginn vor dem 12. Lebensjahr bei der die Betroffenen häufig Halo Nävi zeigen, weitere Familienmitglieder von Vitiligo betroffen sind und es bei erstgradigen Verwandten oft zum vorzeitigen Ergrauen der Haare kommt. Die andere Form der NSV manifestiert sich später und zeigt häufig eine akrofaziale Verteilung. (21)

Vitiligo vulgaris

Hierbei handelt es sich um die häufigste Form, für die scharf begrenzte depigmentierte Flecken, die symmetrisch über verschiedene Körperteile verteilt sein können, charakteristisch sind. Häufig treten die ersten Läsionen an den Fingern, Händen oder im Gesicht auf.

Vitiligo acrofacialis

Bei der acrofazialen Vitiligo ist die Ausbreitung der Läsionen auf das Gesicht, den Kopf und auf die Hände und Füße beschränkt. Typisch ist die Depigmentierung der distalen Finger und der perioralen und periorbitalen Bereiche.

Vitiligo universalis

Ist die komplette oder nahezu die ganze Haut betroffen (80-90% der Körperoberfläche), so wird diese Form als universale Vitiligo klassifiziert.

Gemischte Form

Sie ist charakterisiert durch das Auftreten von NSV- und SV-Läsionen, wobei neben einer symmetrischen Verteilung der Vitiligoläsionen auch eine segmentale Anordnung einzelner Läsionen vorkommt.

1.7.2 Segmentale Vitiligo

Die SV ist durch die unilaterale und bandförmige Verteilung der Läsionen charakterisiert. Bei der SV treten ein oder mehrere depigmentierte Flecken auf einer Körperseite auf, die die Mittellinie meist nicht überschreiten. Neben der monosegmentalen gibt es die multisegmentale Form, die eine unilaterale oder bilaterale Verteilung haben kann.

Typisch sind eine frühe Beteiligung der follikulären Melanozyten, ein frühes Erkrankungsalter und eine rasche Stabilisierung. (1)

1.7.3 weitere Formen

Vitiligo focalis

Bei der fokalen Form handelt es sich um eine isoliert stehende hypopigmentierte Hautveränderung, die weder die typische Verteilung der SV aufweist, noch innerhalb von 2 Jahren in eine NSV übergeht.

Vitiligo mucosalis

Tritt eine Läsion an der oralen und/oder der genitalen Schleimhaut auf, so spricht man von einer mukosalen Vitiligo. Kommt es zusätzlich zu Läsionen an der Haut zu einer Beteiligung der Schleimhaut so spricht man von einer mukosalen NSV.

1.7.4 Halo Nävi

Ein Halo Nävus ist ein Nävuszellnävus, der von einem weißen pigmentlosen Ring, einem sogenannten Halo umgeben ist. Sie treten häufig in gesunden Personen auf, kommen jedoch 8-10 mal öfter bei VitiligopatientInnen vor. Das Vorhandensein multipler Halo Nävi ist ein Marker für Autoimmunität gegen Melanozyten und könnte auf ein erhöhtes Risiko für Vitiligo hinweisen. (16)

1.7.5 Köbner Phänomen

Das Köbner Phänomen wird auch isomorpher Reizeffekt genannt. Dabei kommt es zu krankheitsspezifischen Hautveränderungen in Regionen, die Reibung oder Druck ausgesetzt sind. Zur mechanischen Induktion der Erkrankung können Kleidung oder alltägliche Tätigkeiten führen, wie das Bürsten oder Waschen der Haare. (22)

1.8 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Vitiligo ist häufig eine klinische Diagnose, die durch eine gründliche Anamnese und eine sorgfältige Untersuchung gestellt werden kann. Andere Depigmentierungen, die sich ähnlich präsentieren, werden jedoch häufig bereits bei der Geburt entdeckt, bleiben stabil, treten mit anderen Stigmata auf oder zeigen eine positive Familienanamnese für bestimmte Erkrankungen. Ziel ist es diese Differentialdiagnosen auszuschließen. (16)

1.8.1 Diagnostik

1.8.1.1 Inspektion

Bei der Untersuchung von PatientInnen sollte eine Ganzkörperinspektion erfolgen, bei der auch die Schleimhäute beurteilt werden sollen, um keine Läsionen zu übersehen. Besonderes Augenmerk soll dabei auf das Vorkommen von Halo Nävi, Leukotrichie und akraler Beteiligung gelegt werden. Um den Hautbefall und die Ausdehnung zu beurteilen, empfiehlt sich die Verwendung von Scoring-Systemen und die Fotodokumentation.

1.8.1.2 Wood-Licht

Im Rahmen der Diagnostik wird eine Untersuchung mit dem Wood-Licht durchgeführt, in dem Vitiligoherde bläulich-hellweiß fluoreszieren. Das durch eine Wood-Lampe emittierte langwellige UVA Licht (365nm) wird am besten in einem dunklen Raum verwendet. (22) Die Fluoreszenz der Herde wird durch eine Akkumulation von 7-Tetrahydrobiopterin (7 BH4) in der gestörten Melanogenese verursacht. (2)

1.8.1.3 Laborscreening

Bei der Erstuntersuchung empfiehlt es sich ein Laborscreening durchzuführen. Neben einem Blutbild und Differentialblutbild soll dabei besonders auf das Vorkommen von Autoantikörpern, den Vitamin B12-, Vitamin D3- und Folsäurespiegel geachtet werden. (4) Ein Vorkommen von Anti-TPO (Thyreoperoxidas-Antikörper), Anti-TG (Antithyreoglobulin) oder Anti-TSHR (TSH-Rezeptor- Antikörper) weist auf eine Autoimmunthyreoiditis hin. TSH (Thyreotropin), fT3 (freies Trijodthyronin) und fT4 (freies Thyroxin) werden zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion herangezogen und im Falle eines Diabetes Mellitus wäre das HbA1c (Hämoglobin A1c) erhöht. (2)

Kommt es zu einer ANA (Antinukleäre Antikörper) Erhöhung, so kann das ein Hinweis auf eine Autoimmunerkrankung sein.

1.8.1.4 Histopathologie

Selten kann eine Biopsie notwendig sein, um die endgültige Diagnose zu stellen. Histopathologisch unterscheidet sich normal pigmentierte Haut von Vitiligohaut durch einen Verlust von funktionsfähigen Melanozyten und Melanin. Zum Nachweis des Verlustes wird die Fontana-Masson-Färbung, die Melanin darstellen kann, und die Dihydroxyphenylalanin (DOPA)- Methode, zur Darstellung der Tyrosinase, verwendet. Es zeigt sich neben einem Untergang von Melanozyten auch ein Infiltrat mit CD4+ und CD8+ T-Zellen. (23) Im Randbereich der Läsionen zeigen sich vergrößerte und vakuolisierte Melanozyten, was auf eine Apoptose der Zellen hinweist. (2)

1.8.2 Differentialdiagnosen

Erkrankung	Klinische Präsentation	Diagnose
Kongenitale Läsionen		
Piebaldismus	Depigmentierung im Bereich der Mittellinie, weiße Stirnlocke, normal pigmentierte Inseln innerhalb der Läsion	Dominant vererbt, weitere betroffene Familienmitglieder
Nävus depigmentosus	Kongenital, hypopigmentierter Fleck, mitwachsend	Normale Melanozytenanzahl, vermindert Melanin
Waardenburg Syndrom	Weißer Stirnlocke, eventuell weiße Flecken	Eventuell weitere Stigmata wie Taubheit und Hypertelorismus
Tuberöse Sklerose	Multiple gut begrenzte blattförmige hypopigmentierte Flecken	Angiofibrome, Epilepsie und weitere Organbeteiligung
Hypomelanosis Ito	Entlang der Blaschkolinien	Eventuell weitere Stigmata

Inflammatorisch bedingte Läsionen		
Pityriasis alba	Unschärf begrenzte hypopigmentierte Flecken, eventuell Erythem, Xerosis cutis, Schuppung, Atopiezeichen	Fluoresziert nicht unter Wood Licht
Postinflammatorische Pigmentierungsstörung	Unschärf begrenzte hypopigmentierte Flecken im Bereich einer vorangegangenen Entzündung	Verminderte Anzahl von Melanozyten mit oder ohne Inflammation Zeichen
Lichen sclerosus et atrophicus	Typische genitale Lokalisation, atrophische Haut, Juckreiz, Brennen	Lichenoide Entzündung, epidermale Atrophie
Infektionen		
Pityriasis versicolor	Hypopigmentierung am Stamm, Schuppung	Nachweis Malassezia furfur
Tuberkuloide Lepra	Hypo-, Anästhesien, später typische Hautknoten	Nachweis Mycobacterium leprae
Kutane Malignome		
Mycosis fungoides (hypochromic variant)	Depigmentierung in dunkelhäutigeren PatientInnen	Diagnose durch Biopsie

Tabelle 2: Differentialdiagnosen der Vitiligo

(2), (16), (22)

1.9 Therapie

Die Therapien der Vitiligo stellen symptomatische Behandlungsmethoden dar, da bis heute keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Ziele der Therapie sind unter anderem das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen, kosmetisch ansprechende Ergebnisse zu erreichen und die psychische Belastung der PatientInnen zu mindern.

Zu den Therapiemethoden zählen neben Therapien, die zur Repigmentierung führen sollen, Camouflage oder Depigmentierungstherapien, die bei sehr ausgedehnten Erkrankungen angewandt werden. (22)

Eine schrittweise Therapie, die den Verlauf und die Aktivität der Krankheit berücksichtigt, sollte auf jeden Patienten/ jede Patientin individuell abgestimmt werden. (1)

Grundsätzlich stehen für die Therapie der pädiatrischen Vitiligo dieselben Therapiemodalitäten wie für die Therapie im Erwachsenenalter zur Verfügung. Wichtig ist eine Unterversorgung zu vermeiden, da eine frühe Intervention einem ausgedehnten Melanozytenverlust entgegenwirken kann. (6) Zugleich sollen jedoch Therapiestrategien mit zu hohen Risiken für unerwünschte Wirkungen vermieden werden.

1.9.1 Repigmentierende Therapien

1.9.1.1 Topische Kortikosteroide (TCS)

Die Wirkweise der topischen Kortikosteroide (TCS) beruht auf ihrem anti-inflammatorischen und immunmodulierenden Effekt.

Die besten Ergebnisse, mit 75% Repigmentierung, zeigten sich an sonnenexponierten Stellen, bei dunkleren Hauttypen und bei kürzlich aufgetretenen Hautveränderungen.

Bei kurzfristiger Anwendung von topischen Kortikosteroiden stellten sie eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit für Kinder und Erwachsene dar, jedoch können vor allem potente oder sehr potente TCS zu Nebenwirkungen (Hautatrophie, Teleangiektasien, Hypertrichose) führen. Bei einer Applikation von weniger potenten Kortikosteroidklassen II und III kommt es kaum zu diesen unerwünschten Wirkungen.

Es wird empfohlen einmal täglich mäßig potente TCS (Klasse 2 und 3) über einen Zeitraum von maximal 3 Monaten aufzutragen. Bei einem diskontinuierlichen Therapieschema, bei dem nur an 15 Tagen im Monat eine Applikation stattfindet, kann die Therapiedauer auf 6 Monate ausgeweitet werden. Um einen systemischen Effekt zu verhindern, sollen vor allem bei Kindern, großen Läsionen und dünner Haut Wirkstoffe, wie Mometasonfuroat oder Methylprednisolonaceponat verwendet werden. Da bei diesen Wirkstoffen der systemische Effekt, je nach Dauer der Anwendung, vernachlässigbar ist, (24)

1.9.1.2 Topische Calcineurininhibitoren (TCI)

Tacrolimus und Pimecrolimus haben Einfluss auf die Aktivierung und Reifung von T-Zellen und können die Zytokinproduktion hemmen. Neben dieser immunmodulierenden Wirkung, wurde auch eine vermehrte Migration und Differenzierung der Melanozyten beobachtet.

Zu den topischen Calcineurininhibitoren (TCIs) zählen Tacrolimus 0,03%, das bei Kindern im Alter von 2-15 Jahren angewandt werden kann, Tacrolimus 0,1%, für Jugendliche ab dem 16. Lebensjahr und Pimecrolimus 1%. (25)

Besonders in der Kopf-Hals Region konnten positive Ergebnisse bei Erwachsenen und Kindern beschrieben werden und es wird vermutet, dass eine UV-Exposition eine synergistische Rolle spielen könnte. Als Nebenwirkung können lokale Reaktionen wie Rötung, Juckreiz oder Brennen auftreten.

Bei neuen, sich ausbreitenden Läsionen und dünner Haut werden die TCI als Alternative zu den topischen Kortikosteroiden eingesetzt und bringen ein geringeres Risiko für Hautatrophie, verglichen mit potenten TCS, mit sich.

Es wird empfohlen, vorerst für 6 Monate zweimal täglich die TCIs zu applizieren und sich im Zeitraum der Therapie täglich einer moderaten Sonnenexposition auszusetzen. Kommt es dabei zu einem Therapieerfolg, kann der Therapiezeitraum verlängert werden. (24)

1.9.1.3 JAK Inhibitoren

JAK Inhibitoren haben eine immunmodulierende und anti-inflammatorische Wirkung. Zu ihnen zählen Tofacitinib, Baricitinib und Ruxolitinib. Sie stellen bereits eine gut etablierte Therapiemodalität in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, Osteomyelofibrose und Polycythemia vera dar. Es konnte festgestellt werden, dass JAK Inhibitoren eine neue vielversprechende Option für die Behandlung der Vitiligo darstellen könnten. Die Ausschüttung von IFN γ führt zur Bildung von Chemokinen wie CXCL9 und CXCL10, die die Einwanderung von T-Effektorzellen fördern und somit zur Zerstörung von Melanozyten führt. JAK Inhibitoren können die Bildung dieser Chemokine reduzieren. (26)(27)

Craiglow et al stellte erstmals die Therapie der Vitiligo mit JAK Inhibitoren in einem Fallbericht dar. Eine 50 jährige Patientin, die an einer ausgedehnten und progressiven Form erkrankt war und bereits mit verschiedenen Therapien behandelt worden war, wurde mit Tofacitinib per os therapiert und es konnte beinahe eine vollständige Repigmentierung erzielt werden. (28) Liu et al behandelte 10 VitiligopatientInnen mit Tofacitinib und spricht eine Empfehlung für eine Kombination der JAK Inhibitoren mit zusätzlicher Licht-Exposition aus. (29)

1.9.1.4 Phototherapie

Die Phototherapie kann durch zwei Mechanismen zu einer Repigmentierung der Läsionen bei Vitiligo führen. Einerseits induziert Licht die Aktivierung, Proliferation und Migration von inaktiven Melanozyten aus den Haarfollikeln. Andererseits bewirkt die Therapie mit UV- Strahlung eine Immunsuppression und Entzündungshemmung, durch eine Modulation der Zytokine und T-Zellen. (30)

Unterschiedliche Arten der Phototherapie können auch für die Therapie der pädiatrischen Vitiligo eingesetzt werden. Während einer Phototherapie bei Kindern sollte eine durchgehende Supervision durch Fachpersonal durchgeführt und auf eine korrekte Positionierung in der UV Kabine sowie auf das Tragen der Schutzbrille geachtet werden. (7)

1.9.1.4.1 Photochemotherapie

Bei der Photochemotherapie kommt Psoralen zum Einsatz, das entweder oral verabreicht oder topisch appliziert wird und als Photosensitizer wirkt. Anschließend wird eine Bestrahlung mit langwelliger (320-340nm) UVA Strahlung durchgeführt (PUVA). Statt Psoralen kann auch Khellin (KUVA) verwendet werden.

Durch diese Therapie wird unter anderem die Melanogenese stimuliert und es kommt zu einer Proliferation von Melanozyten.

In einzelnen Studien konnte mit PUVA Therapie eine Pigmentierung in 70-80% der PatientInnen gesehen werden, jedoch kam es bei nur 20% der PatientInnen zu einer vollständigen Repigmentierung. Die PUVA wird aufgrund ihres Risikos einer Netzhauttoxizität nicht bei Kindern unter 10-12 Jahren empfohlen. (24)

Aufgrund der möglichen Nebenwirkung, unter anderem einem erhöhten Hautkrebsrisiko nach langfristiger PUVA Therapie, wird diese Therapie nur noch in Einzelfällen durchgeführt. Die Lichttherapie der Wahl ist inzwischen die Narrowband UVB Therapie.

1.9.1.4.2 Narrowband Ultraviolet B Phototherapie und Excimer Laser

Bei der NB-UVB Therapie handelt es sich um eine Phototherapie, bei der mit einer Wellenlänge von 311nm bestrahlt wird. Sie stellt die Phototherapie der Wahl für eine aktive oder ausgedehnte Vitiligo dar. Im Vergleich zu anderen Phototherapien hat die NB-UVB eine höhere Effektivität gezeigt. (24)

Es wird empfohlen, dass PatientInnen zwei- oder dreimal wöchentlich mit dem NB-UVB Licht bestrahlt werden und die Behandlung soll, solange eine Repigmentierung stattfindet, weitergeführt werden. Falls es innerhalb von 3 Monaten zu keiner Repigmentierung kommt oder nach 6 Monaten unter Therapie nur eine Repigmentierung $<25\%$ stattgefunden hat, soll die Therapie abgebrochen werden. Eine Bestrahlung des ganzen Körpers wird ab einer Läsionsgröße von 15-20% der Körperoberfläche empfohlen. In einer Studie konnte bei 53% der mit NB-UVB behandelten Kindern, die zweimal wöchentlich therapiert wurden, eine Repigmentierung von $>75\%$ gezeigt werden. (3)

Die Therapie mit einem Excimer Laser, der Licht in einer Wellenlänge von 308nm emittiert, ist bei lokalisierten, kleinen Hautveränderungen indiziert, die erst kürzlich aufgetreten sind. Bei Vitiligo im Kindesalter wird, wenn möglich, eine lokale Phototherapie durchgeführt, um die Nebenwirkungen einer Ganzkörperbestrahlung zu vermeiden.

Als Nebenwirkungen können Erytheme auftreten. Jedoch spiegelt eine leichte Rötung der betroffenen Haut einen guten Richtwert für eine adäquate Dosis wieder. (24)

1.9.2 Kombinierte Therapien

Kombinationen aus verschiedenen Therapieformen wurden evaluiert und zeigten eine Potenzierung der repigmentierenden Wirkung. In zahlreichen Studien konnte bewiesen werden, dass kombinierte Therapien effektiver und schneller wirken.

Eine Kombination aus UVA Phototherapie und Fluticason Propionat wirkt besser als beide Therapien einzeln. Durch eine zusätzliche Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann die Gesamtdosis der UV-Strahlung verringert werden. Wird neben einer Bestrahlung mit dem 308nm Excimer Laser Tacrolimus oder topisches Hydrocortison 17-Butyrat appliziert, zeigt sich eine stärkere Repigmentierung als bei der lokalen Phototherapie allein. Wird eine NB-UVB durch topische Calcineurininhibitoren ergänzt, kann mit besseren Therapieergebnissen gerechnet werden. (24) Lee et al verglichen 56 Studien und können daher eine Kombination aus Calcineurininhibitoren und Phototherapie empfehlen. (31)

Durch eine Anwendung von topischer Pseudokatalase in Verbindung mit einer UV Bestrahlung konnte in einer Studie bei 90% der PatientInnen eine komplette Repigmentierung im Gesicht und an den Handrücken erreicht werden. (32) In einer weiteren Studie behandelte Schallreuter et. al. Kinder mit UVB 311nm Therapie mit $0,15 \text{ mJ/cm}^2$ in Kombination mit Pseudokatalase. Bei 99% der PatientInnen kam es zu einem Stillstand der Erkrankung. Bei 66 der 71 Kinder ist es im Bereich des Gesichtes und des Halses zu einer

Repigmentierung >75% gekommen. 48 von 61 zeigten eine Repigmentierung von >75% am Stamm. An den Extremitäten konnte bei 40 von 55 PatientInnen eine Repigmentierung beobachtet werden.(33)

1.9.3 Chirurgische Methoden

Punch grafting, epidermal blister grafting oder ultrathin epidermal sheet grafting zählen unter anderem zu den chirurgischen Methoden. Eine Melanozytentransplantation kann nach Versagen anderer Therapieoptionen ins Auge gefasst werden. Zu den Indikationen für eine chirurgische Intervention zählen eine stabile segmentale oder fokale Vitiligo und das Ausbleiben von Köbner Phänomenen. (24)

Chirurgische Therapien gelten nicht als first-line Therapie der Vitiligo im Kindesalter. Sie sind bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert und werden bei sehr jungen PatientInnen nicht durchgeführt. (7)

1.9.4 Abdeckende Therapie/ Camouflage

Da die Erkrankung einen großen Einfluss auf die Körperwahrnehmung der PatientInnen selbst hat, sind Camouflage Techniken ein wichtiger Teil der Behandlung.

Es können unter anderem Selbstbräuner, Abdeckcremen und Foundations verwendet werden. Einige PatientInnen lassen sich auf betroffene Stellen ein Motiv tätowieren oder depigmentierte Areale durch ein braunes Permanent Tattoo abdecken, was aber nur bei einer stabilen und fokal vorkommenden Vitiligo empfohlen werden kann, da es sonst zu einem Köbner Phänomen kommen kann. Ein Permanent Tattoo kann nur bei den Hauttypen IV-V empfohlen werden, da bei helleren Hauttypen der passende Farbton äußerst schwierig gefunden werden kann. (24) Generell ist jedoch von einer permanenten Färbung der depigmentierten Haut durch eine Tätowierung im Kindesalter Abstand zu nehmen.

1.9.5 Depigmentierende Therapie

Leiden PatientInnen unter sehr weit ausgedehnten Läsionen und ist es zu keinem Ansprechen unter anderen Therapien gekommen, kann eine Depigmentierung der übriggebliebenen pigmentierten Stellen durchgeführt werden. Dabei wird eine Creme mit 20% Monobenzon Ethylester dünn aufgetragen oder ein Q-switched 755nm Rubin Laser (QRS-Laser), der

Melanin oder melaninhältige Zellen destruiert, angewandt. Speziell PatientInnen mit einem dunklen Hauttyp, die einen großen Kontrast zwischen gesunder und erkrankter Haut zeigen, können von einer Depigmentierung profitieren. (24)

Eine vollständige Depigmentierung mit Monobenzon Ethylester wird bei pädiatrischen PatientInnen nicht empfohlen, da es sich um eine irreversible Therapie handelt, die psychosozialen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben könnte. (7)

1.9.6 Weitere Therapieoptionen

1.9.6.1 Orale Steroide

Bei der Vitiligo kann eine orale Minipuls (OMP) Therapie mit Dexamethason durchgeführt werden, um eine aktive sich ausbreitende Krankheit einzudämmen, jedoch führt sie nicht zur Repigmentierung einer stabilen Erkrankung. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche soll die OMP eingenommen werden und für 3-6 Monate weitergeführt werden, um die Vitiligo zu stabilisieren.

Als Nebenwirkungen konnten Gewichtszunahme, Schlafstörungen und Agitation beobachtet werden. (24)

1.9.6.2 Antioxidantien

Um den zellulären oxidativen Stress einzudämmen, werden systemische oder topische Antioxidantien angewandt. Zu ihnen zählen unter anderem Pseudokatalase, Vitamin E, Vitamin C und Ginkgo bilboa, die in Kombination mit einer Phototherapie verwendet werden. Da es durch die Bestrahlung mit UV selbst zu einem oxidativen Stress kommt, können die Antioxidantien dem entgegenwirken und somit die Effektivität der Behandlung steigern. (24)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Basis dieser Diplomarbeit ist eine retrospektive Datenanalyse, dabei wurden mögliche StudienteilnehmerInnen anhand von Ambulanzkarten der Ambulanz für Phototherapie an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie des LKH Graz identifiziert. Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte die Ausführung der Studie (30-209 ex 17/18 „Therapiestrategien bei Kindern mit Vitiligo“).

2.2 PatientInnen

Alle PatientInnen im Alter von unter 19 Jahren, die im Zeitraum von Jänner 2003 bis Februar 2018 an der Spezialambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz behandelt worden waren, wurden in die Studie aufgenommen.

2.3 Erhebung der Daten

Nachdem im klinikeigenen elektronischen Patientenverwaltungssystem „Filemaker“ eine Suche nach der Diagnose „Vitiligo“ durchgeführt worden war, wurden alle PatientInnen im Alter von unter 19 Jahren ausgewählt. Es wurden anschließend die Daten der PatientInnen aus dem Programm „Filemaker“ und dem Dokumentationssystem „MEDOCS“ erhoben und analysiert.

Neben therapiebetreffenden Daten der Phototherapie wie Anzahl, Dauer und Dosis der Therapien, Begleittherapien, und Outcome, wurden weitere Daten wie Alter bei Erstvorstellung, Alter bei Erstauftreten und medizinische Daten erhoben.

Die Daten der PatientInnen wurden anhand eines Case Report Forms erhoben und in einer Excel-Tabelle strukturiert gespeichert. Jeder Spalte wurde ein qualitatives oder metrisches Merkmal zugewiesen.

2.4 Auswertung der Daten

Zur Datenanalyse wurde das Programm Microsoft Excel und R verwendet.

Als Hauptzielgröße wurde der Pigmentstatus nach erfolgter Lichttherapie analysiert.

Um den Erfolg der UVB 311nm Therapie zu bewerten, wurde an Hand von Fotos, die vor und nach der Therapie aufgenommen wurden, der Pigmentstatus verglichen.

Zur weiteren Beurteilung des Therapieerfolges wurden die Re- beziehungsweise Depigmentierungen, in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Eine unzureichende Repigmentierung beschreibt eine Repigmentierung von <11%, eine mittelmäßige 11-50%, eine gute 51-75% und eine sehr gute >75%. Es wurden die aufgetretene Depigmentierungen in minimal und deutlich eingeteilt.

Weiters wurde das Kollektiv der kindlichen VitiligopatientInnen in der Spezialambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen im Hinblick auf Alter bei Erstaufreten der Vitiligoläsionen, Familienanamnese und Begleiterkrankungen analysiert.

2.5 Datenschutz

Alle PatientInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert.

Die Tabelle mit der Codezuordnung befindet sich auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Ambulanz für Phototherapie an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie. Die erhobenen Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle gespeichert und ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Patientenkollektiv der Ambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen

Insgesamt wurden im Zeitraum von Jänner 2003 bis Februar 2018 111 Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Vitiligo in der Spezialambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz vorstellig (Abb. 1). Das Kollektiv umfasste sowohl männliche als auch weibliche PatientInnen. Bei 95 PatientInnen konnte die Diagnose Vitiligo gesichert werden. Unter den VitiligopatientInnen waren 54 Mädchen und 41 Jungen. Bei 16 PatientInnen wurden andere Erkrankungen des Pigmentsystems diagnostiziert. (Abb. 2) Bei vier PatientInnen konnte keine exakte Diagnose (Leukoderm unklarer Genese) gestellt werden, da die PatientInnen nicht mehr zu Folgeuntersuchungen vorstellig wurden.

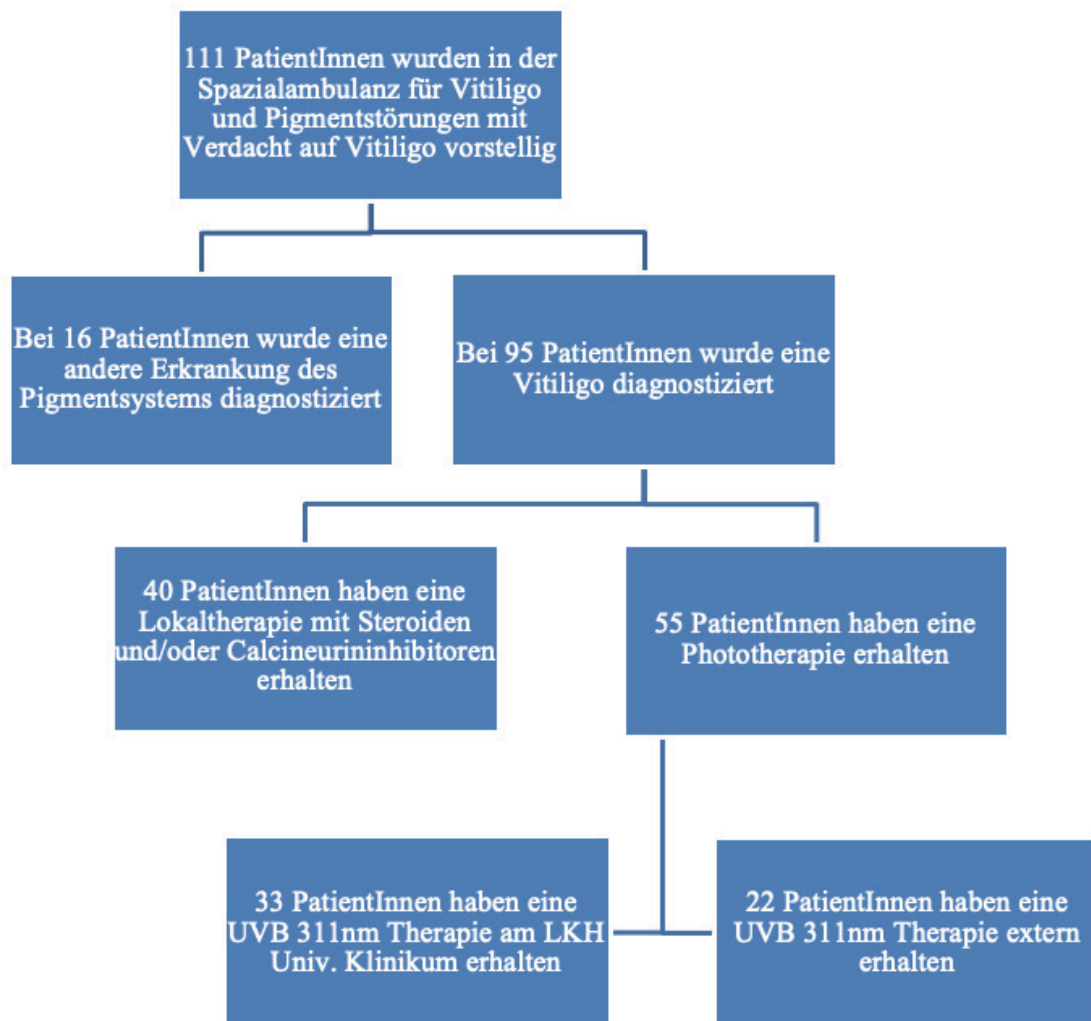


Abbildung 1: Organigramm des Patientenkollektivs der Ambulanz für Vitiligo und Pigmentstörungen

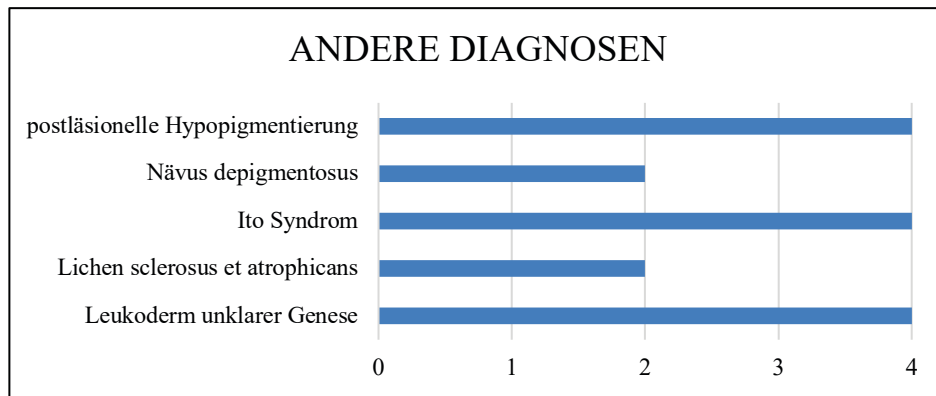


Abbildung 2: weitere Diagnosen die in der Spezialambulanz für Vitiligo gestellt wurden

3.2 Kollektiv der VitiligopatientInnen

3.2.1 Alter bei Erstvorstellung und bei ersten Hautveränderungen

Das mediane Alter bei Erstvorstellung lag insgesamt bei 10,45 Jahren. Der jüngste Patient wurde im Alter von 3 Jahren und der älteste Patient im Alter von 18 Jahren vorstellig (Abb. 4). Das mediane Alter bei Erstauftreten der Hautveränderung lag bei 7 Jahren (min.0; max.16 Jahre) (Abb. 5). Die Kinder wurden in unterschiedliche Altersgruppen eingeteilt (Abb. 3). In unserem Kollektiv der VitiligopatientInnen gab es keine Kinder, die im Alter von unter 3 Jahren vorstellig wurden. 4 Kinder zeigten die ersten Hautveränderungen im Alter von unter 3 Jahren, wurden jedoch erst Jahre später in der Ambulanz vorstellig. Entsprechend ihres Alters fasste man die Kinder zu Kleinkinder-, Volksschulkinder-, Jugendliche im Pflichtschulalter und Jugendliche >15 Jahre- Gruppen zusammen. Die Gruppen wurden getrennt voneinander untersucht, um mögliche Besonderheiten der Gruppen identifizieren zu können. 91% aller PatientInnen beziehungsweise deren Eltern konnten genaue Aussagen bezüglich des Krankheitsbeginnes tätigen. 62% der PatientInnen, die im Alter von 0-3 Jahren erkrankten, waren männlich. Betrachtet man die Altersgruppe von 0-6 Jahren, so erkrankten Jungen und Mädchen in etwa gleich häufig. In unserem Kollektiv zeigt sich bei Mädchen und bei Jungen, dass eine Erstvorstellung zumeist 2,5 Jahre nach Auftreten der ersten Hautveränderungen zu verzeichnen war. Es lässt sich hierbei kaum ein Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern erkennen. Unterschiede in der Dauer zwischen Auftreten der ersten Hautveränderungen bis zur Erstvorstellung konnten unter den unterschiedlichen Altersgruppen festgestellt werden (Tab. 3). Im Schnitt wurden die PatientInnen, die im Kleinkindesalter die ersten Hautveränderungen zeigten, um 3 Jahre später als PatientInnen der ältesten Gruppe in der Ambulanz vorstellig.

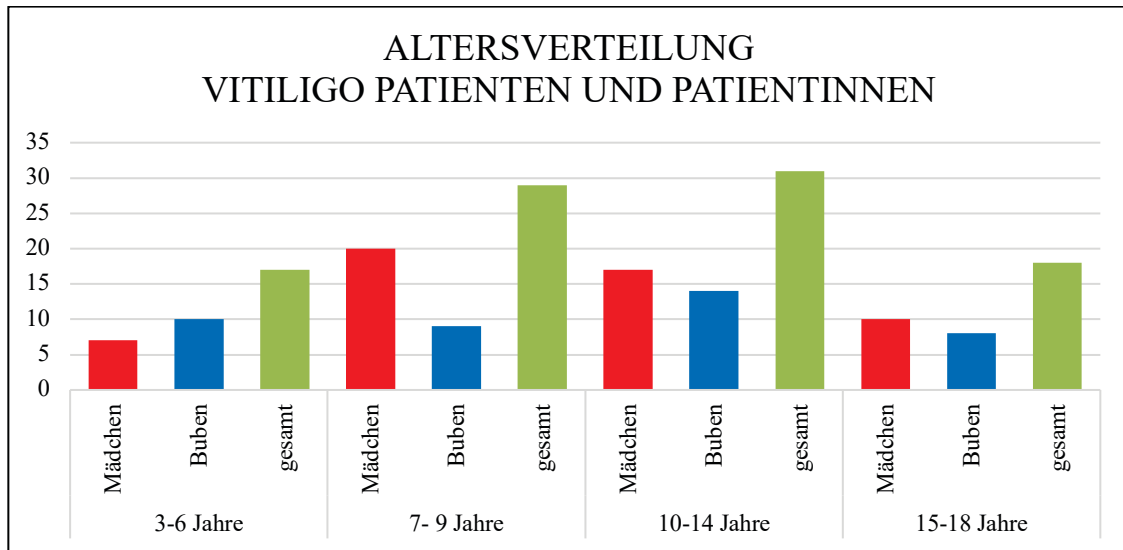


Abbildung 3: Altersverteilung bei der Erstvorstellung der VitiligopatientInnen

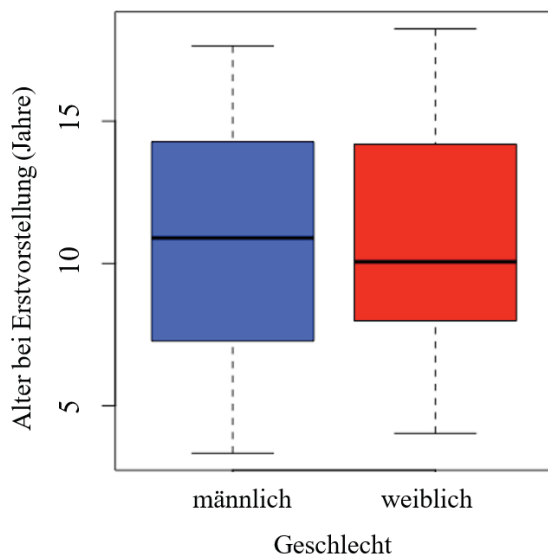


Abbildung 4: Alter bei Erstvorstellung (in Jahren) bei Mädchen und Jungen

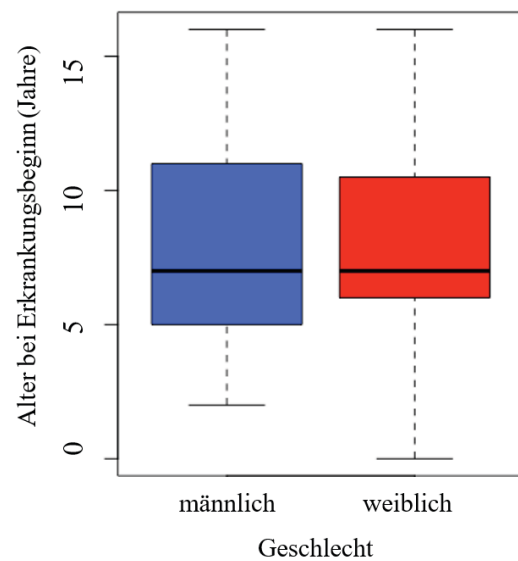


Abbildung 5: Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren) bei Mädchen und Jungen

Altersgruppe (Einteilung anhand des Alters bei Krankheitsbeginn)	mittlere Krankheitsdauer bei Erstvorstellung (in Jahren)
0-3 Jahre	4,46
4-7 Jahre	2,91
8-11 Jahre	2,41
12-15 Jahre	1,35
16-18 Jahre	1,44

Tabelle 3: Mittlere Krankheitsdauer bei Erstvorstellung in Relation zum Alter

3.2.2 Klassifikation

Die am häufigsten vorkommende Form der Vitiligo stellt mit 67% die generalisierte Vitiligo dar (Abb. 6). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei der segmentalen Vitiligo bei 5 Jahren und ist somit niedriger als bei den anderen Formen (Tab. 4).

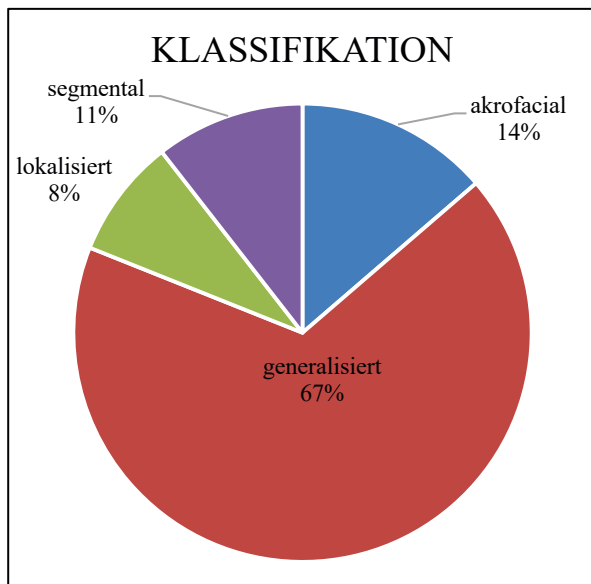


Abbildung 6: Klassifikation

Durchschnittsalter bei 1. Hautveränderung im Zusammenhang mit der Klassifikation	
Klassifikation	Alter in Jahren
segmental	5,66
generalisiert	8
lokalisiert	9,17
akrofazial	8,46

Tabelle 4: Durchschnittsalter bei ersten Hautveränderungen im Zusammenhang mit der Klassifikation

3.2.3 Familienanamnese

Insgesamt konnte bei 41 Mädchen die Familienanamnese erhoben werden, 13 konnten keine Aussage bezüglich weiterer Erkrankungen in der Familie treffen. 14 der 41 Mädchen (34%) hatten eine positive Familienanamnese, 27 Mädchen (66%) hatten eine negative Familienanamnese. Bei den Jungen konnte bei 34 Patienten eine Familienanamnese erhoben werden, 7 konnten dazu keine Angabe machen. 12 von den 34 Jungen (35%) hatten einen weiteren Vitiligofall in der Familie, bei 22 Jungen (65%) war die Familienanamnese negativ (Abb. 7). PatientInnen mit einem weiteren Vitiligofall in der Familie zeigten häufiger eine generalisierte Form der Erkrankung als PatientInnen mit negativer Familienanamnese (Tab. 5). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei PatientInnen mit negativer Familienanamnese ein Jahr später als bei PatientInnen mit positiver Anamnese.

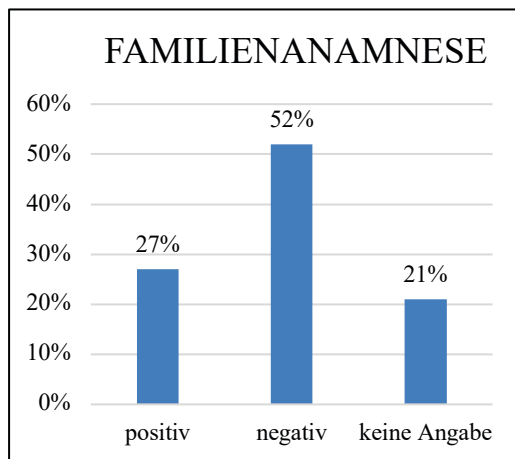


Abbildung 7: Familienanamnese der VitiligopatientInnen

Häufigkeit der Vitiligoformen in Korrelation mit positiver Familienanamnese		
Form	Positive Anamnese	Negative Anamnese
generalisiert	81%	57%
akrofazial	12%	18%
lokalisiert	4%	12%
segmental	4%	12%

Tabelle 5: Häufigkeit der Vitiligoformen in Korrelation mit der Familienanamnese

3.2.4 Halo Nävi und Begleiterkrankungen

Insgesamt zeigt ein Drittel der PatientInnen Halo Nävi, dabei dominieren mit 41% (22 von 54) die Mädchen, nur 22% (9 von 41) der Jungen zeigen Halo Nävi.

22 der 31 (71%) Kinder mit Halo Nävi zeigten eine generalisierte Form, 2 der 31 (6,5%) Kinder mit Halo Nävi waren an einer segmentalen Form erkrankt. 42 der 64 (66%) Kinder ohne Halo Nävi zeigten eine generalisierte Form. 8 der 64 Kinder (12,5) ohne Halo Nävi waren an einer segmentalen Form erkrankt. 11 der 31 (35,5%) PatientInnen mit Halo Nävi waren zusätzlich an einer Autoimmunkrankheit erkrankt. Bei jenen ohne Halo Nävi konnte bei 20 von 64 (31%) der Kinder eine autoimmune Erkrankung festgestellt werden.

Insgesamt waren 35 von 95 PatientInnen (37%) an einer Begleiterkrankung erkrankt (Abb. 8). 31 dieser PatientInnen (33%) zeigten eine weitere autoimmunologische Erkrankung. Unter sonstige Begleiterkrankungen werden Krankheiten, die keine autoimmune Pathogenese aufweisen, zusammengefasst. Zu ihnen zählen die Epilepsie, Kawasaki-Syndrom, Vacterl-Assoziation und die spastische Tetraparese. 50% (13 von 26) der PatientInnen mit einer positiven Familienanamnese zeigten eine Begleiterkrankung. Von den PatientInnen mit negativer Familienanamnese zeigten nur 24% (12 von 49) eine weitere Erkrankung.

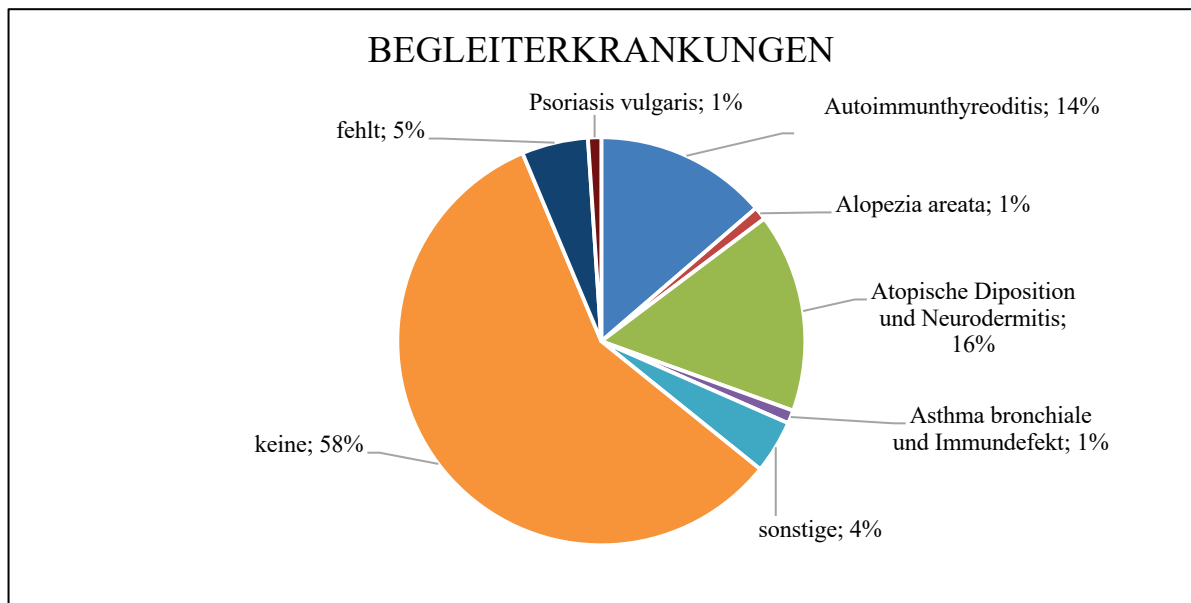


Abbildung 8: Begleiterkrankungen der VitiligopatientInnen

3.3 Phototherapie

3.3.1 UVB 311nm Phototherapie gesamt (LKH und extern)

Insgesamt haben 55 PatientInnen eine Phototherapie 1-2x/Woche über durchschnittlich 23,1 Wochen (min. 9,9; max. 49,8 Wochen) erhalten.

Das mediane Alter lag bei 10,5 Jahren (min. 4 Jahre; max. 18 Jahre). Bei 52 PatientInnen wurde eine Ganzkörpertherapie mit UVB 311nm Licht in einer Waldmann 7001 UV Kabine durchgeführt. 3 PatientInnen haben eine gezielte Lichttherapie mittels Excimerlaser 308nm oder mittels Dualight 311nm erhalten. In den folgenden Auswertungen wird nur auf die PatientInnen, die eine UVB 311nm Ganzkörpertherapie erhalten haben, eingegangen.

Der Outcome wurde bei Therapieende gemessen. 75% (39 von 52) aller PatientInnen zeigten eine Repigmentierung (Abb. 9) nach durchschnittlich 36 Therapien (min. 8; max. 87) und einer kumulativen UVB Dosis von 28,2 J/cm² (min. 6,5; max. 81,9).

Von den PatientInnen, die eine Repigmentierung zeigten, waren in etwa dreiviertel der Kinder an einer generalisierten Form erkrankt (Abb. 10).

Bei 5 PatientInnen wurde am Ende der UVB 311nm Therapie eine weitere Depigmentierung festgestellt. Zwei dieser PatientInnen waren an einer Autoimmunthyreoiditis erkrankt.

Betrachtet man die Repigmentierungen von über 50% im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen, konnte bei 29% aller PatientInnen (9 von 31) ohne zusätzliche Erkrankung eine Repigmentierung über 50% festgestellt werden, bei PatientInnen mit Begleiterkrankungen bei 37% (7 von 19) der Kinder.

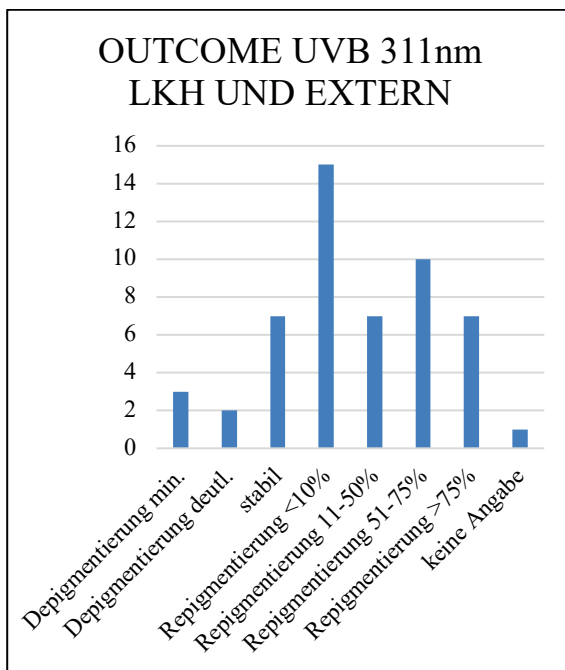


Abbildung 9: Outcome der Phototherapie LKH und extern

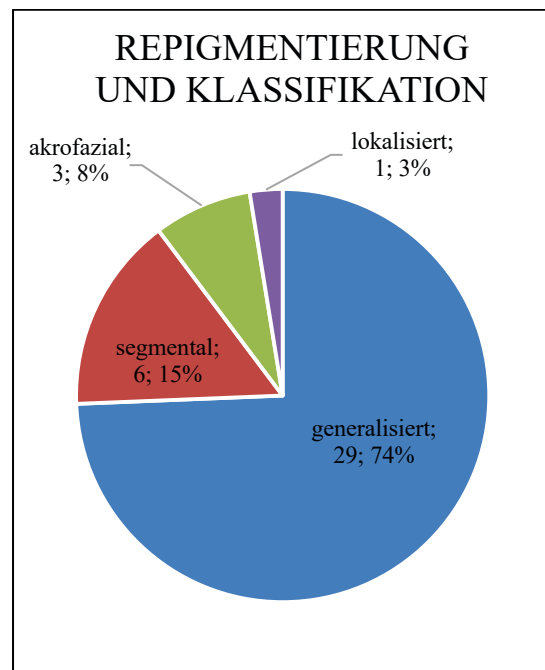


Abbildung 10: Repigmentierung im Zusammenhang mit der Klassifikation

3.3.2 UVB 311nm Phototherapie im LKH

Die Durchschnittsdauer der Lichttherapie lag bei 5,34 Monaten (min. 2,3; max. 11,5 Monaten) (23,2 Wochen), die durchschnittliche UVB 311nm Dosis lag bei 26,51 J/cm² (min. 6,5; max. 81,9) und die durchschnittliche Anzahl der Einzelbelichtungen lag bei 37 (min. 18; max. 87).

Bei 25 von 31 PatientInnen (81%) kam es zu einer Repigmentierung (Abb. 11) nach einer mittleren Anzahl von 39,9 Therapien (min. 19; max. 87), einer mittleren Dauer von 5,8 Monaten (25 Wochen) (min. 2,6; max. 11,5) und einer mittleren kumulativen UVB Dosis von 28,2 J/cm² (min. 6,5; max. 81,9).

Insgesamt haben 19 PatientInnen eine lokale Begleittherapie zusätzlich zur Phototherapie erhalten. 10 Kinder und Jugendliche haben als Lokalthherapie intermittierend an drei Tagen in der Woche zusätzlich Steroide angewandt. 16 der 25 Kinder (64%), die eine Repigmentierung zeigten, haben eine zusätzliche lokale Therapie erhalten. 20% (2 von 10) der PatientInnen, die eine zusätzliche Therapie mit Steroiden erhalten haben, zeigten eine Repigmentierung über 50%. 2 von 3 PatientInnen, die mit einer Pseudokatalase behandelt wurden, zeigten eine Repigmentierung über 50%. 83% (5 von 6) der PatientInnen, die eine lokale Therapie mit Steroiden und Pseudokatalase zusätzlich erhalten haben, zeigten über 50% Repigmentierung. 2 von den drei PatientInnen, die eine Depigmentierung am Ende der UVB Therapie zeigten, haben eine zusätzliche lokale Steroid Therapie erhalten.

Die einzige Nebenwirkung, die unter der Phototherapie aufgetreten war, war eine Rötung. 6 PatientInnen zeigten ein Erythem nach einer Einzelbelichtung. Bei fünf PatientInnen wurde daraufhin eine Dosisreduktion durchgeführt. Bei einem Patienten wurde die Therapie pausiert.

Unter den PatientInnen, die im LKH eine UVB 311nm Therapie erhalten haben, waren Kinder und Jugendliche aller Altersgruppen vertreten.

In der jüngsten Altersgruppe (4-6 Jahre) zeigten 67% der PatientInnen (4 von 6 PatientInnen) eine Repigmentierung über 50%. Somit konnten in dieser Altersgruppe die besten Ergebnisse im Hinblick auf eine Repigmentierung über 50% festgestellt werden. Betrachtet man das Vorkommen einer Repigmentierung generell, ohne Berücksichtigung des Ausmaßes, so konnten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen festgestellt werden.

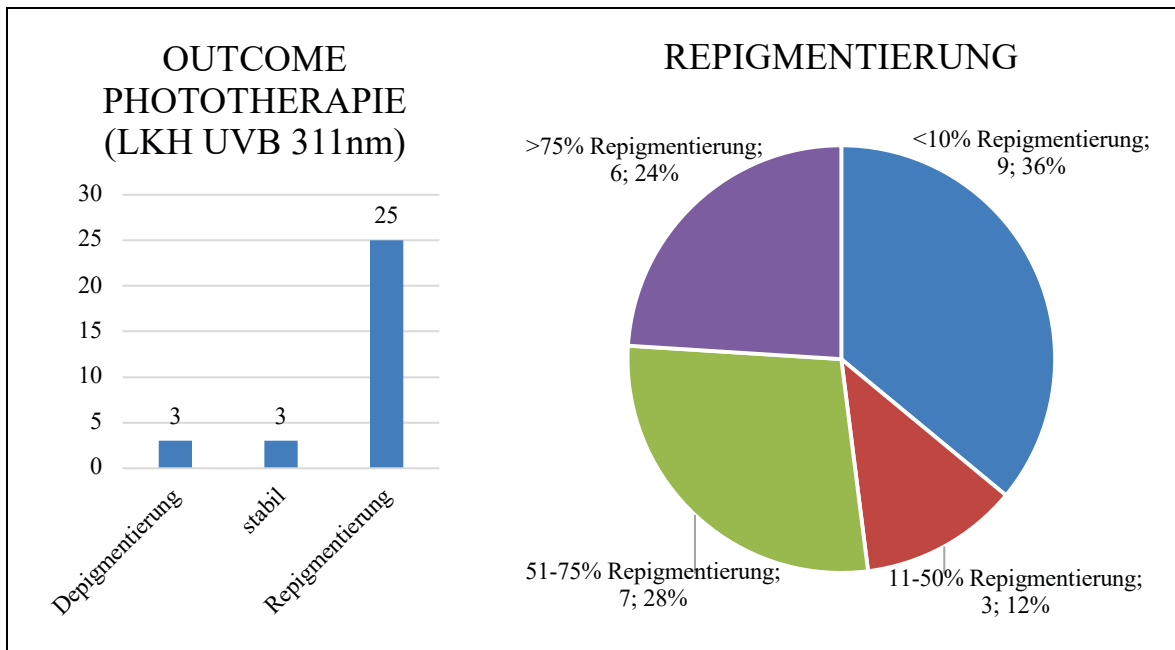


Abbildung 11: Outcome Phototherapie UVB 311nm (LKH)

3.3.3 Outcome Phototherapie extern

Insgesamt wurde bei 21 PatientInnen extern eine Ganzkörper UVB 311nm Lichttherapie durchgeführt. Es zeigten im Vergleich zu den PatientInnen, die am LKH eine Therapie erhalten haben, weniger Kinder und Jugendliche eine Repigmentierung. Bei zwei Drittel der PatientInnen (14 von 21) ist es unter der Phototherapie zu einer Repigmentierung gekommen (Abb. 12). Bei der extern durchgeführten Therapie erreichten 4 von 21 (19%) der Kinder eine Repigmentierung über 50%.

71% der Kinder (15 von 21) haben eine zusätzliche Lokaltherapie erhalten. 12 PatientInnen wurden mit Steroiden, ein Patient mit Pseudokatalase und 2 PatientInnen mit einer Kombination aus Steroiden und Pseudokatalase behandelt.

79% der Kinder und Jugendlichen (11 von 14), die eine Repigmentierung zeigten, haben eine zusätzliche lokale Begleittherapie erhalten. 9 Kinder, die eine Repigmentierung gezeigt haben, wurden begleitend lokal mit Steroiden behandelt, 2 Kinder, bei denen eine Repigmentierung festgestellt werden konnte, haben zusätzlich Steroide und Pseudokatalase lokal angewandt. Der Outcome der beiden Patienten, die eine Kombination von Steroiden und Pseudokatalase als Begleittherapie erhalten haben, waren eine Repigmentierung von >50% und eine Repigmentierung zwischen 11-50%. Bei zwei PatientInnen, die keine zusätzliche Lokaltherapie hatten, ist es zu einer weiteren Depigmentierung gekommen.

Als Nebenwirkung ist unter der Therapie bei einem Patienten ein Erythem dokumentiert worden. Der Patient wurde in den folgenden Therapien nur mehr mit einer maximalen Einzeldosis von 0,4 J/cm² behandelt.

Detailliertere Aussagen bezüglich der extern durchgeführten UVB 311nm Therapie können aufgrund der fehlenden Daten betreffend Dauer, Dosis und Anzahl der Bestrahlungen nicht getroffen werden.

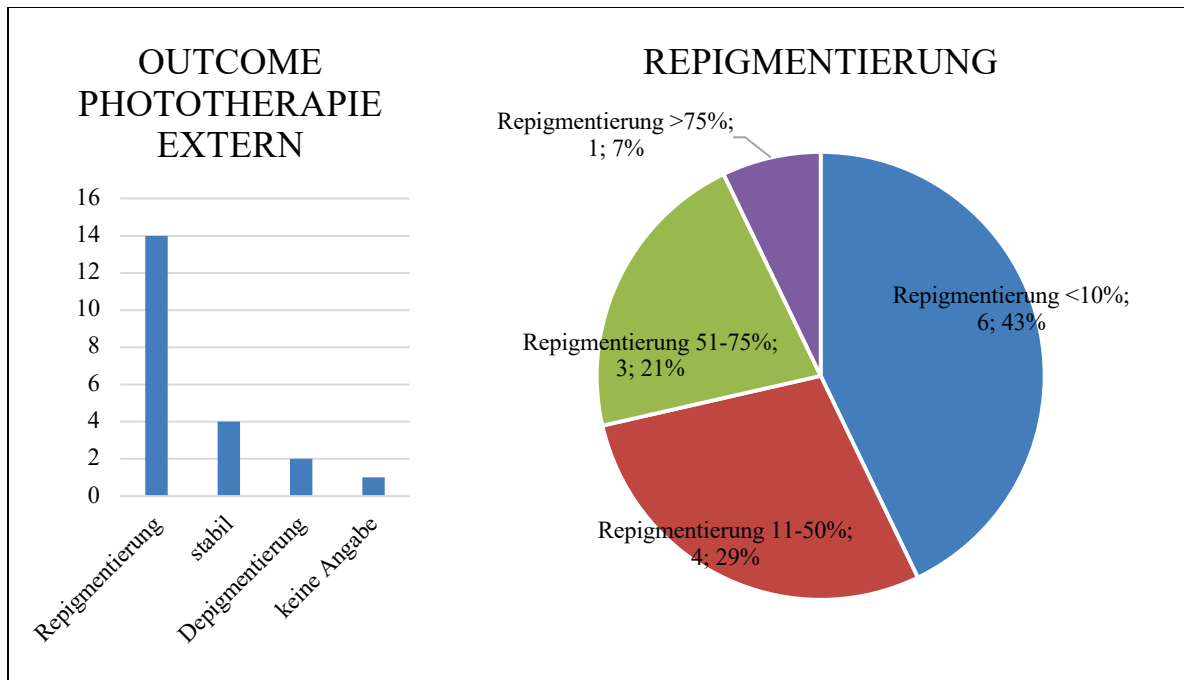


Abbildung 12: Outcome UVB 311nm Phototherapie extern

3.4 Weiterer Verlauf nach der UVB 311nm Therapie

Insgesamt konnte der weitere Verlauf nach der Phototherapie bei 35 von 52 (67%) PatientInnen erhoben werden. 19 dieser 35 PatientInnen (54%) zeigten nach der Therapie einen stabilen Verlauf. Bei 10 der 35 PatientInnen (29%) ist es zu einer Repigmentierung gekommen und bei 6 der 35 PatientInnen (17%) wurde eine weitere Depigmentierung festgestellt.

Als Folgetherapie nach der Phototherapie wurden unterschiedliche topische Therapiemöglichkeiten (Steroide, Calcineurininhibitoren, Pseudokatalase) und Phototherapien entweder kombiniert, allein oder aufeinander folgend durchgeführt. Insgesamt 11 PatientInnen haben eine weitere Phototherapie erhalten.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Wirksamkeit der UVB 311nm Phototherapie an Kindern und Jugendlichen zu evaluieren und zu überprüfen, ob ein früher Therapieansatz den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen kann.

Insgesamt zeigten 75% (39 von 52) unserer PatientInnen mit UVB 311nm Phototherapie unabhängig vom Alter eine Repigmentierung und bei 44% (17 von 39) dieser PatientInnen konnte eine Repigmentierung von über 50% bei einer mittleren Therapiedauer von 5,8 Monaten (min. 2,6, max. 11,5) erreicht werden.

Besonders in der jüngsten Altersgruppe (unter 7 Jahre) waren Repigmentierungen über 50% in vielen Fällen (4 aus 7; 57%) zu erzielen.

81% (25 von 31) der im LKH behandelten Kinder und Jugendlichen zeigten eine Repigmentierung. 64% (16 von 25) von ihnen haben eine zusätzliche lokale Begleittherapie erhalten. Eine Repigmentierung über 50% konnte bei 42% (13 von 31) der PatientInnen festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu zeigten 67% (14 von 21) der extern behandelten PatientInnen eine Repigmentierung. 79% (11 von 14) dieser Kinder haben eine topische Lokaltherapie angewandt. Zu einer Repigmentierung über 50% ist es bei 19% (4 von 21) der PatientInnen gekommen.

Es konnte somit festgestellt werden, dass die Kinder, die am LKH behandelt wurden, sowohl im Hinblick auf Repigmentierung generell, als auch im Hinblick auf eine Repigmentierung über 50%, bessere Ergebnisse zeigten.

Als mögliche Ursache des Outcomes könnten unter anderem die Therapiepausen im niedergelassenen Bereich diskutiert werden. So könnten durch Urlaubspausen der Arztpraxen, oder für Kinder schwer wahrzunehmende Ordinationszeiten (eventuell nur vormittags geöffnete Praxen) Unterbrechungen der Therapien entstehen, während der Betrieb im LKH durchgehend läuft.

Ein weiterer Grund könnte eine zurückhaltendere Dosissteigerung im niedergelassenen Bereich sein. Ein möglicher Hinweis darauf könnte die Anzahl der aufgetretenen Erytheme sein: 6 Kinder zeigten im LKH eine Rötung, hingegen trifft das nur auf ein Kind zu, das im niedergelassenen Bereich behandelt wurde.

Betrachtet man den Einfluss von Begleiterkrankungen auf den Outcome, so zeigten PatientInnen ohne weitere Erkrankungen nicht häufiger gute oder sehr gute Ergebnisse als Kinder, die an weiteren Erkrankungen erkrankt waren. 2 der 5 Kinder (40%), die unter der Phototherapie eine weitere Depigmentierung zeigten, waren an einer Begleiterkrankung (Autoimmunthyreoiditis) erkrankt.

31 der 95 VitiligopatientInnen (33%) hatten Halo Nävi. 11 dieser PatientInnen (35,5%) waren an einer weiteren Autoimmunerkrankung erkrankt. 18 der 55 PatientInnen (33%), die eine Phototherapie erhalten haben, hatten Halo Nävi. Bei 14 dieser PatientInnen (78%) ist es zu einer Repigmentierung gekommen. 8 von ihnen (44%) konnten eine Repigmentierung über 50% erreichen. Bei 17% (3 von 18) ist es zu einer Depigmentierung gekommen. Im Vergleich dazu zeigten 27 der 37 PatientInnen (73%) ohne Halo Nävi, die eine Phototherapie erhalten haben, eine Repigmentierung. Bei 30% (11 von 37) ist es zu einer Repigmentierung über 50% gekommen. Nur bei 2 der 37 PatientInnen (5%) ohne Halo Nävi wurde eine weitere Depigmentierung festgestellt.

Einige Studien, beschäftigten sich auch, wie unsere, mit der Wirksamkeit der Phototherapie bei pädiatrischen und jugendlichen VitiligopatientInnen.

Njoo et al behandelten 51 an Vitiligo vulgaris erkrankte Kinder und Jugendliche mit Narrowband UVB Phototherapie. Die PatientInnen waren im Alter von 4-16 Jahren, das Durchschnittsalter betrug, ähnlich wie bei unserem Kollektiv, circa 10 Jahre. Die PatientInnen wurden zweimal wöchentlich behandelt. Die maximale Therapiedauer betrug ein Jahr. Die Initialdosis betrug $0,25 \text{ J/cm}^2$ und die Dosis wurde um 20% pro Therapie gesteigert.

In dieser Studie wurde der Outcome in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A mit <25% Repigmentierung, Gruppe B mit einer Repigmentierung zwischen 26-75% und Gruppe C mit >75% Repigmentierung.

9 der 51 PatientInnen (18%) zeigten eine Repigmentierung <25%. Die Mehrzahl der PatientInnen (42 von 51; 82%) zeigte eine Repigmentierung größer als 25%. Bei 15 von 51 PatientInnen (29%) ist es zu einer Repigmentierung von 26-75% gekommen. 53% (27 von 51) der PatientInnen zeigten eine Repigmentierung >75%.

Im Rahmen dieser Studie konnten keine Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Repigmentierung und dem Alter, einer positiver Familienanamnese und der Krankheitsdauer gefunden werden. Als Nebenwirkungen wurden Juckreiz bei 4 PatientInnen (8%) und Trockenheit der Haut bei 2 PatientInnen (4%) beschrieben. (34)

Kanwar behandelte 20 PatientInnen, die an Vitiligo vulgaris erkrankt waren, im Alter von 5-14 Jahren für zumindest ein Jahr mit NB-UVB Therapie. Dreimal wöchentlich wurde eine Phototherapie durchgeführt. Wurde eine Repigmentierung von 75% erreicht, so wurde nur mehr zweimal pro Woche behandelt bis eine Repigmentierung von 100% erreicht wurde oder die Behandlungszeit ein Jahr betrug.

Die Ergebnisse wurden in drei Untergruppen eingeteilt: >75% Repigmentierung, 50-75% Repigmentierung und <50% Repigmentierung. 75% der PatientInnen zeigten eine Repigmentierung von >75%, 20% der Kinder zeigten eine Repigmentierung von 50-75% und 5% der PatientInnen zeigte eine Repigmentierung <50%.

Das deutliche bessere Ansprechen im Vergleich zu unserer eigenen Untersuchung und jener von Njoo et al liegt in erster Linie daran, dass die von Kanwar behandelten Kinder indischer Abstammung einen deutlich höheren Hauttyp (IV) aufwiesen, für welchen bekannt ist, dass eine Repigmentierung leichter zu erzielen ist. Die kumulative Dosis betrug zwischen 19,6 J/cm² und 70,2 J/cm². Durchschnittlich haben die Kinder 34± 2 Behandlungen erhalten, um 50% Repigmentierung zu erreichen. Nach 6 Monaten unter NB UVB Therapie war die Vitiligo bei allen PatientInnen stabil. PatientInnen, die bessere Ergebnisse zeigten, waren kürzer an Vitiligo erkrankt als Kinder, die weniger Repigmentierungen zeigten.

Bei 4 der 20 behandelten Kinder (20%) wurde ein Brennen und Juckreiz der Läsionen beschrieben. Bei 3 Kindern (15%) ist es zu einer Trockenheit der betroffenen Hautareale gekommen. Aufgrund der Nebenwirkungen wurde die Bestrahlungsdosis reduziert oder eine lindernde topische Therapie angewandt. (35)

In beiden erwähnten Studien wurden im Gegensatz zu unserer Studie nur PatientInnen mit nicht-segmentaler Vitiligo (Vitiligo vulgaris) eingeschlossen. In unserem Kollektiv waren sieben Kinder und Jugendliche (13% unseres Patientenkollektivs), die an einer segmentalen Vitiligo oder fokalen Variante einer nicht-segmentalen Vitiligo erkrankt waren. Die Differenzierung zwischen diesen beiden Vitiligo Formen ist oft schwierig, jedoch zeigt die nicht-segmentale Variante eine folliculäre Repigmentierung, während die segmentale Vitiligo meist therapieresistent ist.

In unserem Kollektiv wurden die segmentalen Vitiligo Varianten mit NB UVB Licht behandelt, um die sogenannten Mischformen und die fokalen Varianten der nicht-segmentalen Vitiligo, die beide repigmentieren können, besser von der meist therapieresistenten segmentalen Form der Vitiligo abgrenzen zu können.

Unter den 39 PatientInnen, die eine Repigmentierung unter der Phototherapie zeigten, waren 6 Kinder mit einer segmentalen Form der Vitiligo. Allerdings zeigten 4 dieser 6 Kinder (67%) nur eine Repigmentierung unter 10%. Ein Patient mit einer fokalen Form der Vitiligo zeigte eine Repigmentierung.

Die besseren Ergebnisse von Njoo und Kanwar lassen sich nicht nur auf die eingeschlossenen Vitiligovarianten zurückführen, sondern es wurde jeweils auch länger therapiert und durch die höhere Therapiefrequenz von 3 Therapien pro Woche, waren in der Studie von Kanwar auch deutlich höhere Therapiezahlen zu finden. Die Ergebnisse von Njoo zeigen gerade in diesem Zusammenhang, dass umso bessere Repigmentierungsergebnisse erzielt werden können, je höher die Therapiezahl ist.

Percivalle et al behandelte ebenfalls 28 an Vitiligo erkrankte Kinder im Alter von 3-15 Jahren mit NB UVB Therapie. 6 Kinder hatten einen Hauttyp II, 16 einen Hauttyp III, 4 einen Hauttyp IV und 2 Kinder einen Hauttyp V. Die Therapie wurde zweimal pro Woche für mindestens 6 Monate durchgeführt. 4 PatientInnen (14,3%) zeigten eine Repigmentierung >75%, 8 PatientInnen (28,6%) eine Repigmentierung zwischen 50-74%, bei 7 PatientInnen (25%) ist es zu einer Repigmentierung zwischen 24-49% gekommen, 8 PatientInnen (28,6%) erreichten eine Repigmentierung bis 25% und bei einem Patienten (3,5%) ist es zu keiner Repigmentierung gekommen. Als Nebenwirkung wurden, wie in unserer Studie, nur Erytheme beschrieben, die bei manchen PatientInnen eine Dosisreduktion erforderten. (36)

Es konnte in einigen Studien bestätigt werden, dass die NB UVB Phototherapie eine effektive Therapiemodalität für die Vitiligo im Kindes- und Jugendalter darstellt.

1997 konnte bereits zum ersten Mal in einer Studie gezeigt werden, dass die NB UVB Phototherapie in der Behandlung der Vitiligo effektiv und der PUVA, aufgrund weniger Nebenwirkungen, überlegen ist. (37) In bereits zuvor erwähnten und angeführten Studien von Njoo et al (34), Kanwar et al (35) und Percivalle et al (36) konnte die Wirksamkeit der NB UVB Therapie bei pädiatrischen VitiligopatientInnen dargestellt werden. Sen et al konnte in seiner Studie, in der 77 PatientInnen im Alter bis 16 Jahre mit NB UVB Therapie behandelt wurden, die an unterschiedlichen Erkrankungen (Vitiligo, Psoriasis, Lichen planus etc.) erkrankt waren, zeigen, dass die Phototherapie eine sichere Therapiemodalität für Kinder darstellt. 12,9% der behandelten PatientInnen zeigten ein Erythem und 1,3% der

Kinder entwickelten Blasen als Nebenwirkung. Generell konnte auch hier eine gute Verträglichkeit der UVB Phototherapie durch die Studie festgestellt werden. (38)

Auch Ersoy-Evans et al konnte in seiner Studie an 113 jugendlichen PatientInnen, die an unterschiedlichen dermatologischen Erkrankungen erkrankt waren und mit Phototherapie behandelt wurden, zeigen, dass die Phototherapie eine gut verträgliche Therapiemodalität für Kinder darstellt. (39) In aktuellen Studien konnte auch bei langer NB UVB Therapiedauer kein Anstieg des Hautkrebsrisikos nachgewiesen werden. (40)

Des Weiteren wurde festgestellt, dass VitiligopatientInnen ein geringeres Risiko haben Melanome oder andere Hautkrebsarten zu entwickeln. Allerdings sollte dennoch den PatientInnen ein konsequenter Sonnenschutz empfohlen werden. (41)

Als Hauptziel der Vitiligotherapie wird eine Repigmentierung angestrebt und als Nebenziel soll eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, um den Melanozytenverlust einzudämmen. Somit empfiehlt es sich frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen, um die Ausbreitung der Erkrankung bestmöglich einschränken zu können. Es soll eingegriffen werden, bevor ein ausgeprägter Verlust an Melanozyten entstanden ist. (5)

Der Großteil der Kinder unserer Studie, die eine Repigmentierung zeigten, hat ebenfalls eine zusätzliche Begleittherapie zur UVB 311nm Therapie erhalten. Die besten Ergebnisse in Bezug auf Outcome und Begleittherapie konnten bei Kindern und Jugendlichen festgestellt werden, die eine begleitende topische Therapie mit Pseudokatalase und Steroiden erhalten haben.

Kombinierte Therapien von UVB Phototherapien und weiteren Therapiemodalitäten sollen einerseits die Effektivität erhöhen und andererseits die Dauer der Lichttherapie und die angewandte Dosis reduzieren. Yazdani et al beschreiben die Kombinationsmöglichkeiten der UVB 311nm Therapie mit einer Lokalthherapie. Dabei empfehlen sie die Kombination von Phototherapie mit topischen Calcineurin Inhibitoren, mit der vor allem bei Läsionen im Gesichtsbereich, bessere Ergebnisse als bei einer UVB Monotherapie erreicht werden konnten. (30) Lee et al konnte in einer Reviewstudie, in der 56 Studien miteinander verglichen wurden, eine Empfehlung für die Kombination von topischen Calcineurininhibitoren und Lichttherapie aussprechen. Eine deutliche Repigmentierung unter NB UVB und TCI zeigten 47.5% der PatientInnen. (31)

Die Wirksamkeit einer Kombination von Phototherapie und topischen Vitamin D Analoga, konnte noch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Einige Studien zeigen gute Effekte (42), weitere Studien beschreiben jedoch keine besseren Therapieerfolge. (43)

Eine kombinierte Therapie mit topischen Steroiden wurde unter anderem in einer Studie von Sassi et al untersucht. Die PatientInnen wurden mit einer topischen Hydrocortisone 17-butyrate Creme und einem 308nm Excimerlaser behandelt, wobei bessere Ergebnisse als bei einer Monotherapie mit dem Laser beobachtet wurden. (44)

Auch die Wirksamkeit der Kombination von topischer Pseudokatalase mit einer Phototherapie wurde in mehreren Studien untersucht, die jedoch kontroverse Ergebnisse lieferten. Einerseits konnte, unter anderem, in einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie nicht nachgewiesen werden. (45) Andererseits zeigte Schallreuter et al in einer Studie, in der 71 Kinder mit einer low-dose NB UVB Therapie und topischer Pseudokatalase behandelt wurden, eine Repigmentierung >75% bei 93% der PatientInnen. (33) Aus unseren Daten lässt sich ableiten, dass vor allem Kinder, unter eine Kombination aus NB UVB, topischer Pseudokatalase und topischen Steroiden besonders gute Ergebnisse zeigten.

Da Stress unter anderem als Triggerfaktor gilt und somit weitere Schübe der Erkrankung auslösen kann, sollte neben topischen und photomedizinischen Therapiemodalitäten an das Angebot einer psychotherapeutischen Unterstützung gedacht werden.

In unsere Studie wurde nicht nur auf das Therapieoutcome ein Augenmerk gelegt, sondern auch das Erstauftreten der Hautveränderungen, die Familienanamnese und assoziierte Erkrankungen analysiert. Es konnte keine Korrelation zwischen einem Therapieversagen und den zuvor genannten Faktoren hergestellt werden. Überraschenderweise konnte auch keine Korrelation zwischen einer längeren Krankheitsdauer und einem schlechten Outcome hergestellt werden. So zeigten 21% (5 von 24) der Kinder mit einer Krankheitsdauer unter der medianen Krankheitsdauer eine Repigmentierung über 50%. Bei den Kindern mit einer längeren Krankheitsdauer konnte bei 37,5% (9 von 24) eine Repigmentierung über 50% festgestellt werden.

In der Literatur wird zum Teil in der jüngsten Altersgruppe ein häufigeres Vorkommen bei Mädchen beschrieben unter anderem bei Vora et al (46), oder in einer anderen indischen Studie beschrieben, waren unter den Kindern, die unter 12 Jahre alt waren, 56,7% Mädchen

und 43,3% Jungen. (47) Die soziale Stigmatisierung, die Vitiligo in Indien, besonders für Frauen mit sich bringt, könnte ein Grund dafür sein, dass in indischen Studien ein häufigeres Vorkommen bei jungen Mädchen beschrieben wird. Die Diskriminierung der Vitiligopatientinnen führt in diesen Ländern zu Ausgrenzung und nicht selten zur Unmöglichkeit einer Eheschließung. In weiteren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. (48)

Betrachtet man die Kinder unseres Kollektivs in der Altersgruppe von 0-6 Jahren, so kommt die Erkrankung bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor.

Unterschiede in der Dauer zwischen Auftreten der ersten Hautveränderungen bis zur Erstvorstellung konnten unter den unterschiedlichen Altersgruppen festgestellt werden. Im Schnitt wurden die PatientInnen, die im Kleinkindesalter die ersten Hautveränderungen zeigten, um 3 Jahre später als PatientInnen der ältesten Gruppe in der Ambulanz vorstellig. In Studien konnte gezeigt werden, dass Jugendliche sich häufiger im Vergleich zu Kindern von der Erkrankung gestört und eingeschränkt fühlen. (3)

Somit wird vermutet, dass Jugendliche, durch einen gesteigerten psychischen Leidensdruck, rascher beim Dermatologen vorstellig werden.

5 Limitationen

Als Limitation dieser Diplomarbeit ist die teils nicht vollständige Dokumentation von PatientInnen und Therapie betreffenden Daten anzuführen. Die Erhebung der Daten wurde speziell durch die Unvollständigkeit der Dokumentation von extern durchgeführten Phototherapien erschwert. Auch wurden manche PatientInnen nicht mehr vorstellig oder nur unregelmäßig vorstellig, sodass es teilweise nicht möglich war ein Follow-Up mit definierten Zeitpunkten zu erheben.

Zusammenfassend betrachtet kann anhand dieser Studie die Effektivität und Sicherheit für die UVB 311nm Therapie im Kindes- und Jugendalter gezeigt werden.

Vor allem eine Kombinationstherapie mit topischen Steroiden und Pseudokatalase brachte in unserem Patientenkollektiv gute Ergebnisse und kann aus meiner Sicht somit empfohlen werden. Inzwischen werden neue vielversprechende Kombinationstherapien mit NB UVB Licht und Janus Kinase Inhibitoren (JAK Inhibitoren) bei Vitiligo erfolgreich angewandt. Welchen Stellenwert diese Therapie bei Kindern haben wird, muss noch an prospektiven, kontrollierten Studien untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386:74–84.
2. Schild M, Meurer M. Vitiligo. *Hautarzt*. 2016;67(2):173–89.
3. Ezzedine K, Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics*. 2016;138:1–12.
4. Schallreuter KU, Salem MMAEL. Vitiligo. *Hautarzt*. 2010;61:578–85.
5. Taïeb A, Seneschal J, Mazereeuw-Hautier J. Special consideration in children with Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):229–33.
6. Taïeb A, Seneschal J, Mazereeuw-hautier J. Special Considerations in Children with Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):229–33.
7. Piske M. Vitiligo in Children: A Birds Eye View. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(1):55–66.
8. Rork JF, Rashighi M, Harris JE. Understanding Autoimmunity of Vitiligo and Alopecia Areata. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):463–9.
9. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:81–8.
10. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(6):676–82.
11. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo : Focus on Clinical Aspects , Immunopathogenesis , and Therapy. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2018;54:52–67.
12. Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):654–62.
13. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquel A, Luci C, Cardot-Leccia N, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun*. 2019;10(1):2178.
14. Van Geel N, Mollet I, Brochez L, Dutré M, De Schepper S, Verhaeghe E, et al. New insights in segmental vitiligo: Case report and review of theories. *Br J Dermatol*. 2012;166:240–6.
15. Trapp EM, Trapp M, Sampogna F, Rohrer PM, Egger JW, Wolf P, et al. Autonomic nervous tone in vitiligo patients – A case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):169–72.
16. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the

- pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:1–13.
17. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003;16(3):208–14.
 18. Silvan M. The psychological aspects of vitiligo. *Cutis.* 2004;73(3):163–7.
 19. Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Heal Qual Life Outcomes.* 2003;1:8–10.
 20. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of Vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1–13.
 21. Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, Ballanger F, Taieb A, Bastuji-Garin S. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(1):134–9.
 22. Taïeb A, Picardo M. Vitiligo. *N Engl J Med.* 2009;360(2):160–9.
 23. Faria AR, Mira MT, Tarlé RG, Silva de Castro CC, Dellatorre G. Vitiligo - Part 2 - Classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):784–90.
 24. Taieb A, Alomar A, Böhm 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;168:5–19.
 25. Silverberg N. Update on childhood vitiligo. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):445–52.
 26. Relke N, Gooderham M. The Use of Janus Kinase Inhibitors in Vitiligo: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(3):298–306.
 27. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–44.
 28. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of Vitiligo a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1110–2.
 29. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):675–82.
 30. Yazdani Abyaneh M, Griffith RD, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: Mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014;28(12):1610–22.
 31. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo A Systematic

- Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;1–11.
32. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: A case study on 33 patients. *Dermatology.* 1995;190:223–9.
 33. Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside : efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2008;47:743–53.
 34. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:245–53.
 35. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):332–6.
 36. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M, Forti S, Math B, Dermatologia UO, et al. Narrowband Ultraviolet B Phototherapy in Childhood Vitiligo : Evaluation of Results in 28 Patients. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(2):160–5.
 37. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of Vitiligo With UV-B Radiation vs Topical Psoralen Plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1997;133:1525–8.
 38. Sen BB, Rifaioglu EN, Ekiz O, Sen T, Celik E, Dogramaci AC. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in childhood. *Cutan Ocul Toxicol.* 2014;33:189–91.
 39. Ersoy-Evans S, Altaykan A, Şahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(6):599–605.
 40. Sokolova A, Lee A, D Smith S. The Safety and Efficacy of Narrow Band Ultraviolet B Treatment in Dermatology: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(6):501–31.
 41. Rodrigues M. Skin Cancer Risk(Nonmelanoma Skin Cancers / Melanoma) in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin.* 2017;35:129–34.
 42. Leone G, Pacifico A, Iacovelli P, Vidolin AP, Picardo M. Tacalcitol and narrow-band phototherapy in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(2):200–5.
 43. Arca E, Taştan HB, Erbil AH, Sezer E, Koç E, Kurumlu Z. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *J Dermatol.* 2006;33(5):338–43.
 44. Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, Chatenoud L, Reseghetti A, Marchesi L, et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1186–91.
 45. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-

- controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):910–7.
46. Vora R, Patel B, Chaudhary A, Mehta M, Pilani A. A clinical study of vitiligo in a rural set up of Gujarat. *Indian J Community Med.* 2014;39(3):143.
 47. Agarwal S, Gupta S, Ojha A, Sinha R. Childhood vitiligo: Clinicoepidemiologic profile of 268 children from the Kumaun region of Uttarakhand, India. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):348–53.
 48. Al-Refu K. Vitiligo in children: A clinical-epidemiologic study in Jordan. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):114–5.

Anhang - Case Report Form

Case report form 1.0

Vitiligo bei Kindern

23.01.2018

Case report form Therapiestrategien bei Kindern mit Vitiligo

1. Patient:

Geburtsdatum: _____

Alter (Erstvorstellung)	Alter (erste Hautveränderung)	Datum (Erstvorstellung)	Datum (letzte Kontrolle)

Geschlecht: weiblich männlich

Familienanamnese (Vitiligo): _____

Verlauf: rapide stabil progredient

Vorerkrankungen/Medikamente: _____

2. Allgemein

Diagnose

- generalisiert akrofazial
 lokalisiert universell Andere _____
 segmental Halonävi

Lokalisation

- Gesicht Hände Achseln Genitale
 Augenlider Unterarme Nacken Hüfte
 Stirn Ellbogen Hals Knie
 Mund Oberarm Rücken Füße
 Haare/Kopf Schulter Bauch Oberschenkel
 Brust Unterschenkel

3. Laborwerte:

- Schilddrüse: SD _____ ANA _____ Zink _____
• SD-AK _____ Vit. B12 _____ Blutglucose _____
 Folsäure _____

4. Therapie:

- Steroide Pseudokatalase
 Calcineurininhibitoren Watch&wait
 Phototherapie Sonne

5. Phototherapie (UVB 311nm)

Anzahl der Phototherapien: _____ Dauer der Therapie (in Tagen): _____
 Gesamtdosis: _____ Von _____ bis _____

Zusätzlich zu Phototherapie angewandt:

- Steroid
 Pseudokatalase
 Pflege

Aufgetretene Nebenwirkungen: _____

Outcome Phototherapie:

Direkt nach UV-Therapie:

Stabil

Repigmentierung: unzureichend (-10%)
 mittelmäßig (11-50%)
 gut (51-75%)
 sehr gut (>75%)

Depigmentierung: minimal
 deutlich

Nachfolge-Therapie nach Phototherapie: _____

6. Follow-Up:

_____ <input type="checkbox"/>	Progression	_____ <input type="checkbox"/>	Progression
<input type="checkbox"/>	leichte Progression	<input type="checkbox"/>	leichte Progression
<input type="checkbox"/>	Stabil	<input type="checkbox"/>	Stabil
<input type="checkbox"/>	leichte Regression	<input type="checkbox"/>	leichte Regression
<input type="checkbox"/>	Regression	<input type="checkbox"/>	Regression

7. Kommentare: