

S1-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der Vitiligo

AWMF-Register-Nr.: 013-093, 2021

ICD-10 Code: L80.X

Schlagworte: Leitlinie, Diagnostik, Therapie, Vitiligo

Stand: 23/04/2021

Gültig bis: 22/04/2026

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Markus Böhm



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	4
Vorbemerkungen.....	5
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick.....	5
2 Klinische Einleitung.....	6
3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen.....	8
3.1 Diagnostik.....	8
3.2 Differentialdiagnosen.....	10
3.3 Therapien.....	10
3.3.1 Topische Kortikosteroide.....	10
3.3.2 Topische Calcineurin-Inhibitoren.....	11
3.3.3 Phototherapien.....	11
3.3.4 Gezielte Lichttherapien.....	15
3.3.5 Immunsuppressive Systemtherapien.....	16
3.3.6 Chirurgie.....	17
3.3.7 Neue Therapieansätze.....	18
3.3.8 Supportive Therapien.....	18
4 Literatur.....	20
5 Limitationen der Leitlinie.....	27
6 Forschungsbedarf.....	27
7 Informationen zu dieser Leitlinie.....	27
7.1 Projektdaten.....	27
7.2 Expertenkommission und Methodengruppe.....	28
7.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien.....	29
7.4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie.....	29
7.5 Beteiligung von Interessengruppen.....	29
7.6 Finanzierung.....	29
7.7 Umgang mit Interessenkonflikten.....	30
8 Methodik.....	30
8.1 Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes.....	30
8.2 Literaturrecherche.....	30
8.3 Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	30
8.4 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	30
8.5 Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik.....	30
8.6 Begutachtung der Leitlinie.....	31
8.7 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung.....	31

8.8	Aktualisierung der Leitlinie	31
8.9	Verwertungsrechte	32
8.10	Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten.....	33

Abkürzungen

BB UVB, Breitband UVB

BSA, Körperoberfläche

EDF, *European Dermatology Forum*

EADV, *European Academy for Dermatology and Venereology*

IFN, Interferon

JAK, Januskinase

KUVA, Khellin plus UVA

NB UVB, *narrowband* UVB

NMSC, *Non-Melanoma Skin Cancer*

NSV, nicht-segmentale Vitiligo

PAUVA, Phenylalanin plus UVA

PUVA, Psoralen plus UVA

PUVAsol, PUVA plus Sonne

RCT, randomized controlled trial

SA-VES, *Self-Assessment-VES*

SG, segmentale Vitiligo

QoL, Lebensqualität

TG, Thyreoglobulin

TPO, Thyreoperperoxidase

TNF, Tumornekrosefaktor

TSH, Thyroidastimulierendes Hormon

UV, ultraviolett

VASI, *Vitiligo Activity and Severity Index*

VES, *Vitiligo Extent Score*

VETF, *Vitiligo European Task Force*

Vorbemerkungen

Diese Leitlinie fasst evidenzbasierte und Experten-basierte Ergebnisse und Empfehlungen zur Diagnostik, Klassifizierung und Therapie der Vitiligo zusammen¹⁻³, integriert Ergebnisse der Vitiligo European Task Force (VETF) und der damit in Verbindung stehenden *Vitiligo Global Issues Consensus Conferences* inklusive den europäischen Vitiligo-Konsensus-Empfehlungen des European Dermatology Forum (EDF) der European Academy for Dermatology and Venereology (EADV)⁴.

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Die folgende Übersicht stellt die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie dar. Diese Darstellung beinhaltet keine umfassende Präsentation der Leitlinieninhalte und dient nur der orientierenden Übersicht. Ausführliche Empfehlungen unter Berücksichtigung verschiedener klinisch relevanter Situationen finden sich im Leitlinientext.

Empfehlung
Die Bestimmung von TSH sowie von TPO- und TG-Antikörpern im Blut mindestens einmal jährlich wird empfohlen.
Empfehlung
Topische Kortikosteroide sind Mittel der 1. Wahl bei limitierter Vitiligo und extrafazialem Befall. Diese Therapie eignet sich auch für Kinder, wobei die systemische Resorption in intertriginösen Arealen zu beachten ist.
Empfehlung
Topische Calcineurin-Inhibitoren sind eine ähnlich wirksame Alternative zu topischen hochpotenten Kortikosteroiden, insbesondere in Hautarealen, wo eine Atrophie durch topische hochpotente Kortikosteroide nach prolongierter Therapie gefürchtet wird. Bei erfolgreicher Repigmentierung kommen sie auch als proaktive Therapie in Betracht.
Empfehlung
NB UVB (zweimal bis dreimal pro Woche) ist die am besten untersuchte und dokumentierte Therapie bei Patienten mit NSV. NB UVB ist indiziert bei generalisierter Vitiligo, wenn aufgrund der Ausdehnung eine topische Therapie nicht mehr praktikabel erscheint, sowie bei aktiver, progredienter Vitiligo, um die Erkrankungsaktivität zu stoppen. Kombination mit topischen Kortikosteroiden oder Calcineurin-Inhibitoren kann den Effekt von NB UVB verstärken. Bei rasch fortschreitender NSV kann NB UVB auch mit systemischen Kortikosteroiden kombiniert werden.
Empfehlung
308 nm Excimer-Laser oder 308 nm Excimer-Lampe kommen vorrangig bei SV und NSV mit limitierter Ausdehnung in Frage. Die Kombination mit topischen und systemisch wirkenden Wirkstoffen (z. B. Kortikosteroide, topische Calcineurin-Inhibitoren) scheint die Wirkung gezielter Lichttherapie zu verstärken.
Empfehlung
Eine orale Minipulstherapie mit Dexamethason kann zur Erzielung eines Krankheitsstopps bei akuter, rasch progredienter Vitiligo erwogen werden. Als alleinige Therapie zur Repigmentierung wird diese Therapieform nicht empfohlen.

Empfehlung
Chirurgische Therapien können nur für eine therapieresistente und stabile Vitiligo empfohlen werden, insbesondere für die segmentale und fokale Vitiligo.
Empfehlung
Ein Lichtschutz wird empfohlen. Aktuelle Erkenntnisse zum potentiellen Risiko einer in Frage kommenden Lichttherapie sollten mit dem Patienten in diesem Kontext besprochen werden
Empfehlung
Supportive Maßnahmen sind bei allen Patienten mit Vitiligo zu empfehlen. Dermatokosmetische Produkte können zur Abdeckung von Vitiligoherden erwogen werden. Abweichende ästhetische Normen, Stigmatisierung, der unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung und fehlende Verfügbarkeit einer universellen Therapie führen bei vielen Patienten zu einer großen psychischen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität. Mithilfe spezieller Messinstrumente können Patienten leichter identifiziert werden, die von einer psychotherapeutischen Intervention profitieren. Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen bieten allen Vitiligopatienten eine gute Möglichkeit der gegenseitigen Kontaktaufnahme und sollten den Patienten für Fragen des alltäglichen Umgangs mit Vitiligo empfohlen werden.
Empfehlung
Eine Depigmentierung wird nur nach Ausschöpfung aller therapeutischer Maßnahmen in extrem seltenen Fällen empfohlen.

2 Klinische Einleitung

Pathophysiologie und Ätiologie

Vitiligo ist eine häufige, erworbene und chronische Erkrankung der Haut, die zu einem Funktionsverlust mit progressiver Zerstörung der Melanozyten führt. Klinisch charakteristisch sind scharf begrenzte, weiße Maculae, die je nach Subtyp der Vitiligo die Haut und Schleimhäute in unterschiedlichem Ausbreitungs- und Schweregrad betreffen. Pathobiologisch kommt es zu einem weitestgehenden Verlust histologisch und immunhistologisch nachweisbarer Melanozyten in läsionaler Haut⁵. In periläsionaler Haut und bei aktiver Vitiligo besteht ein lymphozytäres Infiltrat mit zytotoxischen CD8+-T-Zellen. Pathophysiologisch spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle, deren genaue Sequenz und Relevanz für die Krankheit immer noch unzureichend verstanden wird⁶. Zu den pathophysiologischen Schlüsselfaktoren zählen 1.) Eine genetische Disposition (ca. 20 % aller Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo zeigen eine positive Familienanamnese), 2.) eine vermehrte Produktion von Wasserstoffperoxid in der Haut (u. a. durch Fehlregulierung antioxidativer Enzyme) und verstärkte Vulnerabilität der Melanozyten 3.) neurologische Faktoren (z. B. Dysregulation bestimmter Neuromediatoren bei der segmentalen Vitiligo), 4.) ein Ungleichgewicht zwischen melanozytären Mitogenen und Schutzfaktoren versus proinflammatorisch wirkenden Zytokinen, 5.) verminderte Melanozytenadhäsion durch E-Cadherin-Fehlregulation (sog. Melanozytorrhagie) und 6.) Autoimmunphänomene im zellulären und humoralen Immunsystem. Genomweite Assoziationsstudien an Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo konnten mehr als 50 Empfänglichkeitsloci identifizieren. Zu ihnen zählen Kandidatengene mit Funktion in der Melanozytendifferenzierung, der Apoptoseregulation, im adaptiven und angeborenen Immunsystem⁷⁻¹¹. Die Gene der letzten beiden Gruppen sind mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert und erklären die gehäufte Inzidenz dieser Erkrankungen mit der nicht-segmentalen Vitiligo.

Jüngste immunologische Untersuchungen unterstreichen die Rolle sowohl des angeborenen als auch adaptiven Immunsystems bei der nicht-segmentalen Vitiligo. In aktiver Vitiligohaut vermehrt

exprimierte Chemokine (CXCL9, 10, 16) locken CD8+-T-Zellen mit γ -Interferon (IFN)-Signatur an¹². Bei aktiver Vitiligo besteht ein kutanes Immungedächtnis mit Effektor-Gedächtnis-T-Lymphozyten, die spezifisch gegen melanozytäre Antigene gerichtet sind und ebenfalls ein aktiviertes Zytokinmuster mit Tumornekrosefaktor und γ -IFN-Signatur besitzen¹³. Zur Aktivierung von Melanozyten-destruierenden T-Zellen tragen schließlich auch bestimmte „Natural Killer“-Zellen bei, die in der Haut und im Blut von Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo vermehrt vorkommen und durch prototypische Stressoren wie Wasserstoffperoxid aktiviert werden. Dadurch ausgeschüttete Chemokine können unter Verstärkung von γ -IFN wiederum Melanozyten schädigen, die sodann eine adaptive Immunantwort triggern¹⁴. Alle zuletzt genannten Immunphänomene betonen die γ -IFN-Signatur bei Vitiligo, die Grundlage der weltweit aktuell laufenden klinischen Studien mit Januskinase (JAK)-Hemmern ist.

Epidemiologie

Vitiligo betrifft 0,5-1% aller Menschen weltweit¹⁵. Vormalig in anderen Regionen wie z. B. Indien beschriebene höhere Prävalenzen basieren vermutlich auf einem Beobachtungs- oder Informationsbias¹⁶. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Die Erkrankung kann in jedem Lebensjahr auftreten, die Erstmanifestation findet jedoch zumeist bei Kindern und jungen Erwachsene im Alter von 10 bis 30 Jahren statt. Die nicht-segmentale Vitiligo macht den überwiegenden Teil aller Vitiligofälle aus, wobei bei 5-16 % der Betroffenen eine segmentale Vitiligo vorliegt^{17,18}.

Klinik

Klinisch zeigen sich scharf begrenzte weiße Maculae. Die Haare innerhalb der weißen Flecken können ebenfalls depigmentiert sein und sich am Capillitium als weiße Haarlocke zeigen (Poliosis). Insbesondere bei dunklen Hauttypen können sich am Rand der depigmentierten Flecken mehrere Farbnuancen (intermediäre hypopigmentierte Zone zwischen depigmentierter und unbefallener Haut) zeigen („Trichrom-Vitiligo“, hypochrome Vitiligo). Bis auf einen gelegentlich auftretenden Juckreiz sind Vitiligo-Herde symptomlos, prädisponieren jedoch für ein Erythema solare. Man unterscheidet vier Subtypen. Insbesondere die Unterscheidung von nicht-segmentaler und segmentaler Vitiligo ist für die Prognose und Therapie wichtig¹⁵:

- a) Nicht-segmentale Vitiligo (NSV)
- b) Segmentale Vitiligo (SV)
- c) Gemischte Vitiligo
- d) Nicht-klassifizierbare Formen.

Die NSV beginnt typischerweise bilateral symmetrisch und häufig periorifiziert im Gesicht (akrofaziale Vitiligo). Prädispositionsstellen sind darüber hinaus die Streckseiten der Extremitäten und die Intertrigines. Dieses besondere Verteilungsmuster wird durch die erhöhte Empfindlichkeit der Vitiligo-Haut in Arealen mit starker oder repetitiver mechanischer Belastung erklärt wie in den Achseln, Ellenbogen oder periorifizierten Bereichen (Koebner-Phänomen)¹⁹. In den befallenen Vitiligoarealen kann es zur Leukotrichie kommen, was als prognostisch ungünstigeres Zeichen aufgefasst wird, da ein Befall der Melanozyten des Haarfollikels vorliegt. Mukosaler Befall kann vorkommen. Im Verlauf kann es zur Generalisierung (Vitiligo vulgaris) bis hin zur universellen Depigmentierung kommen.

Die SV ist seltener und kann fokal, ein- oder mehrsegmental sein. Sie zeigt häufig einen früheren Beginn als die NSV²⁰. Die Hälfte der Patienten hat eine Poliosis¹⁷. In der Mehrzahl der Fälle kommt es innerhalb eines Jahres zu einem Stillstand der Erkrankung. Rezidive sind seltener²¹.

Bei der gemischten Vitiligo besteht ein Nebeneinander von NSV und SV.

Einige Formen, die zwar der klinischen Entität „Vitiligo“ entsprechen, sich jedoch keiner der beiden klassischen Formen zuordnen lassen, werden subsummiert unter den nicht klassifizierbaren Formen der Vitiligo. Dazu zählen die follikuläre Vitiligo²² und die Vitiligo minor. Letztere Form bezieht sich auf eine bei Dunkelhäutigen vorkommende inkomplette Depigmentierung unter Koexistenz klassischer weißer Vitiligoflecke¹⁵.

Die NSV ist mit einer erhöhten Rate verschiedener Autoimmunerkrankungen, besonders von Schilddrüsenerkrankungen und Alopecia areata, assoziiert²³. Für Schilddrüsenerkrankungen und Autoimmunthyreoiditis fanden sich in einem systematischen Review bzw. einer Meta-Analyse mittlere Prävalenzraten von 15,1% und von 14,3%²⁴ bzw. erhöhte *odds ratios* von 3,9 und 5,9²⁵. Ob Vitiligo mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus, Lupus erythematoses oder rheumatoider Arthritis assoziiert ist, bleibt in größeren epidemiologischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen abzuklären²³. Bzgl. einer Assoziation mit atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis, allergischem Asthma und Nahrungsmittelallergie fand eine epidemiologische Studie an 2646 Kindern und Erwachsenen mit Vitiligo eine Prävalenz von 61,8% an Patienten mit mindestens einer der obigen Erkrankungen¹⁸. Diese Ergebnisse werden durch weitere Studien unterstützt²³. Seltener ist die NSV Teilmanifestation von autoimmun polyglandulären Syndromen^{26,27}, hereditären Immundefizienzsyndromen und anderen monogenetischen Erkrankungen²³.

Aufgrund der erhöhten Rate an assoziierten Autoimmunerkrankungen aber auch wegen der oft erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen erfüllt die Vitiligo die Kriterien einer nicht selten sogar schweren Krankheit und die nicht einer lediglich kosmetischen Störung. Betroffene Patienten leiden an Stigmatisierung, Schamgefühlen, reduziertem Selbstwertgefühl, Depressionen, Angstzuständen, paranoiden Gedanken, zwanghaften und hypochondrischen Störungen und haben reduzierte persönliche und sexuelle Beziehungen, die in der Summe die Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL) reduzieren. Stigmatisierung, besonders bei frühem Krankheitsbeginn, hat den stärksten Einfluss auf die kumulative Verschlechterung des Lebensverlaufs²⁸. In einer rezenten indischen Studie zeigten sich bei 85-87% aller Vitiligopatienten Einschränkungen der QoL-Indices. Die Häufigkeit von Depressionen lag bei 44%²⁹. Junge Patienten waren häufiger von Depression und Reduktion der QoL betroffen. Diese Daten werden durch 2 weitere systematische Reviews und Metaanalysen unterstützt, in denen die gepoolte odds ratio für Depressionen bei Patienten mit Vitiligo bei 4,96-5,05 lag^{30,31}. Die bei Vitiligopatienten auftretende Stigmatisierung, Neigung zu Depressionen und starke Krankheitsbelastung drückt sich auch in der *Willingness-to-pay* als Korrelat der Krankheitsbelastung auf³².

3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen

3.1 Diagnostik

Die Diagnose einer Vitiligo kann üblicherweise klinisch gestellt werden. Eine Biopsie ist in der Regel nicht erforderlich, kann aber zur differentialdiagnostischen Abgrenzung in Einzelfällen sinnvoll sein. Eine Fotodokumentation ist immer empfehlenswert, weil nicht nur das Ausmaß der aktuellen Depigmentierung, sondern auch die Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf jegliche Therapie objektiviert werden kann. Das Wood-Licht kann zur besseren Darstellung von Vitiligoflecken bei Hellhäutigen angebracht sein. Eine unter Wood-Licht größer erscheinende Depigmentierung deutet zudem auf eine sich ausbreitende Vitiligo hin. Instrumente zur Einschätzung der Ausdehnung der Vitiligo sind:

a) Befall der Körperoberfläche in Prozent (*body surface area*, BSA) anhand der Neuner-Regel. 1% entspricht etwa der Handfläche und volaren Fingerseiten des Patienten inklusive seiner Finger; 0,1% entspricht der volaren Daumenseite des Patienten. Wie in der japanischen Vitiligoleitlinie vorgeschlagen, kann die Ausprägung als schwer (BSA>30%), moderat (BSA 10-30%) und mild (BSA<10%) graduiert werden³³, wobei jedoch hier kein allgemeiner Konsens besteht. Oftmals wird ein Befall von 2-3% der BSA als limitiert angesehen.

b) VETF-Score. Er beinhaltet eine Messung der befallenen BSA anhand der Neunerregel sowie die Einschätzung der Depigmentierung von Haaren in den Vitiligo-Arealen sowie Ausbreitung der Flecke mit Hilfe des Wood-Lichts³⁴.

c) *Vitiligo Area Scoring Index* (VASI). Hier erfolgt die Einschätzung des Ausmaßes der Depigmentierung an 6 verschiedenen Körperarealen mit einer Prozentsatzangabe, die mit dem Grad der residuellen Depigmentierung multipliziert wird³⁵. Sowohl der VETF-Score als auch der VASI sind zuverlässige und empfindliche Instrumente zur Messung der Depigmentierung³⁶. Sie besitzen in der klinischen Routine jedoch wenig Bedeutung, da zu zeitintensiv.

d) Der *Vitiligo Extent Score* (VES). Er basiert auf einer klinischen Mustererkennung von Depigmentierungen aller Körperareale anhand derer der Patient einem von sechs Schweregraden zugeordnet wird³⁷. Der Score wird automatisch berechnet. Sowohl die Intrarater- als auch die Interrater-Reliabilität des VES sind dem VASI ebenbürtig. Das VES-Scoring-System ist über <https://www.vitiligo-calculator.com/> abruf- und anwendbar. Eine von Patienten selbst durchführbare Variante, der *Self-Assessment-VES* (SA-VES), ist eine Alternative und zeigte in der Durchführung eine exzellente Korrelation zum Arzt-durchgeführten VES gleicher Patienten³⁸. Der VES wurde kürzlich um die Einschätzung der Repigmentierungsrate anhand einer Mustererkennung erweitert³⁹.

Als potentielle klinische Marker einer akuten Vitiligo wurden in einer Metaanalyse das Koebner-Phänomen, Konfetti-Läsionen als Vitiligoerform⁴⁰, Hypo- und Trichrom-Läsionen, inflammatorische Vitiligo (Präsenz eines erythematösen Randsaums zwischen depigmentierter und normaler Haut) und Leukotrichie untersucht⁴¹. Stärkste Evidenz bestand für das Koebner-Phänomen als Aktivitätsmarker der Vitiligo. Das Erkennen dieser Aktivitätszeichen ist neben Erfassung der Ausbreitung der Erkrankung durch die oben genannten Scores für die Prognose und Therapieplanung der Vitiligo wichtig.

Bei Vitiligo kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem Anstieg zirkulierender Autoantikörper gegen verschiedene Antigene als Teil einer humoralen Immunantwort. Die engste Assoziation besteht hierbei zu zirkulierenden anti-Thyreoperoxidase (anti-TPO) und anti-Thyreoglobulin (anti-TG)-Antikörpern, in Übereinstimmung mit der erhöhten Prävalenz einer assoziierten Schilddrüsenerkrankung (Hashimoto-Thyreoiditis). Basierend auf einem systematischen Review und einer Metaanalyse lagen die mittleren odds ratios hierfür bei 3,8 und 3,5 mit einer Prävalenz von 16,8% und 11,4%²⁵. Bei Patienten mit SV war die Prävalenz von anti-TPO und anti-TG-Antikörpern deutlich geringer. Nur bei entsprechenden klinischen oder laborchemischen Hinweisen auf einen M. Basedow, eine perniziöse Anämie u. a. Autoimmunerkrankungen sind Untersuchungen weiterer Autoantikörper angezeigt⁴.

Empfehlung
Wegen der erhöhten Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen ist die Bestimmung von TSH als initialer Screening-Test sowie die Bestimmung von TPO- und TG-Antikörpern im Blut von Vitiligopatienten mindestens einmal jährlich empfehlenswert. Weitere Screening-Untersuchungen auf zirkulierende Autoantikörper sind nur bei entsprechenden klinischen oder laborchemischen Hinweisen sinnvoll.

3.2 Differentialdiagnosen

Vitiligo ist eine erworbene, umschriebene oder universelle Hypomelanose. Eine Einteilung der Hypomelanosen in umschrieben oder universell, angeboren oder erworben erfasst das differentialdiagnostische Spektrum in einem praktikablen Algorithmus⁴². In der Subgruppe der umschriebenen, erworbenen Hypomelanosen sind die progressive makuläre Hypomelanose, die Hypomelanosis guttata idiopathica und postinflammatorische Hypopigmentierungen (Leukoderme) wichtige Differentialdiagnosen zur Vitiligo. Mit einer Inzidenz von über 80% bei 70-Jährigen ist die Hypomelanosis guttata idiopathica die häufigste Hypomelanose. Anders als bei der Vitiligo ist die Zahl der Melanozyten dabei unverändert. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der Extremitäten. Auch bei der progressiven makulären Hypomelanose sind Melanozyten im Gegensatz zur Vitiligo noch vorhanden. Betroffen ist hier vor allem der Rumpf. Typisch ist eine orangerote follikuläre Fluoreszenz im Wood-Licht. Insbesondere von Konfetti-Läsionen einer akuten Vitiligo ist die eruptive makuläre Hypomelanose abzugrenzen, eine neue parainfektiose Entität mit sehr guter Prognose⁴³. Leukoderme können im Rahmen zahlreicher infektiöser, akuter oder chronisch entzündlicher Hauterkrankungen (z. B. Lepra, Pityriasis versicolor, Verbrennungen, zirkumskripte Sklerodermie, kutaner Lupus erythematodes, Lichen sclerosus et atrophicus), physikalischer Behandlungen, systemischer Medikamente oder chemischer Substanzen auftreten. Hypomelanosis Ito, Naevus depigmentosus, Piebaldismus und Klein-Waardenburg-Syndrom gehören zu den umschriebenen, angeborenen Hypomelanosen. Bei Letzteren kommt häufig eine weiße Stirnlocke vor, Hörstörungen sind zusätzliches Merkmal des Klein-Waardenburg-Syndroms.

3.3 Therapien

Allen bisher in Studien überprüften nicht-invasiven Therapien zur Vitiligo ist gemeinsam, dass Langzeiteffekte im Sinne von bleibenden Repigmentierungen nicht systematisch überprüft sind². Da auch in den meisten klinischen Studien die Outcome-Sets heterogen sind, gibt es weltweite Bestrebungen diese zu harmonisieren^{44,45}.

3.3.1 Topische Kortikosteroide

Die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden ist Therapie der Wahl für alle Formen der Vitiligo mit einem Befall von <3 % der Körperoberfläche (limitierter Befall). Insbesondere im Bereich des Gesichtes und des Halses, bei dunklen Hauttypen und frischen Läsionen ist diese Therapie besonders wirksam, wegen der Nebenwirkungen im Gesichtsbereich allerdings problematisch. In einer Metaanalyse war der Therapieeffekt (75%-ige Repigmentierung) unter topischen Kortikosteroiden der Klasse III und IV ähnlich und lag bei 56% und 55% bei Patienten mit Vitiligo und einem BSA von <20%⁴⁶. Vergleichsstudien zeigen, dass topische Kortikosteroide der Klasse IV (Clobetasolpropionat) oder Klasse III (Mometasonfuorat) ähnlich wirksam wie topische Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Pimecrolimus) sind⁴. Der Einsatz von topischen Kortikosteroiden birgt allerdings das Risiko der Hautatrophie, seltener treten Teleangiektasien, Hypertrichose, Striae, akneiforme Reaktionen und periorale Dermatitis auf. Bei Applikation von hochpotenten Kortikosteroiden auf große Körperareale, in intertriginöse Bereiche und besonders bei Kindern muss mit systemischer Absorption gerechnet werden. Wichtig ist, dass Gesicht und Hals am besten auf diese Therapie ansprechen.

Topische Kortikosteroide sind Mittel der 1. Wahl bei limitierter Vitiligo und extrafazialem Befall. Empfohlen werden potente Kortikosteroide (Klasse III) mit verbessertem therapeutischem Index wie Mometasonfuorat über einen Zeitraum von 3 Monaten (einmal täglich) oder 6 Monaten (einmal täglich für jeweils 15 Tage gefolgt von einer 14-tägigen Pause). Diese Therapie eignet sich auch für Kinder, wobei die systemische Resorption in intertriginösen Arealen zu beachten ist.

Empfehlung
Topische Kortikosteroide sind Mittel der 1. Wahl bei limitierter Vitiligo und extrafazialem Befall. Empfohlen werden potente Kortikosteroide (Klasse III) mit verbessertem therapeutischem Index wie Mometasonfluorat über einen Zeitraum von 3 Monaten (einmal täglich) oder 6 Monaten (einmal täglich für jeweils 15 Tage gefolgt von einer 14-tägigen Pause). Diese Therapie eignet sich auch für Kinder, wobei die systemische Resorption in intertriginösen Arealen zu beachten ist.

3.3.2 Topische Calcineurin-Inhibitoren

Seit fast 20 Jahren ist der positive Effekt von topischen Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus sowie Pimecrolimus) bei Vitiligo durch Kasuistiken und Fallserien bekannt. Eine limitierte Anzahl kleiner randomisiert kontrollierter Studien (RCT) unterstreicht die therapeutische Wirkung von Tacrolimus 0,1% und Pimecrolimus 1% bei Erwachsenen bzw. Kindern⁴⁷⁻⁵⁰. So zeigte sich bei 58% der mit 0,1% Tacrolimussalbe behandelten Kinder eine mehr als 50%ige Repigmentierung der Gesichtsläsionen nach 6-monatiger Tacrolimusapplikation ohne Unterschied zur Kontrollgruppe mit Clobetasolpropionat⁵⁰. Genau wie topische Kortikosteroide sprechen Gesicht und Hals am besten auf topische Calcineurin-Inhibitoren an, Akren weniger oder gar nicht. Es bleibt unklar, ob Tacrolimus stärker als Pimecrolimus wirkt. Auch bei der SV scheint topisches Tacrolimus zu wirken⁵¹. Typische Nebenwirkungen sind brennende und juckende Sensationen und Erythembildung besonders nach Alkoholgenuß.

Neben der Initialtherapie von Vitiligo sind topische Calcineurin-Inhibitoren aber auch zur Erhaltungstherapie einer zuvor induzierten Repigmentierung (auch nach Phototherapie und gezielter Lichttherapie geeignet. Eine Placebo-kontrollierte RCT an 78 Vitiligopatienten zeigte, dass das Rezidivrisiko von Depigmentierungen im 1. Jahr von 48,4% auf 26,4% durch 0,1% Tacrolimus-Salbe und zweimaliges Auftragen pro Woche signifikant gesenkt werden konnte⁵².

Empfehlung
Topische Calcineurin-Inhibitoren sind nur bei Neurodermitis zugelassen und können daher nur off-label als Alternative zu topischen hochpotenten Kortikosteroiden bei Vitiligo rezeptiert werden. Insbesondere in Hautarealen, wo eine Atrophie durch topische hochpotente Kortikosteroiden nach prolongierter Therapie gefürchtet wird (Gesicht) sind sie sinnvoll. Die Wirksamkeit ist ähnlich der hochpotenter Kortikosteroide. Topische Calcineurin-Inhibitoren sollten zweimal pro Tag aufgetragen werden und für 6-12 Monate initial appliziert werden. Bei erfolgreicher Repigmentierung (auch nach Phototherapie und gezielter Lichttherapie) reduziert eine proaktive Therapie zweimal pro Woche das Rezidivrisiko.

3.3.3 Phototherapien

Phototherapien zählen seit Jahrzehnten zu den wichtigsten Therapiemodalitäten der Vitiligo. Von den vielen unterschiedlichen phototherapeutischen Verfahren, die in der Vergangenheit bei Vitiligo angewendet wurden (Heliotherapie, Psoralen plus Sonne (PUVASol), Psoralen plus UVA (PUVA), Phenylalanin plus UVA (PAUVA), Khellin plus UVA (KUVA), Breitband UVB (BB UVB), Schmalband UVB (narrowband UVB, NB UVB)) wird heutzutage in erster Linie NB UVB zur Ganzkörperbestrahlung eingesetzt. Durch die Weiterentwicklung der Medizintechnologie wurden seit Anfang der 2000er Jahre auch Lichtquellen auf den Markt gebracht, die UVB Licht in hoher Intensität emittieren und zur selektiven Bestrahlung umschriebener Vitiligo Areale eingesetzt werden (gezielte UV-Therapien). Diese Art der Phototherapie ist auch das bevorzugte phototherapeutische Verfahren für die segmentale Vitiligo und wird im Abschnitt über die Lasertherapie gesondert abgehandelt.

NB UVB Monotherapie

Für die Ganzkörpertherapie der generalisierten oder aktiven, progredienten Vitiligo hat sich seit der 1997 veröffentlichten Pionierarbeit von Westerhof et al. NB UVB als die wirksamste und am besten dokumentierte Therapieform durchgesetzt⁵³. In einer rezenten Metaanalyse wurden 35 prospektive Studien ausgewertet, die das therapeutische Ansprechen von generalisierter Vitiligo auf NB UVB und/oder PUVA in Abhängigkeit von der Therapiedauer untersucht haben⁵⁴. Der Therapieerfolg wurde anhand der prozentualen Repigmentierung der Vitiligo Areale als mild ($\geq 25\%$), moderat ($\geq 50\%$) und ausgeprägt ($\geq 75\%$) eingestuft. Nach 6 Monaten Therapiedauer erzielte NB UVB im Schnitt bei 19,2% der Patienten eine ausgeprägte Repigmentierung, nach 12 Monaten bei 35,7% der Patienten. Die entsprechenden Zahlen für PUVA waren 8,5% der Patienten nach 6 Monaten und 13,6% der Patienten nach 12 Monaten. Eine Metaanalyse von drei Vergleichsstudien zwischen NB UVB und PUVA bei Vitiligo ergab, dass unter NB UVB 60% mehr Patienten eine $\geq 75\%$ Repigmentierung erreichen. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant².

Neben der Art der Vitiligo (nicht-segmental versus segmental), der Therapiemodalität und Therapiedauer ist die Lokalisation der Vitiligo Areale ein wesentlicher prognostischer Parameter. Läsionen im Kopf- und Halsbereich sprechen generell am besten auf eine Phototherapie an, gefolgt von Vitiligo Arealen am Stamm und den Extremitäten mit Ausnahme der Hände und Füße, die auf sämtliche Therapien kaum oder gar nicht ansprechen⁵⁵. Einen günstigen Einfluss auf das Therapieergebnis haben desweiteren ein dunkler Hautphototyp (III – VI)⁵⁶, eine kurze Erkrankungsdauer^{57,58}, das Fehlen von Leukotrichie in den betroffenen Hautarealen⁵⁹ und eine fehlende Krankheitsaktivität. Auch psychische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Eine indische Studie an Patienten mit mehr als 10% Oberflächenbefall fand, dass Patienten mit einem Therapieerfolg (definiert als Sistieren der Krankheitsaktivität und $>25\%$ Repigmentierung) eine deutlich geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität (gemessen anhand des DLQI) aufwiesen als Patienten mit einem ungenügenden Ansprechen auf die Therapie⁶⁰.

Zur Nachhaltigkeit der Repigmentierung nach erfolgreicher Phototherapie gibt es nur spärliche Daten an wenigen Patienten, wobei sich die Rezidivraten nach 1 bis 2 Jahren zwischen 43% und 55% bewegen⁶¹.

Eine Phototherapie bei Vitiligo wird üblicherweise in einer diskret erythematogenen Dosis über viele Monate zwei- bis dreimal pro Wochen in phototherapeutischen Ambulanzen oder Facharztpraxen durchgeführt. Eine Alternative für Patienten, die dazu aus zeitlichen oder anderen Gründen keine Möglichkeit haben, ist die NB UVB Heimtherapie, für die unterschiedliche Geräte (handgehaltene, Teilkörper- und Ganzkörperbestrahlungssysteme) zur Verfügung stehen⁶². In einer chinesischen Studie an 93 Patienten konnte mit einem handgehaltenen NB UVB Gerät bei 38% der Patienten eine $>75\%$ Repigmentierung und bei weiteren 17% eine 51% - 75% Repigmentierung erzielt werden⁶³.

Die Indikationsstellung zu einer Therapie wird bei Kindern und Jugendlichen mit Vitiligo naturgemäß restriktiver gestellt, dennoch kann insbesondere bei Jugendlichen der Leidensdruck enorm und daher eine Behandlung angezeigt sein. Studien aus den Niederlanden, Indien und Singapur zum Einsatz der NB UVB Phototherapie bei pädiatrischer Vitiligo zeigen Repigmentierungsraten von $>75\%$ bei 53% (27/51) und 75% (15/20) der Kinder^{64,65} bzw. von $>50\%$ bei 74% (14/19) der Kinder⁶⁶. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Ansprechens konnte auch eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität festgestellt werden⁶⁴.

Eine zeitlich begrenzte Ganzkörper Phototherapie kann nicht nur zur Repigmentierung, sondern auch zur Verhinderung der Krankheitsprogression eingesetzt werden. Während 96% der 51 Kinder in der

Studie von Njoo et al. vor Initiierung der NB UVB Therapie an einer aktiven Vitiligo litten, war die Krankheitsaktivität nach der Phototherapie bei 80% der Kinder gestoppt⁶⁴.

Kombinationstherapien

In zahlreichen Studien wurde versucht, die repigmentierende Wirkung der Phototherapie bei Vitiligo durch Kombination mit äußerlichen oder systemischen Therapien zu verbessern. Die Mehrheit der dazu vorliegenden Daten stammt aus sehr heterogenen, nicht-kontrollierten Studien mit relativen geringen Fallzahlen und einer Interventionsdauer von zumeist nicht länger als 6 Monaten⁶⁷. Die Frage, ob eine zusätzliche Therapie lediglich vorübergehend das Ansprechen auf eine Phototherapie beschleunigt oder auch langfristig zu besseren Therapieergebnissen führt, bleibt daher in der Regel offen⁶⁸.

NB UVB und topische Therapien

In einer jüngst publizierten dreiarmligen randomisierten Studie an 516 Patienten wurden Momecutan Salbe plus Scheinbestrahlungen, NB UVB Heimtherapie plus Placebo Salbe und NB UVB Heimtherapie plus Momecutan Salbe miteinander verglichen. Dabei zeigte sich nach 9 Monaten Therapie eine Überlegenheit der Kombination von NB UVB und Momecutan gegenüber der alleinigen Momecutan Therapie⁶⁹. Die positiven Resultate einer Arbeitsgruppe mit einer Kombination aus einer Pseudocatalase Creme und suberythematischen Dosen von NB UVB^{70,71} wurden in anderen Studien nicht bestätigt^{72,73}. Zu topischen Vitamin D Analoga in Kombination mit Phototherapien liegen ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse vor. Eine rezente Auswertung von drei randomisierten kontrollierten Studien zeigte in Bezug auf eine $\geq 50\%$ Repigmentierung keinen Nutzen einer zusätzlichen Tacalcitol oder Calcipotriol Anwendung⁷⁴. Auch die Datenlage zur Kombination von Phototherapien mit Calcineurin-Inhibitoren ist limitiert. In der oben zitierten Metaanalyse konnte mit Ausnahme des Gesichtsbereiches auch für topische Calcineurin-Inhibitoren kein additiver Effekt zu einer NB UVB Phototherapie nachgewiesen werden⁷⁴.

NB UVB und systemische Therapien

In einer 3-armigen RCT an jeweils 15 Patienten mit stabiler Vitiligo wurde eine orale Kortikosteroid-Minipuls-Therapie (30 mg Prednison an 2 aufeinanderfolgenden Tagen/Woche) gegen NB UVB und eine Kombination aus beiden verglichen. Nach 3 Monaten Intervention zeigten sich klinisch (anhand der Verringerung des VASI) und laborchemisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Kombinations- und NB UVB Monotherapie⁷⁵. In einer retrospektiven Kohorten Studie an 38 Patienten mit aktiver NSV wurden 25 Patienten mit einer Dexamethason-Minipuls-Therapie (4 mg an 2 aufeinanderfolgenden Tagen/Woche), 0,05%iger Clobetasolpropionat-Creme (an 5 Tagen pro Woche) und NB UVB (3x/Woche) behandelt. Der Kontrollarm (n = 15) erhielt nur Clobetasolpropionat-Creme und NB UVB⁷⁶. Die Triple Therapie erwies sich im Vergleich zur dualen Therapie als signifikant wirksamer die Krankheitsaktivität zu stoppen (keine Aktivität bei 92% versus 53% der Patienten nach etwa 3 Monaten). In Bezug auf die Repigmentierung fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Diese Ergebnisse wurden durch eine retrospektive koreanische Studie an 32 Patienten mit aktiver/ausgedehnter Vitiligo unterstützt, in der 0,5 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht an 2 Tagen pro Woche mit NB UVB kombiniert wurde. Bei allen Patienten kam es innerhalb von 3 Monaten zu einem Stopp der Krankheitsaktivität. Zusätzlich zeigte sich innerhalb dieser kurzen Zeit bereits bei 40,6% der Patienten eine gute ($>51\%$) oder sehr gute ($\geq 75\%$) Repigmentierung⁷⁷.

In mehreren kleinen RCTs wurden zudem unterschiedliche Antioxidantien (Polypodium leucotomos, α -Tocopherol sowie eine Mischung aus Liponsäure, Vitamin E, Vitamin C, ungesättigten Fettsäuren und Cystein) mit NB UVB oder PUVA kombiniert, wodurch die Rate der Patienten, die eine $\geq 50\%$ Repigmentierung innerhalb der Studiendauer (3-6 Monate) aufwiesen, erhöht werden konnte⁷⁸⁻⁸¹. In einer weiteren RCT Studie wurde durch die zusätzliche Verabreichung von *Polypodium leucotomos* zu

NB UVB nur im Kopf- und Halsbereich ein statistisch signifikant besseres Ergebnis als mit NB UVB allein erzielt⁸².

Das Nebenwirkungsprofil der Phototherapien ist aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrungen sehr gut definiert. Bei korrekter Anwendung ist das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen sowohl für die NB UVB als auch die PUVA Therapie sehr gering. In der Anfangsphase der Therapie kann es zu phototoxischen Reaktionen (UVB bzw. PUVA Erythem) kommen. Bei der PUVA Therapie verursacht die Einnahme des Oxsoralens bei mehr als 20% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen. Andere potentielle Nebenwirkungen wie Induktion einer Photodermatose oder eine Herpes simplex Reaktivierung sind selten. Das einzige relevante Langzeitrisiko der Phototherapien ist ihr photokarzinogenes Potential, das man im Kontext zu Vitiligo allerdings differenziert betrachten muss. Zwei rezente Studien haben frühere Hinweise bestätigt, dass Vitiligo mit einer verringerten Inzidenz von sowohl hellem als auch melanozytärem Hautkrebs einhergeht^{83,84}. In Bezug auf den Einfluss einer zusätzlichen Phototherapie auf das Hautkrebsrisiko erbrachten diese zwei Studien jedoch diskrepante Ergebnisse. Die Entstehungsrate von Hautkrebs war in der ersten Studie unbeeinflusst von früheren Phototherapien, während in der zweiten Studie phototherapierte Patienten deutlich höhere Hautkrebsraten aufwiesen. In beiden Studien wurden die Daten für NB UVB und PUVA zusammengefasst, erlauben also keine getrennte Risikobeurteilung. Die wenigen in der Literatur berichteten Fälle von Hautkrebsentstehung beziehen sich fast ausschließlich auf PUVA-behandelte Patienten. In einer rezenten retrospektiven Analyse von 48 Vitiligo Patienten, die >100 bis >650 NB UVB Bestrahlungen (Mittel 211) bekommen hatten, wurde nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten (12-134 Monate) bei keinem einzigen Patienten ein Hautkrebs nachgewiesen⁸⁵. In einer jüngst publizierten Studie haben koreanische Autoren die Inzidenz von Hautkrebs bei über 40 000 Vitiligo Patienten, die zwischen 2007–2017 NB UVB Bestrahlungen erhalten hatten (unterteilt in zwei gleichgroße Gruppen mit <50 bzw. ≥50 Expositionen), mit der Inzidenz von Hautkrebs bei weiteren 20 000 Vitiligo Patienten ohne Bestrahlungen (Kontrollgruppe) verglichen⁸⁶. Alle ausgewerteten Patienten waren ≥20 Jahre und hatten bei Einschluss in die Studie eine negative Hautkrebs-Anamnese. Die Alters- und Geschlechtsverteilung war in allen drei Gruppen vergleichbar. Aktinische Keratosen fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit mehr als 200 NB UVB Expositionen. Im Gegensatz dazu war das Risiko für Morbus Bowen, nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) oder Melanom bei den bestrahlten Vitiligo Patienten (darunter auch 717 Patienten, die mehr als 500 NB UVB Expositionen hatten) nicht höher als bei den Unbestrahlten.

Empfehlung
NB UVB (zweimal bis dreimal pro Woche) ist die am besten untersuchte und dokumentierte Therapie bei Patienten mit NSV. NB UVB ist indiziert bei generalisierter Vitiligo, wenn aufgrund der Ausdehnung eine topische Therapie nicht mehr praktikabel erscheint, sowie bei aktiver, progredienter Vitiligo, um die Erkrankungsaktivität zu stoppen. Wegen des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles ist NB UVB der systemischen PUVA Therapie überlegen, die bei Vitiligo weitgehend obsolet ist. Die Therapie mit NB UVB sollte nach 3 Monaten bezüglich ihres Effektes evaluiert werden. Bei fehlender Repigmentierung sollte die Bestrahlung nach spätestens 6 Monaten abgebrochen werden, generell sollte die Therapie jedoch nicht länger als 12-24 Monate durchgeführt werden. Kombination mit topischen Kortikosteroiden oder Calcineurin-Inhibitoren kann den Effekt von NB UVB verstärken, wobei jedoch eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Monotherapie nur im Gesicht und Halsbereich, nicht aber an anderen Körperstellen wie Stamm und Extremitäten zu erzielen ist. Bei rasch fortschreitender NSV kann NB UVB auch mit systemischen Kortikosteroiden kombiniert werden. NB UVB ist eine sichere und nebenwirkungsarme Therapie. Die bisher vorliegenden Daten zur Entstehung von NMSC bei Vitiligo Patienten nach UV-Therapie sind heterogen, deuten aber zusammen genommen darauf

hin, dass auch bei langfristig behandelten Patienten das NMSC-Risiko, wenn überhaupt, sehr gering ist.

3.3.4 Gezielte Lichttherapien

Gezielte Lichttherapie wie der 308 nm Excimer-Laser und die 308 nm Excimer-Lampe bieten den Vorteil einer auf die betroffenen Herde fokussierten und damit limitierten Bestrahlung, einer höheren Eindringtiefe ohne die Notwendigkeit zur vorherigen Sensibilisierung (wie bei PUVA) sowie der höheren Strahlungs-dosis pro cm². Dies ermöglicht eine niedrigere kumulative Dosis^{87,88}. Excimer (308 nm) basiert auf der Anwendung eines Xenonchlorid-Gassystems. Das erzeugte Licht wird durch eine Fiberoptik oder mittels fokussierbarer Handstücke auf die betroffene Stelle mit einer Energiedichte von 50-6000 mJ/cm² je nach Gerät appliziert. Verbreiteter als Excimer-Laser sind Excimer-Lampen. Deren Wellenlänge liegt ebenfalls bei 308 nm, ist aber nicht streng kollimiert und monochromatisch, zudem weniger energiereich. In einer RCT konnte jedoch demonstriert werden, dass hinsichtlich der Effizienz der Repigmentierung der 308 nm Excimer-Laser der 308 nm Excimer-Lampe ebenbürtig ist⁸⁹. Eine Metaanalyse⁹⁰ über sechs Studien zum Vergleich zwischen Excimer-Laser und -Lampe an 411 Patienten und 764 Läsionen ergab keinen Unterschied zwischen beiden Vorgehensweisen in Bezug auf die Repigmentierung von >50% und >75%.

Bestrahlt wird 2-3 Mal / Woche je nach Verträglichkeit. Die Initialdosis beim 308 nm Excimer-Laser richtet sich nach der Lokalisation der Vitiligoherde und der minimalen Erythem-Dosis. Je nach Körperareal wird mit 100-600 mJ/cm² begonnen⁹¹⁻⁹⁴. Steigerungen der jeweils nachfolgenden Sitzungen sollten von der Dauer des Erythems abhängig gemacht werden. Diese treten beim Excimer Laser häufiger als bei der Excimer-Lampe auf⁸⁹. Sofern kein oder ein Erythem für bis zu 24 Stunden entsteht, kann um 50-100 mJ/cm² gesteigert werden. Bleibt das Erythem mehr als 48 Std. bestehen, sollte beim nächsten Mal um 50 mJ/cm² reduziert werden. Bei Brennen, langanhaltender Rötung, Schwellung oder Blasenbildung muss pausiert werden⁹¹⁻⁹⁴. Unter günstigen Bedingungen (Lokalisation im Gesicht, dunkler Hautphototyp) beginnt die Repigmentierung bereits nach 4 Behandlungen und in nur 2 Wochen⁹⁵ und damit schneller als NB UVB. Gesicht und Mitte des Stammes zeigen sich am responsivsten mit 90%iger Repigmentierung^{93,96}. Die Repigmentierung scheint mehr von der Gesamtzahl der Sitzungen als von der Häufigkeit/Woche abzuhängen. Allerdings ist eine raschere Repigmentierung für Behandlungen 3x/Woche statt 2 x/Woche belegt⁹⁶⁻⁹⁸. Ein verbessertes Ansprechen kann erreicht werden, wenn die Lasertherapie innerhalb der ersten 2 Jahre begonnen wird, danach halbieren sich die Erfolge^{98,99}. Kinder sprechen besser an als Erwachsene¹⁰⁰, kleinere Herde besser als größere^{99,101-103}. Excimer-Lampe und -Laser scheinen eine bessere Wirksamkeit als die NB UVB-Therapie bei Vitiligo von Erwachsenen und Kindern aller Hauttypen sowohl als Mono- als auch Kombinationstherapie zumindest bei zwei bis dreimal wöchentlicher Applikation über 36 Wochen zu haben. Die Patienten erreichten durchschnittlich eine 75%-ige Repigmentierung¹⁰⁴. Eine histologische Studie zu Stanzbiopsien von mit Excimer-Laser, -Lampe und NB UVB behandelten Vitiligopatienten zeigte vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Induktion und des Umfangs der Repigmentierung, wobei mit dem Excimer Laser eine 71,4 % niedrigere kumulative Dosis ausreicht wurde. Patienten waren jedoch mit der NB UVB-Therapie zufriedener¹⁰⁵.

Die Kombination mit topischen Kortikosteroiden¹⁰⁶, Pimecrolimus 1%¹⁰⁷ oder Tacrolimus 0.1 % steigert die Ansprechrate, in resistenten Arealen ermöglicht die Kombination teilweise sogar erst ein Ansprechen^{68,107-110}. Auch bei der SV wirkt die gezielte Lichttherapie, am besten in Kombination, wobei eine möglichst frühzeitige Intervention anzustreben ist. Eine 3-monatige Kombinationstherapie mittels 308 nm-Excimer-Laser oder Excimer 308-nm-Lampe (2x/Woche an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen) plus topischer 0,1 % Tacrolimus-Salbe inklusive eines initialen systemischen Prednisolon-Stoßes

(0,3 mg/KG per os, maximal 20 mg/die) zeigte Ansprechraten von 50,3 % mit einer 75%igen Repigmentierung¹¹¹. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von >12 Monaten, Leukotrichie und plurisegmentaler Vitiligo hatten dabei eine schlechtere Prognose.

Empfehlung
Zahlreiche Studien unterstreichen die Wirkung von 308 nm Excimer-Laser oder 308 nm Excimer-Lampe bei Vitiligo. Beide Therapien erscheinen ebenbürtig, was die Effizienz der Repigmentierung angeht. Da die Excimer-Therapie nicht die gesamte Haut, sondern nur gezielt die Vitiligoherde mit Licht behandelt und im Behandlungsareal eine mehr als 70 % niedrigere kumulative Dosis ausreicht, um das gleiche Ergebnis zu erzielen, scheint die Anwendung von Excimer-Lampe und -Laser hinsichtlich potentieller NB-UVB Nebenwirkungen sicherer zu sein. 308 nm Excimer-Laser oder 308 nm Excimer-Lampe kommen daher vorrangig bei SV und NSV mit limitierter Ausdehnung in Frage. Die Kombination mit topischen und systemisch wirkenden Wirkstoffen (z. B. Kortikosteroide, topische Kalzineurin-Inhibitoren) scheint die Wirkung gezielter Lichttherapie zu verstärken.

3.3.5 Immunsuppressive Systemtherapien

Die Wirkung systemisch verabreichter Kortikosteroide und weiterer Immunsuppressiva wurde bei der Vitiligo in Form von Einzelberichten und kleinen Fallserien beschrieben. Eine orale Kortisonminipulstherapie mit Betamethason oder Dexamethason (initial 5 mg, an zwei aufeinander folgenden Tagen pro Woche mit etwaiger Erhöhung auf 7,5 mg bei Nicht-Ansprechen) konnte eine rasch fortschreitende Vitiligo bei 89% der behandelten Patienten nach 1-3 Monaten stabilisieren. Hierbei kam es bei 80% der Patienten zu Repigmentierungen¹¹². Ähnliche Ansprechraten wurden unter Dexamethason (10 mg an zwei aufeinander folgenden Tagen) beobachtet¹¹³. Bei einem Großteil der behandelten Patienten muss bei dieser Therapieform mit systemischen Kortisonnebenwirkungen gerechnet werden (Gewichtszunahme, Hypertrichose, Schlaflosigkeit, Gemütsstörungen, Akne, Menstruationsstörungen). Bei Patienten mit erfolgreicher oraler Minipulstherapie und Stopp der Krankheitsprogression bietet sich eine UV-Therapie im Anschluss an. Ob eine orale Minipulstherapie eine rasch fortschreitende Vitiligo effizienter stoppt als eine UV-Therapie, ist nicht geklärt. Eine neuere randomisiert kontrollierte Studie bestätigt die Wirkung der Dexamethason-Minipuls-Therapie (2,5 mg p. o. täglich an zwei Tagen pro Woche) mit vergleichbarer Wirkung wie 10 mg Methotrexat p. o. einmal pro Woche¹¹⁴.

Weitere systemisch verabreichte Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Cyclosporin sowie Biologika gegen TNF zeigen entweder keinerlei Effekte oder nur in einer geringen Zahl von behandelten Vitiligopatienten einen gewissen Grad von Repigmentierung⁴. Unter Anwendung von Tumornekrose-Faktor-Biologika kann es sogar zu einer Induktion von Vitiligo kommen¹¹⁵. In einer großen Studie an mehr als 10 000 koreanischen Patienten mit M. Crohn, Colitis ulcerosa und ankylosierender Spondylitis konnte kürzlich gezeigt werden, dass das Risiko an einer Vitiligo zu erkranken nach anti-TNF-Biologika (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) signifikant erhöht ist (*hazard ratio*: 1,99), wobei jüngere Patienten und solche unter Etanercept das höchste Risiko aufwiesen¹¹⁶.

Empfehlung
Eine orale Minipulstherapie mit Dexamethason (2,5 mg an zwei aufeinander folgenden Tagen pro Woche) kann zur Erzielung eines Krankheitsstopps bei akuter, rasch progredienter Vitiligo erwogen werden. Die Therapiedauer liegt bei 3-6 Monaten, wobei systemische Kortisonnebenwirkungen zu erwarten sind. Als alleinige Therapie zur Repigmentierung wird diese Therapieform nicht empfohlen. Eine Therapie mit Anti-TNF-Biologika verdoppelt das Risiko an einer Vitiligo zu erkranken.

3.3.6 Chirurgie

Chirurgische Therapieoptionen gehören zu den effektivsten Interventionen bei stabiler Vitiligo, sind in ihrer Anwendung jedoch limitiert durch ihre Invasivität sowie hohe Anforderungen an labortechnische Ausstattung und fachliche Expertise. Voraussetzung für eine erfolgreiche Repigmentierung ist eine sorgfältige Patientenselektion. Die beste Indikation besteht für die segmentale und fokale Vitiligo, prinzipiell jedoch für alle stabilen Formen der Vitiligo bei ausbleibendem Therapieerfolg unter konservativer Therapie¹¹⁷. Kriterien für Stabilität der Vitiligo sind nicht einheitlich definiert, beziehen sich je nach Behandlungszentrum auf einen Zeitraum von 6 Monaten bis 3 Jahren^{118,119} und beinhalten:

- a) keine neuen Vitiligoherde,
- b) bestehende Vitiligoherde sind größenkonstant,
- c) kein Koebner-Phänomen,
- d) spontane Repigmentierung und
- e) positiver Minigraft-Test (probeweise Vollhauttransplantation mittels Stanzbiopsie)¹¹⁷.

Eine Kontraindikation besteht für Vitiligopatienten mit hypertropher Narbenbildung und Neigung zu Keloiden¹²⁰. Zwei prinzipielle Techniken sind verfügbar: Gewebetransplantationen mittels Vollhauttransplantation, (ultradünner) Spalthauttransplantation oder Saugblasentechnik und Zelltransplantation autologer kultivierter oder nicht-kultivierter epidermaler Melanozyten¹²¹. Vollhauttransplantationen (z. B. mit Stanzen) sind gegenüber Spalthauttransplantationen oder der Saugblasentechnik üblicherweise nur bei flächenmäßig sehr begrenzten Spenderarealen möglich. Die autologe Zelltransplantation kultivierter Melanozyten bietet den Vorteil, dass durch Expansion der Zellen in Kultur größere Areale als bei Gewebetransplantation behandelt werden können mit einer Spender-Empfänger-Ratio von bis zu 1:60¹²². Zelltransplantationen sind jedoch technisch anspruchsvoll und zeitaufwendig.

In die Wahl der optimalen Technik fließt die Lokalisation der Vitiligoareale ein, wobei Zielareale über Gelenken, an Lippen, Lidern, Genitalien, Hand- und Fußrücken, Finger und Zehen und in Hautfalten chirurgisch schwierig sind^{120,123-125}. Neben den allgemeinen Risiken chirurgischer Interventionen, d. h. Blutung, Infektion, Verlust des Transplantats und ausbleibende Repigmentierung, kann es je nach Technik zu Farbdiskrepanzen zwischen repigmentiertem Vitiligoareal und umgebender Haut^{117,126}, zur Köbnerisierung¹, Narbenbildung im Spenderareal, zu einer kopfsteinpflasterartigen Oberflächenstruktur im transplantierten Bereich, Milien und hypertrophen Transplantaträndern kommen^{3,117,127,128}. Die Erfolgsrate (definiert als 'gute Repigmentierung' oder als >70% Repigmentierung) chirurgischer Therapien liegt bei 66-85% für Zelltransplantationen nicht-kultivierter Zellen, bei 22-72% für Zelltransplantationen kultivierter Zellen und bei 78-91% für Spalthauttransplantationen¹²¹. Basierend auf einer randomisierten Studie sind nicht-kultivierte Zelltransplantate effektiver als Gewebetransplantationen mittels Saugblasentechnik¹²⁹.

Langzeitstudien an Patienten mit Leukodermen und erfolgter Zelltransplantation nicht-kultivierter epidermaler Zellen zeigten nach durchschnittlich 4 Jahren eine stabile Repigmentierung in 93% der Fälle. Von Pigmentverlust betroffen waren lediglich Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo¹²⁶. Damit übereinstimmend zeigte eine andere Studie eine stabile Repigmentierung 5 Jahre nach autologer Transplantation nicht-kultivierter Zellen bei 12/12 Patienten mit segmentaler Vitiligo, wobei allerdings z. T. Re-Transplantationen durchgeführt wurden¹³⁰.

Zusammenfassend sind unter den Gewebetransplantationen Spalthauttransplantationen und die Saugblasentechnik am sichersten und effektivsten¹¹⁷. Die autologe Transplantation nicht-kultivierter epidermaler Zellen ist gegenüber der Transplantation kultivierter Zellen kostengünstiger, zeitsparender und zeigt trotzdem eine hohe Repigmentierungsrate auch in Langzeitstudien.

Empfehlung
Chirurgische Therapien eignen sich für die therapieresistente stabile Vitiligo, insbesondere für die segmentale und fokale Vitiligo. Eine sorgfältige Patientenselektion ist essentiell. Die Wahl der optimalen Technik richtet sich nach Lokalisation der Hautveränderung sowie individueller Expertise und Ausstattung.

3.3.7 Neue Therapieansätze

Afamelanotide (Nle⁵-d-Phe⁷- α -MSH), ein superpotentes synthetisches Analog des α -Melanozyten-stimulierenden Hormons, das seit 2015 zur Therapie der erythropoetische Protoporphyririe zugelassen ist¹³¹, wurde in Kombination mit NB UVB bei Patienten mit NSV getestet. Die Kombinationstherapie (16 mg Afamelanotide alle 4 Wochen über 4 Monate plus NB UVB) führte gegenüber NB UVB alleine nach 6 Monaten zu einer schnelleren und stärkeren Repigmentierung, allerdings vorrangig bei Patienten mit dunkleren Hautphototypen¹³².

Aktuell bestehen größere Hoffnungen auf die therapeutische Wirksamkeit und Zulassung von topischen oder systemischen JAK-Inhibitoren. Wie oben dargelegt besteht in der Haut von Vitiligo eine γ -IFN-Signatur verschiedener Entzündungszellen. Die γ -IFN-vermittelte Signaltransduktion verläuft über die Aktivierung von JAK, die zellspezifisch exprimiert sind. Diese Kinasen können durch *small molecules* pharmakologisch JAK-subtypspezifisch gehemmt werden. Ruxolitinib ist seit längerer Zeit zur peroralen Behandlung hämatologischer Systemerkrankungen als orales Medikament zugelassen und hemmt die Aktivität von JAK1/2. Tofacitinib, zugelassen für die Therapie der Psoriasis-Arthritis und rheumatoiden Arthritis, hemmt vorrangig JAK1/3. Bislang gibt es vor allem Einzelfallberichte und kleinere Fallserien über die Wirksamkeit dieser Substanzen¹³³⁻¹³⁶. Weltweit werden aktuell jedoch verschiedene RCT mit topischen (z. B. Ruxolitinib) und systemischen JAK-Inhibitoren (z. B. Tofacitinib oder Ritlecitinib) durchgeführt. Die Wirksamkeit von topischem Ruxolitinib in verschiedenen Konzentrationen (0,15-1,5% einmal bis zweimal pro Tag) wurde kürzlich in einem RCT an 157 Patienten gegenüber Placebo (Vehikel-Kontrolle) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit NSV unabhängig von ihrer Krankheitsaktivität und z. T. langer Krankheitsdauer. Nach 24 Wochen erreichte der Verumarm signifikante Veränderungen im fazialen VASI50 (F-VASI), d. h. 50% (1,5% Ruxolitinib einmal täglich) versus 3% beim Placeboarm. Juckreiz im Applikationsareal war die häufigste unerwünschte Wirkung der Ruxolitinib-Creme¹³⁷.

3.3.8 Supportive Therapien

Aufgrund der Reduktion des photoprotektiven Eumelanins ist die depigmentierte Haut von Vitiligopatienten UV-sensitiv. Hochpotente äußerliche Lichtschutzmittel (SPF \geq 50) sind daher zu empfehlen.

Mit Hinblick auf die psychosoziale Beeinträchtigung der Patienten kann eine medizinische Camouflage eine wichtige Säule in der supportiven Therapie der Vitiligo sein. Eine Reihe von dermatokosmetischen Produkten wie Cremes oder Sprays, flüssigen oder kompakten Foundations, Concealern und Fixier-Sprays ist auf dem Markt verfügbar. Selbstbräuner erzeugen eine Brauntönung der Haut, welche für 3-5 Tage anhält. Camouflage Produkte sind wasserfest und nach Applikation eines Fixiersprays sehr

haltbar. Durch eine hohe Pigmentdichte gelingt häufig eine exzellente Abdeckung von Vitiligoherden. Das Make-up sollte täglich entfernt werden¹³⁸. Auf schonende Reinigungstechniken ist aufgrund einer möglichen Koebnerisierung zu achten. Kosmetikinstitute oder Selbsthilfegruppen bieten Kurse zum Erlernen der korrekten Applikationstechnik an. Microskin™ ist ein Camouflage-Produkt, welches resistent gegenüber Wasser und Friktion ist und für mehrere Tage auf der Haut verbleiben kann¹³⁹. Permanent Make-up birgt neben dem inertem Vorteil einer dauerhaften Pigmentkorrektur Risiken wie Infektionen, allergische Reaktionen und Narbenbildung¹⁴⁰. Durch den unvorhersehbaren Verlauf von Vitiligo ist ein auf Dauer ästhetisch zufriedenstellendes Ergebnis durch Permanent Make-up nicht zu garantieren¹⁴¹.

Die individuelle psychische Beeinträchtigung kann anhand der visuellen Analogskala oder spezieller Tools wie dem *Vitiligo Impact Patient scale* (VIPs), dem *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) oder dem *Vitiligo-specific Quality-of-Life* Fragebogen (VitiQoL) eingeschätzt werden. Sie hilft bei der Selektion von Patienten, die von einer Psychotherapie profitieren könnten¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Eine Depigmentierungstherapie gilt als ultima ratio und sollte nur bei subtotaler Vitiligo bei Patienten mit dunklen Hauttypen und entsprechend großem Leidensdruck in Erwägung gezogen werden¹⁴⁵. Aufgrund der aktuell explosiven Entwicklung neuartiger Therapien erscheint das Ziel epidermale Melanozyten bei dieser Maßnahme irreversibel zu zerstören noch fragwürdiger. Es gibt im deutschsprachigen Raum keine zugelassene Arzneimittelspezialität für diese Indikation. In Frage kommen Rezepturen mit 20%igem Hydrochinonmonobenzylether in einer hydrophilen Grundlage¹⁴⁶. Wie Hydrochinon ist auch der Hydrochinonmonobenzylether redoxsensitiv, wodurch nach wenigen Wochen mit einem Wirkstoffverlust eines angebrochenen Produktes zu rechnen ist. Zweimal aufgetragen pro Tag stellt sich die Depigmentierung erst nach mehreren Monaten ein. Unerwünschte Wirkungen sind Hautirritationen und allergische Kontaktekzeme¹⁴⁶. Alternativ zur chemischen Depigmentierung kommen physikalische Methoden in Betracht. Der Güte-geschaltete Rubinlaser zerstört Melanin und Melanin-haltige Zellen und kann auch in Kombination mit Hydrochinonmonobenzylether eingesetzt werden¹⁴⁷. Die Erfahrungen mit Kryotherapie zur physikalischen Depigmentierung sind begrenzt. In einer Vergleichsstudie zwischen Laser- und Kryotherapie waren beide Verfahren hinsichtlich der erzielten Depigmentierung gleichwertig. Unerwünschte Nebenwirkungen traten bei der Kryotherapie auf, waren jedoch mild und transient¹⁴⁸. Die Kryotherapie stellt somit eine kosteneffektive Alternative dar, sollte aufgrund des potentiellen Risikos einer Narbenbildung nur von ausgewiesenen Experten durchgeführt werden.

Empfehlung
Ein Lichtschutz wird empfohlen. Aktuelle Erkenntnisse zum potentiellen Risiko einer in Frage kommenden Lichttherapie sollten mit dem Patienten in diesem Kontext besprochen werden
Empfehlung
Dermatokosmetischen Produkte wie Cremes oder Sprays, flüssige oder kompakte Foundations, Concealer und Fixier-Sprays erlauben eine Abdeckung von Vitiligoherden. Auf schonende Reinigungstechniken ist aufgrund einer möglichen Koebnerisierung zu achten. Bei einer dauerhaften Pigmentkorrektur kann es durch den unvorhersehbaren Verlauf der Vitiligo zu ästhetisch unzufriedenstellenden Ergebnissen kommen.
Empfehlung
Abweichende ästhetische Normen, Stigmatisierung, der unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung und fehlende Verfügbarkeit einer universellen Therapie führen zu einer psychischen Belastung und Einschränkung der Lebensqualität (s. o.). Mithilfe spezieller Messinstrumente wie der <i>Vitiligo Impact Patient scale</i> (VIPs), des <i>Dermatology Life Quality Index</i> (DLQI) oder des <i>Vitiligo-specific Quality-of-</i>

<i>Life</i> -Fragebogen (VitiQoL) können Patienten leichter identifiziert werden, die von einer psychotherapeutischen Intervention profitieren.
Empfehlung
Selbsthilfeorganisationen und Selbsthilfegruppen bieten allen Vitiligopatienten eine gute Möglichkeit der gegenseitigen Kontaktaufnahme und sollten den Patienten für Fragen des alltäglichen Umgangs mit Vitiligo empfohlen werden.
Empfehlung
Eine Depigmentierung ist nur nach Ausschöpfung aller therapeutischer Maßnahmen in extrem seltenen Fällen empfehlenswert. Aufgrund der irreversiblen Zerstörung der Melanozyten ist eine solche Maßnahme sehr restriktiv und nur nach sorgfältiger Diskussion mit dem Patienten einzusetzen

4 Literatur

- Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD003263.
- Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 2015; CD003263.
- Whitton M, Pinart M, Batchelor JM, Leonardi-Bee J, Gonzalez U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. Br J Dermatol. 2016; 174: 962-9.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, Ezzedine K, Gauthier Y, Gawkrödger DJ, Jouary T, Leone G, Moretti S, Nieuweboer-Krobotova L, Olsson MJ, Parsad D, Passeron T, Tanew A, van der Veen W, van Geel N, Whitton M, Wolkerstorfer A, Picardo M; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venerology (EADV); Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Br J Dermatol. 2013; 168: 5-19.
- Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. J Invest Dermatol. 1993; 100: 816-22.
- Picardo M, Taieb A. Handbook of vitiligo. 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2019.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, Mailloux CM, Sufit AJ, Hutton SM, Amadi-Myers A, Bennett DC, Wallace MR, McCormack WT, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Picardo M, Leone G, Taieb A, Jouary T, Ezzedine K, van Geel N, Lambert J, Overbeck A, Spritz RA. Variant of TYR and Autoimmunity Susceptibility Loci in Generalized Vitiligo. N Engl J Med. 2010; 362: 1686-97.
- Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease. N Engl J Med. 2007; 356: 1216-25.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Mailloux CM, Riccardi SL, Gowan K, Holland PJ, Bennett DC, Wallace MR, McCormack WT, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Picardo M, Leone G, Taieb A, Jouary T, Ezzedine K, van Geel N, Lambert J, Overbeck A, Spritz RA. Common variants in FOXP1 are associated with generalized vitiligo. Nat Genet. 2010; 42: 576-8.
- Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, Cole JB, Gowan K, Holland PJ, Bennett DC, Luiten RM, Wolkerstorfer A, van der Veen JP, Hartmann A, Eichner S, Schuler G, van Geel N, Lambert J, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Taieb A, Jouary T, Ezzedine K, Wallace MR, McCormack WT, Picardo M, Leone G, Overbeck A, Silverberg NK, Spritz RA. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. Nat Genet. 2012; 44: 676-80.
- Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, Holland PJ, Birlea SA, Siebert J, Hartmann A, Lienert A, van Geel N, Lambert J, Luiten RM, Wolkerstorfer A, Wietze van der Veen JP, Bennett DC, Taieb A, Ezzedine K, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Köks S, Prans E, Kingo K, Karelson M, Wallace MR, McCormack WT, Overbeck A, Moretti S, Colucci R, Picardo M, Silverberg NB, Olsson M, Valle Y, Korobko I, Böhm M, Lim HW, Hamzavi I, Zhou L, Mi QS, Fain PR, Santorico SA, Spritz R. Genome-wide association studies

- of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet.* 2016; 48: 1418-24.
12. Richmond JM, Bangari DS, Essien KI, Currimbhoy SD, Groom JR, Pandya AG, Youd ME, Luster AD, Harris JE. Keratinocyte-derived chemokines orchestrate T-cell positioning in the epidermis during vitiligo and may serve as biomarkers of disease. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 350-8.
 13. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, Dessarthe B, Martins C, Boukhedouni N, Vernisse C, Grasseau A, Thiolat Z, Rambert J, Lucchese F, Bertolotti S, Ezzedine K, Taieb A, Seneschal J. Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 355-64.
 14. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquel A, Luci C, Cardot-Leccia N, Hadhiri-Bziouche H, Abbe P, Gesson M, Sormani L, Regazzetti C, Beranger GE, Lereverend C, Pons C, Khemis A, Ballotti R, Bertolotto C, Rocchi S, Passeron T. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun.* 2019; 10: 2178.
 15. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, van Geel N, Le Poole IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Gauthier Y, Hann SK, Picardo M, Taieb A; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25: E1-13.
 16. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015; 386: 74-84.
 17. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35: 671-4.
 18. Silverberg NB. Update on childhood vitiligo. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 445-52.
 19. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrödger DJ, Schallreuter K, Bennett DC, van der Veen W, Whitton M, Moretti S, Westerhof W, Ezzedine K, Gauthier Y, VETF members. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24: 564-73.
 20. Van Geel N, De Lille S, Vandenhaute S, Gauthier Y, Mollet I, Brochez L, Lambert J. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 673-8.
 21. van Geel N, Speeckaert R. Segmental Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017a; 35: 145-50.
 22. Ezzedine K, Amazan E, Séneschal J, Cario-André M, Léauté-Labrèze C, Vergier B, Boralevi F, Taieb A. Follicular vitiligo: a new form of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25: 527-9.
 23. Seneschal J, Morice-Picard F, Taïeb A. Vitiligo, associated disorders and comorbidities (autoimmune-inflammatory disorders, immunodeficiencies, rare monogenic diseases). In: *Handbook of vitiligo*. Picardo M., Taieb, A. (Hrsg.), 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2019, 125-39.
 24. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeftang MM, Luiten RM, van der Veen JP, Wolkerstorfer A, Spuls PI. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 1224-35.
 25. Fan K-C, Yang T-H, Huang Y-C. Vitiligo and thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Dermatol.* 2018; 28: 750-63.
 26. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P, Feliciani C, Tracanna M, Tulli A. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 354-8.
 27. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6: 270-7.
 28. Krüger C, Schallreuter KU. Cumulative life course impairment in vitiligo. *Curr Probl Dermatol* 2013; 44: 102-17.
 29. Kota RS, Vora RV, Varma JR, Kota SK, Patel TM, Ganjiwale J. Study on assessment of quality of life and depression in patients of vitiligo. *Indian Dermatol Online J.* 2019; 10: 153-7.
 30. Wang G, Qiu D, Yang H, Liu W. The prevalence and odds of depression in patients with vitiligo: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 1343-51.
 31. Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 708-18.
 32. Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 134-9.
 33. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* 2013; 40: 344-54.
 34. Taïeb A, Picardo M, on behalf of the other VETF members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007; 20: 27-35.

35. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: The Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol* 2004; 140: 677-83.
36. Komen L da Graça V, Wolkerstorfer A, de Rie MA, Terwee CB, van der Veen JPW. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol* 2015; 172: 437-43.
37. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CA, Eleftheriadou V, Taieb A, Picardo M, Ezzedine K, Speeckaert R. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 978-84.
38. van Geel N, Lommerts JE, Bekkenk MW, Prinsen CA3, Eleftheriadou V, Taieb A, Picardo M, Ezzedine K, Wolkerstorfer A, Speeckaert R; international Vitiligo Score Working Group. Development and validation of a patient-reported outcome measure in vitiligo: The Self Assessment Vitiligo Extent Score (SA-VES). *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 464-471.
39. van Geel N, Bekkenk M, Lommerts JE, Ezzedine K, Harris J, Hamzavi I, Eleftheriadou V, Picardo M, Taieb A, Prinsen CAC, Wolkerstorfer A, Speeckaert R. The vitiligo extent score (VES) and the VESplus are responsive instruments to assess global and regional treatment response in patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 369-371.
40. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, Sirignano S, O'Leary R, Vandergriff T, Hynan LS, Pandya AG. Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 272-5.
41. van Geel N, Grine L, De Wispelaere P, Mertens D, Prinsen CAC, Speeckaert R. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33: 1667-75.
42. Böhm M. [Differential diagnostics of hypomelanoses]. *Hautarzt.* 2015; 66: 945-58.
43. Zawar V, Bharatia P, Chuh A. Eruptive Hypomelanosis. A novel exanthema associated with vital symptoms in children. *JAMA* 2014; 150: 119201.
44. Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, Hamzavi I, Lim H, Suzuki T, Katayama I, Anbar T, Abdallah M, Benzekri L, Gauthier Y, Harris J, Silva de Castro CC, Pandya A, Goh BK, Lan CC, Oiso N, Al Issa A, Esmat S, Le Poole C, Lee AY, Parsad D, Taieb A, Picardo M, Ezzedine K; Vitiligo Global Issues Consensus Group. Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28: 363-9.
45. Eleftheriadou V, Hamzavi I, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Huggins RH, Lim HW, Elbuluk N, Bhatia B, Tovar-Garza A, Nahhas AF, Braunberger T, Ezzedine K. International initiative for outcomes (INFO) for vitiligo: workshops with patients with vitiligo on repigmentation. *Br J Dermatol* 2019; 180: 574-9.
46. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1532-40.
47. Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003; 139:581-5.
48. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2005; 15: 88-91.
49. Dawid M, Veensalu M, Grassberger M, Wolff K. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult patients with vitiligo: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 942-6.
50. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 626-32.
51. Udompataikul M, Boonsupthip P, Siri wattanagata R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J Dermatol* 2011; 38: 536-40.
52. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Bahadoran P, Taïeb A, Lacour JP, Passeron T. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1 % tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 970-4.
53. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1525-8.
54. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM. Phototherapy for vitiligo. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 666-74.

55. Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, El-Khayyat MA. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; 22: 157-63.
56. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 274-8.
57. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jun; 44: 999-1003.
58. Hallaji Z, Ghiasi M, Eisazadeh A, Damavandi MR. Evaluation of the effect of disease duration in generalized vitiligo on its clinical response to narrowband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012; 28:115-9.
59. Lee DY, Lee JH. White hairs in segmental vitiligo are related to poor response to phototherapy: demonstration with portable digital microscopy. *J Dermatol*. 2010; 37: 500-1.
60. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kanwar AJ, Kumar B. Dermatology Life Quality Index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 373-4.
61. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011; 27: 261-77.
62. Eleftheriadou V, Thomas K, Ravenscroft J, Whitton M, Batchelor J, Williams H. Feasibility, double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial of hand-held NB-UVB phototherapy for the treatment of vitiligo at home (HI-Light trial: Home Intervention of Light therapy). *Trials*. 2014; 15: 51.
63. Shan X, Wang C, Tian H, Yang B, Zhang F. Narrow-band ultraviolet B home phototherapy in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014; 80: 336-8.
64. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2000a; 42: 245-53.
65. Kanwar AJ, Dogra S. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 332-6.
66. Koh MJ, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: 192-7.
67. 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 Venereol*. 2014; 28: 1610-22.
68. Park OJ, Park GH, Choi JR, Jung HJ, Oh ES, Choi JH, Lee MW, Chang SE. A combination of excimer laser treatment and topical tacrolimus is more effective in treating vitiligo than either therapy alone for the initial 6 months, but not thereafter. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41: 236-41.
69. Batchelor JM, Thomas KS, Akram P, Azad J, Bewley A, Chalmers JR, Cheung ST, Duley L, Eleftheriadou V, Ellis R, Ferguson A, Goulding JMR, Haines RH, Hamad H, Ingram JR, Laguda B, Leighton P, Levell N, Makrygeorgou A, Meakin GD, Millington A, Ogboli M, Rajasekaran A, Ravenscroft JC, Rogers A, Sach TH, Santer M, Stainforth J, Tan W, Wahie S, White J, Whitton MW, Williams HC, Montgomery AA. Home-based narrowband UVB, topical corticosteroid or combination for children and adults with vitiligo: HI-Light Vitiligo three-arm RCT. *Health Technol Assess* 2020; 24: 64.
70. 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.
71. 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.
72. Patel DC, Evans AV, Hawk JL. Topical pseudocatalase mousse and narrowband UVB phototherapy is not effective for vitiligo: an open, single-centre study. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 641-4.
73. 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: 910-7.
74. Li R, Qiao M, Wang X, Zhao X, Sun Q. Effect of narrow band ultraviolet B phototherapy as monotherapy or combination therapy for vitiligo: a meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017; 33: 22-31.

75. El Mofty M, Essmat S, Youssef R, Sobeih S, Mahgoub D, Ossama S, Saad A, El Tawdy A, Mashaly HM, Saney I, Helal R, Shaker O. The role of systemic steroids and phototherapy in the treatment of stable vitiligo: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther.* 2016; 29: 406-12.
76. Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Hynan LS, Pandya AG. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2019; 180: 193-194.
77. Lee J, Chu H, Lee H, Kim M, Kim DS, Oh SH. A retrospective study of methylprednisolone mini-pulse therapy combined with narrow-band UVB in non-segmental vitiligo. *Dermatology.* 2016; 232: 224-9.
78. Reyes E, Jaén P, de las Heras E, Carrión F, Alvarez-Mon M, de Eusebio E, Alvare M, Cuevas J, González S, Villarrubia VG. Systemic immunomodulatory effects of Polypodium leucotomos as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: A pilot study. *J Dermatol Sci.* 2006; 41: 213-6.
79. Salazar GZ, Cedeño MB, Román VP, Pazmiño RU. Effects of oral Polypodium leucotomos extract as adjuvant in the treatment of vitiligo with narrow-band UVB. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013; 41: 205-9.
80. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP, Leone G, Calzavara PG, Westerhof W, Picardo M. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 631-6.
81. Elgoweini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49: 852-855.
82. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 942-50.
83. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, Wolkerstorfer AW, Luiten RM, van der Veen JP. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 162-71.
84. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 1110-6.
85. Momen S, Sarkany R. Are very high cumulative doses of narrowband UVB safe in vitiligo? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017; 33: 220-1.
86. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, Oh SH, Shin JH, Kang HY, Park JH, Kim HJ, Jeong KH, Lee HJ, Lee S, Kim DH, Lee DY, Kim YC, Choi GS, Kim KH, Park CJ, Choi CW; Korean Society of Vitiligo Evaluation for skin cancer and precancer in patients with vitiligo treated with long-term narrowband UVB phototherapy. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 529-37.
87. Baltas E, Kemeny L. Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Derm.* 2001; 144: 1267.
88. Baltas E, Csoma Z, Ignacz F, Dobozy A, Kemény L. Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1619-20.
89. Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D, Sillard L, Lacour JP, Ortonne JP, Passeron T. 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 188-92.
90. Lopes C, Trevisani VFM, Melnik T. Efficacy and safety of 308-nm monochromatic excimer lamp versus Other phototherapy devices for vitiligo: s systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17: 23-32.
91. Alhawaish AK, Dietrich N, Onder M, Fritz K. Effectiveness of a 308-nm excimer laser in treatment of vitiligo: a review. *Lasers Med Sci*, ISSN: 1435-604X, 2013 May; Vol. 28 (3), pp. 1035-41; Springer, New York, Berlin.
92. Goldberg DJ, Marmur ES, Schmults C, Hussain M, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of ultraviolet B laser and light source treatment of leukoderma in striae distensae. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 385-7.
93. Spencer JM, Nossar R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 727-31.
94. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 658-62.
95. Zhang XY, He LY, Dong J, Xu J-Z, Wang J. Clinical efficacy of a 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010; 26: 138-42.

96. Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. The efficacy of excimer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 558-64.
97. Greve B, Raulin C, Fischer E. Excimer laser treatment of vitiligo-critical retrospective assessment of own results and literature overview. *JDDG* 2006; 4: 32-40
98. Zhu S, Wen T. Optimal frequency of treatment with 308-nm excimer laser for vitiligo on face and neck. *Photomed Laser Surg*. 2007; 25: 418-27.
99. Choi KH, Park JH, Ro YS. Treatment of vitiligo with 308 nm xenon chloride excimer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas. *J Dermatol*. 2004; 31: 284-92.
100. Yang YS, Cho HR, Ryou JH, Lee MH. Clinical study of repigmentation patterns with either narrow band UVB or 308-nm excimer laser treatment in Korean vitiligo patients. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 317-23.
101. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas A. Narrow band ultraviolet B phototherapy and 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. A review. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 470-7.
102. Ostovari N, Passeron T, Zakaria W, Fontas E, Larouy JC, Blot JF, Lacour, JPh, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by 308-nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment. *Lasers Surg Med*. 2004; 35: 152-6.
103. Yang HL, Huang XY, Yong FJ, Rong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26: 354-6.
104. Park KK, Liao W, Murase JE. A review of monochromatic excimer light in vitiligo *Br J Dermatol*. 2012; 167: 468-78.
105. Linthorst Homan MW, Spuls PI, Nieuweboer-Krobotova L, Korte J de, Sprangers MAG, Bos JD, Wolkerstorfer A, van der Veen JPW. A randomized comparison of excimer laser versus narrow-band ultraviolet B phototherapy after punch grafting in stable vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 690-5.
106. Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, Chatenoud L, Reseghetti A, Marchesi L, Girolomoni G, Naldi L. 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: 1186-91.
107. Fa Y, Lin Y, Chi XJ, Shi WH, Wang JL, Guo X, Geng JH, Liu HX, Zhang FR Treatment of vitiligo with 308-nm excimer laser: our experience from a 2-year follow-up of 979 Chinese patients. *JEADV* 2017; 31: 337-40.
108. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2004; 30: 130-5.
109. Nistico S, Chiricozzi A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and tacrolimus: result of open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2012; 30: 26-30.
110. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy J-C, Lacour J-P, Ortonne J-P. Topical tacrolimus and the 308 nm excimer laser. A synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 1065-9.
111. Bae JM, Yoo HJ, Kim H, Lee JH, Kim GM. Combination therapy with 308-nm excimer laser, topical tacrolimus, and short-term systemic corticosteroids for segmental vitiligo: A retrospective study of 159 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73: 76-82.
112. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 753-7.
113. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 814-7.
114. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatology* 2015; 231: 286-90.
115. Ramírez-Hernández M, Marras C, Martínez-Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. *Dermatology*. 2005; 210: 79-80.
116. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ, Kim GM, Park CJ, Park HJ. Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: A 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2018; 138: 768-74.
117. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol*. 2013; 169 Suppl 3: 57-66.
118. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol*. 2003; 42: 132-6.
119. Mutalik S, Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: A review with personal experience. *Dermatol Surg*. 2000; 26: 248-54.

120. Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1277-84.
121. van Geel N, Ongenaes K, Naeyaert JM. Surgical techniques for vitiligo: a review. *Dermatology.* 2001; 202: 162-6.
122. Hong WS, Hu DN, Qian GP, McCormick SA, Xu AE. Ratio of size of recipient and donor areas in treatment of vitiligo by autologous cultured melanocyte transplantation. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 520-5.
123. Babu A, Thappa DM, Jaisankar TJ. Punch grafting versus suction blister epidermal grafting in the treatment of stable lip vitiligo. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 166-78.
124. Mulekar SV, Al Issa A, Al Eisa A. Treatment of vitiligo on difficult-to-treat sites using autologous noncultured cellular grafting. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 66-71.
125. Sahni K, Parsad D, Kanwar AJ, Mehta SD. Autologous noncultured melanocyte transplantation for stable vitiligo: can suspending autologous melanocytes in the patients' own serum improve repigmentation and patient satisfaction? *Dermatol Surg.* 2011; 37: 176-82.
126. van Geel N, Wallaey E, Goh BK, De Mil M, Lambert J. Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 1186-93.
127. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PMM. A Systematic Review of Autologous Transplantation Methods in Vitiligo. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1543-9.
128. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: A prospective study of 1,000 patients. *Dermatology.* 1999; 198:133-9.
129. Budania A, Parsad D, Kanwar AJ, Dogra S. Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 1295-301.
130. Mulekar SV. Long-term follow-up study of segmental and focal vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1211-5.
131. Luger TA, Böhm M. An α -MSH analog in erythropoietic protoporphyria. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 929-31.
132. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, Linkner RV, Lebwohl M. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 42-50.
133. Rothstein B, Joshupura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, Sheth V, Huang V, Au SC, Kachuk C, Dumont N, Gottlieb AB, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 1054-1060.
134. 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: 675-682.
135. Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid Repigmentation of Vitiligo Using Tofacitinib Plus Low-Dose, Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol.* 2018; 154: 370-1.
136. Joshupura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78: 1205-7.
137. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, Butler K, Kuo F, Sun K, Ji T, Howell MD, Harris JE. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396: 110-20.
138. McMichael L. Skin camouflage. *BMJ.* 2012; 344: d7921.
139. Hossain C, Porto DA, Hamzavi I, Lim HW. Camouflaging Agents for Vitiligo Patients. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15: 384-7.
140. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clin Dermatol.* 2008; 26: 30-4.
141. Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, Taieb A. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 219-23.
142. Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol.* 2016; 55: 608-14.
143. Salzes C, Abadie S, Seneschal J, Whitton M, Meurant J-M, Jouary T, Ballanger F, Boralevi F, Taieb A, Taieb C, Ezzedine K. The Vitiligo Impact Patient Scale (VIPs): Development and Validation of a Vitiligo Burden Assessment Tool. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 52-8.
144. Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, Victorson D, Kwasny MJ, West DP, Kundu RV. Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL). *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: e11-8

145. AlGhamdi K, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25: 749-57.
146. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. Br J Dermatol. 1977; 97: 669-79.
147. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. J Am Acad Dermatol. 2000b; 42: 760-9.
148. van Geel N, Depaepe L, Speeckaert R. Laser (755 nm) and cryotherapy as depigmentation treatments for vitiligo: a comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29: 1121-7.

5 Limitationen der Leitlinie

Gemäß der Entwicklungsstufe der Leitlinie (S1) sind unsystematische Literaturrecherche, eine noch zu optimierende Einbindung weiterer Fachgesellschaften und Interessengruppen inklusive mehrerer Patientenvertreter Limitationen.

6 Forschungsbedarf

Aufgrund der Datenlage sind evidenzbasierte Empfehlungen zur wirksamen und sicheren Therapie bei Kindern mit Vitiligo schwierig. Das gleiche trifft für seltene klinische Situationen, z. B. Schwangere mit generalisierter Vitiligo oder Vitiligopatienten mit Multisystemerkrankungen oder einer Vorgeschichte von Hauttumoren, zu. Evidenzbasierte Daten zur vergleichenden Langzeitwirkung von nahezu allen Therapien bei Vitiligo fehlen.

7 Informationen zu dieser Leitlinie

7.1 Projektdaten

Tabelle 2: Projektdaten - Übersicht

I.Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie der Vitiligo
Art der Anmeldung:	neue Leitlinie
Geplante Klasse:	S1
Anmeldedatum:	10.04.2017
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	03/2021
Gründe für die Themenwahl:	Fehlende Leitlinie im deutschsprachigen Raum und fehlende Leitlinie auf europäischer Ebene (EADV, EDF); es existieren nur Konsensus-Empfehlungen des EDF
Zielorientierung der Leitlinie:	Verbesserung der Diagnostik und Therapie der Vitiligo
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	Psychosomatische Dermatologie (Psychodermatologie) Nebennierenrinden-Insuffizienz UV-Phototherapie und Photochemotherapie Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematodes Zirkumskripte Sklerodermie, Diagnostik und Therapie Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. med. Markus Böhm
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer	Nein