

*Vitiligo*

## Beste Behandlungsergebnisse durch die Kombinationstherapie

Vor allem dank eines besseren Verständnisses der Immunpathogenese stehen heute neue Therapiestrategien für die Behandlung der Vitiligo zur Verfügung, mit denen erstmals hohe Ansprechraten auch bei schwer betroffenen Patienten erreicht werden können. Am effektivsten hat sich die Kombination von JAK-Hemmern mit Phototherapie erwiesen.

**E**s gibt eine grossartige Zukunft für Vitiligo-Patienten weg von einer vernachlässigten Erkrankung ohne Behandlungsoptionen hin zu effektiven Therapeutika wie Biologika und small molecules», erklärte Prof. Julien Seneschal, Universität Bordeaux (Frankreich). Die Lebenszeitprävalenz der Erkrankung (diagnostiziert bei einem Arzt oder einem Dermatologen) liegt global bei 0,36%.

Vitiligo ist eine sehr heterogene Autoimmunerkrankung von generalisiertem Auftreten bis hin zu lokalisierten akrofazialen Depigmentierungen. In schweren Fällen sind 80 bis 90% der Körperoberfläche betroffen. Therapeutisch gibt es nach Ausführung von Prof. Seneschal vor allem drei Ziele: Zum einen, das Fortschreiten der Depigmentierung zu stoppen, eine Repigmentierung zu induzieren und Rezidive zu verhindern. Eine Repigmentierung benötigt Zeit: Dieser Prozess kann sich über bis zu 24 Monaten erstrecken.

### Ansprechen abhängig von Lokalisation

Lange galt die Erkrankung zumindest in schweren Ausprägungen als therapieresistent – doch neue immunologische Erkenntnisse und zielgerichtete Therapien führen nun zu einem Paradigmenwechsel. Unabhängig von der Behandlung spricht die Gesichtshaut besonders gut an, gefolgt vom Stamm. Währenddessen ist eine Repigmentierung an Händen und Füssen deutlich schwerer zu erreichen, besonders hartnäckig sind Depigmentierungen an den Fingerspitzen.

Ruxolitinib in Form einer Creme ist bisher die einzige in der Schweiz zugelassene Therapie für nichtsegmentale Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts (ab 12 Jahren). Dieser topische JAK1/2-Inhibitor zeigte in den beiden Phase-III-Studien TRuE-V1 und TRuE-V2 vielversprechende Ergebnisse. Nach 24 Wochen Anwendung zweimal täglich erreichten rund 29,8% der Patienten eine Repigmentierung im Gesicht von 75%. Nach 52 Wochen stieg dieser Anteil auf über 50%, wobei knapp ein Drittel der Patienten eine fast vollständige Repigmentierung im Gesicht zeigte (1). Besonders vorteilhaft ist auch die gute Verträglichkeit der Creme, lediglich an der Applikationsstelle kann es zu Akne-Effloreszenzen kommen. Die Verlängerung der Zulassungsstudien für Ruxolitinib zeigte, dass es sich lohnt, Patienten weiter zu behandeln, die nach 12 Monaten noch nicht angesprochen haben. Es ist wesentlich, Patienten darüber aufzuklären, dass eine Behandlung manchmal erst nach längerer Zeit wirksam ist.

Leider geht die Wirksamkeit von Ruxolitinib nach dem Absetzen verloren, wie eine Extensionsstudie mit Absetzarm zeigte. Daher muss bei Vitiligo auf Dauer eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Auch bei den neuen Therapien sprechen die Hände am schlechtesten auf die Behandlung an.

«Die Kombination aus immunmodulatorischer Behandlung und UVB ist die effektivste Behandlung, da die Immunantwort blockiert und gleichzeitig Melanozyten stimuliert werden», erklärte Prof. Seneschal. So kann auch ein schnelleres therapeutisches Ansprechen erreicht werden. Dies zeigte sich auch in einer vom Team um Prof. Seneschal durchgeführten Studie, in der Vitiligo-Patienten mit einer Kombination des oralen JAK1/2-Hemmers Baricitinib und

### KURZ UND BÜNDIG

- Kombinationstherapie überlegen: Die Kombination aus JAK-Inhibitoren und Schmalband-UVB führt zu rascher eintretenden und höheren Repigmentierungsraten als Monotherapien.
- Topische Ruxolitinib-Creme wirksam: In Phase-III-Studien erzielten über 50% der Patienten nach 52 Wochen eine F-VASI75. Gesichtsläsionen sprechen besonders gut an.
- Früher Therapiebeginn entscheidend: Die Verhinderung der Etablierung vitiligospezifischer T-Zell-Reservoirs kann langfristige Therapieerfolge sichern und Rückfälle reduzieren.
- Systemische Optionen in der Pipeline: Ritlecitinib (JAK3/TEC-Inhibitor) zeigt vielversprechende Phase-III-Daten bei aktiver Vitiligo. Weitere Systemtherapien in Phase-III sind Upadacitinib und Povorcitinib.
- Vitiligo-Patienten haben seltener Hautkrebs: Immunologische Besonderheiten scheinen einen protektiven Effekt vor kutanen Malignomen zu vermitteln – die sogenannte «weisse Rüstung».

einer Schmalband-UVB-Therapie behandelt wurden (2). Bereits nach 36 Wochen sank der gesamte VASI-Score (T-VASI) um 44,8% bei den mit der Kombination behandelten Patienten versus -9,2% in der Placebogruppe, die nur die Phototherapie erhielt.

### Therapie möglichst früh beginnen

Wie bei den anderen immunvermittelten Erkrankungen (IMID) scheint sich auch bei Vitiligo eine möglichst früh einsetzende Therapie positiv auf das Ansprechen auszuwirken, da vitiligospezifische T-Zell-Reservoirs in der Haut verhindert werden können.

Das therapeutische Spektrum für Vitiligo wird sich künftig noch einmal um innovative Systemtherapien erweitern, die sich gerade für Patienten mit schnell fortschreitender Vitiligo eignen. Ein Beispiel dafür ist der selektive JAK3/TEC-Inhibitor Ritlecitinib, der auch das IL-15-Signaling unterbindet. In einer Phase-II-Studie erreichten mit der höchsten Dosis 12,1% der Studienteilnehmer eine 75%ige Verbesserung der depigmentierten Areale im Gesicht (3).

Der selektive JAK1/JAK2-Inhibitor Upadacitinib erwies sich in einer Phase-II-Studie an 185 Vitiligo-Patienten als wirksam: Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Doppelblindphase, in der drei verschiedene Dosen Upadacitinib untersucht wurden, und einer Extensionsphase, in der bis 52 Wochen alle Patienten mit Upadacitinib behandelt wurden (4). In Woche 24 konnte mit den beiden höchsten Upadacitinib-Dosen (22 mg und 11 mg) eine im Vergleich zu Placebo signifikante Änderung des T-VASI erreicht werden (-17,3% bzw. -20,7%) (4). Die Weiterbehandlung nach Woche 24 führte zu einer kontinuierlichen Repigmentierung, ohne dass an Woche 52 ein Plateau erreicht worden wäre. Zu diesem Zeitpunkt erreichten Patienten eine ca. 60-65%ige Reduktion der depigmentierten Areale im Gesicht. Schwere unerwünschte Ereignisse waren bei der hohen Upadacitinib-Dosis häufiger, zwei schwere Nebenwirkungen (ein nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und ein Fall von Koronarsklerose) standen mit der Upadacitinib-Einnahme in Verbindung (4). Sowohl Upadacitinib als auch der JAK1-Inhibitor Pavorcitinib, der sich in einer Phase-II-Studie ebenfalls als wirksam erwies, werden derzeit in Phase-III-Studien bei Patienten mit Vitiligo untersucht.

### Schutz vor Hautkrebs durch die «weisse Rüstung»

Ein interessantes Phänomen ist das signifikant reduzierte Risiko für kutane Malignome bei Vitiligo-Patienten (5). Dies gilt sowohl für Melanome als auch für Plattenepithel- und Basalzellkarzinome. Ob dieses Phänomen mit erhöhtem Immunschutz oder einer genetischen Disposition zusammenhängt, ist nicht abschliessend geklärt. Einige Autoren sprechen von einer «weissen Rüstung», welche nicht nur als kosmetisch belastend angesehen werden sollte, sondern vielmehr potenziell protektiv wirkt.

Wie Prof. Nanja van Geel, Ghent Universitätsklinikum (Belgien) betonte, gilt bei der Klassifikation der Vitiligo seit einem Expertentreffen 2023 die Einteilung nichtsegmentale

Vitiligo, segmentale Vitiligo sowie nicht klassifizierte Vitiligo. Früher übliche Bezeichnungen wie Typ A und B sollten daher nicht mehr verwendet werden. Zur Einschätzung der Läsionen hat sich der Vitiligo Area Scoring Index (VASI) durchgesetzt, der auch international am häufigsten zur Beurteilung des Therapieerfolgs in Studien verwendet wird. Für das Gesicht wurde zudem der F-VASI etabliert, der auch in Zulassungsstudien zur Anwendung kommt. Eine Reduktion um  $\geq 50\%$  (VASI50) oder  $\geq 75\%$  (VASI75) im Gesicht gilt als klinisch relevant.

### Behandlungsempfehlungen müssen

#### Aktivitätszeichen berücksichtigen

Nach Ausführung von Prof. Thierry Passeron, Universität Côte d'Azur in Nizza (Frankreich), müssen Aktivitätszeichen der Vitiligo in die Behandlungsentscheidung einbezogen werden. Als Aktivitätssignale haben sich Köbner-Phänomene, hypochrome Ränder bei depigmentierten Arealen sowie konfettiartig aussehende Depigmentierungen erwiesen.

Orale Minipuls-Therapien mit Dexamethason (2 x 5 mg pro Woche) sind besonders nützlich, um die Progression einer aktiven Vitiligo zu stoppen. Zusätzlich sollte immer eine Schmalband-UVB-Therapie durchgeführt werden, um die Repigmentation zu unterstützen.

### Auch Rezidive behandeln

Zum Vitiligo-Management gehört es seines Erachtens auch, Rezidive zu behandeln. Diese ereignen sich bei über 40% der Läsionen im Jahr nach der Behandlung. Sind nur einzelne Stellen betroffen, so kann 0,1%-iges Tacrolimus zweimal wöchentlich aufgetragen werden: In einer Studie sank das Risiko für ein Rezidiv dadurch von 40% auf 9,7% (6). Auch potente topische Steroide scheinen effektiv zu sein, allerdings wurde dies nicht in Studien untersucht. Prof. Passeron hat bei einem Rezidiv bei ausgedehnter Vitiligo auch positive Erfahrungen mit einer Phototherapie (zwei bis viermal pro Monat gemacht), Studien hierzu lägen aber nicht vor. □

Susanne Kammerer

Quellen: Vorträge im Rahmen des SPIN 2025 vom 2. bis 4. Juli in Paris.

#### Referenzen:

1. Rosmarin D et al.: Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med.* 2022;387(16):1445-1455. doi:10.1056/NEJMoa2118828.
2. Seneschal J et al.: Combination of Baricitinib and Phototherapy in Adults With Active Vitiligo: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2025;161(4):375-382. doi:10.1001/jamadermatol.2024.5737.
3. Ezzedine K et al.: Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):395-403. doi:10.1016/j.jaad.2022.11.005.
4. Passeron T et al.: Once-daily upadacitinib versus placebo in adults with extensive non-segmental vitiligo: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *EClinicalMedicine.* 2024;73:102655. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102655.
5. Pearson TF, Harris JE: Expanding the White Armor of Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2024;144(1):5-7. doi:10.1016/j.jid.2023.09.005.
6. Cavalié M et al.: Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):970-974. doi:10.1038/jid.2014.527.