

dr hab. n. farm. Sławomir Wilczyński

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Biomedycznych, Wydział Farmaceutyczny z OML  
w Sosnowcu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Barbara Błońska-Fajfrowska

## Bielactwo – wybrane metody terapii

**Bielactwo to przewlekła dermatоза polegająca na pojawianiu się odbarwionych plam na skórze w przebiegu reakcji immunologicznej, której efektem jest destrukcja melanocytów<sup>[1]</sup>. Częstotliwość występowania bielactwa na świecie wynosi około 0,5% populacji ogólnej bez predylekcji do określonego wieku czy płci<sup>[2]</sup>. Bielactwo można zaobserwować z nieco większą częstotliwością na terenie Indii.**

Może to być związane z czynnikami środowiskowymi (które nie zostały jeszcze dokładnie zidentyfikowane) i/lub czynnikami genetycznymi<sup>[3]</sup>. Pomimo że czynniki środowiskowe wpływające na występowanie bielactwa nie zostały jeszcze dokładnie opisane, to z całą pewnością sprzyjają powstawaniu tej popularnej dermatозы<sup>[3]</sup>.

Zmiany na skórze u 70-80% pacjentów pojawiają się przed ukończeniem 30 roku życia<sup>[3]</sup>. Chociaż częstotliwość występowania bielactwa jest identyczna u obydwu płci, to kobiety częściej zgłaszają się do specjalistów. Może to wynikać z większego przywiązywania wagi do względów estetycznych<sup>[1]</sup>.

Bielactwo, mimo że najczęściej nie wywołuje żadnych innych objawów poza odbarwieniem skóry, jest często postrzegane przez pacjentów jako choroba, która znacząco wpływa na jakość życia<sup>[1,3,4]</sup>. Ma to szczególne znaczenie w przypadku zmian pojawiających się na odkrytych częściach ciała – dłoni i twarzy – jak również u osób z wyższym fototypem<sup>[4]</sup>. Osoby chorujące na bielactwo wymagają więc nie tylko farmakoterapii, ale również pomocy psychologicznej. Równoległa do farmakoterapii pomoc psy-

chologiczna może nie tylko poprawić jakość życia, ale również znacząco zwiększyć skuteczność leczenia. Stres wynikający z przebiegu bielactwa może być czynnikiem zaostrzającym objawy bielactwa, jak też może hamować skuteczność podjętych środków terapeutycznych<sup>[5,6]</sup>.

Diagnostyka bielactwa jest stosunkowo prosta. Nie ma jednak uniwersalnych, wystandardizowanych metod oceny rozległości zmian czy skuteczności podjętych środków terapeutycznych<sup>[7]</sup>. Częstymi metodami oceny rozległości zmian są: „metoda dziewiątek” i „reguła dłoni”.

Pierwsza z nich opiera się na założeniu, że głowa oraz każda z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, przednia i tylna część tułowia stanowią odpowiednio po 18% powierzchni ciała, a kończyny dolne również po 18%. Pozostające 1% stanowią genitalia<sup>[8]</sup>.

Drugą subiektywną metodą stanowi „reguła dłoni”. Zakłada ona, że powierzchnia dłoni obejmuje 1% powierzchni ciała<sup>[9]</sup>.

Metody te są jednak dalece subiektywne i nie pozwalają na dokładne biometryczne analizy skuteczności podjętych środków terapeutycznych lub zaawansowania zmian.

Metodą, która pozwala na bardziej obiektywną ocenę zaawansowania zmian w przebiegu bielactwa, jest technika „liczenia punktów”. W przebiegu tej metody w pierwszej kolejności zwykłym, ciemnym pisakiem zaznacza się kontur zmiany. Następnie należy przyłożyć kartkę i skopiować zarys zmiany na półprzezroczystą kartkę/folię, w wyniku czego powstaje szablon zmiany skórnej. Szablon ten przykłada się do skali (Ryc. 1) i liczy punkty, które znajdują się wewnątrz obrysu zmiany<sup>[10]</sup>.

Techniką, która pozwala na jeszcze dokładniejszą, biometryczną ocenę zmian są metody analizy i przetwarzania obrazów. Wymagają one wykonania dokumentacji fotograficznej, która następnie jest analizowana przez programy komputerowe<sup>[10]</sup>.

Do wizualizacji zmian, zwłaszcza u pacjentów o niskim fototypie, bardzo często wykorzystywana jest lampa Wooda, która, emitując promieniowanie w zakresie 320-400 nm, powoduje, że kontrast pomiędzy skórą zmienioną i niezmienioną ulega powiększeniu, co znacząco ułatwia wizualizację zmian<sup>[11]</sup>.

## Metody terapii

### Glikokortykosterydy

Miejscowe zastosowanie kortykosterydów i inhibitorów kalcyneuryny jest najczęstszą metodą z wyboru w leczeniu bielactwa<sup>[12]</sup>. Zastosowanie silnych glikokortykosterydów (betametazon) lub bardzo silnych (klobetazol) może spowodować repigmentację. Niemniej jednak repigmentacja po zastosowaniu glikokortykosterydów występuje najczęściej tylko na ograniczonym obszarze w obrębie zmiany i tylko u niewielkiego odsetka pacjentów. W badaniach Claytona i wsp., w których brało udział 23 pacjentów leczonych 0,05% klobetazolem, zaś u 10 pacjentów uzyskano 15-25-proc. re-

pigmentację, natomiast u 11 pacjentów nie uzyskano żadnej zauważalnej poprawy<sup>[13]</sup>.

W badaniach Westerhofa i wsp.<sup>[14]</sup> zastosowano miejscowo silny glikokortykosteryd – flutykazon – w połączeniu z terapią światłem UVA oraz obydwie czynniki w monoterapii. W wyniku terapii samym flutykazonem uzyskano repigmentację na poziomie 9%, natomiast zastosowanie tylko promieniowania UVA spowodowało poprawę na poziomie 8%. W badaniu tym najlepsze rezultaty uzyskano w terapii łączonej – flutykazon + UVA, której skuteczność określono na 31%.

Badania obejmujące większą populację pacjentów<sup>[15]</sup> wskazują, że bardzo silne kortykosterydy powodują 75-proc. repigmentację u około 30% pacjentów. Inne badania<sup>[14]</sup> wskazują na brak różnicy w efektach terapii przy zastosowaniu silnych i bardzo silnych kortykosterydów.

Glikokortykosterydy uzyskują największą skuteczność w leczeniu zmian bielacznych w przypadku lokalizacji zmian w okolicach odsłoniętych (eksponowanych na oddziaływanie promieniowania UV), a więc przede wszystkim: twarzy, dekoltu, dłoni<sup>[14,15]</sup>.

Schemat leczenia bielactwa glikokortykosterydami przewiduje rozpoczęcie terapii od preparatów silnie działających. Jeżeli po 3 miesiącach nie obserwuje się poprawy i nie występują działania niepożądane, należy zastosować glikokortykosterydy bardzo silnie działające. Jeżeli taki schemat działania po kolejnych 3 miesiącach nie przynosi rezultatów, należy rozważyć zmianę rodzaju leczenia<sup>[16]</sup>.

Zastosowanie bardzo silnych kortykosterydów powoduje u około 14% pacjentów atrofię skóry, natomiast silne glikokortykosterydy powodują ten efekt u jedynie 2% pacjentów. Stąd zalecenie, aby terapię rozpoczynać preparatami silnymi zamiast bardzo silnych, które są zdecydowanie bezpieczniejsze<sup>[17]</sup>.

### **Inhibitory kalcyneuryny**

Inhibitory kalcyneuryny (IK) posiadają tę przewagę nad glikokortykosterydami, że ryzyko działań niepożądanych przy ich stosowaniu jest zdecydowanie niższe. Nie wywołują one, w przeciwieństwie do glikokortykosterydów, atrofii skóry, teleangiektazji czy trądziku posteroიდowego.

W badaniach klinicznych inhibitor kalcyneuryny – 0,1-proc. takrolimus – uzyskał porównywalną skuteczność z propioninem klobetazolu 0,05%<sup>[18]</sup>.

Inhibitory kalcyneuryny bardzo często stosowane są w terapii łączonej. W badaniach Passerton i wsp. takrolimus znacząco zwiększył skuteczność terapii laserem ekscymerowym<sup>[19]</sup>. Podobnie IK znacząco zwiększały skuteczność leczenia z wykorzystaniem wąskopasmowego promieniowania UVB, gdzie skuteczność takiej kombinowanej terapii osiągała ponad 50% repigmentacji przy 42% zmian<sup>[20]</sup>.

Nie ma żadnych danych naukowych korelujących schemat zastosowanego algorytmu leczenia inhibitorami kalcyneuryny ze skutecznością takiej terapii. Czynnikiem, który może poprawiać efektywność IK jest okluzja. Zastosowanie okluzji może nie tylko poprawiać rezultaty lecznicze, ale również spowodować odpowiedź na IK tam, gdzie pierwotnie (bez okluzji) jej nie było. Okluzja jest szczególnie wskazana w obrębie zmian znajdujących się na kończynach<sup>[21]</sup>.

### **Analogi witaminy D<sub>3</sub>**

Farmakoterapia miejscowa z wykorzystaniem analogów witaminy D<sub>3</sub> (AWD) jest najczęściej działaniem wspomagającym i rzadko AWD wykorzystywane są w monoterapii. W terapii bielactwa najczęściej stosuje się takrolimus i kalcypotriol. AWD łączone są najczęściej z terapią PUVA, laserem ekscymerowym oraz wąskopasmowym naświetla-

niem promieniowaniem UVB<sup>[22]</sup>. W badaniach Cherif i wsp.<sup>[23]</sup> zastosowanie AWD poprawiło skuteczność terapii o 18% w stosunku do wykorzystania PUVA w monoterapii. Takalcytol i kalcypotriol wykorzystywane są również w terapii bielactwa u dzieci. Gargoom i wsp. uzyskali odpowiedź na leczenie kalcypotriolem u 78% pacjentów pediatrycznych, podczas gdy 21% uzyskano całkowitą repigmentację<sup>[24]</sup>.

Co ważne, AWD są stosunkowo bezpiecznymi lekami. Jedyne działania niepożądane, jakie obserwowano w leczeniu bielactwa, to lekkie do średniego zaczerwienienie i swędzenie skóry<sup>[25]</sup>.

### **PUVA**

Terapia PUVA zakłada zastosowanie promieniowania z zakresu UVA (320-400 nm) w połączeniu z psolareniami<sup>[26]</sup>. Psolareny stosowane w terapii PUVA to przede wszystkim 3-metoksypsolareny, 8-metoksypsolareny i 4,5,8-trimetoksypsolareny. Pierwsze dwa związki są pochodzenia roślinnego, kolejny jest pozyskiwany metodami syntezy chemicznej. Fotouczulacze (psolareny) w terapii PUVA mogą być stosowane miejscowo lub doustnie<sup>[27]</sup>.

Doustne fotouczulacze stosowane są u dorosłych przy zmianach bielactwych obejmujących całe ciało. Terapia taka daje odpowiedź u około 70-80% pacjentów, natomiast całkowita repigmentacja występuje w około 20% przypadków<sup>[28]</sup>. Nawroty o różnym nasileniu występują u około 75% pacjentów po roku do 2 lat od zakończenia terapii<sup>[28]</sup>.

PUVA z doustnym zastosowaniem fotouczulaczy jest drugą linią terapii u pacjentów z uogólnionym bielactwem. Metodą pierwszego rzutu jest zastosowanie wąskopasmowego promieniowania UVB. Metoda z wykorzystaniem wąskopasmowego promieniowania UVB w stosunku do PUVA jest obciążona mniejszym ryzykiem działań nie-

pożądanych, jest skuteczniejsza (63% vs 50%) oraz powoduje repigmentację, gdzie kolor skóry jest bardziej zbliżony do skóry normalnej – nieobjętej zmianami<sup>[29]</sup>.

Miejscowa fotochemioterapia (PUVA z miejscowym zastosowaniem psolarenów) jest uważana za terapię drugiego rzutu w przypadku bielactwa częściowego. Metoda ta daje szczególnie dobre efekty, jeżeli zmiany pojawiły się nie dłużej niż 2 lata przed podjęciem terapii. PUVA z fotouczulaczami stosowanymi miejscowo stosuje się najczęściej u pacjentów, u których nie była skuteczna terapia z wykorzystaniem silnych glikokortykosteroidów skojarzonych z UVA<sup>[30]</sup>.

Inną, obecnie rzadko wykorzystywaną metodą jest zastosowanie kellini. Kellina (5,8-dimetoksy-2-metyl-4,5-furo-6,7-chromon) jest substancją roślinną izolowaną z aminki egipskiego *Amni visnaga L.* Kellina może być stosowana zarówno doustnie, jak i miejscowo. Jej zaletą jest brak fototoksyczności, co sprawia, że może być stosowana w warunkach domowych i przy ekspozycji na światło słoneczne. Jest więc ciekawą alternatywą terapii PUVA, zwłaszcza u dzieci i w tych regionach świata, gdzie występuje duże nasłonecznienie<sup>[31]</sup>.

### **Wąskopasmowe promieniowanie UVB**

Szczególnie zalecanym rodzajem naświetlań w leczeniu bielactwa jest obecnie wąskopasmowe promieniowanie UVB. Promieniowanie to ma długość fali wynoszącą około 311 nm. Ten rodzaj terapii może być wykorzystywany zarówno u pacjentów pediatrycznych, jak i u dorosłych, zwłaszcza u tych, u których inne rodzaje leczenia nie przyniosły satysfakcjonujących rezultatów. W metodzie naświetlania przeprowadza się najczęściej 2-3 razy w tygodniu. Maksymalna ilość naświetlań to 200 sesji. Początkowo naświetlanie prowadzi się dawką 75-100 mJ/cm<sup>2</sup>. Następnie dawkę promieniowania zwiększa się o 15%

przy każdym kolejnym naświetlaniu, aż do uzyskania rumienia niepowodującego objawów subiektywnych. Przy takim poziomie dawki kontynuuje się fototerapię do uzyskania satysfakcjonujących efektów. Zaletą wąskopasmowego promieniowania UVB jest stosunkowo bardzo mała ilość działań niepożądanych w porównaniu z terapią PUVA<sup>[1]</sup>.

Skuteczność wąskopasmowego promieniowania UVB można poprawić, stosując preparaty miejscowe, zawierające dysmutazę ponadtlenkową i katalazę. Skuteczność tego typu preparatów jest wynikiem zmniejszonej aktywności katalazy przy zwiększonym poziomie nadtlenu wodoru w naskórku chorych cierpiących na bielactwo. Nadtlenek wodoru jest czynnikiem toksycznym w stosunku do melanocytów, dlatego też substancje zmniejszające jego aktywność mogą być skuteczne, zwłaszcza w połączeniu z fototerapią. W badaniu klinicznym preparatu zawierającego dysmutazę ponadtlenkową i katalazę (Vitix) stosowanego łącznie z wąskopasmowym promieniowaniem UVB uzyskano znaczącą poprawę zmian bielactwych. We wspomnianym badaniu uczestniczyło 22 pacjentów (19 ukończyło). Badanie trwało 6 miesięcy, podczas których pacjenci aplikowali badany preparat (Vitix) na skórę 2 razy dziennie natomiast naświetlania prowadzone były 3 razy w tygodniu. Po 6 miesiącach poprawę stanu klinicznego zmiany o co najmniej 50% zarejestrowano u 11 pacjentów (57,9%). Ponad 75-proc. repigmentację uzyskano u 3 pacjentów (15,79%), 25-50-proc. repigmentację u 6 pacjentów, a 1-25% repigmentację u 1 pacjenta (5,26%). Ponadto u jednego z badanych nie zanotowano żadnej poprawy. W przytoczonym badaniu najlepiej na leczenie reagowały zmiany zlokalizowane na twarzy i szyi. Działania niepożądane były średnio nasilone i przejściowe. Zastosowanie preparatów zawierających katalazę i dysmutazę ponadtlenkową może więc

zwiększyć skuteczność podejmowanych naświetlań wąskopasmowym promieniowaniem UVB<sup>[33]</sup>.

### Lasery ekscymerowe

Lasery ekscymerowe emituje promieniowanie o długości fali 308 nm. Naświetlania prowadzi się z reguły 2 razy w tygodniu, w cyklach obejmujących 24-48 sesji. Początkowa dawka promieniowania wynosi 100 mJ/cm<sup>2</sup>, a następnie zwiększana jest o 50 mJ/cm<sup>2</sup> lub o 10-20% dawki początkowej, aż do wystąpienia rumienia niepowodującego objawów subiektywnych. Repigmentację obserwowano już po 8 tygodniach leczenia<sup>[1]</sup>. Badania Taneja i wsp.<sup>[32]</sup> wskazują, że terapia laserem ekscymerowym daje najlepsze rezultaty przy zmianach zlokalizowanych w okolicach twarzy, natomiast przy zmianach na dłoniach lub stopach nie obserwowano żadnej poprawy. Terapia laserem ekscymerowym jest z reguły bardzo dobrze tolerowana przez pacjentów i jedyne działania niepożądane to zaczerwienienie i w rzadkich przypadkach pęcherze. Skuteczność metody można znacząco zwiększyć, stosując laser ekscymerowy w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny<sup>[34]</sup>.

Pośród innych, nieomówionych szczegółowo metod terapii bielactwa, można wymienić jeszcze:

- lasery helowo-neonowe,
- monochromatyczne lampy ekscymerowe (308 nm),
- łukowe lampy rtęciowe,
- lampy plazmowe,
- leki immunosupresyjne (tradycyjne, anty-IFN- $\gamma$ , anty-TNF- $\alpha$ , anty-LFA-1),
- metody chirurgiczne,
- kamuflaż kosmetyczny i depigmentację,
- witaminy i antyoksydanty,
- terapie łączone (metody chirurgiczne + fototerapia; metody chirurgiczne + miejscowe glikokortykosterydy; fototerapia

+ miejscowe glikokortykosterydy; fototerapia + miejscowo inhibitory kalcyneuryny; fototerapia + analogi witaminy D; fototerapia + antyoksydanty).

Podsumowując, rodzaj terapii powinien być dobrany do typu bielactwa i innych czynników, takich jak m.in. wiek i płeć pacjenta, uwarunkowań społecznych i psychologicznych czy wygody terapii. W przypadku zmian bielactwych, które obejmują nie więcej niż 1-2% powierzchni ciała, jako pierwszą linię terapii uważa się unikanie czynników wyzwalających oraz preparaty o działaniu miejscowym zawierające glikokortykosterydy i inhibitory kalcyneuryny. Drugą linią jest terapia wąskopasmowym promieniowaniem UVB (laserem lub lampą). Dopiero przy nieskuteczności dwóch ww. linii terapii lub niesatysfakcjonujących efektów kosmetycznych należy rozważyć zastosowanie metod chirurgicznych<sup>[35]</sup>.

### Piśmiennictwo:

1. Popko M., Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzebla S., Wesółowska J., Klimowicz A., Maleszka R.: Bielactwo nabyte jako problem estetyczny. Nieinwazyjne metody leczenia bielactwa. *Annales Academiae Medicae Stetiensis* 2011, 57, 3, 23-27.
2. Boisseau-Garsaud A.M., Garsaud P., Calos-Quist D. et al. (2000): Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J Dermatol* 39:18-20.
3. Sehgal V.N., Srivastava G. (2007): Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73:149-156.
4. Parsad D., Dogra S., Kanwar A.J. (2003): Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes* 1:58.
5. Parsad D., Pandhi R., Dogra S. et al. (2003): Dermatology Life Quality Index score in vitiligo and its impact on the treatment outcome. *Br J Dermatol* 148:373-374.
6. Picardi A., Pasquini P., Cattaruzza M.S. et al. (2003): Stressful life events, social support, attachment security and alexithymia in vitiligo. A case-control study. *Psychother Psychosom* 72:150-158.
7. Chiaverini C., Passeron T., Ortonne J.P. (2002): Treatment of vitiligo by topical calci-

- potriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16:137-138.
8. Knaysi G.A., Crikelair G.F., Cosman B. (1968): The rule of nines; its history and accuracy. *Plastic Reconst Surg* 41:560-563.
  9. Wachtel T.L., Berry C.C., Wachtel E.E. (2000): The inter-rater reliability of estimating the size of burns from various burn area chart drawings. *Burns* 26:156-170.
  10. Aydin F., Senturk N., Sahin B. et al. (2007): A practical method for the estimation of vitiligo surface area: a comparison between the point counting and digital planimetry techniques. *Eur J Dermatol* 17:30-32.
  11. Gilchrist B.A., Fitzpatrick T.B., Anderson R.R. et al. (1977): Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol* 96:245-248.
  12. Gawkrödger D.J., Ormerod A.D., Shaw L. et al. (2008): Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 159:1051-1076.
  13. Clayton R. (1977): A double-blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 96: 71-73.
  14. Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L., Mulder PGH et al. (1999): Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate for UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 135:1061-1066.
  15. Njoo M.D., Spuls P.I., Bos J.D. et al. (1998): Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 134:1532-1540.
  16. Forschner T., Buchholtz S., Stockfleth E. (2007): Current state of vitiligo therapy-evidence-based analysis of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:467-476.
  17. Schake H., Rehwinkel H., Asadullah K., Cato A.C. (2006): Insight into the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action promotes identification of novel ligands with an improved therapeutic index. *Exp Dermatol* 15:565-573.
  18. Lepe V., Moncada B., Castaneda-Cazares J.P. et al. (2003): A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 139:581-585.
  19. Passeron T., Ostovari N., Zakaria W. et al. (2004): Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 140:1065-1069.
  20. Kawalek A.Z., Spencer J.M., Phelps R.G. (2004): Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* 30:130-135.
  21. Bieber T., Cork M., Ellis C. et al. (2005): Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 211:77-78.
  22. Lotti T., Buggiani G., Troiano M. et al. (2008): Targeted and combination treatments for vitiligo. Comparative evaluation of different current modalities in 458 subjects. *Dermatol Ther* 21(1):20-26.
  23. Cherif F., Azaiz M.I., Ben Hamida A. et al. (2003): Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. *Dermatol Ondine J* 9:4.
  24. Gargoom A.M., Duweb G.A., Elzorghany A.H. et al (2004): Calcipotriol in the treatment of childhood vitiligo. *Int J Clin Pharmacol Res* 24:11-14.
  25. Leone G., Pacifico A. (2005): Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Biomed* 76:13-19.
  26. Ortel B., Tanew A., Höningsmann H. (1986): Vitiligo treatment. *Curr Probl Dermatol* 15:256-271
  27. Ibbotson S.H., Dawe R.S., Farr P.M. (2001): The effect of methoxsalen dose on ultraviolet-A-induced erythema. *J Invest Dermatol* 116:813-815.
  28. Kovacs S.O. (1998): Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 38: 647-666.
  29. Parsad D., Kanwar A.J., Kumar B. (2006): Psoralen-ultraviolet A vs. narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20: 175-177.
  30. Njoo M.D., Westerhof W., Bos J.D. et al. (1999): The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermatologico dell'Immacolata-Istituto di Recovero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. *Arch Dermatol* 135(12): 1514-1521.
  31. Orecchia G., Perfetti L. (1992): Photochemotherapy with topical khellin and sunlight in vitiligo. *Dermatology* 184:120-123.
  32. Taneja A., Trehan M., Taylor C.R. (2003): 308 nm Excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 42:658-662.
  33. Kostović K, Pastar Z, Pasić A, Ceović R (2007) Treatment of vitiligo with narrow-band UVB and topical gel containing catalase and superoxide dismutase. *Acta Dermatovenerol Croat* 15(1):10-4.
  34. Kawalek A.Z., Spencer J.M., Phelps R.G. (2004): Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* 30:130-135.
  35. Taieb A., Picardo M. (2008): Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 360:160-169.