Utrecht, opleiding huidtherapie afstudeerproject blok 4C/D 2012

ONDERZOEKSRAPPORT

GLYCOLZUURPEELING OR TRICHLOORAZIJNZUUR PEELING BIJ DE BEHANDELING VAN MELASMA

Auteurs: Judith Groenen 1544384 Laura van Stijn 1547275 H4C
Onder begeleiding van mevr. A. Bronsveld
Co-beoordelaar mevr. L van Dongen
Versie 2

(Afbeeldingen voorpagina: http://www.veinsveinsveins.com/p23_melasmanexreg.html)

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.
Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Voorwoord

Dit onderzoeksrapport is tot stand gekomen na een literatuuronderzoek dat is uitgevoerd. Het onderwerp glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling bij melasma heeft onze interesse door de onbekendheid van beide peeling 's. De reden waarom huidtherapeuten voor glycolzuurpeeling of trichloorazijnzuur peeling kiezen bij de behandeling van melasma is enkel gebaseerd op eigen praktijk ervaring. Om hier verandering in te brengen en een evidence based keuze te kunnen maken, hebben wij gekozen om hier ons literatuuronderzoek over te schrijven. We denken met dit onderzoeksrapport een waardevolle aanvulling te geven binnen het vakgebied van de huidtherapie.
Graag willen wij mevrouw Bronsveld bedanken voor haar goede begeleiding en gerichte feedback. Tevens bedanken wij onze tweede begeleider mevrouw van Dongen. Ook willen wij de projectgroep bestaande uit mevrouw Klumper en mevrouw Settels bedanken voor de goede en bruikbare feedback. Als laatste gaat onze dank uit naar de medewerkers van Louis Widmer en Impex Dermatologie.

Wij hopen dat u met veel interesse en plezier dit onderzoeksrapport zult lezen, waar wij hard en met passie aan hebben gewerkt.

Juni 2012, te Utrecht.

J.B.T. Groenen
L. van Stijn

Samenvatting

Achtergrond

Melasma is een vorm van hyperpigmentatie die zich voornamelijk lokaliseert in het gelaat. Deze aandoening kan behandeld worden met onder andere glycolzuurpeelings en trichloorazijnzuur peelings. Glycolzuur is het meest gebruikte zuur uit de AHA-groep en wordt gewonnen uit suikerriet. De moleculen van trichloorazijnzuur zijn van zichzelf zeer agressief en toxisch.

Probleemstelling

Uit praktijkervaring blijkt dat er te weinig duidelijkheid is bij huidtherapeuten over de effectiviteit van een glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling bij de behandeling van melasma. De NHG richtlijn beschrijft geen voorkeur betreft glycolzuurpeeling of trichloorazijnzuur peeling.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is door middel van wetenschappelijke literatuur informatie te verschaffen over de behandeling met glycolzuur en trichloorazijnzuur bij melasma. Tevens wordt hiermee een bijdrage geleverd aan kennis verbreding binnen het werkdomein van huidtherapeuten.

Materiaal en methode

Dit onderzoek beslaat een beschrijvend onderzoek middels een literatuurstudie. Waarbij de onderzoeksvraag luidt: ‘’Is de peeling met glycolzuur of trichloorazijnzuur het meest effectief bij patiënten met melasma?’’.

Resultaten

De resultaten zijn beschreven aan de hand van 4 RCT’s en 1 CCT die allemaal de vergelijking maken tussen glycolzuur en trichloorazijnzuur. 1 RCT vergelijkt deze interventies bij verschillende soorten hyperpigmentatie de andere 4 studies vergelijken deze interventies bij melasma. De resultaten zijn kwalitatief beschreven vanwege verschillende behandelvariabelen.

Discussie

De heterogeniteit van de geïncludeerde studies bemoeilijkte het vergelijken van de studies. Door de mogelijke aanwezigheid van bias en confounding factors is het niet mogelijk om de onderzoeksvraag volledig te beantwoorden. Meer onderzoek van hoog methodologisch niveau is noodzakelijk.

Conclusie

Glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling zijn beide effectief bij de behandeling van melasma. Geen enkele van de geïncludeerde studies toonde een significant verschil aan tussen de twee interventies.

Sleutelwoorden: Melasma, glycolzuur (GA), trichloorazijnzuur (TCA), hyperpigmentatie.

Summary

Background

Melasma is a type of hyperpigmentation which is mainly localized in the facial area. This affection can be treated by glycolic acids and trichloroacetic acids amongst others. The mostly used acid from the AHA-group is glycolic acid and is extracted from sugarcane. The molecules from trichloroacetic acid are very aggressive and toxic.

Problem interview

Practical experience shows that the skin therapists have little knowledge about the effectiveness of glycolic acids and trichloroacetic acid when treating melasma. The Dutch NHG guideline does not express a preference between glycolic acids or trichloroacetic acid.

Objective

The aim of this literature study is to provide information on the treatment with glycolic acid and trichloroacetic acid when treating melasma, by means of scientific literature. Also a contribution is made to expanding the knowledge in the work field of skin therapists.

Materials and methods

This literature study describes several trials on melasma in a qualitative way. The research question is: ''Is the peeling with glycolic acid or trichloroacetic acid the most effective on patients with melasma?''.

Results

The results are described by 4 RCT's and 1 CCT which all compare glycolic acid and trichloroacetic acid. 1 RCT compares these interventions on different types of hyperpigmentation, the other 4 studies compare these interventions on melasma. The results are described qualitatively because of the different treatment variables.

Discussion

The heterogeneity of the included studies made comparison of the studies difficult. Because of the possibility of bias and confounding factors it is not possible to completely answer the research question. More research with a high methodological level is necessary.

Conclusion

Glycolic acid and trichloroacetic acids are both effective on the treatment of melasma. None of the included studies showed a significant difference between the two interventions.

Keywords: Melasma, glycolic acid (GA), trichloroacetic acid (TCA), hyperpigmentation.

Inhoudsopgave

Inleiding 8
Aanleiding tot onderzoek 8
Probleemstelling 9
Onderzoeksvraag en subvragen 9
Doel van het onderzoek 9
Relevantie van het onderzoek 9
Theoretische relevantie 9
Praktische relevantie 10
Definiëring van begrippen 10
Leeswijzer 11

1. Methoden & materiaal 12
1.1. Onderzoekstype en design 12
1.2. Materiaal verzameling 12
1.2.1. Databanken en referenties 12
1.2.2. Zoektermen 13
1.2.3. Afbakening/limits 13
1.2.4. In- en exclusiecriteria 13
1.2.5. Zoekstrategie 14
1.3 Data preparatie en data analyse 14

2. Pigmentatieproblematiek 15
2.1. Hyperpigmentatie 15
2.2. Melasma 15
2.2.1. Etiologie 16
2.2.2. Epidemiologie 16
2.2.3. Differentiatie diagnostiek 16
2.3. Behandeling melasma 17

3. Glycolzuurpeeling & trichloorazijnzuur peeling 18
3.1. Glycolzuurpeeling 18
3.1.1. Indicaties 19
3.2. Trichloorazijnzuur peeling 20
3.2.1. Indicaties 21

4. Resultaten 22
4.1. Primaire resultaten 25
4.1.1. Visuele resultaten met behulp van de MASI score 25
4.1.2. Huidreacties en bijwerkingen 27
4.2. Secundaire resultaten 29
4.2.1. Klinische fotografie en patiënt en/of therapeuttevredenheid 29
4.3 Resultaten op soort melasma 31

5. Discussie 32
5.1. Discussie 1 (Auteur: L. van Stijn) 32
5.2. Discussie 2 (Auteur: J.B.T. Groenen) 36

6. Conclusie 40

7. Aanbeveling 42

Literatuurlijst 43

Bijlagen 46
Bijlage 1 NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma 47

Bijlage 2 Meetinstrumenten om de aandoening melasma te kunnen diagnosticeren en de voortgang tijdens de therapie in beeld te kunnen brengen 57

Bijlage 3 Zoekstrategie 60

Bijlage 4 Zoekresultaten 66

Bijlage 5 Datapreparatie methode 67

Bijlage 6 Data-analyse methode 73

Bijlage 7 Flowdiagram literatuur 74

Bijlage 8 CBO formulier 75

Bijlage 9 Tabel methodologische kwaliteit 77

Bijlage 10 Contra-indicaties glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling 78

Inleiding

Aanleiding tot onderzoek

Een aandoening die veel voorkomt in de huidtherapeutische praktijk is melasma. Dit is een aandoening waarbij hyperpigmentatie ontstaat. Melasma is moeilijk te behandelen doordat het pigment zich in verschillende huidlagen kan bevinden en melasma een recividerend karakter heeft onder invloed van UV-straling. Hyperpigmentatie is een verzamelnaam voor pigmentafwijkingen waarbij te veel pigment gevormd wordt. Hier valt ook melasma onder. Bij behandeling van hyperpigmentatie is het van belang nauwkeurig te werk te gaan om eventuele hypopigmentatie en/of hyperpigmentatie als bijwerking te voorkomen. Dit kan ontstaan als gevolg van bijvoorbeeld blekende crèmes, laser of ex-foliërende behandelingen. Omdat het een complex en moeilijk te behandelen aandoening is, bestaat nog veel onduidelijkheid over de beste behandelmethode. In Nederland is een richtlijn samengesteld voor de behandeling van melasma. Deze wordt echter niet altijd gehanteerd in de huidtherapeutische praktijk. In deze richtlijn staat als eerste keus azelaïnezuurcrème 20% FNA. Als tweede keus wordt hydrochinoncrème 2 of 5% omschreven en triplecrème. Dit mogen huidtherapeuten echter niet voorschrijven en/of gebruiken. Als derde keus behandelmethoden staan licht/laser therapie, camouflagetherapie en zonbescherming omschreven in deze richtlijn. Als overige middelen zijn glycolzuur, lokale corticosteroïden, isotretinoïne, adapaleen en kojiczuur opgenomen (Draijer, Folmer &Verduijn, 2008). Glycolzuur is een therapie die wel door huidtherapeuten uitgevoerd mag worden. Om vragen weg te nemen en bij te dragen aan kennisontwikkeling binnen de huidtherapie is gekozen voor een literatuur onderzoek waarin twee behandelinterventies met elkaar vergeleken worden. De twee interventies die met elkaar vergeleken worden zijn de glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling bij melasma. Beide peelings kunnen worden uitgevoerd door huidtherapeuten dat voor de auteurs van dit literatuuronderzoek aanleiding gaf dit verder te onderzoeken. Glycolzuur en trichloorazijnzuur zijn ex-foliërende peeling behandelingen, die er beiden voor zorgen dat de huid verdunt waardoor kleine huidpathologiën kunnen worden verbeterd. Het verschil in effect en werking tussen beide peelings is niet altijd duidelijk. Doordat in verschillende percentages en met verschillende eigenschappen van peelings gewerkt kan worden kan de diepte werking bepaald worden. Trichloorazijnzuur peeling heeft over het algemeen een diepere werking dan de superficiële glycolzuurpeeling (Rakic, Lampiére & Nusgens, 2000). Hier zal verder op in worden gegaan in hoofdstuk 3.
Een verdere aanleiding om deze literatuurstudie uit te voeren is een systematic review die gepubliceerd is in juli 2010 met de titel ‘Interventions for melasma’ (Rajaratnam, Halpern, Salim & Emmett, 2010). In de systematic review is gekeken naar verschillende behandelingen die toegepast kunnen worden bij melasma, maar niet naar de vergelijking tussen glycolzuur en trichloorazijnzuur peeling. Aan de hand van deze nieuwe literatuurstudie zal hier meer duidelijkheid over gegeven kunnen worden.

Probleemstelling

In de NHG- Farmacotherapeutische richtlijn melasma/chloasma worden ex-foliërende middelen en technieken beschreven voor de behandeling van melasma. Hier wordt echter bij vermeld dat de effectiviteit en het risico op bijwerkingen onduidelijk is (Zie bijlage 1). Uit praktijkervaring blijkt dat te weinig duidelijkheid is bij huidtherapeuten over de effectiviteit van een glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling bij de behandeling van melasma.

Onderzoeksvraag en subvragen

Is de peeling met glycolzuur of trichloorazijnzuur het meest effectief bij patiënten met melasma?

Om tot een zo goed mogelijk antwoord te komen zijn een aantal sub- vragen opgesteld die beantwoord worden aan de hand van het literatuuronderzoek

Wat is de etiologie/pathofysiologie van hyperpigmentatie?
Wat is melasma?
Wat is de werking van een glycolzuurpeeling in de huid?
Wat zijn de huidreacties en bijwerkingen van glycolzuur?
Wat is de werking van een trichloorazijnzuur peeling in de huid?
Wat zijn de huidreacties en bijwerkingen van trichloorazijnzuur?
Welke plaats bezetten de peelings in de interventiekeus bij de behandeling van melasma?

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is door middel van wetenschappelijke literatuur informatie te verschaffen over de behandeling met glycolzuur en trichloorazijnzuur bij melasma. Tevens wordt hiermee een bijdrage geleverd aan kennis verbreding binnen het werkdomein van huidtherapeuten.

Relevantie van het onderzoek

Theoretische relevantie

Binnen de huidtherapie wordt gestreefd naar een zo effectief mogelijke behandeling voor verschillende aandoeningen. In de NHG- Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma staan vooral de medicamenteuze behandelingen met blekende crèmes beschreven (Draijer et al., 2008). Dit mogen huidtherapeuten wel adviseren maar niet voorschrijven en/of gebruiken als interventie. Handelingen die huidtherapeuten wel uit mogen voeren, die binnen het paramedisch domein vallen, zijn ex-foliërende behandelingen met peelings. De auteurs van dit literatuuronderzoek zijn zich ervan bewust dat deze interventies geen eerste keus zijn bij de behandeling van melasma maar kunnen wel in combinatie gebruikt worden met eerste of tweede keus behandelingen zoals beschreven in de NHG-richtlijn. De relevantie van dit literatuuronderzoek is om een uitspraak te kunnen doen over de voordelen van glycolzuurpeeling of trichloorazijnzuur peeling bij de behandeling van melasma. Tevens is dit onderzoek van belang om evidence based te kunnen handelen en de keuze van de interventie te kunnen verantwoorden.

Praktische relevantie
Het is nooit onderzocht hoe vaak melasma voorkomt binnen de huidtherapeutische praktijk. Uit ervaring blijkt dat dit echter regelmatig voorkomt, maar dat behandelingen niet altijd de gewenste lange termijn resultaten geven, en dat melasma kan terugkeren onder invloed van UV straling en hormoonveranderingen. In de huidtherapeutische praktijk wordt veelvuldig gewerkt met glycolzuur voor huidverbeterende behandelingen. De behandelaar kiest willekeurig of uit eigen ervaring een bepaalde peeling zonder wetenschappelijke onderbouwing. Om een evidence base keuze te kunnen maken tussen glycolzuur en trichloorazijnzuur bij melasma is dit onderzoek van belang.

Definiëring van begrippen

Hyperpigmentatie
Hyperpigmentatie is een donkere verkleuring van de huid die kan voorkomen bij alle huidtypen. Het kan ontstaan door een ontsteking (ook wel postinflammatoire hyperpigmentatie genoemd) of slechts een kleine verwonding waardoor veranderingen in het pigment ontstaan (Woolery-Lloyd & Kammer, 2011).
Het kan echter ook een andere reden hebben dat hyperpigmentatie ontstaat zoals hormoonveranderingen. In alle gevallen waarbij hyperpigmentatie ontstaat, is melanine verhoogd aanwezig in de huid. Deze verhoging ontstaat als gevolg van verhoogde melanine productie door de melanocyten.
De aanmaak van melanine wordt gestimuleerd door het enzym tyrosinase en het melanocyt stimulerend hormoon (MSH) (Draijer et al., 2008).

Melasma
Melasma is een gehyperpigmenteerde macula die veelal voorkomt in het gelaat gelokaliseerd op plaatsen die UV gevoelig zijn zoals de bovenlip, wangen en het voorhoofd. 90% van de patiënten zijn vrouwen (Situm, Kolic, Bolanca, Ljubicic & Misanovic, 2011).
Chloasma is een term die veel gebruikt wordt als synoniem voor melasma.
Sommige auteurs melden een duidelijk verschil tussen melasma en chloasma. Hierbij wordt chloasma beschreven als een hyperpigmentatie dat enkel het resultaat is van zwangerschap of veranderingen in de vrouwelijke hormonen. Melasma zou meerdere oorzaken kunnen hebben (Aditya, Gupta, Gover, Keyvan Nouri, & Taylor, 2006). In dit onderzoek wordt alleen gebruik gemaakt van de term melasma.

Glycolzuurpeeling
Glycolzuurpeeling valt onder de alpha hydroxy acids (AHA) en is in deze groep de meest gebruikte superficial peeling. Glycolzuurpeeling wordt vaak aangeduid met de afkorting GA dat staat voor glycolic acid. De concentraties variëren tussen de 25 en 70% waarbij het meest gewerkt wordt met concentraties van 50-70%. De pH-waarde en de concentratie bepaald de intensiteit van de werking. In dit onderzoek is gekeken naar verschillende concentraties (Fischer et al., 2009; Tung & Rubin, 2011).

Trichloorazijnzuur peeling
Trichloorazijnzuur peeling wordt veelal afgekort naar TCA dat staat voor trichloroacetic acid. De diepte van de peeling hangt onder andere af van de gebruikte concentratie. Wanneer een concentratie van 10 tot 25% gebruikt wordt, spreekt men van een superficial peeling. Dit is een intra-epidermale peeling. Bij concentraties >30% is er sprake van een medium-depth peeling. Deze dringt door tot in de papillaire huidlaag van de dermis (Fischer, Perosino, Poli, Viera & Dreno, 2009).

MASI score
MASI staat voor melasma area and severity index en is een methode om een melasma te beoordelen. Bij deze methode wordt het facies opgedeeld in 4 verschillende gebieden. Elk gebied wordt een percentage toegerekend waarbij; voorhoofd 30% linker wang 30% rechter wang 30% en kin 10%.
De behandelaar beoordeelt het melasma op hoeveelheid pigmentatie (darkness) met een cijfer tussen de 0-4 en op mate van egaalheid (homogeniteit) met een cijfer tussen de 0-4. Deze 2 uitkomsten worden bij elkaar opgeteld en vermenigvuldigd met het cijfer tussen de 0-6 die gegeven is voor de gebieden (area) van het melasma (Taylor , Westerhof, Im & Lim, 2006) (Zie bijlage 2).

Leeswijzer
In hoofdstuk 1 wordt de onderzoeksmethode omschreven waarmee dit onderzoeksrapport tot stand is gebracht. In hoofdstuk 2 en 3 staat de achtergrond informatie omschreven van hyperpigmentatie en melasma. Hoofdstuk 3 bevat de achtergrond informatie van glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling. In hoofdstuk 4 worden de resultaten samengevat en omschreven. In hoofdstuk 5 vindt u de discussies. Hoofdstuk 6 beslaat de conclusie die uit de resultaten naar voren is gekomen en in hoofdstuk 7 staat een aanbeveling beschreven.

1. Methode & materiaal

1.1 Onderzoekstype en design

Het onderzoek dat uitgevoerd is, is een beschrijvend onderzoek middels een literatuurstudie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van wetenschappelijke literatuur met verschillende niveaus, waarbij:

Niveau 1: systematic review
Niveau 2: randomized controlled trial (RCT)
Niveau 3: controlled clinical trial (CCT)
Niveau 4: cohorts en patiëntencontrole onderzoek
Niveau 5: mening van deskundige

Zoveel mogelijk is gebruik gemaakt van wetenschappelijke literatuur met niveau 1,2 of 3. (Kuiper, Verhoef, Cox & Louw de, 2008).

1.2 Materiaalverzameling

Voor het selecteren van de juiste literatuur is een PICO vraagstelling geformuleerd waarbij PICO staat voor:
Patiënt: patiënten, zowel mannen als vrouwen met huidtype 1 t/m 6 (volgens Fitzpatrick) in de leeftijd van 18+ met melasma.
Interventie: glycolzuurpeeling met alle verschillende percentages.
Co-interventie: trichloorazijnzuur peeling met alle verschillende percentages.
Outcome/resultaat: welke behandeling zorgt voor het beste resultaat voor zowel de patiënt als het klinisch beeld. Resultaten worden onderverdeeld in primaire en secundaire resultaten. De primaire resultaten beslaan de MASI score, de huidreacties en bijwerkingen. De secundaire resultaten bevatten de visuele resultaten die veelal gemeten zijn aan de hand van klinische fotografie. Tevens wordt gebruik gemaakt van het schatten van vooruitgang door de patiënten en de behandelaar (Kuiper et al., 2008).

1.2.1 Databanken en referenties

Op verschillende databanken is gezocht naar evidence based literatuur. De geraadpleegde databanken zijn:

PubMed
EBSCO host
Science Direct
HBO voorsprong
Cinahl

Tevens is informatie gebruikt van aanvullende bronnen namelijk:

Scholar.Google.com
HBO Kennisbank
CBO richtlijnen
NHG- standaarden
Boeken
Wiley Online library

1.2.2 Zoektermen

Om gestructureerd naar literatuur te zoeken is waar mogelijk gebruik gemaakt van meSH termen. Wanneer dit niet mogelijk is, is gebruik gemaakt van strategische zoektermen. Deze zijn terug te vinden in de zoekstrategie zie bijlage 3.

1.2.3 Afbakening/ limits

Om dit onderzoek zo betrouwbaar mogelijk te kunnen uitvoeren is het onderwerp afgebakend. Dit wil zeggen dat de PICO zo 'klein' mogelijk is gehouden om zo tot betrouwbare resultaten te komen. De afbakening van onze PICO vraag is terug te lezen in § 1.2. Bij online databanken waarbij mogelijk, is gebruik gemaakt van limits.
De gehanteerde limits zijn:

Published in the last 10 years
English
Humans

1.2.4 In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria:
Engelstalige literatuur
Nederlandstalige literatuur
Onderzoek uitgevoerd op mensen
Patiënten met melasma
Patiënten met hyperpigmentatie
Onderzoeken vanaf 2000
Onderzoeken waarin glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling vergeleken worden
Verschillende percentages
Verschillende behandelperioden
Patiënten met verschillende huidtypes
Literatuur met een level of evidence van 1 t/m 5 (tenzij theoretisch relevant toch geïncludeerd) (Kuiper et al., 2008).

Exclusiecriteria:
Onderzoeken eerder gepubliceerd dan 2000 (tenzij veelal verwezen wordt naar het onderzoek)
Onderzoeken uitgevoerd op dieren
Onderzoeken over enkel glycolzuur
Onderzoeken over enkel trichloorazijnzuur
Literatuur met een level of evidence van 6 of lager (tenzij theoretisch relevant toch geïncludeerd) (Kuiper et al., 2008).

1.2.5 Zoekstrategie

In bijlage 3 vindt u de zoekstrategie die gehanteerd is durende dit onderzoek. In de zoekstrategie staan de databank en/of bron vermeldt, de gebruikte meSH- of zoektermen, de gehanteerde limits, het aantal hits, de bruikbaarheid en de uiteindelijk opgenomen resultaten. In bijlage 4 vindt u de zoekresultaten beoordeeld op level of evidence.

1.3 Datapreparatie en data-analyse

In bijlage 5 vindt u een datapreparatie methode en in bijlage 6 de data-analyse met daarin een samenvatting van de gevonden relevante literatuur waaruit de conclusies zijn getrokken. Tevens is deze literatuur beoordeeld op level of evidence volgens de methode van Cox en Kuiper (Kuiper et al., 2008).

Om een overzicht te krijgen van het aantal relevante artikelen is gebruik gemaakt van een flowdiagram voor literatuur. Deze is te vinden in bijlage 7.

Vervolgens is de literatuur inhoudelijk geanalyseerd op methodologische kwaliteit aan de hand van het CBO-formulier RCT/CCT(Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2006). Deze is te vinden in bijlage 8.

In de bepaling van de wetenschappelijke waarde van het artikel speelt de methodologie van de studie namelijk een belangrijke rol. Deze vergelijking kunt u vinden in bijlage 9.

2. Pigmentatieproblematiek

Het pigmentsysteem van de mens is zeer complex, start tijdens de embryogenese fase en duurt het hele leven voort. Tijdens dit voortduren zijn er vele mogelijkheden tot dysfunctie waardoor pigmentafwijkingen kunnen ontstaan.
Pigmentatie van de huid is het resultaat van melanine synthese in de melanocyten gevolgd door het verdelen en overbrengen naar de naastgelegen keratinocyten.
Melanocyten zijn pigmentcellen die zich kenmerken door het dendritische uiterlijk wat zei hebben en bevinden zich in de natuurlijke situatie alleen in het stratum basale van de epidermis. Melanocyten bevatten de organellen melanosomen die tyrosine bevatten. Tyrosine wordt onder invloed van tyrosinase omgezet in DOPA (dihydroxyfenylalanine) waaruit melanine bestaat. Wanneer de melanosomen uitgerijpt zijn, wordt het melanine overgebracht naar de omliggende keratinocyten via de dentrieten van de melanocyten. De keratinocyten met de melanine migreren vervolgens naar het stratum corneum in een proces van ongeveer 28 dagen. Hier worden de keratinocyten als corneocyten afgestoten.
Melanine is het belangrijkste pigment dat zorgt voor de kleuring van huid, haar en nagels. Melanocyten geven een bruin en/of zwarte kleur (Vloten van, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemze, 2000; Bastiaanssen, Jochems & Tervoort, 2007).

2.1 Hyperpigmentatie

Hyperpigmentatie is een verzamelnaam voor pigmentafwijkingen waarbij plaatselijk te veel pigment wordt geproduceerd. Voorbeelden hiervan zijn lentigo, naevi, postinflammatoire hyperpigmentatie en melasma. Hyperpigmentatie kan onder andere ontstaan door erfelijke factoren en hormonale afwijkingen. Hyperpigmentatie is een veelvoorkomende pigmentafwijking binnen de dermatologie en kan voorkomen bij alle huidtypes.
In de melanocyt wordt melanine opgeslagen door melanosomen die het afgeven aan de keratinocyten. Wanneer melanocyten tijdens een ontsteking opgeslagen worden in de macrofagen, kan hyperpigmentatie ontstaan. Dit wordt post inflammatoire hyperpigmentatie genoemd (PIH). PIH komt voor bij verschillende huidpathologieën zoals eczeem, acne en contact dermatitis (Woolery-Lloyd & Kammer, 2011).

2.2 Melasma

Melasma is een vorm van hyperpigmentatie die zich voornamelijk lokaliseert in het gelaat. Het gelaat is een voorkeursplaats doordat deze vaak blootgesteld wordt aan zonlicht. Uit onderzoek komt naar voren dat de MSH spiegels normaal kunnen zijn, maar onder invloed van onder andere stress kan de MSH spiegel verhogen wat resulteert in een duidelijker melasma. Melasma is een aandoening die ongevaarlijk is en waarbij een gehyperpigmenteerde macula het enige waarneembare verschijnsel is. Echter kan deze aandoening wel voor cosmetische klachten zorgen (Aditya, et al., 2006).
Wanneer tijdens histologisch onderzoek een biopt wordt genomen blijkt dat het melanine bij een epidermaal melasma voornamelijk aanwezig is in het stratum basale en de supra basale lagen. Een dermaal melasma verschilt van een epidermaal melasma doordat de macrofagen gevuld zijn met melanine in het bovenste gedeelte van de dermis. Van nature komt er geen melanine voor in de dermis.
Wanneer dit door middel van een biopt toch wordt waargenomen is dit veelal het gevolg van een veranderde pathologische situatie (Vloten van et al., 2000).

Uit onderzoek van Sarvjot, Sharma, Mishra en Singh kan geconcludeerd worden dat het nemen van biopten essentieel is voor de diagnostiek en het bepalen van de diepte van een melasma. Dit is belangrijke informatie voor de huidtherapeuten aangezien zij deze handeling niet zelf mogen uitvoeren (Sarvjot, Sharma, Mishra & Singh, 2009).

2.2.1 Etiologie

De pathogenese van melasma is tot op heden niet bekend. Wel bestaat een relatie tussen het ontstaan van melasma en het schommelen van de oestrogenen en progestagenen stoffen. Specialisten zien deze schommelingen en het ontstaan van melasma vaak bij het gebruik van orale anticonceptiva of tijdens of na een zwangerschap (Vloten van et al., 2000).
Uit onderzoek van Ortonne en collega's (2009) blijkt dat verhoging van de MSH, oestrogenen en progesteron een oorzaak kunnen zijn van een melasma. Deze hormonen leiden tot een verhoogde productie van melanine. Verhoogde spiegels van deze hormonen worden gezien bij zwangere of anticonceptie gebruikende vrouwen (Ortonne et al., 2009).
Tevens is UV licht, voornamelijk UV-B, een belangrijke externe trigger voor het ontstaan van melasma (Vloten van et al., 2000).
Familiaire aanleg en een donker huidtype blijken de belangrijkste rol bij de ontwikkeling van een melasma te spelen (Ortonne et al., 2009).

2.2.2 Epidemiologie

Hoewel melasma voorkomt bij mannen en vrouwen wordt het voornamelijk bij vrouwen gezien met een donker huidtype (Volgens Fitzpatrick). Tevens komt deze aandoening vaker voor in gebieden met een hoge dosis UV straling zoals Zuid-Amerika, Azië en Zuid-Afrika. Een precieze epidemiologie in Nederland is niet bekend (Draijer et al., 2008; Rigopoulos, Gregoriou, & Katsambas, 2007). Tevens is geconstateerd dat melasma veelal voorkomt tijdens de fertiele periode en zelden na de menopauze (Knuistignh Neven & Eekhof, 2007).

2.2.3 Differentiatie en diagnostiek

Melasma is te onderscheiden in 3 groepen. Epidermaal, dermaal en mixed melasma. Bij een epidermaal melasma bevinden zich de melanocyten enkel in de epidermis. Bij een dermaal type bevinden de melanocyten zich in de dermis en bij een mixed type in beide lagen. Naast de diepte van het melasma is ook een indeling te maken in de lokalisatie van het melasma. Ook deze classificatie is te onderscheiden in 3 groepen. Facies melasma komt het meest frequent voor. Deze bevat laesies aanwezig op het voorhoofd, bovenlip, wangen, neus of kin. Een tweede vorm is de malar. Deze onderscheidt zich door alleen voor te komen op de wangen en neus. De derde lokalisatie is de mandibulaire melasma. Hier lokaliseert het melasma zich alleen op de kaak (Aditya et al., 2006).
Classificatie van de diepte wordt veelal vast gesteld met behulp van een wood lamp. Ook kan er gebruik gemaakt worden van reflectie spectroscopie of de MASI score (Zie bijlage 2).
Uit onderzoek blijkt echter dat het nemen van een biopt essentieel is voor het juist diagnosticeren van een epidermaal, dermaal of mixed melasma (Sarvjot et al., 2009).
In de NHG standaard voor melasma wordt enkel gesproken van het afnemen van een anamnese en het uitvoeren van inspectie van de aangedane huid voor diagnostiek (Draijer et al., 2008).

2.3 Behandeling melasma

Doel van de behandeling bij hyperpigmentatie is het reduceren van het pigment zonder hypopigmentatie te veroorzaken en irritatie van de omgeving van de huid te voorkomen. In de USA en Canada wordt als gouden standaard de behandeling met hydroquinone/hydrochinon aangeraden. Dit is een blekende stof verwerkt in een zalf (Woolery-Lloyd & Kammer, 2011). In Nederland wordt door de farmaceutische industrie geadviseerd deze stof niet voor te schrijven omdat huidirritaties, sensibiliteit, hypopigmentatie (waaronder leukoderma, confetti en vitiligo) en hyperpigmentatie op kunnen treden en onvoldoende onderzoek is gedaan naar deze stof (CVZ, 2012). De bijwerkingen van hydroquinone/hydrochinon die in het onderzoek van Menke en collega's naar voren komen zijn leukoderma en confetti, vitiligo en exogene ochronose (Menke, Gomes, Lamur & Westerhof, 2001).

Naast deze behandelingen kan in overleg met de patiënt, door de behandelaar echter ook gekozen worden om melasma te behandelen middels een andere interventie. In de NHG-Farmaceutische richtlijn Melasma/chloasma worden verschillende behandelinterventies beschreven en gegroepeerd in effectiviteit en risico's. Bovenaan staat de behandeling met azelaïnezuurcrème. Deze zou een gunstig effect hebben met weinig risico's. De behandeling met deze crème staat waarschijnlijk bovenaan doordat deze het meest onderzocht is en hierdoor het meest onderbouwd is en het meest bewijskracht heeft (Draijer et al., 2008). In het kader van de huidige directe toegankelijkheid huidtherapie (DTH) kunnen patiënten rechtstreeks terechtkomen in de huidtherapeutische praktijk met melasma. Het advies volgens de NHG-farmaceutische richtlijn zou dan het gebruik van azelaïnezuurcrème zijn. Deze crème is op voorschrift van een arts verkrijgbaar. In de NHG-farmaceutische richtlijn wordt ook de behandeling met peelings beschreven maar deze staan onderaan doordat het effect en risico op bijwerkingen onbekend is. Wanneer in de huidtherapeutische praktijk gekozen wordt voor de behandeling van melasma middels een peeling dient de behandelend therapeut op de hoogte te zijn van deze richtlijn en de patiënt hierover te informeren en aan te raden in de eerste instantie om naar de huisarts te gaan voor een medicamenteuze behandeling. Voor meer alternatieven wordt verwezen naar bijlage 1 waarin de NHG richtlijn voor de behandeling van melasma te vinden is (Draijer et al., 2008).

3. Glycolzuurpeeling & trichloorazijnzuur peeling

Peelings worden al eeuwen lang gebruikt om de textuur van de huid te verbeteren en huidproblemen op te lossen. In Egypte baadde Cleopatra al in zure melk voor een mooie huid. Met de kennis van nu wordt zure melk gebruikt als lactic acid uit de alpha hydroxy acid groep (Khunger, 2008).

3.1 Glycolzuurpeeling

Alpha hydroxy acid (AHA) is een groep die bestaat uit organische zuren die zijn gewonnen uit fruit. In het Nederlands wordt daarom ook wel over fruitzuren gesproken. Glycolzuur is het meest gebruikte zuur uit deze groep en wordt gewonnen uit suikerriet (Clark & Scerri, 2008). Glycolzuur bestaat van nature uit een zeer klein molecuul waardoor het door kan dringen tot in de epidermis.

```
        H       O          C = Koolstofatoom
        |       ||         O = Zuurstofatoom
H  — C  — C                H = Waterstofatoom
        |       |
        H       OH
```

Figuur 4: Chemische structuur glycolzuurpeeling
(Deprez, 2007)

Glycolzuurpeeling heeft de eigenschap tot zelfneutralisatie waardoor het niet doordringt tot de dermis. Uit praktijkervaring is gebleken dat er frosting kan ontstaan tijdens de behandeling met glycolzuur. Dit wijst op penetratie in de dermis. Frosting is echter geen wenselijk effect bij de behandeling met glycolzuur.
Glycolzuur is verkrijgbaar in verschillende samenstellingen. De samenstelling varieert met de eigenschappen: vrije zuren, gedeeltelijk geneutraliseerd, gebufferd en veresterde zuren. De uiteindelijke pH-waarde van het product bepaalt de intensiteit op de huid. Hoe lager de pH-waarde van het product, hoe intensiever en dieper de werking. De pH-waarde van de huid heeft invloed op de pH-waarde van de glycolzuurpeeling en daardoor ook op de uiteindelijke werking van de glycolzuurpeeling. Wanneer de glycolzuurpeeling gebufferd of gedeeltelijk gebufferd is, heeft de pH-waarde van de huid geen invloed meer op de uiteindelijke werking. Met het bufferen van glycolzuurpeeling wordt de pH-waarde van het product verhoogd waardoor het proces vertraagt. Hierdoor is de peeling minder agressief (Tung & Rubin, 2011). De werking van glycolzuur berust op het reduceren van de corneocyt cohesie. Hierdoor wordt de epidermis verdund, die zich in een tijd van ongeveer twee weken regenereert.
In het boek van Deprez (2007) wordt beschreven dat fibroblasten tien keer zoveel hydroxyproline aanmaken met behulp van glycolzuur. Na hoeveel behandelingen dit proces plaats vindt is onduidelijk. Hydroxyproline is een precursor die de collageen aanmaak stimuleert. Glycolzuur stimuleert in theorie echter niet direct de fibroblasten omdat deze zich in de dermis bevinden. Praktijkstudies laten echter zien dat het collageen in de dermis toch meer gestimuleerd wordt na een behandeling met glycolzuur.

Trichloorazijnzuur of fenol geeft wel een directe stimulans, omdat deze peelings wel de dermis bereiken. Glycolzuurpeeling is te verkrijgen in verschillende percentages. Crèmes zijn verkrijgbaar met een laag percentage glycolzuur (10-20%) Deze hebben een lichte werking en worden veelal gebruikt als voorbehandeling voor een hoger percentage peeling. De meeste gebruikelijke peelings hebben een percentage van 50% en 70% met een oppervlakkige werking (Deprez, 2007).
Voor contra-indicaties bij het gebruik van glycolzuur wordt verwezen naar bijlage 10.

3.1.1 Indicaties

Glycolzuurpeeling kan worden gebruikt voor verschillende indicaties en voor verschillende doeleinden. Vaak wordt glycolzuurpeeling toegepast met een cosmetisch doel, maar kan echter ook gebruikt worden met een medische indicatie (Zie figuur 5) (Khunger, 2008).

Pigmentstoornissen		**Epidermale benige tumoren**	
	Postinflammatoire hyperpigmentatie		Actinische keratosen
	Sproeten		Verruca
	Lentigos		Milia
	Melanoses		Hyperplasia
	Melasma		Seborrische keratoses
Acne	Acne littekens		Papulosa nigra
	Comedonen	**Cosmetisch**	Photoaging
	Excoriatie acne		Fijne rimpels
	Acne vulgaris		Vergrootte poriën
			Littekens

Figuur 5: Indicaties GA
(Khunger, 2008)

3.2 Trichloorazijnzuur peeling

Trichloorazijnzuur kan een necrotische uitwerking op de corneocyten in het stratum corneum hebben. Hoe diep de peeling in de huid penetreert hangt af van het gebruikte percentage en samenstelling van de peeling. De moleculen van TCA zijn van zichzelf zeer agressief en toxisch. Wanneer het gemengd wordt met water kan het effect van de peeling gedoseerd worden.

Wanneer een concentratie van 10 tot 20% gebruikt wordt spreekt men over een 'superficial peeling' met een zeer lichte werking. Hierbij dringt de peeling door tot in de epidermis waarbij de werking gaat van het stratum granulosum tot het stratum basale.

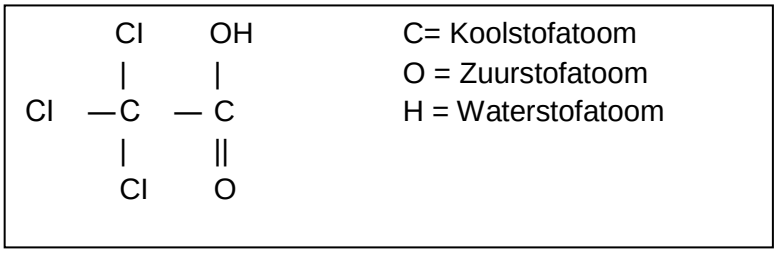
Als een concentratie van 20 tot 30% wordt gebruikt spreekt men van een 'superficial peeling' met een lichte werking. Hierbij treedt de destructie op tot in een deel of de gehele epidermis en het stratum papillaire gelegen in de dermis. De huidreactie die dan ontstaat wordt frosting genoemd waarbij de peeling het stratum papillaire heeft bereikt (Clark & Scerri, 2008).

Figuur 1: Frosting na 5 keer peelen met 35% TCA (http://mychemicalpeel.blogspot.com/2011_03_01_archive.html)

Bij een concentratie van 35 tot 50% wordt gesproken van een 'middel diepe peeling' (Tung & Rubin, 2011). Wanneer gewerkt wordt met een concentratie van 50% of hoger spreekt men van een 'diepe peeling'(Eilders & Holtkamp, 2003).

Bij melasma kan gebruik gemaakt worden van een lichte peeling of een middel diepe peeling (Tung & Rubin, 2011).

Voor contra-indicaties bij het gebruik van trichloorazijnzuur wordt verwezen naar bijlage 10.



Figuur 2: Chemische structuur trichloorazijnzuur peeling (Deprez, 2007)

3.2.1 Indicaties

Trichloorazijnzuur peeling kan worden gebruikt voor verschillende indicaties en voor verschillende doeleinden. Vaak wordt deze peeling toegepast met een cosmetisch doel, maar kan echter ook gebruikt worden met een medische indicatie (Zie figuur 3) (Deprez, 2007).

Pigmentstoornissen	Postinflammatoire hyperpigmentatie	**Epidermale benige tumoren**	Actinische keratosen
	Ephelides		
	Lentigos		
	Melasma		Seborrische keratoses
Acne	Acne littekens		
	Comedonen	**Cosmetisch**	Photoaging
	Acne vulgaris		Fijne rimpels
	Vergrootte poriën		Preventie huidveroudering

Figuur 3: Indicaties TCA
(Deprez, 2007)

4. Resultaten

In dit hoofdstuk worden de resultaten uit de onderzoeken die geïncludeerd zijn in deze studie overzichtelijk weergegeven. De artikelen zijn beoordeeld aan de hand van het CBO formulier voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit (CBO, 2006). Resultaten die in dit hoofdstuk naar voren komen zijn verzameld uit 4 randomized controlled trials (RCT) met een betrouwbaarheidsniveau van 2 en één controlled clinical trial (CCT) met een betrouwbaarheidsniveau van 3 volgens Kuiper et al., (2008).
Bij alle geïncludeerde onderzoeken is de vergelijking gemaakt tussen glycolzuur en trichloorazijnzuur. De deelnemende groepen bestonden uit 22, 40, 50, 60 en 100 patiënten. In de RCT's van Kumari en Thappa, (2010) en Sachdeva, (2006) zijn zowel mannen als vrouwen geïncludeerd, bij de RCT van Valkova (2004), zijn alleen vrouwen geïncludeerd, bij de RCT van Dogra, Gupta en Gupta (2006) en de CCT van Kalla, Garg en Kachhawa, (2001) wordt het geslacht van de deelnemende patiënten niet omschreven.
Bij de RCT's van Kumari en Thappa (2010) en Dogra et al., (2006) wordt de diepte van het melasma beschreven. Van de overige 3 studies beschrijft de RCT van Valkova (2004) de lokalisatie en de CCT van Kalla et al., (2001) en RCT van Sachdeva (2006) beschrijven niets over het type melasma.

De 2 RCT's van Valkova (2004) en Kumari en Thappa, (2010) en de CCT van Kalla et al., (2001) beschrijven de huidtypes van de deelnemers. Bij de overige 2 RCT's van Dogra et al., (2006) en Sachdeva (2006) zijn de huidtypes onbekend.
Bij elke studie zijn verschillende percentages, applicatietijden, intervallen en aantal peelings gehanteerd. Bij de RCT's van Kumari en Thappa (2010), Dogra et al., (2006) en Sachdeva (2006) worden de deelnemende patiënten voorbehandeld.

Vanwege de heterogeniteit van de studies is het moeilijk de studies te vergelijken. Verschillende behandelingsvariabelen zoals huidtypes, applicatietijd, interval, pH-waarde, aantal behandelingen en gemeten uitkomstmaat variëren onder de verschillende studies. Daarom zijn de resultaten op een beschrijvende manier verwerkt per uitkomstmaat.

Beschrijving geïncludeerde studies:

Onderzoek, auteurs, jaartal en niveau	**Design** **Aantal patiënten en geslacht** **Soort melasma** **- Diepte** **- Lokalisatie** **Huidtype**	**Aantal behandelingen** **Percentage peeling** **Applicatietijd** **Interval** **Voorbehandeling**	**Meetinstrument** **Na controle**
Treatment of melasma with glycolic versus trichloroacetic acid peel: comparison of clinical efficacy. Valkova, 2004 RCT	Vergelijkend onderzoek 22 deelnemende patiënten (4 geëxcludeerd) Vrouwen Diepte onbekend 6 centrofacial 4 mandibulair 4 malar 12 gemixed 6 huidtype 2 11 huidtype 3 9 huidtype 4	4 peelings 35% glycolzuur (n=12) 15% trichloorazijnzuur (n=10) Tot erytheem en/of frosting 15 dagen interval Geen voorbehandeling Na elke peeling: 20% azelaic acid en SPF	MASI score Patiënten mening 17 patiënten lange termijn controle
Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. Kumari & Thappa, 2010 RCT	Vergelijkend onderzoek 40 deelnemende patiënten Vrouwen en mannen (Indiaanse) Epidermaal Mixed Lokalisatie onbekend De meeste patiënten huidtype 4 en 5	4 peelings Glycolzuur 20-35% (n=20) Trichloorazijnzuur 10-20% (n=20) 1e peeling 20% glycolzuur voor 2 min 2e peeling 20% glycolzuur voor 4 min 3e peeling 35% glycolzuur voor 2 min 4e peeling 35% glycolzuur voor 4 min 1e peeling 10% trichloorazijnzuur voor 2 min 2e peeling 10% trichloorazijnzuur voor 4 min 3e peeling 20% trichloorazijnzuur voor 2 min 4e peeling 20% trichloorazijnzuur voor 4 min 2 weken interval Voor de behandeling: 12% glycolzuur crème in de glycolzuur groep 0.1% tretinoin crème in de trichloorazijnzuur groep (gedurende 2 weken) SPF 15	MASI score Na 6 maanden na controle

Comparative efficacy of 20% trichloroacetic and 50% glycolic acid peels in treatment of recalcitrant melasma Dogra, Gupta & Gupta, 2006 RCT	Vergelijkend onderzoek 50 deelnemende patiënten Geslacht onbekend Epidermaal Huidtype onbekend	3 Peelings Glycolzuur 50% (n=25) Trichloorazijnzuur 20% (n=25) Glycolzuur applicatietijd: 1e peeling 3 min 2e peeling 3.5 min 3e peeling 4 min Trichloorazijnzuur tot frosting 3 weken interval Voor de behandeling: SPF, 5% hydroquinone en 0.025% retinoic acid	Klinische fotografie Wood lamp MASI score
Comparative efficacy of 10-20% trichloroacetic acid and 35-70% glycolic acid peel in 60 cases of melasma, freckles, lentigines and postinflammatory hyperpigmentation Sachdeva, 2006 RCT	Vergelijkend onderzoek 60 deelnemende patiënten (20 patiënten met melasma) Vrouwen en mannen Diepte onbekend Lokalisatie onbekend Huidtype onbekend	4 peelings Glycolzuur 35-70% (n=30) Trichloorazijnzuur 10-20% (n=30) Applicatietijd onbekend 15 dagen interval Voorbehandeling 3% hydroquinone en advies SPF >15	Klinische fotografie
Chemical peeling – Glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma. Kalla, Garg & Kachhawa, 2001 CCT	Vergelijkend onderzoek 100 deelnemende patiënten Geslacht onbekend Diepte onbekend Lokalisatie onbekend De meeste patiënten huidtype 3 tot 5	Aantal peelings onbekend Glycolzuur 55-75% (n=68) Trichloorazijnzuur 10-15% (n=32) 5-10 min 15 dagen interval Geen voorbehandeling SPF advies	Klinische fotografie

Op basis van bovengenoemde gegevens kan gezegd worden dat de homogeniteit van de geïncludeerde onderzoeken laag is.

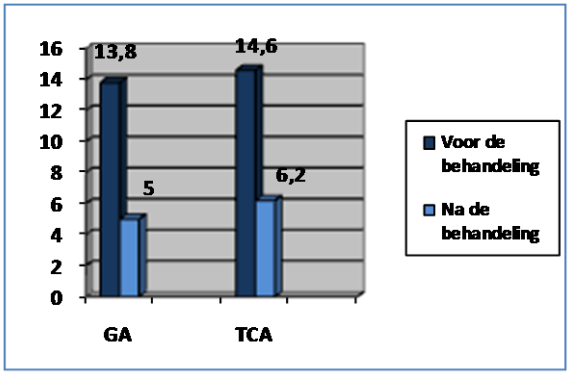
De resultaten zijn onderverdeeld in primaire en secundaire uitkomsten. In § 4.1 worden de primaire resultaten met betrekking tot de MASI score en de huidreacties en bijwerkingen beschreven, welke zijn beoordeeld door de behandelaars. In § 4.2 worden de secundaire resultaten beschreven. Hierbij wordt gekeken naar de visuele resultaten beoordeeld door de behandelaar en/of de patiënt. In § 4.3 worden de resultaten op soort melasma beschreven.

4.1 Primaire resultaten

De primaire resultaten zijn benoemd door de behandelaar. In de geïncludeerde onderzoeken wordt veelal gebruikgemaakt van de MASI score. Tevens worden in de onderzoeken die zijn geïncludeerd de huidreacties en bijwerkingen benoemd.

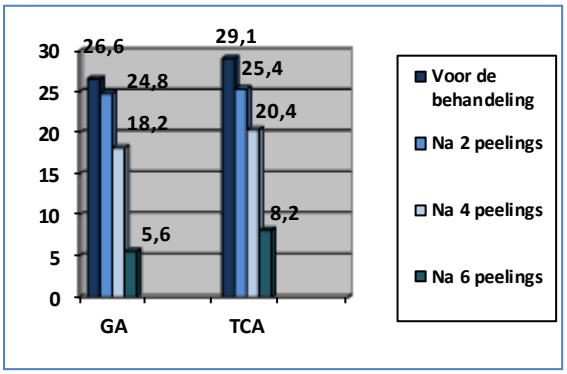
4.1.1 Visuele resultaten met behulp van de MASI score

In 3 RCT's zijn de resultaten gemeten met behulp van de MASI score. In de onderzoeken van Valkova (2004), Kumari en Thappa (2010) en Dogra et al., (2006) is gebruik gemaakt van dit meetinstrument. In het onderzoek van Valkova (2004) is de MASI score alleen voor en na de behandelingen berekend. In de glycolzuurpeeling groep was de MASI score voor aanvang van de behandeling 13.8 en na de behandeling was dit 5. In de trichloorazijnzuur peeling groep was de MASI score voor de behandeling berekend met 14.6 en na de behandeling was deze gedaald naar 6.2. De resultaten hiervan, weergegeven in figuur 6, zijn statistisch significant ($p<0.05$) in afname van de MASI score ten opzichte van de score voor behandeling. De verschillen tussen de 2 behandelinterventies trichloorazijnzuur en glycolzuur zijn statistisch niet significant ($p>0.05$).



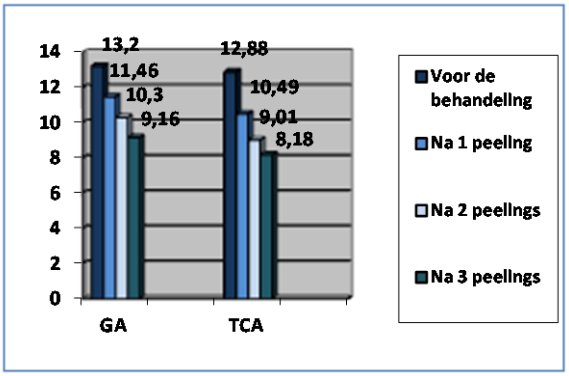
Figuur 6: Resultaten afname in MASI score
(Valkova, 2004)

In het onderzoek van Kumari en Thappa (2010) zijn in de glycolzuurpeeling groep 26.6 punten gegeven aan het melasma voor de behandeling. Na 2 peelings was dit gedaald naar 24.8, na 4 peelings tot 18.2 en na 6 peelings was het nog 5.6. In de trichloorazijnzuur peeling groep is gestart met een aantal punten van 29.1. Na 2 peelings was dit 25.4, na 4 peelings 20.4 en na 6 peelings 8.2. Deze resultaten zijn weergegeven in figuur 7. Geen significante (p>0.05) verschillen zijn aanwezig tussen de glycolzuurgroep en de trichloorazijnzuurgroep. De afname van de MASI score is binnen één interventiegroep, maar geen significant verschil wordt beschreven in de vergelijking tussen de 2 behandelinterventies.



Figuur 7: Resultaten afname in MASI score
(Kumari & Thappa, 2010)

In het onderzoek van Dogra et al., (2006) is gestart met een score van 13.2 in de glycolzuurpeeling groep. Na 1 peeling was de score 11.46, na 2 peelings 10,3 en na de 3e peeling bleef een MASI score over van 9.16 punten. In de trichloorazijnzuur peeling groep is begonnen met 12.88 punten. Na de 1e peeling was dit 10.49, na de 2e peeling 9.01 en na de 3e peeling 8.18. Deze resultaten zijn weergegeven in figuur 8 en zijn alle niet significant (p>0.05). Hier is gekeken naar de vergelijking tussen de glycolzuurgroep en de trichloorazijnzuurgroep.
Uit alle 3 de RCT's blijkt dat de uitkomst van de MASI score is afgenomen na de behandelperiode.



Figuur 8: Resultaten afname in MASI score
(Dogra et al., 2006)

Tussenconclusie:

Niveau 2	Afname in MASI score ten opzichte van het begin van de behandeling is significant bij zowel de behandeling met trichloorazijnzuur als glycolzuur (Valkova, 2004; Kumari & Thappa, 2010).
Niveau 2	Tussen de beide behandelingen is in geen van de studies een significant verschil aangetoond in effectiviteit (Valkova, 2004; Kumari & Thappa, 2010; Dogra et al., 2006).

4.1.2 Huidreacties en bijwerkingen

In de RCT's van Dogra et al., (2006) en Sachdeva (2006) is gekeken naar de huidreacties. In de onderzoeken van Valkova (2004), Kumari en Thappa (2010) en Sachdeva (2006) is gekeken naar de bijwerkingen.

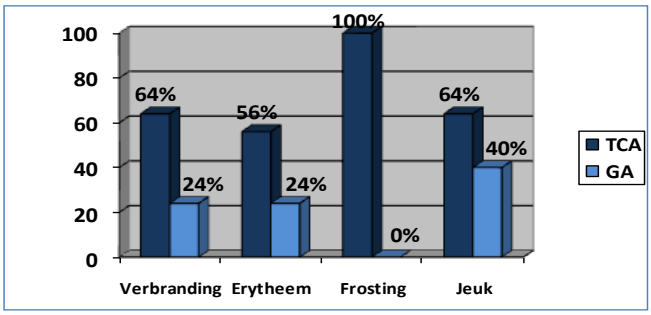
In het onderzoek van Valkova (2004) is minimaal gekeken naar de bijwerkingen na de behandelingen met de verschillende peelings. Zowel in groep 1 (de groep die is behandeld met 35% glycolzuurpeeling) als in groep 2 (behandeld met 15% trichloorazijnzuur peeling) zijn bijwerkingen geobserveerd. De bijwerkingen die voorkwamen in groep 1 waren erytheem en crustae en in groep 2 zou enkel hyperpigmentatie zijn voorgekomen maar deze verdween binnen vier weken.

Tijdens het onderzoek van Kumari en Thappa (2010) is gekeken naar de bijwerkingen van de patiënten na de behandelingen met beide peelings. Deze gegevens zijn geordend en weergegeven in percentages. Kumari en Thappa (2010) geven aan dat 95% van de patiënten die behandeld zijn met 20-35% glycolzuur een milde verbranding aan de huid ervaart. 75% van de patiënten die behandeld zijn met 10-20% trichloorazijnzuur hadden hier ook last van. In de groep patiënten die behandeld zijn met trichloorazijnzuur was er bij 35% een kapotte huid, de betekenis daarvan wordt door de auteurs niet verder omschreven.

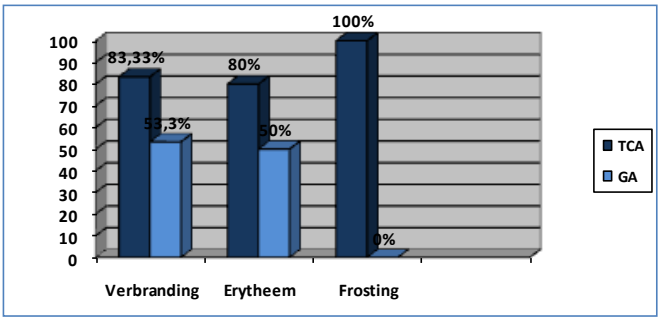
In het onderzoek van Dogra et al., (2006) en het onderzoek van Sachdeva (2006) zijn op een vergelijkbare wijze de huidreacties en bijwerkingen weergegeven. In het onderzoek van Dogra et al., (2006) had de glycolzuurgroep 24% verbranding tegenover 64% van de trichloorazijnzuurgroep. Erytheem kwam voor bij 24% van de deelnemers uit de glycolzuurgroep en bij de trichloorazijnzuurgroep was dit 56%. Frosting werd enkel en voor 100% gezien bij de trichloorazijnzuurgroep. Jeuk kwam bij beide groepen voor, namelijk voor 64% in de trichloorazijnzuurgroep en bij 40% bij de glycolzuurgroep. De huidreacties die beschreven worden zijn significant ($p<0.05$). De jeuk die als bijwerking voorkwam was niet significant ($p>0.05$). De basis van significantie is gebaseerd op de verschillen tussen de behandel interventies.

In het onderzoek van Sachdeva (2006) kwam verbranding voor bij 83.33% van de trichloorazijnzuurgroep tegenover 53.3% bij de glycolzuurgroep. Erytheem was waarneembaar bij 80% van de deelnemers uit de trichloorazijnzuurgroep tegenover 50% van de glycolzuurgroep. Ook in dit onderzoek was frosting enkel aanwezig bij 100% van de trichloorazijnzuurgroep.

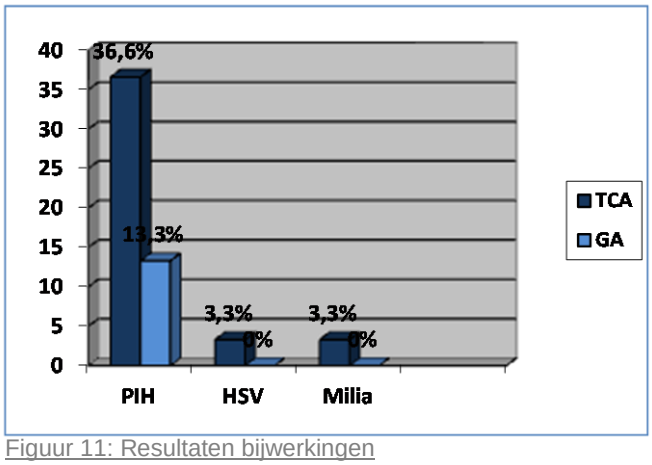
De bijwerkingen die voorkwamen tijdens het onderzoek van Sachdeva (2006) waren postinflammatoire hyperpigmentatie bij 36.6% van de trichloorazijnzuurgroep tegenover 13.3% van de glycolzuurgroep. Herpes simplex en milia zijn alleen gezien in de trichloorazijnzuurgroep in percentages van 3.3%. De gegevens die bekend zijn met betrekking tot het ontstane erytheem, verbranding en postinflammatoire hyperpigmentatie is significant ($p<0.05$). Deze conclusie is getrokken naar aanleiding van het verschil tussen de 2 behandelgroepen. In onderstaande tabellen is te zien dat trichloorazijnzuur meer bijwerkingen en huidreacties geeft dan glycolzuur.
Deze resultaten van de huidreacties en bijwerkingen zijn weergegeven in figuur 9, 10 & 11.



Figuur 9: Resultaten huidreacties
(Dogra et al., 2006)



Figuur 10: Resultaten huidreacties
(Sachdeva, 2006)



Figuur 11: Resultaten bijwerkingen
(Sachdeva, 2006)

Ook in de CCT van Kalla et al., (2001) wordt globaal ingegaan op de huidreacties en bijwerkingen welke de glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling hebben veroorzaakt. Er staat omschreven dat trichloorazijnzuur peeling meer bijwerkingen geeft ten opzichte van glycolzuurpeeling, zoals tintelingen in de huid, verbrande huid en een post peel effect. Er staat echter niet omschreven of deze verschillen significant zijn. Hierbij zijn de patiënten behandeld met een 55- 75% glycolzuur of 10- 15% trichloorazijnzuur. Tijdens een lange termijn controle van 3 maanden bleek bij 8% van de patiënten de melasma geheel of gedeeltelijk is teruggekeerd. Bij 4% van de patiënten is na de behandelingen hyperpigmentatie opgetreden. Deze cijfers kwamen voor 25% voor in de trichloorazijnzuurgroep in vergelijking met 5.6% in de glycolzuurgroep. Of bovenstaande groepen in het recidiveren van het melasma op lange termijn significant verschilden wordt niet beschreven.

Tussenconclusie:

Niveau 2	Trichloorazijnzuur geeft significant meer bijwerkingen dan glycolzuur (Sachdeva, 2006).
Niveau 2	Trichloorazijnzuur geeft significant meer huidreacties dan glycolzuur (Dogra et al., 2006; Sachdeva, 2006).

4.2 Secundaire resultaten

Secundaire resultaten zijn minder gevalideerd. De meetmethoden die hiervoor gebruikt zijn, zijn klinische fotografie en patiënt en/of therapeut tevredenheid.

4.2.1 Klinische fotografie en patiënt en/of therapeuttevredenheid

Visuele resultaten werden in de onderzoeken van Valkova (2004) en Kalla et al., (2001) gemeten met behulp van klinische fotografie of de patiënt- en/of therapeut tevredenheid.
In de RCT van Valkova (2004) worden de resultaten beoordeeld door de tevredenheid van de patiënten, geschat in percentage vooruitgang. Groep 1 (n=12) is behandeld met 35% glycolzuurpeeling. 8 van de 12 patiënten (66.6%) beoordeelden hun verbetering met meer dan 90% vooruitgang. 50% van de patiënten uit de glycolzuurgroep gaf aan een verbetering te hebben van meer dan 50%. En 2 patiënten vonden dat het meer dan 30% verbeterd was. In groep 2 (n=10) zijn de patiënten behandeld met 15% trichloorazijnzuur peeling en beoordelen 8 van de 10 patiënten hun vooruitgang met meer dan 90% verbetering. 20% geeft aan meer dan 50% vooruitgang te hebben gemaakt. Dit verschil was echter niet significant ($p>0.05$).

De CCT van Kalla et al., (2001) geeft de resultaten weer in het percentage van de vooruitgang ten opzichte van het begin van de behandeling. Dit is beoordeeld door de patiënten (n=onbekend) en therapeut. Hierbij is gekozen voor de indeling >75% vooruitgang, 50-75% vooruitgang en <25% vooruitgang. 30% van alle patiënten gaven aan meer dan 75% vooruitgang te zien. 24% van alle patiënten gaven aan 50-75% vooruitgang te hebben. Deze resultaten zijn geobserveerd als significant ($p<0.05$) maar ze beschrijven geen significant verschil tussen de 2 interventies onderling.
Tevens hebben zij geobserveerd dat trichloorazijnzuur effectiever is bij de behandeling van chronische pigmentatie. (pigmentatie die 1-3 jaar bestaat) glycolzuur blijkt effectiever bij kort bestaande pigmentatie (minder dan 1 jaar bestaand). Dit is echter een observatie en geen significante conclusie.

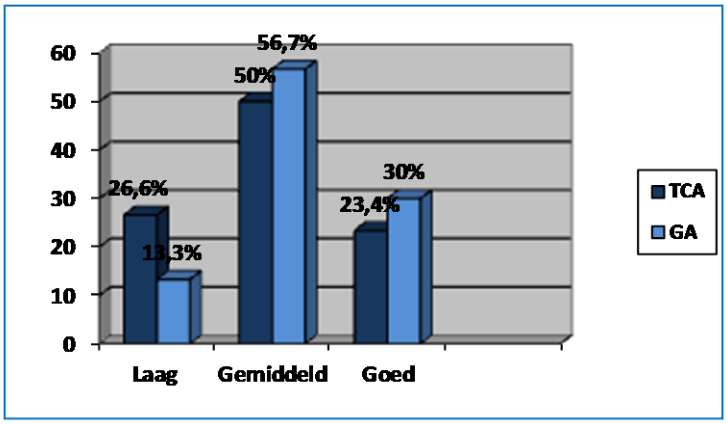
In de artikelen van Kumari en Thappa (2010), en Sachdeva (2006) zijn de resultaten op een vergelijkbare wijze weergegeven. Het design van het onderzoek komt veelal overeen. In het onderzoek van Sachdeva is een hoger percentage glycolzuur gebruikt en is als voorbehandeling 3% hydroquinone gebruikt. In het onderzoek van Kumari en Thappa (2010) is als voorbehandeling 12% glycolzuurcrème gebruikt en 0.1% tretinoincreme. Het aantal peelings en de interval is hetzelfde. In het onderzoek van Kumari en Thappa (2010) zijn de resultaten weergegeven waaruit blijkt dat 75% van de patiënten die behandeld zijn met glycolzuur een goed of zeer goed resultaat heeft. Bij trichloorazijnzuur is dit 65%.

Of deze beoordeling is gemaakt door patiënt of therapeut wordt echter niet beschreven en de resultaten zijn niet significant (p>0.05) (Zie figuur 12).

Percentage improvement	GA	TCA
Very good (>75%)	5	3
Good (50–75%)	10	10
Moderate (25–50%)	2	6
Mild (<25%)	3	1

Figuur 12: Percentages vooruitgang
(Kumari & Thappa, 2010)

De resultaten van de RCT van Sachdeva (2006) worden beschreven met de termen laag, gemiddeld en goed. 26.6% uit de trichloorzijnzuurgroep geeft aan een laag resultaat te hebben tegenover 13.3% uit de glycolzuurgroep. 50% van de patiënten behandeld met trichloorazijnzuur heeft een gemiddeld resultaat tegenover 56.7% uit de glycolzuurgroep. 23.4% van de patiënten behandeld met trichloorazijnzuur geeft aan een goed resultaat te hebben tegenover 30% van de glycolzuurgroep. Echter wordt niet beschreven hoe deze termen geïnterpreteerd dienen te worden. De verschillen tussen trichloorazijnzuur en glycolzuur zijn als niet significant beoordeeld (p>0.05). (Zie figuur 13).



Figuur 13: Visuele resultaten
(Sachdeva, 2006)

Tussenconclusie:

Niveau 2	Er is geen significant verschil tussen de 2 behandelinterventies met betrekking tot de visuele afname van melasma (Kumari & Thappa, 2010; Sachdeva, 2006; Valkova, 2004; Kalla et al., 2001).
Niveau 2	Beide behandelinterventies worden zowel door de behandelaars als de deelnemers grotendeels beoordeeld met een gemiddeld of goede werking bij de behandeling van melasma (Kumari & Thappa, 2010; Sachdeva, 2006; Valkova, 2004; Kalla et al., 2001).

4.3 Resultaten op soort melasma

In één geïncludeerde RCT zijn de verschillende typen melasma apart geanalyseerd. In de RCT van Kumari en Thappa (2010) kwam naar voren dat in de glycolzuurgroep de therapie significant ($p<0.05$) meer effect heeft bij patiënten met een epidermaal melasma in vergelijking met patiënten met een mixed melasma. De percentages zijn 79% afname bij epidermaal melasma in tegenstelling tot 48% afname bij mixed melasma, gemeten aan de hand van de MASI score. De patiënten met een epidermaal melasma begonnen met een gemiddelde MASI score van 25.5 en eindigde met een gemiddelde van 5.6. Bij de patiënten met een mixed melasma was de afname in MASI score beduidend minder met een begin van een gemiddelde MASI score van 30.2 en een gemiddelde eindscore van 21.8. Dit verschil is significant ($p< 0.05$). Het is onduidelijk waarom de auteurs van dit onderzoek hebben gekozen alleen dit verschil te beschrijven en geen vergelijking weer te geven met trichloorazijnzuur. Hierdoor kan niets gezegd worden over de vergelijking tussen de 2 behandelinterventies.

Tussenconclusie:

Niveau 3	Glycolzuurpeeling heeft een significant beter effect bij patiënten met een epidermaal melasma in vergelijking bij patiënten met een mixed melasma (Kumari & Thappa, 2010).

5. Discussie

5.1 Discussie 1 (Auteur: L. van Stijn)

Kwaliteit geïncludeerde studies:

De uitkomst van dit literatuuronderzoek is gebaseerd op 4 RCT's met een level of evidence van 2 en 1 CCT met een level of evidence van 3 volgens Kuiper et al., (2008). Alle studies zijn beoordeeld met behulp van het CBO formulier RCT. Na analysering van de beoordeling is gebleken dat de methodologische kwaliteit van de studies vergelijkbaar hoog waren met de CCT uitgezonderd. De 4 RCT's zijn alle gerandomiseerd maar of er geblindeerd is en de manier van blindering is niet omschreven. Hierover kan worden gezegd dat blindering tijdens de interventies die onderzocht worden echter vrijwel onmogelijk is aangezien de behandelaar op de hoogte dient te zijn van de gebruikte interventie om het ethisch te kunnen verantwoorden.
Voor een gedetailleerde beoordeling op methodologische kwaliteit van de studies wordt verwezen naar bijlage 9.

Bias & confounding

Wat opviel tijdens de analysering is dat de auteur van de CCT 2 onvergelijkbare groepen behandelt doordat niet gerandomiseerd is. Het resultaat hiervan is dat de groepen niet vergelijkbaar waren in patiëntenaantal dit hoeft echter niet uit te maken. Of de 2 interventiegroepen in patiëntkarakteristiek vergelijkbaar zijn wordt niet omschreven. Als dit niet het geval is kan dit invloed hebben op de resultaten.

Onderlinge verschillen in de studies

De heterogeniteit van de geïncludeerde studies bemoeilijkte de auteurs het vergelijken van de studies op een juiste wijze. De punten waarop de onderzoeken verschillen zijn: wel/geen voor- en/of nabehandeling, percentages van de peelings, aantal behandelde patiënten, soort melasma (diepte en lokalisatie), interval tussen de behandelingen, behandelperioden en applicatietijd. Doordat alle bovengenoemde punten verschillen per artikel kunnen deze de uiteindelijke resultaten en conclusie beïnvloeden.

- Voorbehandeling

In de RCT's van Kumari en Thappa (2010), Dogra et al., (2006) en Sachdeva (2006) zijn de deelnemende patiënten voorbehandeld. In de RCT van Kumari en Thappa (2010) is de trichloorazijnzuur groep voorbehandeld met 0.1% tretinoine crème en de glycolzuurgroep met 12% glycolzuur crème. In de RCT van Dogra et al., (2006) zijn beide groepen gelijk voorbehandeld namelijk met 5% hydroquinone tegelijkertijd met 0.025% retinoic acid. De RCT van Sachdeva heeft de patiënten voorbehandeld in beide groepen met 3% hydroquinone. Waarom deze keuzes zijn gemaakt wordt echter niet gemotiveerd door deze auteurs, ook wordt niet in de RCT van Kumari en Thappa (2010) beschreven waarom de 2 interventiegroepen verschillend worden voorbehandeld. Kanttekeningen kunnen worden geplaatst bij deze keuzes. Waneeer de glycolzuurgoep en de trichloorazijnzuur groep hetzelfde voorbehandeld worden is er geen verschil ten opzichte van de groepen maar komt het pure effect van de peelings niet naar boven.

Wanneer de 2 interventiegroepen verschillend worden voorbehandeld, zoals in de RCT van Kumari en Thappa (2010), zijn de groepen helemaal niet meer vergelijkbaar aan elkaar gezien het feit er onduidelijkheid is over de vergelijkbaarheid van de voorbehandelingen. Zijn de uiteindelijke resultaten mede behaald door de voorbehandelingen?

- Zonadvies en seizoen

In de RCT van Sachdeva (2006) en in de CCT van Kalla et al., (2001) zijn patiënten geadviseerd een SPF te gebruiken tijdens de studie. In de RCT's van Valkova (2004), Kumari en Thappa (2010), en Dogra et al., (2006) hebben de patiënten SPF gebruikt als nabehandeling na elke peeling. Wanneer enkel het advies is gegeven een SPF te gebruiken kan er niet vanuit worden gegaan dat dit advies ook wordt opgevolgd.
Het gebruik van SPF lijkt de auteurs van dit rapport van degelijk belang om een vertekend beeld van het effect van de therapie met trichloorazijnzuur of glycolzuur door zonlicht te voorkomen. Tevens wordt in de artikelen niet vermeld in welk seizoen het onderzoek heeft plaats gevonden. Dit maakt wel degelijk uit voor de vraag of trichloorazijnzuur of glycolzuur effect heeft op melasma in verband met de sterkte van de UV straling dat invloed heeft op melasma, en het klinisch beeld dat in de zomer dus meer uitgesproken is. Maar er vanuit gaande dat de blootstelling aan zonlicht in beide interventiegroepen heeft plaats gevonden, zal deze bias waarschijnlijk non-differentieel zijn, en mogelijk alleen een vertekening van de effectschatting geven door verdunning van het effect in beide groepen.

- Percentages

Waarom een bepaald percentage peeling is gekozen wordt niet onderbouwd in de studies. Doordat de motivaties van deze keuzes niet duidelijk zijn, is het onduidelijk of de verschillende percentages van beide stoffen een juiste relatieve verhouding hadden tot elkaar en een vergelijkbaar effect qua penetratie hebben.
Wanneer ze niet vergelijkbaar zijn, is dit een factor die mogelijk van invloed is op de effectschatting.

In de RCT van Dogra et al., (2006) wordt de glycolzuurgroep bijvoorbeeld behandeld met 50%, terwijl de trichloorazijnzuur groep behandeld wordt moet 20%. In de RCT van Kumari en Thappa (2010) wordt de glycolzuurgroep met 20 tot 35% behandeld, tegenover 10-20% in de trichloorazijnzuurgroep. Dit zijn duidelijke verschillen in percentages.

Doordat wordt gewerkt met verschillende percentages glycolzuur en trichloorazijnzuur en dit de reactie op de huid kan beïnvloeden vermoeden de auteurs van dit rapport dat de vergelijking tussen beide interventies moeilijk gemaakt kan worden. Omdat beide zuren een andere werking hebben kan afgevraagd worden wat de juiste verhoudingen zouden moeten zijn tussen deze 2 zuren ten aanzien van het effect op melasma. Het is niet bekend welke percentages glycolzuur en trichloorazijnzuur vergelijkbaar zijn aan elkaar.
Ook wordt in geen enkele studie omschreven wat de samenstelling is van de gebruikte zuren. Of een zuur gebufferd of ongebufferd is, heeft tevens invloed op de intensiteit van de behandeling en staat in geen enkele studie omschreven.

- Patiëntenaantal

Totaal namen 272 patiënten deel aan alle geïncludeerde studies. Het minst aantal deelnemers waren geïncludeerd in de RCT van Valkova (2004). Dit waren 22 deelnemers. De meeste patiënten deden mee aan de CCT van Kalla et al., (2001). Dit waren 100 patiënten.
Omdat de grootte van de patiëntengroepen variëren zijn resultaten moeilijk te vergelijken. Aangezien een studie met een grote patiëntengroep eerder een significant verschil kan aantonen en beter generaliseerbaar is naar een grotere populatie. Zoals hierboven staat beschreven heeft de CCT van Kalla et al., (2001) de grootste patiëntengroep. Echter beschrijven deze auteurs weinig over de significantie van de resultaten.

- Effectiviteit op het soort melasma

In de RCT van Sachdeva (2006) en de CCT van Kalla et al., (2001) wordt niets beschreven over de diepte en/of lokalisatie van het melasma. De RCT van Valkova (2004) vermeldt de lokalisatie en de RCT's van Kumari en Thappa (2010), en Dogra et al., (2006) vermelden wel de diepte van het melasma. Door de tekortkoming aan informatie in de studies was het voor de auteurs van dit rapport onmogelijk een onderscheid te maken in effecten van beide peelings bij verschillende soorten melasma. Dit heeft mogelijk invloed op de uiteindelijke effectiviteit bij de behandeling met glycolzuur en trichloorazijnzuur bij verschillende soorten melasma.

De informatie die mist in de studies is het effect van trichloorazijnzuur en glycolzuur bij het soort melasma (diepte en/of lokalisatie). Alleen in de RCT van Kumari en Thappa (2010) wordt hier minimaal op ingegaan. Uit deze RCT komt naar voren dat glycolzuur significant effectiever is bij een epidermaal melasma ten opzichte van een mixed melasma.
Het vermoeden is dat zowel glycolzuur als trichloorazijnzuur bij een epidermaal melasma effectiever zijn dan bij een mixed melasma. Bovenstaand significant resultaat sluit aan bij dit vermoeden.

- Behandelstrategieën

Wat verder een verstoord beeld kan geven in de vergelijking van de resultaten zijn de verschillende behandelstrategieën. Verschillende behandeltijden, intervallen en applicatietijden werden gehanteerd in de studies. Hier hebben de auteurs van dit rapport echter geen rekening mee gehouden tijdens het vergelijken van de resultaten. Dit kan tot een vertekenend beeld hebben geleid.

De RCT Kumari en Thappa (2010), en de CCT van Kalla et al., (2001) hebben een maximale applicatietijd gehanteerd. In de RCT van Dogra et al., (2006) wordt voor de glycolzuurpeeling groep ook een tijdslimiet gehanteerd terwijl bij de trichloorazijnzuur groep gewacht wordt tot frosting ontstaat.
In de RCT van Valkova (2004) hangt de applicatietijd af van de huidreactie waarbij gewacht wordt op het ontstaan van erytheem en/of frosting. In de RCT van Sachdeva (2006) is de applicatietijd onbekend. Doordat een maximale tijdslimiet is gehanteerd of deze onbekend is kan er niet vanuit gegaan worden dat patiënten een juiste applicatietijd hebben gekregen voor een optimaal behandelresultaat.

Een ander verschil binnen de studies zijn de behandelde huidtypes. In de RCT van Dogra et al., (2006) worden de huidtypen van de deelnemende patiënten niet beschreven, in het onderzoek van Kumari en Thappa (2010), beschrijven ze huidtype 4 en 5 en in de RCT van Valkova (2004) zijn de huidtypen van de geïncludeerde patiënten 2,3 en 4 van Fitzpatrick. De auteurs van dit rapport vermoeden dat glycolzuur en trichloorazijnzuur niet één en hetzelfde resultaat geven bij bovenstaande huidtypen.

Meetinstrumenten

Een andere discutabele factor is het meetinstrument dat gehanteerd is in 1 CCT en 2 RCT's namelijk klinische fotografie. Hierbij zijn de foto's beoordeeld door behandelaar en/of patiënt. Tevens is in de RCT van Valkova (2004) gebruikgemaakt van een schattingsmethode door patiënten hun vooruitgang te laten schatten in het aantal percentages.

Over de mening van patiënten en de klinische fotografie beoordeeld door patiënten is moeilijk te zeggen of het valide is. Het is een subjectieve beoordeling van vooruitgang door leken dat mogelijk niet betrouwbaar is, aangezien het comfort/discomfort en mogelijke huidreacties ten opzichte van het behaalde effect van invloed kunnen zijn op deze subjectieve eindbeoordeling.

Evaluatie van eigen proces:

Tot op heden zijn weinig onderzoeken uitgevoerd die trichloorazijnzuur en glycolzuur vergelijken bij melasma en/of hyperpigmentatie. Hierdoor was het onmogelijk veel studies te includeren en te analyseren. Dit opgemerkt hebbende is het tijdvak verruimd ten opzichte van het aanvankelijke plan. Gestart is met het zoeken van relevante literatuur niet ouder dan 10 jaar. Hiermee werden te weinig artikelen gevonden met als gevolg dat artikelen vanaf het jaar 2000 zijn geïncludeerd.

Om aan de juiste literatuur voor dit rapport te komen zijn limits en in- en exclusiecriteria gehanteerd. (voor de limits en in- en exclusiecriteria zie §1.2.3 en 1.2.4)
Door het hanteren van limits en in- en exclusiecriteria zou het mogelijk kunnen zijn dat eventuele artikelen, die buiten de limits vallen,maar relevant zijn, toch gemist zijn. Publicatiebias lijkt onwaarschijnlijk aangezien alleen studies zijn geïncludeerd met de vergelijking trichloorazijnzuur en glycolzuur. De studies zijn door onafhankelijke onderzoekers uitgevoerd.

Het lage aantal studies kan conclusies minder betrouwbaar maken. Een ander discussiepunt is het uiteindelijke niveau van dit literatuuronderzoek. Er zijn weinig krachtige resultaten naar voren gekomen die een duidelijk antwoord geven op de onderzoeksvraag van dit rapport. De oorzaak hiervan is een samenhang van bovenstaande punten in dit hoofdstuk. Echter kan dit rapport wel een goede aanvulling zijn op de literatuur die over dit onderwerp al bekend is.

Tijdens het afronden van dit literatuuronderzoek is een review verschenen met de titel: Advances in the treatment of melasma: A review of the recent literature van Ball Arefiev en Hantash (mei, 2012). Deze review beschrijft geen nieuwe bevindingen met betrekking tot glycolzuur of trichloorazijnzuur en ondersteunt de resultaten die beschreven staan in hoofdstuk 4 van dit onderzoekraport. Een significante afname van de MASI score na behandeling met glycolzuur en trichloorazijnzuur wordt beschreven in de review.

5.2 Discussie 2 (Auteur: J. B.T. Groenen)

Confounding & bias: Wat opviel tijdens de analysering is dat de auteur van de CCTvan Kalla et al., (2001) mogelijk 2 onvergelijkbare groepen behandelt doordat niet gerandomiseerd is. Het resultaat hiervan is dat de groepen niet vergelijkbaar waren in patiëntenaantal. Dit hoeft niet uit te maken voor de uiteindelijke resultaten wel of de 2 interventiegroepen in patiëntkarakteristiek vergelijkbaar zijn.

Kwaliteit geïncludeerde studies:De uitkomst van dit literatuuronderzoek is gebaseerd op 4 RCT's met een level of evidence van 2 en 1 CCT met een level of evidence van 3 volgens Kuiper et al., (2008). Alle studies zijn beoordeeld met behulp van het CBO formulier RCT. Na analysering van de beoordeling is gebleken dat de methodologische kwaliteit van de studies vergelijkbaar hoog waren met de CCT uitgezonderd. De 4 RCT's zijn alle gerandomiseerd maar of er geblindeerd is en de manier van blindering is niet omschreven. Hierover kan worden gezegd dat blindering tijdens de interventies die onderzocht worden echter vrijwel onmogelijk is aangezien de behandelaar op de hoogte dient te zijn van de gebruikte interventie om het ethisch te kunnen verantwoorden.
Voor een gedetailleerde beoordeling op methodologische kwaliteit van de studies wordt verwezen naar bijlage 9.

Opvallende punten in de studies: De heterogeniteit van de geïncludeerde studies bemoeilijkte de auteurs het vergelijken van de studies op een juiste wijze. De punten waarop de onderzoeken verschillen zijn: wel/geen voor- en/of nabehandeling, percentages van de peelings, aantal behandelde patiënten, soort melasma (diepte en lokalisatie), interval tussen de behandelingen, behandelperioden en applicatietijd. Doordat alle bovengenoemde punten verschillen per artikel kunnen deze de uiteindelijke resultaten en conclusie per studie beïnvloeden, en valt moeilijk een algemeen geldende conclusies te formuleren voor alle studies samen.

**Behandelstrategieën Wat verder een verstoord beeld kan geven in de vergelijking van de resultaten zijn de verschillende behandelstrategieën. Verschillende behandeltijden, intervallen en applicatietijden werden gehanteerd in de studies. Hier hebben de auteurs van dit rapport echter geen rekening mee gehouden tijdens het vergelijken van de resultaten. Dit kan tot een vertekenend beeld hebben geleid.

De RCT Kumari en Thappa (2010), en de CCT van Kalla et al., (2001) hebben de applicatietijd omschreven. In de RCT van Dogra et al., (2006) wordt voor de glycolzuurpeeling groep ook een tijdslimiet gehanteerd terwijl bij de trichloorazijnzuur groep gewacht wordt tot frosting ontstaat. Dit zou kunnen betekenen dat trichloorazijnzuur een andere applicatietijd heeft dan glycolzuur. Dit zou een vertekend beeld kunnen geven aan het eindresultaat.
In de RCT van Valkova (2004) hangt de applicatietijd af van de huidreactie waarbij gewacht wordt op het ontstaan van erytheem en/of frosting. In de RCT van Sachdeva (2006) is de applicatietijd onbekend. Doordat een maximale tijdslimiet is gehanteerd of deze onbekend is kan er niet vanuit gegaan worden dat patiënten een juiste applicatietijd hebben gekregen voor een optimaal behandelresultaat.

Een ander verschil binnen de studies zijn de behandelde huidtypes. In de RCT van Dogra et al., (2006) worden de huidtypen van de deelnemende patiënten niet beschreven, in het onderzoek van Kumari en Thappa (2010), beschrijven ze huidtype 4 en 5 volgens Fitzpatrick en in de RCT van Valkova (2004) zijn de huidtypen van de geïncludeerde patiënten 2,3 en 4 volgens Fitzpatrick.
De auteurs van dit rapport vermoeden dat glycolzuur en trichloorazijnzuur niet één en hetzelfde resultaat geven bij bovenstaande huidtypen en dat de huidtypen misschien gestratificeerd geanalyseerd zouden moeten worden.

**Seizoen en zonadvies In de artikelen staat niet vermeld in welk seizoen het onderzoek heeft plaats gevonden. Dit maakt wel degelijk uit in verband met de sterkte van de UV straling dat invloed heeft op het klinisch beeld van melasma dat in de zomer versterkt wordt. In de RCT van Sachdeva (2006) en in de CCT van Kalla et al., (2001) zijn patiënten geadviseerd een SPF te gebruiken tijdens de studie. In de RCT's van Valkova (2004), Kumari en Thappa (2010), en Dogra et al., (2006) hebben de patiënten SPF gebruikt als nabehandeling na elke peeling. Wanneer enkel het advies is gegeven een SPF te gebruiken kan er niet vanuit worden gegaan dat dit advies ook wordt opgevolgd.
Het gebruik van SPF lijkt de auteurs van dit rapport van degelijk belang om een vertekend beeld van het effect van de therapie met trichloorazijnzuur en glycolzuur door zonlicht te voorkomen. Dit maakt wel degelijk uit voor de vraag of trichloorazijnzuur of glycolzuur effect heeft op melasma in verband met de sterkte van de UV straling dat invloed heeft op melasma, en het klinisch beeld dat in de zomer dus meer uitgesproken is. Maar er vanuit gaande dat de blootstelling aan zonlicht in beide interventiegroepen heeft plaats gevonden, zal deze bias waarschijnlijk non-differentieel zijn, en mogelijk alleen een vertekening van de effectschatting geven door verdunning van het effect in beide groepen

**Percentages van de peelings Waarom een bepaald percentage peeling is gekozen wordt niet onderbouwd in de studies. Doordat de motivaties van deze keuzes niet onderbouwd zijn, is het onduidelijk of de verschillende percentages van beide stoffen een goede verhouding hadden tot elkaar. Dit kan van invloed zijn op de penetratiediepte van de peeling. Wanneer ze niet vergelijkbaar zijn, is dit een factor die mogelijk van invloed is op de effectschatting.

In de RCT van Dogra et al., (2006) wordt de glycolzuurgroep bijvoorbeeld behandeld met 50%, terwijl de trichloorazijnzuurgroep behandeld wordt moet 20%. In de RCT van Kumari en Thappa (2010) wordt de glycolzuurgroep met 20 tot 35% behandeld, tegenover 10-20% in de trichloorazijnzuurgroep. Dit zijn duidelijke verschillen in percentages.

Doordat wordt gewerkt met verschillende percentages glycolzuur en trichloorazijnzuur en dit de reactie op de huid kan beïnvloeden vermoeden de auteurs van dit rapport dat de vergelijking tussen beide interventies moeilijk gemaakt kan worden. Omdat beide zuren een andere werking hebben kan afgevraagd worden wat de juiste verhoudingen zouden moeten zijn tussen deze 2 zuren ten aanzien van het effect op melasma. Het is niet bekend welke percentages glycolzuur en trichloorazijnzuur vergelijkbaar zijn aan elkaar. Ook wordt in geen enkele studie omschreven wat de samenstelling is van de gebruikte zuren. Of een zuur gebufferd of ongebufferd is, heeft namelijk invloed op de intensiteit van de behandeling.

**Voorbehandeling In de RCT's van Kumari en Thappa (2010), Dogra et al., (2006) en Sachdeva (2006) zijn de deelnemende patiënten voorbehandeld. In de RCT van Dogra et al., (2006) zijn beide groepen gelijk voorbehandend namelijk met 5% hydroquinone tegelijkertijd met 0.025% retinoic acid. De RCT van Sachdeva heeft de patiënten voorbehandeld in beide groepen met 3% hydroquinone. In de RCT van Kumari en Thappa (2010) is de trichloorazijnzuur groep voorbehandeld met 0.1% tretinoin crème en de glycolzuurgroep met 12% glycolzuur crème. Waarom deze keuzes zijn gemaakt wordt echter niet gemotiveerd door deze auteurs, ook wordt niet in de RCT van Kumari en Thappa (2010) beschreven waarom de 2 interventiegroepen verschillend worden voorbehandeld. Twijfel kan ontstaan bij deze keuze. Waneeer de glycolzuurgoep en de trichloorazijnzuur groep hetzelfde voorbehandeld worden is er geen verschil ten opzichte van de groepen maar komt het pure effect van de peelings niet naar boven. Wanneer de 2 interventiegroepen verschillend worden voorbehandeld, zoals in de RCT van Kumari en Thappa (2010), zijn de groepen helemaal niet meer vergelijkbaar aan elkaar gezien het feit er onduidelijkheid is over de vergelijkbaarheid van de voorbehandelingen. Zijn de uiteindelijke resultaten mede behaald door de voorbehandelingen?

**Patiëntenaantal Totaal namen 272 patiënten deel aan alle geïncludeerde studies. Het minst aantal deelnemers waren geïncludeerd in de RCT van Valkova (2004). Dit waren 22 deelnemers. De meeste patiënten deden mee aan de CCT van Kalla et al., (2001). Dit waren 100 patiënten.
Omdat de grootte van de patiëntengroepen variëren zijn resultaten moeilijk te vergelijken. Aangezien een studie met een grote patiëntengroep eerder een significant verschil kan aantonen en beter generaliseerbaar is naar een grotere populatie. Zoals hierboven staat beschreven heeft de CCT van Kalla et al., (2001) de grootste patiëntengroep. Opvallend genoeg beschrijven deze auteurs weinig over de significantie van de resultaten.

**Effectiviteit op het soort melasma In de RCT van Sachdeva (2006) en de CCT van Kalla et al., (2001) wordt niets beschreven over de diepte en/of lokalisatie van het melasma. De RCT van Valkova (2004) vermeldt de lokalisatie en de RCT's van Kumari en Thappa (2010), en Dogra et al., (2006) vermelden wel de diepte van het melasma. Door de tekortkoming aan informatie in de studies was het voor de auteurs van dit literatuuronderzoek onmogelijk een onderscheid te maken in effecten van beide peelings bij verschillende soorten melasma. Dit heeft mogelijk invloed op het te verwachte effect bij de behandeling met glycolzuur en trichloorazijnzuur bij verschillende soorten melasma.

De informatie die mist in de studies is het effect van trichloorazijnzuur en glycolzuur bij het soort melasma (diepte en/of lokalisatie). Alleen in de RCT van Kumari en Thappa (2010) wordt hier minimaal op ingegaan. Uit deze RCT komt naar voren dat glycolzuur significant effectiever is bij een epidermaal melasma ten opzichte van een mixed melasma.
Het vermoeden is dat zowel glycolzuur als trichloorazijnzuur bij een epidermaal melasma effectiever zijn dan bij een mixed melasma. Bovenstaand significant resultaat sluit aan bij dit vermoeden.

Meetmethoden: Een andere discutabele factor zijn de meetmethoden die gehanteerd zijn in 1 CCT en 2 RCT's namelijk klinische fotografie. Hierbij zijn de foto's beoordeeld door behandelaar en/of patiënt. Tevens is in de RCT van Valkova (2004) gebruikgemaakt van een schattingsmethode uitgevoerd door patiënten, door hun vooruitgang te laten schatten in het percentage vermindering ten opzichte van het nulpunt. Over de mening van patiënten en de klinische fotografie beoordeeld door patiënten is moeilijk te zeggen of het valide is. Het is een subjectieve beoordeling van vooruitgang door leken dat mogelijk niet betrouwbaar is, aangezien het comfort/discomfort tijdens de behandeling en mogelijke heftige huidreacties ten opzichte van het uiteindelijke effect van invloed kunnen zijn op deze subjectieve beoordeling.

Evaluatie van eigen proces: Tot op heden zijn weinig onderzoeken uitgevoerd die trichloorazijnzuur en glycolzuur vergelijken bij melasma en/of hyperpigmentatie. Hierdoor was het onmogelijk veel studies te includeren en te analyseren. Dit opgemerkt hebbende is het tijdsvak verruimt ten opzichte van het aanvankelijke plan.
Gestart is met het zoeken van relevante literatuur niet ouder dan 10 jaar. Hiermee werden te weinig artikelen gevonden met als gevolg dat artikelen vanaf het jaar 2000 zijn geïncludeerd.

Het lage aantal studies kan conclusies minder betrouwbaar maken. Een ander discussiepunt is het uiteindelijke niveau van dit literatuuronderzoek. Er zijn weinig krachtige resultaten naar voren gekomen die een duidelijk antwoord geven op de onderzoeksvraag van dit rapport. De oorzaak hiervan is een samenhang van bovenstaande punten in dit hoofdstuk. Echter kan dit rapport wel een goede aanvulling zijn op de literatuur die over dit onderwerp al bekend is.

Om aan de juiste literatuur voor dit rapport te komen zijn limits en in- en exclusiecriteria gehanteerd. (voor de limits en in- en exclusiecriteria zie §1.2.3 en 1.2.4)
Door het hanteren van limits en in- en exclusiecriteria zou het mogelijk kunnen zijn dat eventuele artikelen, die buiten de limits vallen,maar relevant zijn, toch gemist zijn. Publicatiebias lijkt onwaarschijnlijk aangezien alleen studies zijn geïncludeerd met de vergelijking trichloorazijnzuur en glycolzuur. De studies zijn door onafhankelijke onderzoekers uitgevoerd.

Tijdens het afronden van dit literatuuronderzoek is een review verschenen met de titel: Advances in the treatment of melasma: A review of the recent literature van Ball Arefiev en Hantash (mei, 2012). Deze review beschrijft geen nieuwe bevindingen met betrekking tot glycolzuur of trichloorazijnzuur en ondersteunt de resultaten die beschreven staan in hoofdstuk 4 van dit onderzoekraport. Een significante afname van de MASI score na behandeling met glycolzuur en trichloorazijnzuur wordt beschreven in de review.

6. Conclusie

Is de peeling met glycolzuur of trichloorazijnzuur het meest effectief bij patiënten met melasma?

In de RCT's van Valkova (2004), Kumari en Thappa (2010) en Dogra et al., (2006) wordt de MASI score als meetinstrument gehanteerd. In alle 3 de onderzoeken is een afname gezien in de MASI score ten opzichte van het begin van de behandelperiode. De RCT's van Valkova (2004) en Kumari en Thappa (2010) gaven aan dat dit resultaat significant is. Tevens gaven alle 3 de RCT's aan dat het verschil in afname van de MASI score tussen de 2 interventies niet significant is.
Hieruit kan geconcludeerd worden dat de MASI score significant afneemt bij behandeling van melasma met glycolzuur of trichloorazijnzuur peeling. Verschil in afname tùssen de 2 behandelinterventies is niet te aan te tonen.

Uit de RCT's van Dogra et al., (2006) en Sachdeva (2006) en de CCT van Kalla et al., (2001) blijkt dat trichloorazijnzuur meer huidreacties en bijwerkingen geven dan glycolzuur. De RCT van Sachdeva (2006) geeft aan dat deze resultaten significant zijn, de CCT van Kalla et al., (2001) beschrijft geen significantie. In de RCT van Dogra et al., (2006) worden de huidreacties die ontstaan zijn als significant beschreven maar de jeuk die voorkwam als bijwerking is niet significant.
Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden dat trichloorazijnzuur meer bijwerkingen en huidreacties geeft dan glycolzuur.

In de RCT's van Valkova (2004), Kumari en Thappa (2010) en Sachdeva (2006) en in de CCT van Kalla et al., (2001) wordt patiënt- en/of therapeuttevredenheid gemeten aan de hand van klinische fotografie en/of evaluaties. Alle studies geven een afname van het melasma aan ten opzichte van het nulpunt. Tussen de 2 behandelinterventies glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling was geen significant verschil in afname. In bovengenoemde RCT's en CCT beoordeelden het grootste deel van de patiënten hun vooruitgang in de afname van het melasma met gemiddeld of goed. Hieruit kan geconcludeerd worden dat glycolzuur en trichloorazijnzuur beide effectief zijn in de afname van het melasma.

Om een duidelijk antwoord te kunnen geven op de hoofdvraag van dit literatuuronderzoek zou een voorzichtige conclusie kunnen worden getrokken over het effect van glycolzuur en trichloorazijnzuur bij verschillende soorten melasma. De RCT van Kumari en Thappa (2010) geeft een significant resultaat aan waarbij glycolzuur een beter resultaat geeft bij een epidermaal melasma ten opzichte van een mixed melasma (bevindt zich in meerdere huidlagen). Deze gegevens worden in geen van de andere geïncludeerde studies onderzocht en niet apart geanalyseerd. Omdat het gaat om één enkele studie die dit gegeven meldt, kan geen duidelijke conclusie hierover uitgesproken worden. Maar vanwege de plausibiliteit van het verschil in effectiviteit in verschillende lagen van de huid kan wel een vermoeden uitgesproken worden dat er meer effect is bij epidermaal melasma en zouden in toekomstige studies dit effect per type melasma gestraticifeerd geanalyseerd moeten worden om dit verder te bevestigen.

Tijdens observatie van de resultaten zijn geen opvallende verschillen tussen de interventies naar voren gekomen. Alle resultaten wijzen consistent in dezelfde richting: voor een effect op melasma maakt glycolzuur of trichloorazijnzuur geen verschil.

De hypothese van de onderzoekers van dit literatuur onderzoek was dat trichloorazijnzuur een beter effect zou hebben op de behandeling van een epidermaal melasma. Dit werd gedacht naar aanleiding van de diepere en intensievere werking die trichloorazijnzuur heeft. Deze hypothese wordt naar aanleiding van dit literatuuronderzoek niet bevestigd, maar wel kan naar aanleiding van de geïncludeerde studies voorzichtig geconcludeerd worden dat trichloorazijnzuur meer bijwerkingen kan geven.

Huidtherapeuten dienen bij de behandeling van melasma rekening te houden met de NHG richtlijn voor melasma. De patiënten dienen geïnformeerd te worden over alternatieve behandelmogelijkheden. Alle huidtherapeutische interventies, waaronder de peelings, die uitgevoerd zouden kunnen worden bij melasma staan in de NHG richtlijn Melasma/chloasma omschreven met een onduidelijk effect en/of risico op bijwerkingen. Aan de hand van deze literatuurstudie kan gezegd worden dat glycolzuur en trichloorazijnzuur peeling een positief effect hebben op de afname van melasma.

7. Aanbeveling

Aan de hand van dit onderzoekrapport zal een praktijkonderzoek uitgevoerd kunnen worden. Dit praktijkonderzoek zou een leuke uitdaging kunnen zijn voor huidtherapeuten in opleiding. Het onderzoek dient gedaan te worden om meer praktijk informatie te verschaffen. Hiermee kunnen betrouwbaardere conclusies getrokken worden om onze hoofdvraag ‘’*Is de peeling met glycolzuur of trichloorazijnzuur het meest effectief bij patiënten met melasma?”* beter te kunnen beantwoorden. Als praktijk onderzoek raden wij aan een splitface onderzoek uit te voeren, waarbij de patiëntengroep afgebakend wordt naar één soort huidtype, één sekse en alle patiënten dienen hetzelfde soort melasma te hebben. De interventie en de co-interventie dienen te worden uitgevoerd met alle dezelfde voorbehandelingen. Percentages van de peelings moeten doordacht en onderbouwd gekozen worden. Om een keuze te kunnen maken in vergelijkbaarheid van percentages van de peelings dient dit eerst onderzocht te worden. Dit zou een apart onderzoek kunnen zijn. De intervallen en frequenties van het behandeltraject dienen gelijk te zijn. Als meetinstrument is het raadraam een gevalideerd meetinstrument te hanteren. Om het meetinstrument zo betrouwbaar mogelijk te houden is het verstandig de metingen door één en dezelfde therapeut uit te laten voeren. Hiervoor adviseren wij de MASI score.

Literatuurlijst

1. Aditya K., Gupta, Gover M.D., Keyvan N. & Taylor S., (2006).
The treatment of melasma: A review of clinical trials
Science Direct

2. Asawanonda P.& Taylor C.R., (1999).
Wood's light in dermatology
Wiley online library

3. Ball Arefiev K.L. & Hantash B.M., (2012)
Advances in the treatment of melasma: A review of the recent literature
Dermatologic surgery

4. Bastiaanssen C.A., Jochems A.A.F. & Tervoort M.J., (2007).
Fysiologie en Anatomie. (p328)
Houten: Bohn Stafleu van Loghem

5. CBO (2006).
Gevonden op 18 april 2012, op
http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/G-Literatuurbeoordelings-formulieren/

6. Clark E. & Scerri L., (2008).
Superficial and medium-depth chemical peels.
SienceDirect

7. Cui R., Widlund H.R., Feige E., Lin J.Y., Wilensky D.L., Igras V.E. et al,. (2007).
Central role of p53 in the sutan responce and pathologic hyperpigmentation
ScienceDirect

8. CVZ (2012).
Farmacotherapeutisch kompas
Gevonden op 8 maart 2012, op
http://www.fk.cvz.nl/

9. Deprez P. (2007).
Textbook of Chemical Peels (p 47 t/m 65)
UK: Informa healtcare

10. Dogra A., Gupta S., Gupta S., (2006).
Comparative efficacy of 20% trichloroacetic acid and 50% glycolic acid peels in treatment of recalcitrant melasma
Journal of Pakistan Association of Dermatologists

11. Fischer T.C., Perosino E., Poli F., Viera M.S. & Dreno B., (2009).
Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009.
Journal of the european acedemy of dermatology and venereology

12. Kalla G., Garg A., Kachhawa D., (2001).
Chemical peeling – Glycolic acid versus trichloroacetic acid in melisma
Indian journal of dermatology venereology and leprology

13. Khunger N., (2008)
Standard guidelines of care for chemical peels.
Indian journal of dermatology, venereology and leprology.

14. Knuistignh Neven A. & Eekhof J.A.H., (2007).
Chloasma.
Kleine kwalen.

15. Kuiper C., Verhoef J., Cox K. & Lauw de D., (2008).
Evidence-based practice voor paramedici. (P37-38) *(P250)*
Den Haag: Uitgeverij Lemma

16. Kumari R., (2010).
Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma
Indian journal of dermatology venereology and leprology

17. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, (2008).
NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma.
Draijer L.W., Folmer H., Verduijn M.M.
Gevonden op 8 februari 2012, op
http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Chloasma_text.html

18. Menke H.E., Gomes P.D., Lamur H., Westerhof W. (2001)
Een tintje lichter
Medische contact

19. Ortonne J.P., Arellano L., Berneburg M., Cestari T., Chan H., Grimes P. et al,. (2009).
A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma
Elsevier Science Publishers

20. Pandya A.G., Hynan L.S., Rafia Bhore, Fransell Copeland Riley, Ian L. Guevara, Pearl Grimes et al., (2011).
Reliability assessment and validation of the melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method
ScienceDirect

21. Rajaratnam R., Halpern J., Salim A. & Emmelt C., (2010).
Interventions for melasma.
The cochrane Library

22. Rakic L, Lampiére Ch.M. & Nusgens B.V, (2000).
Comparative caustic and biological activity of trichloroacetic and glycolic acids on keratinocytes and fibroblasts in vitro.
Skin pharmacology and applied skin physiology

23. Rigopoulos D, Gregorous & Katsambas A, (2007).
Hyperpigmentation and melasma.
Journal of cosmetic dermatology

24. Sarvot V., Sharma S., Mishra S., Singh A., (2009).
Melasma: A clinicopathological study in 43 cases
Wiley online liberary

25. Sachdeva S., (2006).
Comparative efficacy of 10-20% trichloroacetic and 35-70% glycolic acid peel in 60 cases of melasma, freckles, lentigines and postinflammatory hyperpigmentation.
Journal of Pakistan association of dermatologists

26. Situm M., Kolic M., Bolanca Z., Ljubicic I. & Misanovic B., (2011).
Melasma-updated treatments.
Collegium antropologicum

27. Taylor S, Westerhof W, Im S & Lim J (2006).
Noninvasive techniques for the evaluation of skin color.
ScienceDirect

28. Tung R.C.& Rubin M.G., (2011).
Chemical Peels (P 17 t/m 21,27,28)
US: Elsevier Saunders

29. Valkova S., (2004).
Treatment of melasma with glycolic versus trichloroacetic acid peel: comparison of clinical efficacy
Department of Dermatology and Venereology,
University Hospital, Pleven

30. Vloten van W.A., Degreef H.J., Stolz E., Vermeer B.J. & Willemze R., (2000).
Dermatologie en venereologie. (P89-101)
Maarssen: Elsevier gezondheidszorg

31. Woolery-Lloyd H. & Kammer J.N., (2011).
Treatment of hyperpigmentation.
SienceDirect

BIJLAGEN

GLYCOLZUURPEELING OR TRICHLOORAZIJNZUUR PEELING BIJ DE BEHANDELING VAN MELASMA

Bijlage 1: NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma

Eerste herziening 2008
L.W. Draijer, H. Folmer, M.M. Verduijn

Belangrijkste wijzigingen

- Behandeling met hydrochinoncrème wordt afgeraden.
- Indien medicamenteuze behandeling is gewenst kan behandeling met azelaïnezuurcrème worden geprobeerd.

Inleiding

Melasma (van het Griekse 'melas', zwart) is een verworven hyperpigmentatie van het gelaat (melanosis faciei). Synoniemen zijn chloasma en melanoderma. Het beeld is het meest bekend bij vrouwen maar komt ook bij mannen voor. Melasma dat tijdens de zwangerschap ontstaat, wordt zwangerschapsmasker genoemd. Bij melasma vertoont het gelaat een grillig patroon van vlekkerige, solitaire of symmetrische hyperpigmentaties van de huid, vooral op het voorhoofd, de wangen, rond de ogen en bij de bovenlip. Meestal bezoekt de patiënt de huisarts omdat de hyperpigmentaties in het gelaat als cosmetisch storend worden ervaren.

Achtergronden

Epidemiologie

De prevalentie van melasma in de huisartsenpraktijk is niet bekend.[1)]

Pathofysiologie en etiologie

Melasma ontstaat door een toename van de activiteit van de melanineproducerende melanocyten, die zich diep in de opperhuid of in de diepere huidlagen bevinden. Het enzym tyrosinase en het melanocytenstimulerend hormoon (MSH) stimuleren de productie van melanine. Een verhoogde MSH-spiegel in combinatie met verhoogde oestrogeen- en progesteronspiegels spelen waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van melasma tijdens de zwangerschap (chloasma gravidarum).[2)] Naast zwangerschap worden als uitlokkende factoren ook genoemd: blootstelling aan zonlicht en UV-straling (zonnebank), gebruik van geneesmiddelen (anticonceptiepil, spironolacton, fenytoïne) en cosmetica met bestanddelen die fototoxische of fotoallergische reacties kunnen veroorzaken.[3)] Bij patiënten met een donker huidtype (Spaans, Aziatisch, Latijns-Amerikaans) komt melasma vaker voor.

Melasma in de zwangerschap verdwijnt vaak binnen een jaar post partum. Vermoedelijk verhoogt starten met de anticonceptiepil de kans op het ontstaan of verergeren van melasma wanneer een vrouw een zwangerschapsmasker heeft of gehad heeft. Melasma dat tijdens pilgebruik ontstaat, kan voortduren nadat men met de pil gestopt is. Vaak neemt, door blootstelling aan zonlicht, de intensiteit van melasma toe tijdens de zomer en af tijdens de winterperiode.

Diagnostiek

Anamnese
De huisarts vraagt naar:

- duur, beloop en ervaren hinder van de huidaandoening;
- mate van blootstelling aan zonlicht en zonnebankgebruik;
- zwangerschap of relatie met zwangerschap;
- geneesmiddelgebruik (zoals anticonceptiepil, spironolacton en fenytoïne);
- gebruik van cosmetica met mogelijk fototoxische of fotoallergische bestanddelen

Lichamelijk onderzoek
Het lichamelijk onderzoek omvat inspectie van de aangedane huid. De huisarts let hierbij op de matig tot scherp begrensde (donker)bruin en grillig gevormde plekken. De plekken bevinden zich vaak op het voorhoofd, bij de bovenlip en rond de ogen maar kunnen zich ook in de hals of nek bevinden.

Evaluatie en differentiaaldiagnose
De diagnose is meestal eenvoudig te stellen op basis van de anamnese en de kenmerkende huidverschijnselen. Denk voor de differentiaaldiagnose aan sproeten (efeliden), levervlekken (lentigo solaris, lentigo senilis), postinflammatoire hyperpigmentatie en horinaevus bij patiënten van Aziatische afkomst.[4)]

Beleid
Het effect van medicamenteuze behandelingen van melasma wordt beperkt door het wisselende beloop van de aandoening en door de kans op bijwerkingen van de beschikbare middelen. Deze bijwerkingen, zoals huidirritatie en hyperpigmentatie, kunnen vooral optreden bij patiënten met een donker huidtype. Bovendien is de werkzaamheid van de beschikbare middelen slecht onderbouwd. Er is geen onderzoek gevonden waarin het oordeel van de patiënt als uitkomstmaat werd genomen, en onderzoek naar de effectiviteit in de Nederlandse populatie – die overwegend een licht huidtype heeft – ontbreekt. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de effectiviteit bij patiënten met een licht huidtype verschilt van die van patiënten met een donker huidtype. Over de langetermijneffecten van de verschillende behandelingen en over de kans op recidieven is weinig bekend.

Terughoudendheid bij het starten van medicamenteuze behandeling is op zijn plaats en tijdens zwangerschap of lactatie is het raadzaam alleen niet-medicamenteus te behandelen.[5)]

Het nut van licht- en lasertherapie bij melasma is onvoldoende aangetoond.

In de literatuur beschreven behandelopties
Het werkingsmechanisme van de verschillende behandelingen is meestal gericht op vermindering van de blootstelling aan zon en UV-licht (zonnebrandcrème), remming van tyrosinase (hydrochinon, tretinoïne, azelaïnezuur) of verwijdering van melanine (huidafschilferende middelen en technieken).

Waarschijnlijk gunstig effect en klein risico op bijwerkingen:

- azelaïnezuurcrème 20% FNA.[6)]

Waarschijnlijk gunstig effect maar mogelijk risico op (ernstige) bijwerkingen:

- hydrochinoncrème (2%, 5%);[7)]
- triplecrème (hydrochinon, tretinoïne, corticosteroïd).[8)]

Effectiviteit onduidelijk en/of risico op bijwerkingen:

- camouflagecrème;[9)]
- zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor;[10)]
- licht- en laserbehandeling;[11)]
- tretinoïnecrème (0,02%, 0,05%);[12)]
- overige middelen (glycolzuur, lokale corticosteroïden, isotretinoïne, adapaleen, kojiczuur).[13)]

Voorlichting, preventie en niet-medicamenteuze adviezen
Het is van belang de patiënt te melden dat er weinig mogelijkheden voor behandeling zijn. Adviseer het gebruik van cosmetica met fototoxische of fotoallergische bestanddelen te staken. Overweeg in samenspraak met de patiënt in plaats van de anticonceptiepil een alternatieve anticonceptiemethode te kiezen. Gebruik van camouflagecrème kan een zinvol alternatief zijn voor medicamenteuze behandeling.

Adviseer om zonlicht zoveel mogelijk te vermijden en raad het gebruik van een zonnebank af. Adviseer (vooral in de zomer) op het gelaat een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (> 30) te gebruiken.

Medicamenteuze behandeling
Bij patiënten met een persisterend en cosmetisch storend melasma kan eventueel behandeling met azelaïnezuurcrème 20% (FNA) 2 dd gedurende twee tot drie maanden worden geprobeerd. Het middel is vooral bij patiënten met een donker huidtype onderzocht, weinig is bekend over de effectiviteit bij patiënten met een pigmentarme huid.

Om de kans op bijwerkingen of irritatie van de huid in te schatten kan azelaïnezuurcrème 2 dd gedurende één week worden toegepast in de elleboogplooi. Blijft irritatie uit, dan kan worden overgegaan tot behandeling van het melasma.

Behandeling met lokaal hydrochinon in de huisartsenpraktijk wordt afgeraden met het oog op de mogelijke carcinogeniteit van hydrochinon en onduidelijkheid over de effectiviteit. Dit geldt ook voor de triplecrème.

Door het gebrek aan onderzoek naar de effectiviteit is (nog) onduidelijk welke plaats de behandeling met lokaal tretinoïne en de overige behandelingen innemen.

Controle en verwijzing
Controleer na twee maanden het effect van azelaïnezuur. Wanneer de (al dan niet medicamenteuze) behandeling onvoldoende effect heeft en de patiënt veel hinder ondervindt, kan deze worden verwezen naar een dermatoloog met kennis van pigmentstoornissen of naar de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP,). Daar kunnen eventueel verdere behandelingen, bijvoorbeeld met huidafschilferende technieken, of een behandelingsadvies gegeven worden.

Totstandkoming
De NHG-Farmacotherapeutische richtlijnen zijn zonder ondersteuning van een werkgroep en met een beperkte commentaarronde tot stand gekomen. De gegevens in de paragrafen ‘Achtergronden’ en ‘Diagnostiek’ zijn voornamelijk ontleend aan bestaande richtlijnen, overzichtsartikelen en leerboeken. Het farmacotherapeutisch beleid is zoveel mogelijk gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijke onderzoeksartikelen (systematische reviews, meta-analyses en RCT’s).

Commentaar is ontvangen van het CVZ, het WINAp en dr. J.P.W van der Veen, dermatoloog aan het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen. Vermelding als referent betekent niet dat de referent de richtlijn inhoudelijk op elk detail onderschrijft.

In juni 2008 werd de concepttekst becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

© 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1

Epidemiologie

Melasma valt onder de algemene ICPC-codes ‘naevus/moedervlek’ (S82) en ‘ander benigne neoplasma huid’ (S79). In de Continue Morbiditeitsregistratie Nijmegen en het Transitieproject zijn geen gegevens voorhanden over de incidentie en prevalentie in de huisartsenpraktijk, maar waarschijnlijk komt de aandoening bij zwangeren en pilgebruiksters frequent voor. In een onderzoek in een verloskundige kliniek in Casablanca had 37% van de zwangere vrouwen chloasma [Benchikhi 2002]. De onderzochte groep is echter niet representatief voor de Nederlandse populatie. Noot 2

Pathofysiologie en woodlamp

De beschrijving van de pathofysiologie is ontleend aan leerboeken en overzichtsartikelen. Er zijn geen onderzoeken gevonden over het natuurlijke beloop van melasma [Gupta 2006, Knuistingh Neven 2007, Sillevis Smitt 2004, Van Vloten 2000]. In de literatuur onderscheidt men naar de ligging verschillende typen melasmata: voornamelijk in de epidermis, in de dermis dan wel in beide huidlagen. Deze typen zouden te onderscheiden zijn met behulp van een woodlamp. Op basis van histologisch onderzoek wordt echter betwijfeld of het ‘dermale type’ wel bestaat, omdat hierbij ook epidermale kenmerken van melasma worden gevonden. Het epidermale type zou beter reageren op medicamenteuze lokale behandeling dan het dermale type, maar vergelijkend onderzoek hiernaar werd niet gevonden. Bij de meeste mensen komt een gemengd, epidermaal en dermaal gelokaliseerd melasma voor [Gupta 2006]. Omdat er in de huisartsenpraktijk weinig ervaring is met het gebruik van de woodlamp en het onderscheidend vermogen van de lamp voor de verschillende melasmatypen en de consequenties hiervan voor het beleid nog onduidelijk zijn, heeft het gebruik van de woodlamp in de huisartsenpraktijk geen meerwaarde. Noot 3

Hyperpigmentatie en (genees)middelen

Naast de reeds genoemde geneesmiddelen is sporadisch hyperpigmentatie van de huid beschreven bij het gebruik van onder andere fluorouracil, lidocaïne-prilocaïnecrème, imiquimod, clonidine, diltiazem, SSRI’s en tricyclische antidepressiva. Cytostatica (cyclofosfamide , methotrexaat) kunnen naast diffuse hyperpigmentatie ook hyperpigmentatie geven op de aan licht blootgestelde huiddelen. Fototoxische en fotoallergische stoffen zijn onder andere furocumarinen (psoralenen), koolteerderivaten, antiseptica (gehalogeneerde salicylaniliden, hexachlorofeen), parfumstoffen (musk ambrette), witmakers (stilbenen in zeep en textiel) en zonnebrandcrèmes (para-aminobenzoëzuur, cinnamaten, benzofenonen) [Aronson 2006, Bruinsma 2000, Van Vloten 2000].Noot 4

Differentiaaldiagnose

Postinflammatoïre hyperpigmentatie ontstaat waarschijnlijk door stimulatie van de pigmentsynthese onder invloed van ontstekingsmediatoren (prostaglandinen, leukotriënen) en wordt vooral gezien bij mensen met een donker huidtype. Hyperpigmentatie in aansluiting op acne kan maanden tot jaren blijven bestaan [zie ook de NHG-Standaard Acne, Van Vloten 2000, Sillevis Smitt 2004].Bij patiënten van Aziatische afkomst komt een op melasma lijkende horinaevus voor, die bestaat uit scherp omschreven gehyperpigmenteerde vlekken, vooral op de wangen. Deze vlekken kunnen in de loop der jaren vervloeien tot grotere hyperpigmentaties [Ee 2005].Noot 5

Zwangerschap en lactatie

Belangrijke redenen om tijdens de zwangerschap of lactatie niet-medicamenteus te behandelen zijn dat zwangerschapsmasker (melasma gravidarum) na de zwangerschap spontaan kan verdwijnen en dat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid van het gebruik van huidblekende middelen tijdens de zwangerschap of lactatie. Noot 6

Azelaïnezuur
Werking: azelaïnezuur is een dicarbonvetzuur dat, waarschijnlijk door remming van de groei van melanocyten en van de melanineproductie, hyperpigmentatie vermindert. Omdat azelaïnezuur ook keratolytische en bacteriostatische eigenschappen heeft, wordt het ook toegepast voor de behandeling van acne. In Nederland is azelaïnezuur als FNA-preparaat verkrijgbaar in een 20% lanettecrème.
Werkzaamheid: in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 52) bij patiënten met een donker huidtype bleek de subjectieve score van de pigmentintensiteit op een vijfpuntsschaal na 24 weken behandeling met azelaïnezuurcrème 20% te zijn verlaagd met 20%, tegenover 4% in de controlegroep (p = 0,021) [Lowe 1998]. In een ander gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 155) bij patiënten met een donker huidtype bleek behandeling met azelaïnezuurcrème 20% gedurende 24 weken effectiever dan hydrochinoncrème 2%. Bij 57% van de patiënten in de azelaïnezuurgroep nam de pigmentintensiteit af met 2 of 3 punten op een vijfpuntsschaal, in de hydrochinongroep was dit het geval bij 37% (p < 0,05). Azelaïnezuur deed ook de omvang van de melasmaplek significant verder afnemen dan hydrochinon [Verallo-Rowell 1989]. Een Thais gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 340) vond na 24 weken behandeling met 2 dd azelaïnezuurcrème 20% of hydrochinoncrème 2% naast het gebruik van zonnebrandcrème bij respectievelijk 69% en 44% een ‘goed’ tot ‘uitstekend’ (en significant verschillend) resultaat [Sivayathorn 1995]. In een Zuid-Amerikaans gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 329 vrouwen) met azelaïnezuurcrème 20% en hydrochinoncrème 4% gedurende 24 weken, bleken beide middelen een vergelijkbaar effect te bereiken (bij gemiddeld 69% een goed of uitstekend subjectief resultaat). Ook in dit onderzoek had het merendeel van de patiënten een donker huidtype [Balina 1991].
Bijwerkingen: soms branderigheid, jeuk droogheid, roodheid (vooral tijdens de eerste vier weken behandeling). In de beschreven onderzoeken werden de genoemde bijwerkingen gemeld bij ongeveer 5-25% van de patiënten.
Aandachtspunten: vermijd contact met ogen en slijmvliezen. Over de veiligheid van het gebruik tijdens zwangerschap of lactatie zijn onvoldoende gegevens beschikbaar [De Gier 2007]. Derhalve wordt het gebruik tijdens de zwangerschap of lactatie afgeraden.
Conclusie: de kwaliteit van de onderzoeken naar azelaïnezuur laat door methodologische tekortkomingen te wensen over. Meestal werd een subjectieve en door de onderzoeker geregistreerde uitkomstmaat gebruikt. Op grond van de beschreven onderzoeken lijkt de effectiviteit van azelaïnezuurcrème 20% en hydrochinoncrème 4% vergelijkbaar te zijn. Doordat het merendeel van de onderzochte patiënten een gepigmenteerde huid heeft, is onduidelijk hoe effectief het middel is in de Nederlandse populatie, die overwegend een licht huidtype heeft. Indien medicamenteuze behandeling gewenst is, is behandeling met lokaal azelaïnezuur een mogelijkheid, hoewel de onderbouwing van de effectiviteit mager is.
Noot 7
Hydrochinon
Werking: hydrochinon remt de melaninesynthese in de melanocyt. Een pigmentrijke huid bleekt sneller dan een pigmentarme huid. Hydrochinon is als FNA-preparaat verkrijgbaar als 2% en als 5%-crème met lanettecrème als basis.
Werkzaamheid: in een gerandomiseerd dubbelblind ‘split-face’ onderzoek in de tweede lijn bij dertig Braziliaanse patiënten (donker huidtype) werd de effectiviteit van hydrochinoncrème 4% en die van een andere samengestelde huidblekende crème vergeleken met placebocrème. Na drie maanden behandeling, waarbij naast een zonwerend middel eenmaal daags aan één zijde van het gezicht de interventiecrème werd gebruikt en aan de andere zijde placebo, liet hydrochinon in vergelijking met placebo bij 77% van de patiënten een verbetering zien [Haddad 2003]. In een ander Braziliaans gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 48) bleek, naar het oordeel van de onderzoeker, hydrochinoncrème 4% 2 dd na twaalf weken genezing te geven bij 38% en enige verbetering bij 57%. In de met placebo behandelde groep was dit respectievelijk 8% en 58%, bij 17%

werd geen effect gezien [Ennes 2000].
Bijwerkingen: bij hydrochinon kunnen lokaal een brandend of prikkelend gevoel, jeuk, droge huid en roodheid als bijwerking optreden. Bij langdurig gebruik zijn sensibilisatie, lokale vlekkige hypopigmentatie (confettidepigmentatie) en hyperpigmentatie (ochronose) beschreven. In de besproken onderzoeken (ook met de triplecrème) werd overigens geen ochronose waargenomen. In een overzichtsartikel wordt gewezen op de mogelijke gezondheidsrisico's van hydrochinon. Ongeveer 45% van de op de huid aangebrachte dosis wordt snel door de huid geabsorbeerd. De metabolisering, die voornamelijk via de lever en het beenmerg plaatsvindt, verloopt trager, zodat het middel zich bij frequent en langdurig gebruik kan ophopen in het lichaam. Op basis van dierproefonderzoeken kan niet worden uitgesloten dat hydrochinon bij langdurig en herhaald gebruik bij mensen op langere termijn carcinogene effecten heeft [Kooyers 2004].*Conclusie:* de effectiviteit van hydrochinon is onduidelijk door het gebrek aan goed opgezet onderzoek. De klinische relevantie van de resultaten is beperkt doordat in het beschikbare onderzoek overwegend gebruik werd gemaakt van subjectieve, door de onderzoeker beoordeelde uitkomstmaten en het merendeel van de onderzochte patiënten een donker huidtype had. Gelet op de onduidelijkheid over het effect bij patiënten met een lichte huidskleur en de mogelijk carcinogene effecten bij langdurig gebruik raden we het gebruik van hydrochinon in de huisartsenpraktijk af. Noot 8

Hydrochinon in combinatiecrèmes (triplecrème)

Werkzaamheid: in een aantal onderzoeken is de effectiviteit onderzocht van een triplecrème, samengesteld uit hydrochinon, een lokaal corticosteroïd en tretinoïne. Er werd geen onderzoek gevonden waarin de triplecrème met placebo werd vergeleken. In een RCT (n = 641) werden patiënten met verschillende huidtypen gedurende acht weken behandeld met een triplecrème van tretinoïne 0,05%, hydrochinon 4% en fluocinolonacetonide 0,01%, of met duocrèmes waarin tretinoïne met hydrochinon werd gecombineerd (TH) dan wel een van beide met fluocinolon (TF, HF).
Na acht weken was, naar het oordeel van de voor de behandeling geblindeerde onderzoeker, in de triplegroep 26,1% genezen en in de TH-, TF- en HF-groepen respectievelijk 9,5%, 1,9% en 2,5% ($p = 0,0001$). Het secundaire eindpunt – volledige of bijna complete genezing – was in de triplegroep 77% en in de TH-, TF- en HF-groepen respectievelijk 47%, 27% en 42% ($p < 0,001$) [Taylor 2003]. Bij 585 patiënten uit dit onderzoek werden de langetermijneffecten van het intermitterend en zo nodig herhaald gebruik van de triplecrème gedurende twaalf maanden onderzocht. Van deze patiënten kreeg 61% milde voorbijgaande lokale bijwerkingen zoals erytheem en schilferende of schrale huid, en stopte 2,5% de behandeling in verband met lokale bijwerkingen [Torok 2005]. In een Irakees dubbelblind RCT (n = 36) had twaalf weken behandeling met een triplecrème (hydrochinon 4%, dexamethason 0,05%, tretinoïne 0,05%) of hydrochinoncrème 4% een goed effect bij respectievelijk 75% en 25% van de patiënten. Onduidelijk is in hoeverre dit verschil klinisch relevant is [Astaneh 2005]. In de Verenigde Staten is de triplecrème Tri-Luma® (tretinoïne, hydrochinon en fluocinolon) geregistreerd voor de behandeling van melasma. In Nederland is geen FNA-preparaat of specialité van een triplecrème beschikbaar.*Conclusie:* op basis van de resultaten van de beschreven onderzoeken lijkt triplecrème een gunstiger effect te hebben dan combinaties van twee van de samenstellende middelen, maar ook meer kans te geven op (milde) bijwerkingen. De klinische relevantie van de resultaten is beperkt doordat in het beschikbare onderzoek overwegend gebruik werd gemaakt van subjectieve, door de onderzoeker beoordeelde uitkomstmaten en het merendeel van de onderzochte patiënten (behalve in het onderzoek van Taylor et al.) een donker huidtype had. Gelet op de onduidelijkheid over het effect bij patiënten met een lichte huidskleur en de mogelijk carcinogene effecten van hydrochinon bij langdurig gebruik raden we het gebruik van hydrochinon in een combinatiecrème in de huisartsenpraktijk af. Noot 9

Camouflagecrème
Voor advies over het gebruik van camouflagecrème kan de patiënt worden verwezen naar een erkende huidtherapeut. Noot 10
Zonlicht
De aanbeveling om blootstelling aan de zon bij melasma te beperken is gebaseerd op pathofysiologische overwegingen. Placebogecontroleerd onderzoek naar het (preventieve) effect van zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor is niet gevonden. Een overzichtsartikel beschrijft een onderzoek waarin het blekende effect van hydrochinoncrème 4% in combinatie met een zonwerende crème ongeveer even groot bleek als dat van vier behandelingen hydrochinoncrème 4% met glycolzuur (een huidafschilferend middel) [Gupta 2006]. Noot 11
Licht- en laserbehandeling
Bij de 'intense pulse light'-therapie (IPL-therapie of flitslichttherapie) wordt het melanine blootgesteld aan licht met een specifieke golflengte en intensiteit, zodat een blekend effect ontstaat. Er werd één gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (n = 33) gevonden waarbij IPL-therapie, toegevoegd aan een behandeling met hydrochinoncrème en zonnebrandcrème, na zestien weken een gunstiger effect liet zien dan de laatstgenoemde twee middelen alleen (respectievelijk 40% en 12% verbetering ten opzichte van de normale huid). Bij controle van de met IPL behandelde groep 24 weken na de laatste behandeling was de verbetering echter afgenomen tot 24% [Wang 2004].Er is slechts weinig goed opgezet onderzoek beschikbaar over het effect van lasertherapie. In de onderzoeken die zijn gedaan werd geen of beperkt effect gevonden en trad frequent postinflammatoire hyperpigmentatie op. De plaats van IPL- of lasertherapie is onduidelijk. Noot 12
Tretinoïne (vitamine-A-zuur)
Werking: tretinoïne heeft vermoedelijk een blekend effect doordat het de melanineproductie afremt. Daarnaast heeft het ontstekingsachtige effecten met een versnelde turn-over van hoorncellen. In Nederland is tretinoïnecrème als FNA-preparaat beschikbaar in concentraties van 0,02 en 0,05% en wordt toegepast bij acne.*Werkzaamheid:* in een gerandomiseerd onderzoek onder Afro-Amerikaanse vrouwen (n = 30) deed tretinoïnecrème 0,1% de mate en ernst van melasma na tien maanden behandeling afnemen met 32%, in de groep die alleen de crèmebasis kreeg was dit 10% (p = 0,03). Objectief (met de colorimeter) werd enige afname van de pigmentintensiteit gemeten [Kimbrough-Green 1994]. In een RCT onder Kaukasische vrouwen (n = 38) verbeterde de met tretinoïnecrème 0,1% behandelde groep na veertig weken behandeling met 68%, de met het vehikel behandelde groep met 5% (p = 0,0006). Ook objectief gemeten (colorimeter en histologisch onderzoek) werd een significante vermindering van pigment gezien. Opmerkelijk was dat er bij gebruik van de crèmebasis histologisch een toename van pigment werd gezien [Griffiths 1993]. Er werd één gerandomiseerd open-labelonderzoek (n = 50) gevonden waarin zes maanden behandeling met tretinoïne 0,05% toegevoegd aan azelaïnezuurcrème 20% weliswaar een sneller maar nauwelijks groter blekend effect had dan azelaïnezuurcrème alleen [Graupe 1996]. De resultaten van tretinoïne gecombineerd met hydrochinon en/of een corticosteroïd worden in noot 8 beschreven.
Bijwerkingen: voorbijgaande irritatie van de huid (roodheid, brandend gevoel, droge huid), schilfering, jeuk, verhoogde gevoeligheid voor zonlicht en hypo- of hyperpigmentaties (postinflammatoir). In de beschreven onderzoeken worden de bijwerkingen erytheem en irritatie omschreven als mild ('retinoïde dermatitis'), maar dit wordt wel bij het leeuwendeel van de patiënten (67-88%) gemeld.*Conclusie:* door gebrek aan onderzoek is een uitspraak over het nut van behandeling van melasma met tretinoïne niet mogelijk. Noot 13
Overige middelen
Huidafschilferende middelen: glycolzuur (fruitzuur) wordt toegepast voor de behandeling van pigmentstoornissen in de tweede lijn en in centra voor huidverzorging. Het heeft een blekend effect op de huid door versnelde turn-over van de huidcellen ('peeling') en verwijdering van melanine.

Het middel wordt eenmaal per één of twee weken gedurende acht tot twintig minuten op de huid aangebracht en daarna afgespoeld. Meestal worden zes behandelingen gegeven. In verschillende onderzoeken (patiëntenseries, niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek) is het blekende effect van glycolzuur bevestigd. Nadelen zijn onder andere persisterende roodheid na behandeling en hyperpigmentatie.

Over de effectiviteit van andere toegepaste huidafschilferende middelen, zoals salicylzuur 20-30% en trichloorazijnzuur, is weinig bekend [Gupta 2006, Rendon 2006].
Lokale corticosteroïden: het werkingsmechanisme van lokale corticosteroïden ter vermindering van melasma is niet bekend. Mogelijk remmen zij de melanineproductie en verminderen zij, indien toegevoegd aan tretinoïne en/of hydrochinon, de irritatieve bijwerking van deze middelen. In één 'split-face' RCT (n = 15) werd een gunstig effect gevonden van bètamethasoncrème in vergelijking met de crèmebasis na drie maanden behandeling [Neering 1975]. Het effect van corticosteroïden in combinatie met hydrochinon of tretinoïne wordt beschreven in noot 8. Naar isotretinoïne, adapaleen en kojiczuur is te weinig onderzoek gedaan om een uitspraak over de werkzaamheid te kunnen doen. Dit geldt ook voor de effectiviteit van de orale behandeling met pycnogenol (een extract van de bast van de pijnboom).

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie http://www.nhg.org.
Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.
Astaneh R, Farboud E, Nazemi MJ. 4% hydroquinone versus 4% hydroquinone, 0.05% dexamethasone and 0.05% tretinoin in the treatment of melasma: a comparative study. Int J Dermatol 2005;44:599-601.
Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. Int J Dermatol 1991;30:893-5.
Benchikhi H, Razoki H, Lakhdar H. Sunscreens: use in pregnant women at Casablanca. Ann Dermatol Venereol 2002;129:387-90.
Bruinsma W, editor. Side effects in dermatology, a guide to drug eruptions. 7th ed. Amsterdam/Rotterdam: Intermed Medical Publishers, 2000.
De Gier JJ, Commentaren Medicatiebewaking 2007/2008. Houten: Health Base, 2007.
Ee HL, Wong HC, Goh CL, Ang P. Characteristics of Hori naevus: a prospective analysis. Br J Dermatol 2006;154:50-3.
Ennes SBP, Paschoalick RC, Mota de Avelar Alchorne M. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. J Dermatol Treat 2000;11:173-9.
Graupe K, Verallo RVM, Verallo V, Zaumseil RP. Combined use of 20% azelaic acid cream and 0.05% tretinoin cream in the topical treatment of melasma. J Dermatolog Treat 1996;7:235-7.
Griffiths CE, Finkle LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoid acid) improves melasma: a vehicle-controlled, clinical trial. Br. J Dermatol 1993;129:415-21.
Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. J Am Acad Dermatol 2006;55:1048-65.
Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. Int J Dermatol 2003;42:153-6.

Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. Arch Dermatol 1994;130:727-33.
Knuistingh Neven A, Eekhof JAH. Chloasma. Huisarts Wet 2007;50:171-3.
Kooyers TJ, Westerhof W. Toxicologische aspecten en gezondheidsrisico's van hydrochinon in huidbleekformuleringen. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148:768-71.
Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. Clin Ther 1998;20:945-59.
Neering H. Treatment of melasma (chloasma) by local application of a steroid cream. Dermatologica 1975;151:349-53.
Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol 2006;54(5 Suppl 2):S272-81.
Sillevis Smitt JH, Van Everdingen JJE, Starink ThM, De Haan M. Dermatovenereologie voor de 1e lijn. 7e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.
Sivayathorn A, Verallo-Rowell V, Graupe K. 20% azelaic acid cream in the topical treatment of melasma: a double-blind comparison with 2% hydroquinone. Eur J Dermatol 1995;5:680-4.
Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, Menter A, Baumann L, Wieder JJ, Jarratt MM, Pariser D, Martin D, Weiss J, Shavin J, Ramirez N. Efficacy and safety of a new triple- combination agent for the treatment of facial melasma. Cutis. 2003 Jul;72(1):67-72.
Torok H, Taylor S, Baumann L, Jones T, Wieder J, Lowe N, Jarret M, Rich P, Pariser D, Tschen E, Martin D, Menter A, Weiss J. A large 12-month extension study of an 8-week trial to evaluate the safety and efficacy of triple combination (TC) cream in melasma patients previously treated with TC cream or one of its dyads. J Drugs Dermatol. 2005 Sep-Oct;4(5):592-7.
Van Vloten WA, Degreef HJ, Stolz E, Vermeer BJ, Willemze R. Dermatologie en venereologie. 3e dr. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2000.
Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;143:58-61.
Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. Dermatol Surg. 2004 Sep;30(9):1196-200.

Bijlage 2: Meetinstrumenten om de aandoening melasma te kunnen diagnosticeren en de voortgang tijdens de therapie in beeld te kunnen brengen

Het stellen van de juiste diagnose is van groot belang voor een eventuele behandeling bij melasma. Zoals eerder omschreven in de achtergrondinformatie zijn er verschillende soorten melasma. Melasma is in te dele in locatie en diepte. De locatie is vast te stellen door middel van een inspectie door de behandelend therapeut. De diepte is echter niet goed vast te stellen door middel van inspectie. Om de diepte van het melasma toch te kunnen diagnosticeren zijn er een aantal meetinstrumenten.

De MASI score is een hulpmiddel welke veelvoudig gebruikt wordt voor het diagnosticeren van een melasma. Hierbij wordt echter geen gebruik gemaakt van een instrument, maar wordt op een andere manier een diagnose gesteld. Zie hiervoor het kopje MASI score. Verder is klinische fotografie een methode die wordt gebruikt om vooral de voortgang in de therapie vast te leggen. Dit geeft een goed beeld van het beloop van de therapie voor de therapeut maar ook zeker voor de patiënt.

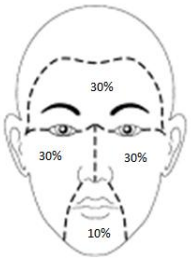
Wood lamp

De wood lamp is een lamp dat blauw ligt uitstraalt. De lamp bevat nanometers tussen de 320 en de 400. Aan de hand van deze lamp kan de diepte van het melasma gediagnostiseerd worden. Wanneer spraken is van een epidermaal melasma is het pigment (melanine) versterkt zichtbaar onder de wood lamp. Bij een dermaal melasma is dit echter niet het geval. Een dermaal melasma heeft van zichzelf een blauwgrijze kleur, welke verdwijnt onder de wood lamp. De wood lamp is een meetinstrument welke door artsen veelvoudig gebruikt wordt voor het diagnosticeren van een melasma omdat het een handig instrument is welke makkelijk te gebruiken is
(Asawanonda & Taylor 1999; Taylor et al. , 2006).

MASI score

De MASI score is een methode om een malasma te beoordelen. Hierbij wordt echter geen gebruik gemaakt van een instrument maar van vastgestelde gegevens en ervaring van de beoordelende arts. Bij de MASI score wordt het gezicht in 4 gebieden verdeeld. Hierbij is het voorhoofd 30% de linker wang 30% de rechter wang 30% en de kin 10% (Zie figuur 1). Zoals in de background omschreven staat kan een melasma op verschillende plaatsen voorkomen. Ook is verschil in donker- en egaalheid van een melasma. Bij de MASI score worden aan deze drie verschillende aspecten een cijfer gegeven. Voor het bereken van de MASI score wordt het gezicht vervolgens door 2en gedeeld. De linker helft bestaat dan uit 50% en de rechter helft uit 50%. Iedere helft van het gezicht mag een aantal punten toegerekend worden van 0 t/m 24. De berekening van de rechterhelft van het gezicht zou dan al volgt zijn:

0.15[D(rf)+H(rf)]A(rf)+0.3[D(rm)+H(rm)]A(rm)+0.05[D(rc)+H(rc)]A(rc) (Taylor et al., 2006).



Figuur: 1
(Pandya, Hynan, Bhore, Riley, Guevara & Grimes et al., 2011)

	Forehead **(F)**	**Right malar region** **(MR)**	**Left malar region** **(ML)**	**Chin** **(C)**
Darkness (D) compared with normal skin	D_F	D_{MR}	D_{ML}	D_C
Homogeneity (H) of hyperpigmentation	H_F	H_{MR}	H_{ML}	H_C
Area value (A)	A_F	A_{MR}	A_{ML}	A_C
*The MASI score is calculated by first ranking the severity of melasma in terms of its darkness, homogeneity of appearance and the percentage area of the face affected and then using the formula: MASI = $0.3(D_F + H_F)A_F + 0.3(D_{MR} + H_{MR})A_{MR} + 0.3(D_{ML} + H_{ML})A_{ML} + 0.1(D_C + H_C)A_C$. Darkness is ranked from 0 to 4, homogeneity from 0 to 4, and area from 0 to 6.				

Figuur 2
(Taylor et al. , 2006)

Darkness (D)	**Homogeneity (H)**	**Area (A)**
O Absent	Minimal	Non involvement
1 Slight	Slight	< 10%
2 Mild	Mild	< 10% - 29%
3 Marked	Marked	30% - 49%
4 Servere	Maximum	50% - 69%
5		70% - 89%
6		90% - 100%
***The MASI grading scales are used to assign a numerical value to individual areas of melasma on the face. The overall MASI score can then be calculated by using the MASI formula.		

Figuur 3
(Taylor et al., 2006)

Klinische fotografie
In de huidige tijd is het gebruikelijk dat patiënten gegevens digitaal worden opgeslagen en weergegeven. Door deze ontwikkeling is het fotograferen steeds populairder geworden. Wanneer er foto's gemaakt zijn worden deze in het digitale dossier opgeslagen. Zo kan elke discipline de foto's en daarbij ook de voortgang van de therapie zien.
Voordat er met de therapie gestart wordt, vind er een fotosessie plaats. Tijdens en/of na de therapie worden weer foto's gemaakt van de patiënt. Aan de hand van alle verzamelde foto's kan er goed in beeld gebracht worden hoe het beloop van de therapie is gegaan, en wat het uiteindelijke resultaat is. Dit is een goede manier van registreren doordat de patiënt en de behandelde therapeut vaak de oorspronkelijke staat van de aandoening vergeten of het beeld hiervan vervaagd.
Tijdens het maken van de foto's moet er rekening gehouden worden met achtergrond, de positie van de patiënt, de afstand tussen patiënt en de camera en de instellingen van de camera. Al deze punten maken of een foto goed of slecht de aandoening in beeld brengt (Taylor , Westerhof, Im & Lim, 2006).

Reflectie spectroscopy
Reflectie spectroscopy wordt al tientallen jaren gebruikt voor een objectieve waarneming van de huidskleur. Bij spectroscopy kan gebruik gemaakt van verschillende apparaten namelijk de colorimeters, minolta chromameter, de erythema meter en de mexameter. Bij alle instrumenten is het zo dat er licht op de huid wordt gestraald. Vervolgens word de kleur en de intensiteit van dit licht gemeten aan de hand van verschillende golflengtes. De apparatuur wordt in de dermatologie bijna niet gebruikt doordat deze duur en vaak niet makkelijk in het gebruik zijn (Taylor et al., 2006).

Bijlage 3: Zoekstrategie glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling

Onderwerp	Databank	Datum	Limits	(Mesh) terms	Hits	Bruikbaar	Artikel
Aanleiding van het onderzoek	The Coachrane Library	Vanaf november 2011	N.v.t.	Melanosis (Mesh)	1	1	Nr. 1 Interventions for melasma
	HBO kennisbank	Vanaf november 2011	N.v.t	Melasma	0	0	
	HBO kennisbank	Vanaf november 2011	N.v.t	Chloasma	0	0	
	EBSCOhost	Vanaf november 2011	N.v.t	Trichloroacetic AND glycolic acid	15	1	Nr. 5 Comparative caustic and biological activity of trichloroacetic and glycolic acids on keratinocytes and fibroblasts in vitro.
Hyperpigmentatie	EBSCOhost	Vanaf november 2011		Hyperpigmentation Therapy	466	1	Nr. 1 Treatment of hyperpigmentation
	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Hyperpigmentation AND Therapeutics AND Skin	72	0	

	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Hyperpigmentation AND Melanocytes AND Keratinocytes AND Skin	12	1	Nr 3. The role of P53 in the sutan response and pathologic hyperpigmentation
	HBO voorsprong	Vanaf november 2011	N.v.t	Melasma	9	1	NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma
Melasma	HBO voorsprong	Vanaf november 2011	N.v.t	Melasma	9	1	NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma
	Wiley Online library	Vanaf november 2011		Wood's light	3	1	Nr. 1 Wood's light in dermatology
	EBSCOhost	Vanaf november 2011		Hyperpigmentation Therapy	466	1	Nr. 1 Treatment of hyperpigmentation
	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans Published in the last 10 years	Therapeutics(Mesh) AND Chemexfoliation(Mesh) AND Melanosis(Mesh)	34	1	Nr 14 Hyperpigmentation and melasma

	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans Published in the last 10 years	Therapeutics(Mesh) AND Melanosis(Mesh)	356	1	Nr 1. Melasma-updated treatments
	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Melanosis(Mesh) AND Therapeutics(Mesh) AND Drug therapy(Mesh)	156	2	Nr. 92 The treatment of melasma: A review of clinical trails Nr.1 Melasma-updated Treatments
	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Pigmentation disorders (Mesh) AND Colorimetry (Mesh)	21	1	Nr. 18 Noninvasive techniques for the evaluation of skin color
	Chinahl	Vanaf november 2011	N.v.t	Hormones AND Melanosis	62	1	Nr. 12 A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma
	EBSOhost	Vanaf november 2011	N.v.t	Melasma Area AND Severity Index	82	1	Nr. 1 Reliability assessment and validation of the melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method

	EBSCOhost	Vanaf november 2011	N.v.t	Melasma AND pathological studies	672	1	Nr. 17 Melasma a clinicopathological study in 43 cases
	Scholar.google	Vanaf november 2011	N.v.t.	Bleek crème's	1.100	1	Nr. 12 Een tintje lichter
Trichloorazijnzuurpeeling	EBSCOhost	Vanaf november 2011	Full text Publication, date 1999-2012	Chemexfoliation(Mesh) AND Therapy(Mesh)	118	1	Nr. 42 Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009
	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Skin(Mesh) AND Therapeutics(Mesh) AND Chemexfoliation(Mesh)	24	1	Nr. 10 Superficial and medium-depth chemical peels
Glycolzuurpeeling	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Glycolic acid(Mesh) AND Chemexfoliation(Mesh)	33	1	Nr. 15 Standard guidelines of care for chemical peels
	EBSCOhost	Vanaf november 2011	Full text Publication, date 1999-2012	Chemexfoliation(Mesh) AND Therapy(Mesh)	118	1	Nr. 42 Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009

	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Skin(Mesh) AND Therapeutics AND Chemexfoliation(Mesh)	24	1	Nr. 10 Superficial and medium-depth chemical peels
Resultaten	Pubmed	Vanaf november 2011	English, Humans, Published in the last 10 years	Trichloroacetic acid(Mesh) AND Glycolic acid(Mesh) AND Melanosis(Mesh)	1	1	Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma
	EBSCOhost	Vanaf november 2011		Chemical peelings AND Hyperpigmentation	24	1	Nr. 3 The use of chemical peelings in the treatment of different cutaneous hyperpigmentations

	Scholar.google	Vanaf november 2011	1998-2012	Comparative studies peels melasma	445	3	Chemical peeling – glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma Comparative efficacy of 20% trichloroacetic adic and 50% glycolic acid peels in the treatment of melasma en Treatment of melasma with glycolic versus trichloroacetic acid peel: comparison of clinical efficacy Comparative efficacy of 10-20% trichloroacetic acid and 35-70% glycolic acid peel in 60 cases of melasma, freckles, lentigines and postinflammatory hyperpigmentation

Bijlage 4: Zoekresultaten

Level of evidence	Aantal	Bron
Randomized Controlled Trials (RCT's)	4	Silonie Sachdeva. 2006 Comparative efficacy of 10-20% trichloroacetic acid and 35-70% glycolic acid peel in 60 cases of melasma, freckles, lentigines and postinflammatory hyperpigmentatation
		S. Valkova 2004 Treatment of melasma with glycolic versus trichloroacetic acid peel: comparison of clinical efficacy
		Alka Dogra, Sunil Gupta, Surpriya Gupta 2006 Comparative efficacy of 20% trichloroacetic adic and 50% glycolic acid peels in the treatment of melasma
		Kumari R, Thappa DM. 2010 Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma.
Controlled Clinical Trial CCT	1	Kalla, Garg, Kachhawa 2001 Chemical peeling – Glycolic acid versus trichloroacetic acid in melasma

Bijlage 5: Data-preparatie methode

Auteurs, titel en jaartal	Level of Evidence *(volgens Kuiper et al., 2008)*	Methode en deelnemers	Meetmethode	Interventies	Resultaten	Conclusie	Discussie
Silonie Sachdeva. **Comparative efficacy of 10-20% trichloroacetic acid and 35-70% glycolic acid peel in 60 cases of melasma, freckles, lentigines and postinflammatory hyperpigmentatation** **2006**	2 Randomized Controlled Trials (RCT's)	Vergelijkend onderzoek naar het effect van 10-20% trichloroacetic acid en 35-70% glycolic acid. De patienten hebben melasma, sproeten, lentigines of postinflammatare hyperpigmentatie. Er deden 60 patiënten mee aan het onderzoek met een leeftijd van 15 tot 45 jaar. Het aantal patiënten met een melasma is 20. De patiënten zijn willekeurig verdeeld in twee groepen. De ene groep is met GA behandeld de andere groep met TCA.	Klinische fotografie	De ene groep is behandeld met 35-70% GA en de andere groep is behandeld met 10-20% TCA. Bij de patiënten met een melasma werd een full-face peeling uitgevoerd. Er werden vier behandelingen uitgevoerd.	Aan het eind van de vier behandelingen gaf de GA peeling een beter reactie. Maar dit resultaat is niet significant. De patiënten die behandeld waren met trichloroacetic acid ondervonden meer bijwerkingen dan de patiënten die met GA peeling behandeld waren. Ook kwam post peel hyperpigmentatie vaker voor bij de groep die met trichloroacetic acid waren behandeld.	GA gaf een beter resultaat. Dit resultaat is echter niet significant. TCA peeling gaf meer bijwerkingen.	Niet aanwezig

Auteurs, titel en jaartal	Level of Evidence	Methode en deelnemers	Meetmethode	Interventies	Resultaten	Conclusie	Discussie
S. Valkova **Treatment of 68elisma with glycolic versus trichloroacetic acid peel: comparison of clinical efficacy** **2004**	2 Randomized Controlled Trials (RCT's)	Vergelijkend onderzoek met trichloroacetic acid en glycolic acid bij melasma. Er deden 26 patiënten mee aan het onderzoek. Allemaal vrouw. Deze patiënten zijn willekeurig ingedeeld in twee groepen. De ene groep is behandeld met GA en de andere groep met TCA.	Vooraf is bij elke patiënt apart de MASI score in percentages gedocumenteerd. Na de therapie werd dit opnieuw gedaan.	Er heeft een voorbehandeling plaatsgevonden met tretinoin gel van 0,05%. Deze voorbehandeling is 2 weken uitgevoerd. De ene groep is met 35% GA behandeld en de andere groep is met 15% TCA behandeld.	Bij alle twee de groepen is er een significante verbetering in de MASI score waar te nemen.	Trichloroacetic acid en glycolic acid zijn beide goede chemische peelings voor de behandeling van melasma.	Weinig patiënten met huidtype 4. Azelaic acid heeft praktisch gezien geen effect op de melanocyten. Dit was bij de patiënten ook niet geobserveerd. De lange tijd evaluatie laat zien dat de therapie vooral effectief is bij patiënten die SPF bleven gebruiken.

Auteurs, titel en jaartal	Level of Evidence	Methode en deelnemers	Meetmethode	Interventies	Resultaten	Conclusie	Discussie
Alka Dogra, Sunil Gupta, Surpriya Gupta **Comparative efficacy of 20% trichloroacetic adic and 50% glycolic acid peels in the treatment of melasma** **2006**	2 Randomized Controlled Trials (RCT's)	Vergelijkend onderzoek naar het effect van 20% trichloroacetic acid en 50% glycolic acid bij de behandeling bij melasma. Er deden 50 patiënten mee aan het onderzoek.	Vooraf aan de therapie is bij elke patiënt individueel een MASI score vastgesteld.	Er werd een voorbehandeling toegepast met 5% hydroquinone en 0,025% retinoic acid voor het naar bed gaan voor twee weken. De ene groep is behandeld met 50% GA en de andere groep is behandeld met 20% TCA. Er hebben in totaal 3 behandelingen plaatsgevonden met een interval van drie weken. Bij de GA groep werd de peeling in 20 tot 30 seconden opgebracht in bij de eerste keer na 3 minuten verwijderd, bij de tweede keer na 3,5 minuut en bij de derde keer na 4 minuten.	De TCA groep geeft een beter klinische response. Maar het verschil was statistische insignificant. De locale reacties, zoals verbranding en roodheid was bij de TCA peeling significant meer.	Zowel trichloroacetic adic en 50% glycolic acid geven een goed egaal resultaat bij melasma.	Vergelijkingen worden gemaakt met andere studies en komen overeen.

				De TCA peeling werd aangebracht en verwijderd wanneer er frosting ontstond.			
Auteurs, titel en jaartal	**Level of Evidence**	**Methode en deelnemers**	**Meetmethode**	**Interventies**	**Resulaten**	**Conclussie**	**Discussie**
Kalla G, Anush Garg, Kachhawa D **Chemical peeling – Glycolic acid versus trichloroacetic acid in melisma** **2001**	3 controlled clinical trial CCT	Vergelijkend onderzoek naar het effect van 10 -15% trichloroacetic acid en 55-75% glycolic acid bij de behandeling bij melasma. Er deden 100 patiënten mee aan dit onderzoek.	Er werden vooraf klinische foto's gemaakt van elke patiënt en tijdens de therapie geregeld.	De ene groep is behandeld met 55-70% GA. Dit waren 68 patiënten. De andere groep is behandeld met 10-15% trichloroacetic acid. Er werd geadviseerd om voor de peeling het gezicht te wassen. De tijd dat de peeling op het gezicht zat is 5-10 min. Daarna werd het er afgehaald met koud water.	Meer dan 75% vooruitgang wordt geboekt bij 30% van de patiënten. En 50-75% bij 24% van de patienten.	Chronische pigmentatie reageert beter op TCA peeling. Terugval en hyperpigmentatie werd meer gezien bij TCA peeling.	Wood lamp is niet gebruikt om te diagnostice-ren. Onderzoek is te kort en op te weinig mensen uitgevoerd om een conclusie uit te trekken.

Auteurs, titel en jaartal	Level of Evidence	Methode en deelnemers	Meetmethode	Interventies	Resultaten	Conclussie	Discussie
Kumari R, Thappa DM. **Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma.** **2010**	2 Randomized Controlled Trials (RCT's)	Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van trichloroacetic acid tegenover de werkzaamheid van glycolic acid bij melasma. Er hebben 40 patiënten deelgenomen aan het onderzoek. 38 vrouwen en 2 mannen. De patiënten zijn willekeurig verdeeld in twee groepen. De ene groep is behandeld met GA en de andere groep met TCA. Het onderzoek naam 12 weken in beslag. In totaal zijn de patiënten 4 keer behandeld.	Vooraf werd van elke patiënten individueel de MASI score genoteerd en er werd een kleuren foto gemaakt. In week 4, 8 en 12 werd opnieuw de MASI score vastgesteld en er werden foto's gemaakt. De patiënten werd geadviseerd 2% hydroquinone voor de nacht te smeren en de huid goed te beschrermen met SPF 15 om het resultaat na de vierde peeling te behouden.	De patiënten hebben een voorbehandeling gehad met 12% GA voor 2 weken lang. Behandelingen GA groep: 1ste 20% GA voor een tijd van 2 minuten. 2e 20% GA voor een tijd van 4 minuten. 3e 35% GA voor een tijd van 2 minuten. 4e 35% GA voor een tijd van 4 minuten. Behandelingen TCA groep: 1ste 10% TCA voor een tijd van 2 minuten. 2e 10% TCA voor	Er werd een goede of een heel goed resultaat omschreven door 75% van de GA groep en door 65% van de TCA groep. Dit is statistische onsignificant. Na 12 weken was er bij de GA groep een reductie in MASI score van 79%. Bij de TCA groep was dit 73%.	Een voorbehandelin g met 12% ga cream voor de nacht voor een tijd van 2 weken gevolgd door de behandeling met verschillende percentages GA en TCA peeling in een perioden van 3 maanden met een interval van 2 weken is een effectieve behandeling met een egaal resultaat maar wel met enkele bijwerkingen. GA gaf minder bijwerkingen dan TCA.	Een geblindeerd en onafhankelijk persoon voerde de MASI uit. Maar het was beter geweest als eer een split-face analyse was gedaan.

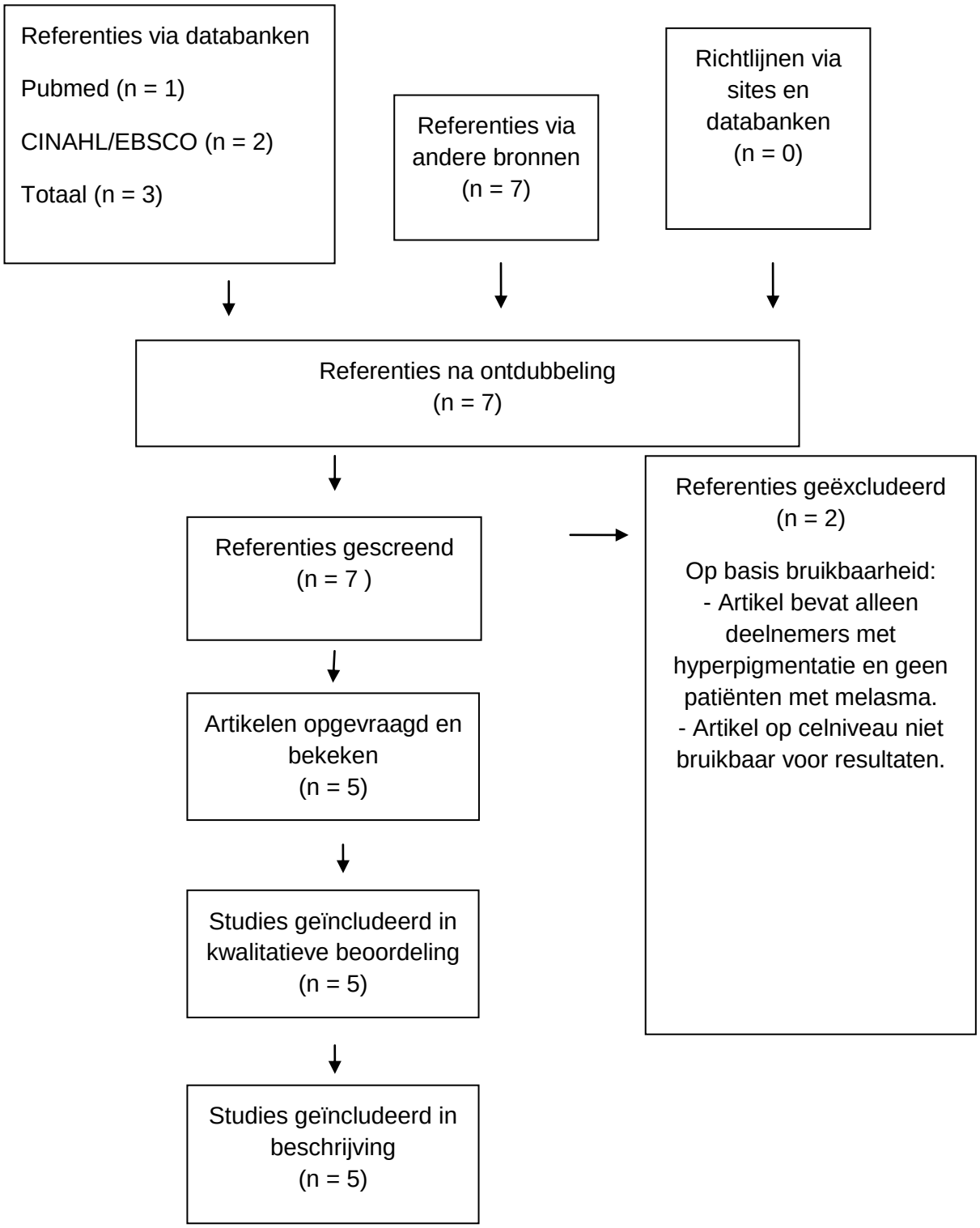
				een tijd van 4 minuten. 3e 20% TCA voor een tijd van 2 minuten. 4e 20% TCA voor een tijd van 4 minuten			

Bijlage 6: Data-analyse methode

Titel	Auteur(s)	Jaartal	Soort artikel	Level of Evidence *(volgens* Kuiper et al., 2008*)*
Comparative efficacy of 10-20% trichloroacetic acid and 35-70% glycolic acid peel in 60 cases of melasma, freckles, lentigines and postinflammatory hyperpigmentatation.	Silonie Sachdeva	2006	RCT	Niveau 2
Treatment of melasma with glycolic versus trichloroacetic acid peel: comparison of clinical efficacy.	S. Valkova	2004	RCT	Niveau 2
Comparative efficacy of 20% trichloroacetic adic and 50% glycolic acid peels in the treatment of melisma.	Alka Dogra, Sunil Gupta, Surpriya Gupta	2006	RCT	Niveau 2
Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma.	Kumari R, Thappa DM.	2010	RCT	Niveau 2
Chemical peeling – Glycolic acid versus trichloroacetic acid in melisma.	Kalla G, Anush Garg, Kachhawa D	2001	CCT	Niveau 3

Bijlage 7: Flowdiagram literatuur

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed100009



Bijlage 8: CBO beoordelingsformulier randomised controlled trial (RCT)

Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)
Naam beoordelaar:.....Datum:.....
Titel: .....
Auteurs: .....
Bron: .....

Beoordeling van de validiteit
Korte beschrijving van de interventie: .....
.....
Korte beschrijving van de controlebehandeling(en): .....
.....

VALIDITEIT
1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?
[ ] Ja
[ ] Nee, maar in de analyses is hiervoor wel gecorrigeerd
[ ] Nee, en in de analyses is hiervoor niet gecorrigeerd
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?
[ ] Ja
[ ] Nee ⇐ Is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL
10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?
[ ] Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 11
[ ] Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 11
[ ] Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

11. Niet van toepassing

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?
(hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten)
[ ] Ja
[ ] Nee
[ ] Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?
(meerdere opties tegelijk mogelijk)
[ ] algemene bevolking
[ ] eerste lijn
[ ] tweede lijn
[ ] academische ziekenhuizen
[ ] perifere ziekenhuizen
[ ] derde lijn

CONCLUSIE
14. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie

Bijlage 9: Tabel methodologische kwaliteit

	Valkova (2004) RCT	Kumari, Thappa (2010) RCT	Dogra, Gupta, Gupta (2006) RCT	Sachdeva (2006) RCT	Kalla (2001) CCT
1 Randomisatie	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.
2 Blindering randomisatie volgorde	Onb.	Ja	Onb.	Onb.	N.v.t.
3 Blindering patiënten	Onb.	Onb.	Onb.	Onb.	Onb.
4 Blindering behandelaars	Onb.	Onb.	Onb.	Onb.	Onb.
5 Blindering effectbeoordelaars	Onb.	Onb.	Onb.	Onb.	Onb.
6 Vergelijkbare groepen	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee, geen correctie
7 Follow-up beschikbaar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
8 Analyse patiënten	Nee	Nee	Ja	Nee	N.v.t.
9 Gelijk behandeld	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
10 Resultaten valide en toepasbaar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
11 N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
12 Resultaten in Nederland toepasbaar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
13 Welke echelons toepasbaar	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns	1e en 2e lijns
14 Conclusie	Quasi random gehanteerd aan de hand van geboortedatum. Verder van goede kwaliteit.	Goede computer randomisatie. Blindering matig beschreven. Verder van goede kwaliteit	Quasi random. Wel goede analyse beschreven van verschillende interventie groepen. Verder van goede kwaliteit	Patiënten met verschillende aandoeningen waarbij de groepen niet worden geanalyseerd. Artikel van matige kwaliteit.	Verdeling van groepen niet gelijk. Hierdoor minder betrouwbare resultaten en niet gecorrigeerd. Artikel van matige kwaliteit.

Bijlage 10: Contra-indicaties glycolzuurpeeling en trichloorazijnzuur peeling

Voordat er gebruik gemaakt kan worden van glycolzuurpeeling en/of trichloorazijnzuur peeling is het belangrijk dat de contra-indicaties die van belang zijn bij deze behandeling niet aanwezig zijn bij de patiënt.
De volgende contra-indicaties zijn van toepassing bij glycolzuur en trichloorazijnzuur peeling:

- Open wond
- Actieve vorm van virale, bacteriële, schimmel of herpes infectie
- Een geschiedenis waarbij de patiënt medicatie heeft gebruikt waardoor hij/zij lichtgevoelig is
- Patiënten die een onrealistisch verwachtingspatroon hebben
- Isotretonoine gebruik in de laatste 6 maanden voor de behandeling
- Het ontstaan van abnormale littekenvorming na een middel diepe of diepe peeling (Khunger 2008)