

# *Wat is het effect van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma?*



## Auteurs

|                    |         |     |
|--------------------|---------|-----|
| Maxime Breevaart   | 1569416 | H4A |
| Gitte Danen        | 1567585 | H4A |
| Krista van 't Goor | 1528905 | H4A |

## Opleiding:

Huidtherapie te Utrecht

## Tutor:

Anne Bronsveld

## Co-beoordelaar:

Liesbeth van Dongen

## Datum:

03-06-2013

afbeelding 1: [www.dermatlas.med.jhmi.edu](http://www.dermatlas.med.jhmi.edu)

afbeelding 2: [www.healthyskinsolutions.com](http://www.healthyskinsolutions.com)



#### 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**

---

Voor u ligt het onderzoeksrapport welke opgesteld is naar aanleiding van Uitvoeren Van Onderzoek (UVO). UVO is het afstudeertraject van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht, faculteit gezondheidszorg. Het onderzoeksrapport betreft het behandelen van melasma door middel van ascorbine zuur. Dit onderwerp heeft onze interesse gewekt omdat in de praktijk blijkt dat melasma een moeilijk te behandelen hyperpigmentatie is. De hyperpigmentatie komt voornamelijk voor in het gelaat, echter kan het ook voorkomen op andere zonbeschenen delen.

Graag willen wij onze begeleidende tutor, Anne Bronsveld bedanken. In de periode voorafgaande aan het daadwerkelijke onderzoek en tijdens het schrijven van het onderzoek heeft zij ons advies en feedback gegeven en enorm geholpen. Deze laatste periode van de studie is een periode geweest welke zwaarder was dan gedacht.

Wij wensen u veel lees plezier.

Utrecht, 2013

Maxime Breevaart

Gitte Danen

Krista van 't Goor

## SAMENVATTING

---

Achtergrond: Melasma is een veel voorkomende aandoening bij voornamelijk vrouwen. Voor de behandeling ervan zijn verschillende behandelmogelijkheden. Eén daarvan is de behandeling door middel van ascorbine zuur, dat op verschillende manieren in de huid gebracht kan worden.

Probleemstelling: Melasma is een veel voorkomend probleem waar uiteenlopende therapieën voor beschikbaar zijn. Ascorbine zuur is een onbekende therapie gebleken bij de behandeling van melasma. De vraag die daardoor centraal staat in dit onderzoeksrapport is: *Wat is het effect van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma?*

Materiaal en methode: Dit onderzoek is een beschrijvend literatuuronderzoek. Aan de hand van limits en MeSH-termen is gezocht naar juiste literatuur die ondersteuning kan bieden bij het beantwoorden van de onderzoeksvraag. De literatuur is geselecteerd op in- en exclusiecriteria. Daarna is de literatuur vergeleken met elkaar.

Resultaten: Ascorbine zuur blijkt in alle studies effectief te zijn geweest. Daarbij is gebleken dat vergeleken met andere behandelingen, de behandeling middels ascorbine zuur zorgt voor de minste bijwerkingen, die tevens acceptabel zijn.

Discussie: De resultaten van de verschillende onderzoeken zijn lastig met elkaar te vergelijken. Dit komt mede door het feit dat alle studies andere percentages ascorbine zuur bevatten en de penetratiemethoden verschillend zijn.

Conclusie: Uit de gevonden literatuur blijkt dat de behandeling middels ascorbine zuur effectief is. Echter door een hoge heterogeniteit in de literatuur is het moeilijk een eenduidige conclusie te trekken.

Key words: *Melasma, zwangerschapsmasker, ascorbine zuur, vitamine C.*

## INHOUDSOPGAVE

---

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| INLEIDING .....                                            | 9  |
| Aanleiding tot onderzoek.....                              | 9  |
| Probleemstelling .....                                     | 9  |
| Vraagstelling .....                                        | 9  |
| Doelstelling .....                                         | 10 |
| Toepasbaarheid binnen het beroepsdomein .....              | 10 |
| Begrippen definiëring .....                                | 10 |
| Leeswijzer.....                                            | 10 |
| HOOFDSTUK 1     MATERIAAL EN METHODE .....                 | 11 |
| 1.1   Onderzoekstype en design .....                       | 11 |
| 1.2   Materiaalverzameling .....                           | 11 |
| 1.2.1 Databanken .....                                     | 12 |
| 1.2.2 Zoektermen .....                                     | 12 |
| 1.2.3 Limits .....                                         | 12 |
| 1.2.4 In- en exclusiecriteria.....                         | 12 |
| 1.2.5 Zoekstrategie .....                                  | 13 |
| 1.3   Datapreparatie .....                                 | 13 |
| HOOFDSTUK 2     AANVULLENDE INFORMATIE .....               | 15 |
| 2.1   Melasma.....                                         | 15 |
| Epidemiologie melasma .....                                | 16 |
| Het meten van verschillende soorten melasma .....          | 16 |
| 2.2   Blekende middelen.....                               | 17 |
| Ascorbine zuur .....                                       | 17 |
| Weringsmechanisme topische ascorbine zuur op pigment ..... | 17 |
| De voor- en nadelen van topische ascorbine zuur.....       | 18 |
| 2.3   Penetratiemethoden.....                              | 18 |
| Iontoforese.....                                           | 18 |
| Full Face Ionthophoresis Mask .....                        | 19 |
| Chemische Penetratiebevorderaar.....                       | 19 |
| Microneedling.....                                         | 19 |
| 2.4   Blekende middelen.....                               | 20 |

---

|                       |                                                        |    |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|----|
| HOOFDSTUK 3           | RESULTATEN.....                                        | 21 |
| 3.1                   | Klinische verbetering.....                             | 22 |
| 3.2                   | Patiënt tevredenheid .....                             | 27 |
| 3.3                   | Bijwerkingen .....                                     | 30 |
| DISCUSSIE.....        |                                                        | 32 |
| CONCLUSIE .....       |                                                        | 40 |
| AANBEVELINGEN .....   |                                                        | 41 |
| LITERATUURLIJST ..... |                                                        | 43 |
| BIJLAGEN .....        |                                                        | 45 |
| Bijlage 1             | Zoekstrategie .....                                    | 45 |
| Bijlage 2             | Datapreparatie .....                                   | 48 |
| Bijlage 3             | Beoordelingsformulieren volgens het EBRO-platform..... | 51 |
| Bijlage 4             | Data afbakening .....                                  | 58 |
| Bijlage 5             | Data analyse .....                                     | 59 |
| Bijlage 6             | Flowdiagram.....                                       | 60 |
| Bijlage 7             | Aanvullende informatie betreffende hoofdstuk 2 .....   | 61 |
| 7.1                   | Blekende middelen.....                                 | 61 |
|                       | Hydrochinon .....                                      | 61 |
|                       | Azelaiïnezuurcrème .....                               | 61 |
|                       | Triple crème .....                                     | 61 |
|                       | Tretinoïne.....                                        | 61 |
| 7.2                   | Andere interventies .....                              | 62 |
|                       | Alpha Hydroxy Acid.....                                | 62 |
|                       | Microdermabrasie.....                                  | 62 |
|                       | Laser / IPL .....                                      | 62 |
| 7.3                   | Meetmethoden .....                                     | 62 |
|                       | The Melasma Area and Severity Index (MASI) .....       | 62 |
|                       | Melasma Quality of life (melasQOL) .....               | 64 |
|                       | Mexameter.....                                         | 65 |
|                       | Woodlight lamp .....                                   | 65 |
|                       | Klinische fotografie.....                              | 65 |

|           |                                               |    |
|-----------|-----------------------------------------------|----|
| Bijlage 8 | Individuele discussie .....                   | 66 |
|           | Individuele discussie Maxime Breevaart .....  | 66 |
|           | Individuele discussie Krista van 't Goor..... | 72 |
|           | Individuele discussie Gitte Danen.....        | 77 |

## INLEIDING

---

### Aanleiding tot onderzoek

Melasma wordt vaak gezien binnen de huidtherapeutische praktijk, echter zijn precieze epidemiologische gegevens niet bekend (Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 1995) (Draijer, L.W., Folmer, H., & Verduijn, M.M., 2008). Dit heeft waarschijnlijk te maken met de codering van de aandoening binnen de huisartsenpraktijk. De aandoening kan binnen drie verschillende coderingen vallen, namelijk; complicaties tijdens de zwangerschap en bijwerkingen van medicatie (pilgebruik). Tevens kan de aandoening ook vallen onder veranderingen in de kleur van de huid (Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 1995). Voor de behandeling van de specifieke hyperpigmentatie zijn verschillende interventies mogelijk. De volgende interventies kunnen door de huidtherapeut uitgevoerd worden: Alpha Hydroxy Acid (AHA) en microdermabrasie welke de cel turn-over bevorderen, evenals tretinoïne crème welke door de huisarts of dermatoloog voorgeschreven kan worden. Er kan ook gekozen worden voor de behandeling van melasma middels licht/laser therapie. Echter heeft licht/laser een andere werking op de huid (Draijer et al., 2008).

Tevens is het mogelijk om blekende crèmes zoals hydrochinon, azelaïnezuurcrème, triplecrème (hydrochinon/tretinoïne en corticosteroïden (Draijer et al., 2008) te gebruiken. De bovengenoemde middelen worden voorgeschreven door de huisarts of dermatoloog.

Opkomend is de behandeling van melasma door middel van topische ascorbine zuur (vitamine C). Over deze interventie is nog weinig bekend

Dit literatuuronderzoek is van groot belang voor de kwaliteit van leven van patiënten met melasma, dit onderwerp is uitgewerkt in bijlage 7.3 meetmethoden Melasma Quality of life (MelasQoL).

### Probleemstelling

Melasma is een verworven hyperpigmentatie in het gelaat waar het pigment zich in vier soorten kan uiten: epidermaal, dermaal, gemengd en dus in beide huidlagen aanwezig en in een niet te definiëren type (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995).

Het is een matig tot donkerbruin begrensde hyperpigmentatie die met name voorkomt op het voorhoofd, de slapen, wangen en bovenlip. De oorzaak voor het ontstaan is nog niet geheel wetenschappelijk aangetoond, echter zijn uitlokkende factoren bekend, zoals; orale anticonceptie, oestrogeen en progestageen hormoongebruik, spironolacton, fenytoïne (Draijer et al., 2008).

Daarnaast is er een sterke verdenking op het ontstaan van faciale hyperpigmentatie door het blootstellen van de huid aan UV-straling tijdens de zwangerschap. Patiënten met een huidtype IV tot en met VI volgens de tabel van Fitzpatrick of een bepaalde afkomst (Spaans, Aziatisch, Latijns-Amerikaans) hebben een groter risico om melasma te ontwikkelen (Draijer et al., 2008).

### Vraagstelling

“Wat is het effect van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma”?

Voor het beantwoorden en verhelderen van de onderzoeksvraag zijn de volgende deelvragen opgesteld:

- Welke soorten melasma zijn er en hoe wordt het gemeten?
- Wat is het werkingsmechanisme van topische ascorbine zuur op de huid?
- Wat zijn de voor- en nadelen van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma?
- Welke percentage topische ascorbine zuur geeft de meest significante verbetering en van welke penetratiemethoden wordt er gebruik gemaakt?
- Geeft topische ascorbine zuur significante verbeteringen in vergelijking met andere interventies?

### Doelstelling

Het doel van dit onderzoeksrapport is het beschrijven en onderzoeken van de behandeling van melasma door middel van topische ascorbine zuur. Dit rapport geeft weer welk percentage topische ascorbine zuur het beste effect geeft, tevens wordt een vergelijking gemaakt in de verschillende penetratiemethodes.

Het onderzoek is geschreven om een bijdrage te leveren aan de kennis verbreding van (toekomstig) huidtherapeuten in het werkveld en daarnaast een bijdrage te leveren aan het verminderen van melasma bij patiënten.

### Toepasbaarheid binnen het beroepsdomein

Dit onderzoeksrapport betreft de behandeling van melasma middels topische ascorbine zuur. Deze interventie is nog vrij onbekend binnen de huidtherapie maar wordt in de schoonheidsspecialisten branche regelmatig toegepast. Dit onderzoeksrapport geeft de gevonden resultaten weer. De mogelijkheid bestaat dat huidtherapeutische interventies bij melasma kunnen worden uitgebreid.

### Begrippen definiëring

| Begrip                | Definiëring                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Melasma</b>        | Een verworven hyperpigmentatie in het gelaat welke zich epidermaal, dermaal of in beide huidlagen kan bevinden. Tevens kan de pigmentatie ondefinieerbaar zijn.                                  |
| <b>Ascorbine zuur</b> | Vitamine C welke op de huid aangebracht kan worden in verschillende percentages. Het zorgt voor een chemische reactie in de huid. De formule is $C_6H_8O_6$ . Ascorbine zuur is een antioxidant. |

### Leeswijzer

In hoofdstuk 1 zal de methodiek van dit onderzoek besproken worden. In hoofdstuk 2 komt aanvullende informatie aanbod. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van de gevonden en gebruikte studies besproken. Daarna worden de discussie, conclusie en aanbevelingen beschreven. Ten slotte zijn er de bijlagen waar aanvullende informatie terug te vinden is.

## HOOFDSTUK 1 MATERIAAL EN METHODE

### 1.1 Onderzoekstype en design

Het onderzoek welke is uitgevoerd, is een beschrijvend onderzoek. De onderzoeksvraag: "Wat is het effect van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma?" wordt getracht te beantwoorden door middel van evidence based literatuur, deze literatuur is gevonden via databanken, wat het rapport tot een literatuurstudie maakt (Dassen en Keuning, 2009).

### 1.2 Materiaalverzameling

Voor het vinden en selecteren van de literatuur is er een PICO vraagstelling geformuleerd:

#### PICO

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Soort studie</b>    | Gerandomiseerde gecontroleerde studies en ongecontroleerde klinische studies waarbij topische ascorbine zuur wordt aangebracht op de huid voor de behandeling van melasma. De studie hoefde geen split-face onderzoek te betreffen, maar mocht ook bestaan uit twee groepen, waarvan één groep de controlegroep is geweest.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patiënt</b>         | De auteurs van de trials hebben patiënten geïnccludeerd met de diagnose melasma, ongeacht geslacht of leeftijd. Patiënten met een hyperpigmentatie anders dan melasma, zijn geëxcludeerd. De studies hebben vrouwen welke zwanger zijn op het moment van onderzoek geëxcludeerd. Daarnaast zijn patiënten welke 3-6 maanden voor het onderzoek een behandeling hebben ondergaan betreffende melasma geëxcludeerd. In de gebruikte studies zijn alle typen melasma geïnccludeerd behalve bij het artikel van Soliman en collega's (2007) waarbij alleen epidermaal melasma werd geselecteerd. |
| <b>Intervention</b>    | Deze studies bevatten de behandeling van melasma door middel van topische ascorbine zuur en verschillende penetratiemethoden. Tevens zijn er verschillende percentages topische ascorbine zuur geïnccludeerd. Studies waarin orale ascorbinezuur werd gebruikt zijn geëxcludeerd.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Co-intervention</b> | Studies met verschillende vergelijkingen werden geïnccludeerd; <ul style="list-style-type: none"><li>- Alpha Hydroxy Acid</li><li>- Microdermabrasie</li><li>- Laserbehandeling</li><li>- Blekende crèmes (hydroquinone, hydrochinon, azelaïne creme)</li><li>- Keratolytische crème (tretinoïne)</li><li>- Placebo</li><li>- Vanwege het lage aanbod aan studies werden ook studies zonder controlegroep geïnccludeerd.</li></ul>                                                                                                                                                           |
| <b>Outcome</b>         | Er wordt een verbetering van de melasma geconstateerd door middel van verschillende meetmethoden. Deze meetmethoden omvatten; <ul style="list-style-type: none"><li>- MASI score</li><li>- MelasQOL</li><li>- Mexameter</li><li>- Klinische fotografie</li><li>- Woodlight lamp</li></ul> Daarnaast moet beschreven worden of de interventie op lange of korte termijn effect heeft. Tevens moet beschreven worden of de behandeling van melasma onderhoudstherapie of preventietherapie nodig heeft.                                                                                        |

Een PICO vraagstelling heeft als doel om de zoektocht naar evidence based literatuur zo specifiek mogelijk te houden.

### 1.2.1 Databanken

Er is wetenschappelijke literatuur verkregen via de zoekbank van de Hogeschool Utrecht en de universiteitsbibliotheek van Utrecht. Voor het vinden van de literatuur is gezocht via verschillende informatiebronnen, namelijk:

- Databanken:
  - Pubmed
  - Cochrane
  - CINAHL
- Richtlijnen:
  - NHG artsennet
  - diliguide
  - guideline.gov
  - dart-europe.eu
  - Academic Search Premier
- Internet:
  - Google(scholar)
  - HBO kennisbank
  - Websites.

### 1.2.2 Zoektermen

Voor het schrijven van dit onderzoeksrapport is gezocht naar evidence based literatuur via de volgende databanken; Pubmed, CINAHL en Cochrane. Om gestructureerd naar literatuur te zoeken is gebruik gemaakt van verschillende zoektermen. De zoektermen bestonden uit MEDical Subject Headings (MESH) termen (Kuiper et al., 2008). Van de volgende MESHtermen is gebruik gemaakt: melasma, melanosis, ascorbic acid, vitamin C, L-ascorbic acid, Acid L-ascorbic. Daarnaast werd gebruik gemaakt van vrije zoektermen. De vrije zoektermen en MESH termen werden gecombineerd via OR en AND. In bijlage 1 is een zoekstrategie bijgevoegd welke de manier van artikelen zoeken weergeeft in PubMed.

### 1.2.3 Limits

Verschillende limits zijn ingesteld om zo selectief mogelijk te werk te gaan. Limits zijn begrenzungen waar de gevonden artikelen binnen moeten vallen. De gebruikte limits zijn:

- Gepubliceerd in de afgelopen tien jaar.
- Mensen
- Engels

### 1.2.4 In- en exclusiecriteria

*Inclusiecriteria:*

- Melasma
- Mannen en vrouwen
- Ascorbine zuur, alle percentages
- Alle penetratiemethoden
- Studies waarin vergeleken werd met andere interventies, zoals; microdermabrasie, Alpha Hydroxy Acid, Trichloroacetic Acid peel, laserbehandeling

- Huidtype 1 tot en met 6 volgens Fitzpatrick
- Engels- en Nederlandstalige literatuur
- Literatuur vanaf 2003
- Literatuur beoordeeld door middel van EBRO platform

*Exclusiecriteria:*

- Onderzoeken eerder dan 2003 tenzij hier vaak naar wordt verwezen
- Onderzoeken anders uitgevoerd dan op mensen
- Frans-, Spaans-, Portugees- of anderstalige artikelen
- Vrouwen welke op het moment van onderzoek zwanger waren. Zwangerschap kan een predisponerende factor zijn voor het ontwikkelen van melasma.
- Een behandeling betreffende de melasma 3-6 maanden voor aanvang van het onderzoek.

### **1.2.5 Zoekstrategie**

De zoekstrategie welke gehanteerd is gedurende het literatuuronderzoek, is terug te vinden in de bijlagen 2 tot en met 5. De databanken, bronnen, MESH- of vrije zoektermen, gehanteerde limits, aantal hits en bruikbaarheid van het artikel staan vermeld in de zoekstrategie. In bijlage 1 is de zoekstrategie terug te vinden welke gebruikt is in PubMed.

Tevens is de methodologische kwaliteit van de gevonden literatuur terug te vinden in bijlage 2 de datapreparatie.

### **1.3 Datapreparatie**

De datapreparatie methode is terug te vinden in bijlage 2. In de zogenoemde datapreparatie kan het volgende terug gevonden worden; artikel en auteur, methodologische kwaliteit, methode en deelnemers, interventies, resultaten, conclusie en discussie.

De artikelen zijn beoordeeld aan de hand van de beoordelingsformulieren van het EBRO-platform welke terug zijn te vinden in bijlage 3. Met behulp van deze formulieren werd de methodologische kwaliteit beoordeeld. Uit de gegevens kan worden afgeleid of de kans groot is dat de resultaten bewust of onbewust beïnvloed zijn. De onderzoekers van de gevonden literatuur hebben zoveel mogelijk geprobeerd om systematische vertekeningen in het onderzoek te voorkomen. Eventuele systematische vertekeningen in de literatuur kunnen nagegaan worden, door bijvoorbeeld te controleren of er sprake is van gelijke patiëntengroepen bij aanvang van de betreffende studie, randomisatie, blinderen van patiënten en behandelaar, en uitvoeren van een follow-up etcetera (Kuiper et al., 2008).

Het niveau van een artikel is beoordeeld aan de hand van de beoordelingsformulieren welke zich in de bijlagen bevinden, onderstaand volgt de indeling volgens het CBO.

|           | <b>Interventie</b>                                                                                                                           | <b>Diagnostisch onderzoek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>accuratesse</b> | <b>Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose</b>                                                                                                                     |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A1</b> | Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau.                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                                                                                                                                        |
| <b>A2</b> | Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang                                          | Onderzoek ten opzichte van een referentietest (gouden standaard) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad |                    | Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten. |
| <b>B</b>  | Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt controle onderzoek, cohort onderzoek). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                                                                                                                                        |
| <b>C</b>  | Niet vergelijkend onderzoek                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                                                                                                                                        |
| <b>D</b>  | Mening van deskundigen                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                    |                                                                                                                                                                        |

## Niveau van conclusies

|          | <b>Conclusie gebaseerd op</b>                                                                         |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b> | Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 |
| <b>2</b> | 1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoek van niveau B  |
| <b>3</b> | 1 onderzoek van niveau B of C                                                                         |
| <b>4</b> | Mening van deskundigen                                                                                |

(Bron: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>)

De behandelvariabelen zijn terug te vinden in bijlage 4. In de data afbakening wordt het volgende beschreven: auteur, jaartal, vloeistof, huidtype volgens Fitzpatrick, hoe lang melasma de aanwezig is, vorm van melasma, percentage ascorbinezuur, inbrengmethode, het aantal behandelingen en de bijwerkingen. In bijlage 5 wordt de data-analyse weergegeven, de data-analyse is gemaakt op basis van de beoordelingsformulieren.

In bijlage 6 is het flowdiagram terug te vinden. Het flowdiagram geeft duidelijk het aantal artikelen weer welke gebruikt zijn voor dit onderzoek.

### 2.1 Melasma

Tijdens de embryonale ontwikkeling, zorgt het melanocyten-stimulerend hormoon(MSH) voor de pigmentatie van de huid en slijmvliezen (Bastiaanssen et al., 2007). Gedurende de embryonale ontwikkeling trekken melanoblasten naar de epidermis, waar deze zich tot melanocyten ontwikkelen. In week tien van de embryonale ontwikkeling bevat de epidermis melanosomen. Op verschillende plekken in het lichaam bevindt zich een andere hoeveelheid melanocyten. Het gelaat bevat meer melanocyten dan de huid van de romp. Dit heeft met de groeisnelheid van het lichaam te maken tijdens de embryonale ontwikkeling. De hoeveelheid melanocyten in de huid hangt af van: genen, leeftijd, hormonen, UV-straling en ontstekingen (Vloten, van, W.A., Degreef, Stolz, H.J., Vermeer, B.J., & Willemze, R., 2000).

Melanocyten hebben belangrijke eigenschappen die in twee groepen worden verdeeld:

De eerste eigenschap is het bepalen van de type huidskleur. De tweede is het beschermen van de huid tegen allerlei uitwendige giftige prikkels van chemische en fysische karakter, zoals directe en langdurige gevolgen van actinische straling.

UV-straling is de meest effectieve prikkel die met zijn werking de hoeveelheid melanocyten kan bepalen. UV-B straling met nanometers van 280 tot 320, is de sterkste in zijn soort. UV-B beïnvloedt ten eerste de mitose van melanocyten. Ten tweede heeft UV-B invloed op de melanogenese. Dit doet UV-B door inmenging van cyclisch adenosinemonofosfaat, dat fungeert als tweede boodschapper in de gemiddelde melanocyt en keratinocyt.

(Vloten, van et al., 2000).

De volgorde van gebeurtenissen in een melanocyt na bestraling door UV-B:

1. In de epidermale huidlaag, vindt een chemische reactie met zuurstof plaats bij verminderde melanine in een melanocyt.
2. Er ontstaan meerdere premelanosomen in het verbrede uiteinde (perikaryon) van een neuron van de melanocyt.
3. Er ontstaan meer melanosomen in de vertakte uitlopers van een neuron (dendriet), dit is vanwege het meer actievere transport van microfilamenten.
4. Er ontstaan omvangrijke melanosomen.
5. Daarna verschuiven samengeklonterde melanosomen naar een enkelvoudig stadium van melanosomen in de epidermis.
6. Er is sprake van een grotere hoeveelheid melanosomen in de keratinocyten: Grotere hoeveelheid van melanosomen leidt tot hyperpigmentatie.
7. Daardoor is er een grotere hoeveelheid van werkzame melanocyten per oppervlakte-eenheid.

(Vloten, van et al., 2000)

Melasma is een verworven hyperpigmentatie in het gelaat en in sommige gevallen op andere zonbeschenen delen. Melasma komt voornamelijk voor bij het vrouwelijke geslacht en met name bij donkere huidtypes zoals huidtype IV volgens Fitzpatrick (Espinal-Perez, Moncada, & Castanedo-Cazares, 2004). De grote hoeveelheid melanocyten in het gelaat bepalen dat melasma voornamelijk in het gelaat optreedt: per vierkante millimeter worden er minimaal 2000 melanocyten in de epidermis gevonden. In de rest van het lichaam zijn dit er ongeveer per vierkante millimeter 1000 (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995). Het gezicht komt vergeleken met de rest van het lichaam voornamelijk het meest in de zon. Bij melasma kan er ook sprake zijn van pigmentincontinentie (pigment vanuit epidermis) waarbij de MSH-

spiegel van normale waarde is. De hormonen die melasma veroorzaken zijn oestrogene- en progestagene hormonen. Op het membraan van melanocyten komen receptoren als ontvangers voor die werken op oestrogene- en progestagene hormonen. Gedurende de zwangerschap, is de aandoening reversibel. Uit de literatuur blijkt dat deze aandoening irreversibel is na het stoppen van de anticonceptiepil (Vloten, van et al., 2000). In de literatuur is niet te achterhalen waarom de aandoening irreversibel is (Vloten, 2000; Stralen-Bohlmann, 1995). Om deze reden kan de pil in de avond geslikt worden om de gevaren van het zonlicht in combinatie met de hormonen te vermijden (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995).

### Epidemiologie melasma

De precieze cijfers over melasma met betrekking tot de epidemiologie zijn niet bekend (Draijer et al., 2008). Wel is bekend dat melasma vaker voorkomt bij vrouwen. Tevens wordt de aandoening gezien bij donkere huidtypen. Hierbij moet gedacht worden aan huidtypen IV t/m VI Fitzpatrick (Stralen-Bohlman, van, A., & Streefkerk, J.G., 1995).

### Het meten van verschillende soorten melasma

De Wood lamp diagnosticeert verschillende huidaandoeningen, waaronder melasma. Doordat er geen contra-indicaties zijn kan de Wood lamp bij iedereen met melasma worden gebruikt. De lokalisatie van melasma wordt gemeten door middel van de Wood lamp zodat er onderscheid kan worden gemaakt in de vier soorten typen melasma. Het licht uitgezonden door de Wood lamp bevindt zich binnen het spectrum van 320 tot 420 nanometer. De Wood lamp licht twee speciale stoffen op (dermaal collageen en porfyrie) die een fluorescerende werking hebben: het lichtgevende effect van deze twee stoffen verschilt met de natuurlijke belichting. Hierdoor kan de Wood lamp een onderscheid maken tussen dermaal en epidermaal melanine. De Wood lamp zorgt voor een fluorescerende heldere blauwe/witte kleur, wat staat voor de vergrote hoeveelheid dermaal collageen. Deze hoeveelheid hangt af van de tussenliggende melanine die juist afnemend aanwezig is of helemaal niet (Ponka, B., & Baddar, F., 2012). Epidermaal en dermaal melanine absorberen in de golflengte van de Wood lamp. Het collageen vanuit de dermis, fluoresceert door absorptie van de verschillende golflengte, in een blauw/witte kleur (Asawanonda, P., & Taylor, C.R., 1999). Porfyrie is een enzym dat de aanmaak van hemoglobine stuurt (Beschrijving van Porfyrie, n.d.).

De Wood lamp geeft duidelijk weer waar het pigment zich bevindt in het onderzochte en aangedane lichaamsdeel, vanwege het vergrote aantal melanocyten.

Indien het pigment zich in de epidermale huidlaag bevindt, wordt de grens duidelijk aangegeven.

Indien het pigment dermaal aanwezig is, vertoont het pigment minder kleurcontrast (Ponka, B., & Baddar, F., 2012).

Er zijn vier typen melasma te onderscheiden: epidermaal, dermaal, gemengd en een niet nauwkeurig te omschrijven soort melasma.

*Epidermaal melasma:* Bij epidermaal melasma is gedurende natuurlijke belichting een lichtbruine kleur waar te nemen. Tijdens het onderzoek met de Wood lamp wordt deze kleur donkerder, het contrast wordt sterker gemaakt en daardoor is er een bruine/ karamelbruine kleur waar te nemen (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995).

*Dermaal melasma:* Bij dermaal melasma, is gedurende natuurlijke belichting een licht blauwgrijze kleur die mogelijk oploopt tot een bruine kleur, waar te nemen. Als deze pigmentatie wordt belicht middels de Wood lamp wordt het pigment niet duidelijker, de lijnen van de afzonderlijke laesies worden minder scherp. De laesies zelf worden steeds onduidelijker en er treedt geen andere kleur op tijdens de belichting middels de Wood lamp.

*Gemengd melasma:* Wanneer het aangedane gebied belicht wordt middels de Wood lamp zullen de kenmerken van epidermaal en dermaal pigment zichtbaar zijn.

*Het vierde type melasma:* heeft te maken met de donkerbruine of zwarte huidkleur. In dit onderzoek wordt er huidtype IV t/m VI volgens Fitzpatrick aangehouden. De kleur van melasma kan bij deze mensen bijna dezelfde kleur hebben als die van de huid zelf. Er is dus sprake van een grote hoeveelheid aan melanocyten. De Wood lamp kan geen rangschikking maken en daarom wordt dit vierde type 'het niet te definiëren type' genoemd (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995).

Bij epidermaal melasma is er sprake van een verhoogde hoeveelheid melanine in de basale, suprabasale lagen en vaak in het stratum corneum in vergelijking met de gewone epidermis.

Daarnaast is er soms sprake van keratinocyten die in de basale laag van de epidermis afsterven, dit wordt vacuolaire degeneratie genoemd.

Bij dermale melasma is er in de oppervlakkige en diepe dermis een verhoogde hoeveelheid macrofagen aanwezig die pigment bevatten. Soms is er epidermale hyperpigmentatie aanwezig.

De gemengde soort bevat alle tekenen van epidermaal en dermaal melasma.

Bij de vierde soort zijn voornamelijk de eigenschappen van dermale melasma zichtbaar (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995).

## **2.2 Blekende middelen**

### Ascorbine zuur

Ascorbine zuur oftewel vitamine C wordt teruggevonden in onder andere groenten en bepaalde soorten fruit zoals kiwi's en citrusvruchten.

Ascorbine zuur is een in water oplosbare vitamine en antioxidant. Een van de werkingen van een antioxidant is het verhinderen van chemische reactie waarbij ionen elektronen overdragen door vrije radicalen. Daarnaast heeft ascorbine zuur een belangrijke bescherming op andere vitamines, zoals deze van het B-complex, A en E. Ascorbine zuur heeft tevens een functie bij de collageen aanmaak en helpt bij de vorming van leukocyten en interferon. Door de opname van vitamine C in het lichaam worden botten, tanden en tandvlees gezond gehouden. Vanwege de oplosbaarheid van ascorbine zuur in water wordt een teveel aan vitamine C via de nieren uit het lichaam verwijderd (Bastiaanssen, C.A., Jochems, A.A.F., & Tervoort, M.J., 2007).

### Werkingsmechanisme topische ascorbine zuur op pigment

Door de werking als antioxidant remt ascorbine zuur de melanine synthese door het dempen van het vermogen van ultraviolet radiatie (UVR) en daarnaast wordt het enzym tyrosinase geremd (dit enzym zorgt voor de aanmaak van melanine omdat het werkt als een katalysator waarbij tyrosine omgezet wordt in 3,4-dihydroxyphenylalanine). De vrije radicalen worden in het waterige gedeelte van de cel geneutraliseerd. Vrije radicalen triggeren tot aanmaak van melanosomen. Tevens zorgt ascorbine zuur voor een onderdrukking van omstandigheden die invloed uitoefenen op de vermenigvuldiging van melanocyten: alfa-melanocyten-stimulerend hormoon en cytokinen (van macrofagen en epitheelcellen) (Hwang, S.W., Oh, D.O., Lee, D., Kim, J.W., & Park, S.W., 2009).

Onderstaand wordt stap voor stap de werking van ascorbine zuur beschreven:

- Ascorbine zuur verhindert de pigmentaanmaak in een melanocyt door middel van katalysatie van het enzym peroxidase. Daardoor ontstaat een depigmenterend effect.
- Het antioxidant beschermt de huid tegen opname van UVR. Dit proces vindt plaats in de epidermis, dit geeft een betere bescherming dan zonnebrandcrèmes die gemakkelijk zijn te verwijderen.
- Ascorbine zuur vermindert daarnaast de oxidatie van melanine, door het huidtype te verbleken (Sobhi, R.M., & Sobhi, A.M., 2012).

Het grote nadeel van ascorbine zuur is dat het antioxidant gemakkelijk een verbinding aangaat met zuurstof in waterige oplossingen: het oxideert. Daarnaast is deze antioxidant in water oplosbaar. Ascorbine zuur komt op zichzelf niet verder dan het stratum corneum van de epidermis. Dit komt doordat het stratum corneum een ruime hoeveelheid lipiden (vetten) bevat die resistent zijn tegen een oplossing van ascorbine zuur. Om deze twee problemen tegen te gaan worden er verschillende percentages en daarnaast penetratiemethoden gebruikt voor een betere indringdiepte (Hwang et al., 2009).

### De voor- en nadelen van topische ascorbine zuur

Ascorbine zuur kent voor- en nadelen in het gebruik bij melasma.

In het artikel van Hwang en collega's (2009) komt naar voren dat ascorbine zuur zonder penetratieversterker niet goed de huid penetreert. Tevens oxideert ascorbine zuur snel in een waterige oplossing. In dit onderzoek werd een chemische penetratieversterker toegevoegd aan ascorbine zuur, waardoor de oxidatie niet plaatsvond en het product dieper de huid kon penetreren.

Ascorbine zuur heeft effect op de protectie tegen UVR. Ascorbine zuur zorgt er voor dat er vermindering is van de absorptie van UV-A en UV-B. Tevens werkt ascorbine zuur preventief op de productie van vrije radicalen die de melanogenese stimuleren. Daarnaast is het een stimulator van de collageensynthese. Een belangrijk voordeel voor het gebruik van ascorbine zuur bij melasma is dat het geoxideerd melanine minimaliseert, waardoor de pigmentatie verandert en de huid lichter wordt (Espinal-Perez, L.E. et al., 2004).

Espinal- Perez en collega's (2004) geven tevens aan dat de bijwerkingen van ascorbine zuur minimaal zijn.

Een groot voordeel blijkt dus dat door het gebruik van ascorbine zuur de bijwerkingen die kunnen optreden tijdelijk en aanvaardbaar zijn (Hwang, S.W. et al, 2009).

## **2.3 Penetratiemethoden**

### Iontoforese

Bij deze penetratiemethode wordt ascorbine zuur door middel van gelijkstroom door de epidermale huidlaag gebracht (Taylor et al, 2013). Uit het onderzoek van Taylor en collega's (2013) is gebleken dat iontoforese vitamine C tot 0.2 cm diepte in de huid penetreert, waardoor de indringdiepte wordt verbeterd en verschillende soorten melasma beter kunnen worden bereikt en behandeld. Het voordeel van iontoforese is dat het een niet belastende behandeling voor de patiënt is omdat het effectief en pijnloos door het weefsel wordt gebracht (HU, 2009-2010).

Ascorbine zuur wordt als ion transdermaal toegediend. Iontoforese verandert de ionmoleculen in de epidermis door het verlies van calcium, waardoor een vermindering in de weerstand van de huid ontstaat en de medicatie beter diepere huidlagen behaalt (Huh, C.H. et al., 2003).

Een hoge concentratie van ascorbine zuur kan lokaal toegediend worden, wat ervaren wordt als minder traumatisch dan eventuele injecties (HU, 2009-2010). Naast het behandelen van

melasma wordt een groot aantal andere aandoeningen zoals pijn en ontstekingen behandeld (Taylor et al, 2013). Bij iontoforese wordt gebruik gemaakt van twee elektroden die in combinatie met een gelijkstroombron op het behandelende lichaamsdeel worden geplaatst. De twee elektroden worden ieder met de min- of pluspool gecombineerd. De geleider die gecombineerd is met de pluspool raakt positief geladen waardoor een elektronen tekort ontstaat. Deze worden aan de elektrode ontnomen. De geleider die is gecombineerd met de minpool zorgt voor een teveel aan elektronen doordat deze negatief is geladen. Door middel van een negatief geladen geleider wordt ascorbine zuur (negatieve stof) wat op de huid wordt aangebracht verder in de huid en het lichaam gebracht.

Om de juiste spanning van het apparaat te berekenen is de weerstand van een ontvette huid belangrijk, deze is 700 Ohm, en de weerstand van het lichaam, deze is 600 Ohm. Om de totale weerstand tussen de twee geleiders te berekenen geldt dan:  $2 \times 700 + 600 = 2000$  Ohm. De stroomsterkte wordt afgelezen op de bijsluiters van de vloeistof en het iontoforese apparaat. Waarna  $U = R \times I$  kan worden berekend (HU, 2009-2010).

Deze penetratiemethode wordt toegepast in de onderzoeken van Sobhi en collega's (2012), Taylor en collega's (2013) en Huh en collega's (2003).

#### Full Face Iontophoresis Mask

In het onderzoek van Taylor en collega's (2013) wordt onderzoek gedaan naar Full Face Iontophoresis Mask (FFIM), waarbij het gehele gelaat wordt behandeld met een speciale laag van medische materialen zoals een gel bestaande uit biomaterialen en klevende laag.

#### Chemische Penetratiebevorderaar

In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) werden twee chemische penetratiebevorderaars als hulpmiddel toegevoegd namelijk: N-methyl-2-pyrrolidone en dimethyl isosorbide. N-methyl-2-pyrrolidone is een organische, kleurloze vloeistof die, wanneer het in contact komt met waterdamp gaat klonteren of vervloeien (World Health Organization [WHO], 2001). Ascorbine zuur lost hierin goed op en wordt door de verschillende huidlagen geabsorbeerd. Dimethyl isosorbide vermindert de water hoeveelheid in het stratum corneum en dat is gunstig voor het penetratievermogen van ascorbine zuur (Hwang, et al., 2009).

#### Microneedling

##### Dermapen

Een Dermapen is een apparaat dat werkt door middel van verstelbare microneedling. Het is een effectieve manier om de dieper gelegen huidlagen te bereiken en medicatie transdermaal toe te dienen maar de epidermis niet te beschadigen. Door middel van gefragmenteerde levering van naalden in de epidermis en dermis worden micro verwondingen aan de huid gemaakt waardoor het lichaam in staat is om het herstelproces van de huid door middel van collageen aanmaak te stimuleren.

Er zijn drie fases van Collagen Induction Therapy (CIT) mechanica waardoor collageen aanmaak optreedt. Tijdens de eerste fase wordt er een wondje gemaakt, daarna ontstaat een bloeding en komen bloedplaatjes vrij. Dit zorgt voor het vrijkomen van groeifactoren zoals: epidermale groei, door chemische prikkel het bewegen en het uitbreiden van fibroblasten.

Tijdens de tweede fase vindt er weefsel uitbreiding plaats. Er is een continue stimulering van groeifactoren, deze zijn: fibroblasten, keratinocyten en monocytten. Er is epidermale groei, fibroblasten uitbreiding, stimuleren van elastine, collageen, angiogenese en proteoglycanen (moleculen te vinden in de extracellulaire matrix bestaand uit glycosaminoglycans).

Tijdens de laatste fase van CIT en de Dermapen behandeling leidt dit tot weefselvernieuwing waarbij de huid strakker wordt en nieuw collageen zichtbaar wordt. Het lichaam van de patiënt

is zelf in staat zich te genezen, dit is vanwege het feit dat er geen chemische stoffen worden gebruikt ook zijn er geen hoge temperaturen aanwezig (Dermapen, 2012).

#### *Dermaroller*

De Dermalroller bevat verschillende naaldlengtes. De gemiddelde naaldlengte van de Dermalroller is rond de 1.5 millimeter lang, waarmee de huid wordt behandeld.

Het handvat heeft een grote van 12 centimeter wat aan het eind een trommel vormige cilinder heeft, gelijk aan een klein verhandvat. Deze heeft een diameter en breedte van twee centimeter. De top van de cilinder bevat 192 stalen naalden in 8 rijen. Deze naalden hebben elk een diameter van 0.25 millimeter. De naalden maken microgangetjes in de huid, die binnen enkele minuten na de behandeling zonder zichtbare schade in de epidermis en stratum corneum sluiten (Schwarz, M & Laaff, H., 2011).

#### *Dermapen vergeleken met de Dermalroller*

De Dermalroller heeft tot nu toe goede resultaten. De Dermalroller wordt wel door patiënten als pijnlijk ervaren en zorgt voor een erythemateuze huid gedurende vier dagen.

De Dermapen houdt in grote lijnen het zelfde in, maar daar in tegen heeft het geen rollende beweging en beweegt de Dermapen verticaal in en uit met een snelheid van duizend keer per seconde. Zo ontstaat geen rollende schade aan de huid die met de Dermalroller wel optreedt (Dermapen, 2012).

## **2.4 Blekende middelen**

Voor de behandeling van melasma zijn verschillende blekende crèmes beschikbaar zoals; hydrochinon, azalaïne crème en triple crème. Deze crèmes worden besproken in bijlage 7.

## HOOFDSTUK 3 RESULTATEN

Om de vraag “Wat is het effect van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma” te kunnen beantwoorden met een zo hoog mogelijke graad van betrouwbaarheid, wordt in dit hoofdstuk weergegeven wat de uitkomsten van de verschillende onderzoeken zijn.

In onderstaande tabel worden de verschillende behandelvariabelen weergegeven.

| Auteur/Jaar                | Huidtype volgens Fitzpatrick                                    | Tijd van melasma aanwezig | Vorm melasma             | % Ascorbine zuur | Inbrengmethode & Vehiculum                                                                                                                                           | Aantal Behandelingen/Duur behandelingen                                                | Bijwerkingen                                                                                 |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Espinal-Perez et al / 2004 | 8 = IV<br>8 = V                                                 | 8 tot 23 maanden aanwezig | 8=epidermaal<br>8=gemixt | 5%               | Crème smeren op de huid                                                                                                                                              | 1x per dag, gedurende 16 weken                                                         | 1 patiënt irritatie, verder geen bijwerkingen.                                               |
| Hwang, et al / 2009        | III / IV                                                        | -                         | -                        | 25%              | Serum met chemische penetratieversterker (N-methyl-2-pyrrolidone en Dimethyl isosorbide) op de huid smeren. D.m.v. Penetratieversterker komt deze dieper in de huid. | 2x per dag, gedurende 16 weken                                                         | 30x prikkend gevoel<br>23x brandend<br>6x Pruritus.                                          |
| Sobhi, et al / 2011        | 9 = IV<br>5 = V                                                 | 2 tot 20 jaar aanwezig    | -                        | 10%              | Iontoforese transporteert nanosome ascorbinezuur (0,5ml per keer)                                                                                                    | 6 behandelingen                                                                        | 1x gevoel van een schok<br>1x brandend gevoel.                                               |
| Taylor, et al / 2013       | II = 1<br>III = 13<br>IV = 10<br>V = 9<br>VI = 2                | -                         | -                        | 20%              | Full face iontophoresis mask transporteert crème (Ascorbyl glucoside)                                                                                                | 1x in de praktijk, 12 tot 24x thuis behandelen, gedurende 1 tot 2 maanden 3x per week. | Kleine uitbraak van acne, mogelijk te wijten aan therapie.                                   |
| Huh, et al / 2003          | ?                                                               | -                         | -                        | -                | Iontoforese transporteert ascorbine zuur met MAP                                                                                                                     | 2x per week, gedurende 12 weken                                                        | Lichte schok voelbaar<br>Pruritus<br>Droge huid<br>Erytheem<br>Brandend gevoel               |
| Soliman, et al / 2007      | Groep A:<br>III = 9<br>IV = 6<br>Groep B:<br>III = 10<br>IV = 5 | -                         | Epidermaal               | 5%               | Crème smeren op de huid (Poeder gemengd in 200ml rozenwater, 180 gr bijenwas, 10gr borax 610gr notenolie en 1ml rozenolie)                                           | 1x per dag, tijdens peelings en tussen laatste en follow up ook door blijven smeren.   | Erytheem 20%<br>Discomfort tijdens TCA peeling 25%<br>1 patiënt kreeg acne na behandelingen. |

Voor dit onderzoek zijn zes relevante artikelen gebruikt die bestaan uit drie RCT studies, twee CT studies en een Cohort studie.

De RCT's van Espinal-Perez en collega's (2004), Sobhi en collega's (2011) en Huh en collega's (2003), zijn beoordeeld op de methodologische kwaliteit met een niveau van respectievelijk B, B en A2.

De CT's van Hwang en collega's (2009) en Taylor en collega's (2013) hebben beide een methodologische kwaliteit van C. De enige cohort studie geschreven door Soliman en collega's (2007) is beoordeeld op de methodologische kwaliteit met een niveau B.

Om een zo goed mogelijk beeld te geven van de resultaten in de artikelen zijn deze gerangschikt naar klinische verbetering, patiënttevredenheid en bijwerkingen. De klinische verbetering is onderverdeeld in penetratiemethoden waarbij direct de meetmethoden aan bod komen.

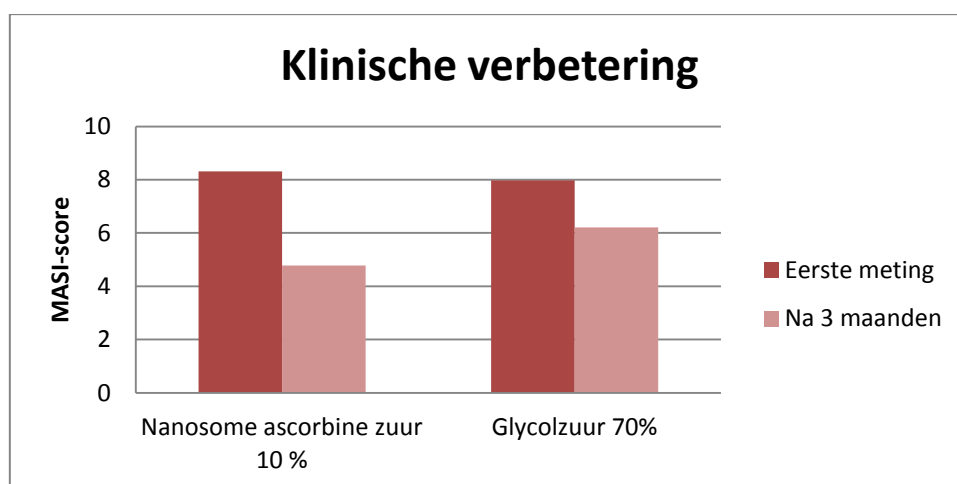
### 3.1 Klinische verbetering

#### Iontoforese

In de RCT van Sobhi en collega's (2012) is gebruik gemaakt van nanosome ascorbinezuur dat door middel van iontoforese in de huid werd gebracht. Nanosome ascorbinezuur is een klein liposoom (vetdeel) waarin 10% ascorbinezuur is opgeslagen (Jochems & Joosten, 2009). Het product is unilamellair (éénwandig) en kan in een steriele omgeving gefilterd worden door het celmembraan. Het nanosome ascorbinezuur werd aan de linkerzijde van het gelaat aangebracht. Aan de rechterzijde werd 70% glycolzuur aangebracht. Om de klinische verbetering vast te kunnen stellen, is de MASI-score gebruikt. De veertien geselecteerde patiënten zijn gemeten voordat de interventie startte en zijn na de zes behandelingen opnieuw gemeten.

De MASI-score heeft een minimum van nul punten, tot een maximum van achtenveertig. Aan de rechterzijde van het gelaat waar middels 70% glycolzuur is behandeld, is de MASI-score van 7,9714 naar 6,2143 gedaald ( $P = 0,001$ ). De linkerzijde, waar is behandeld met nanosome ascorbinezuur middels iontoforese is de MASI-score gedaald van 8,3143 naar 4,778 ( $P = 0,000$ ).

Tussen 70% glycolzuur en 10% nanosome ascorbinezuur middels iontoforese is na de zes sessies geen significant verschil waargenomen ( $P = 0,180$ ).



Figuur 1: MASI-score geeft meer verbetering weer bij de behandeling van 10% ascorbine zuur door middel van iontoforese in vergelijking met 70% glycolzuur.

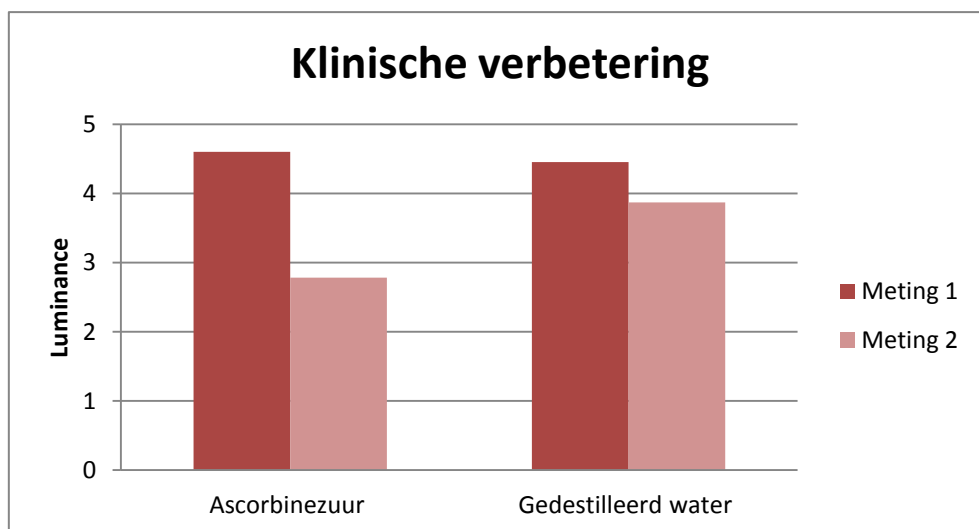
In de RCT van Huh en collega's (2003) werd het effect van ascorbine zuur in de behandeling van melasma door middel van iontoforese bestudeerd. Een antioxidant werd toegevoegd aan het ascorbinezuur in de vorm van 3,75% Magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (MAP). Dit is een stevige stof in wateroplossingen, die kan worden gebruikt in samenstelling met ascorbine zuur. MAP werkt goed in neutrale en alkalische oplossingen die boorzuur en zout bevatten. MAP heeft als enige nadeel dat het uiteenvalt als het in aanraking komt met anionen. Door het gebruik van iontoforese kan MAP in combinatie met ascorbine zuur door de huidlagen worden gebracht zonder op te lossen in wateroplossingen (Huh et al., 2003).

Er werd gebruik gemaakt van een placebo op de ene gezichtshelft middels gedestilleerd water. Op de andere gezichtshelft werd ascorbine zuur aangebracht. Het aanbrengen van ascorbine zuur of gedestilleerd water werd gerandomiseerd uitgevoerd, daar de oplossingen genummerd werden weergegeven. Daarnaast gebruikte men een zonnebrandcrème over het gehele gelaat, waarvan de SPF niet beschreven is.

De resultaten werden vastgesteld met de colorimeter. De gegevens werden door middel van de Luminance schaal geanalyseerd. Deze schaal loopt van totaal zwart (L =0) tot totaal wit (L = 100). De L waarde werd drie keer gemeten tijdens het 12 weken durende onderzoek: tijdens de start, halverwege en aan het eind. Binnen de groep van ascorbine zuur was er sprake van een significante verbetering ( $P < 0,01$ ).

De colorimeter had aan de behandelde kant van ascorbinezuur de L waarde gemeten van 4.60 naar 2.78 ( $P = 0,002$ ).

De colorimeter had aan de placebo kant een L waarde gemeten in week 0 van 4.45 en in week 12 van 3.87 ( $P = 0,142$ ). Bij de vergelijking van ascorbine zuur met de placebo heeft ascorbine zuur een significant verschil laten zien ( $P=0.03$ ).



Figuur 2: Ascorbinezuur laat in dit onderzoek een grotere verbetering zien dan gedestilleerd water.

In het onderzoek van Taylor en collega's (2013) werd onderzoek gedaan onder 35 patiënten (34 vrouwelijke en één mannelijke patiënt) naar de werking van ascorbine zuur (20%) door middel van een full-face masker middels iontoforese (FFIM), zonder controlegroep. De patiënten ontvingen drie maal per week een behandeling met ascorbine zuur middels FFIM gedurende een tot twee maanden. Daarnaast gebruikten de patiënten thuis appelzuur en Alpha Hydroxy Acid met daarbij een sunblock, hoed en uitleg over zongedrag. Malic acid (appelzuur) is een organische stof en mandelic acid (Alpha Hydroxy Acid) is een aromatische  $\alpha$ -hydroxy zuur. Deze stoffen zorgen voor minder irritatie en hebben een langere formule verbinding dan bijvoorbeeld glycolzuur.

Gemiddeld werd een verbetering van het pigment van 73% gezien vergeleken met de start van het onderzoek. Drie patiënten hadden een verbetering van 0 tot 25% vergeleken met de start van het onderzoek en 22 patiënten hadden een verbetering van minimaal 50 %.

| Verbetering vergeleken met start | Aantal patiënten |
|----------------------------------|------------------|
| 0 %-25%                          | 3                |
| 26%-50%                          | 10               |
| 51%-75%                          | 15               |
| 76%-100%                         | 7                |

(Taylor et al.,2013)

De MASI-score werd gebruikt om de verbetering van het pigment aan te kunnen tonen. De gemiddelde verbetering in de MASI-score was hierbij 15.7. De schaal van de MASI-score loopt van 0 tot en met 48. Er staat niet vermeld dat er een significante verbetering is. Daarnaast werd een onderzoek uitgevoerd onder vier patiënten (twee vrouwelijke en twee mannelijke) die los stonden van het onderzoek, waarbij de diepte van ascorbinezuur door middel van iontoforese werd gemeten, het resultaat was een diepte van 0.2cm.

|                  |                                                                                                                                                                                                               |                            |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Conclusie</b> | Uit bovenstaande artikelen blijkt dat de penetratie middels iontoforese ervoor zorgt dat ascorbine zuur dieper de huid in komt, waardoor ascorbine zuur een verbetering geeft bij de behandeling van melasma. |                            |
| <b>Niveau 2</b>  | B                                                                                                                                                                                                             | Sobhi en collega's (2012)  |
|                  | A2                                                                                                                                                                                                            | Huh en collega's (2003)    |
|                  | C                                                                                                                                                                                                             | Taylor en collega's (2013) |

### Crème

Espinal-Perez en collega's (2004) hebben gebruik gemaakt van een gerandomiseerd onderzoek waar 5% ascorbine zuur tegenover 4% hydroquinone werd onderzocht. Het onderzoek duurde 16 weken.

In het onderzoek komt niet naar voren welke penetratieversterker in de crème is gebruikt.

In dit onderzoek is de klinische verbetering gemeten door middel van de colorimeter. De analyse van de gegevens vond plaats middels de analysemethode van Armitage. Elke maand werden de interventies geëvalueerd. Volgens de auteurs van het onderzoek is er aan het einde van het onderzoek geen statistisch significant verschil waarneembaar, echter ligt deze meting op de grens van significantie ( $P=0.052$ ).

Hydroquinone 4% bleek na één maand de huid te bleken, waar dat bij ascorbine zuur 5% gebeurde na drie maanden.

|                  |                                                                                                                                                                           |                                   |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Conclusie</b> | Uit bovenstaand artikel blijkt dat ascorbine zuur in een crème wel degelijk resultaat geeft. Echter blijkt de behandeling met hydroquinone 4% meer vermindering te geven. |                                   |
| <b>Niveau 3</b>  | B                                                                                                                                                                         | Espinal-Perez en collega's (2004) |

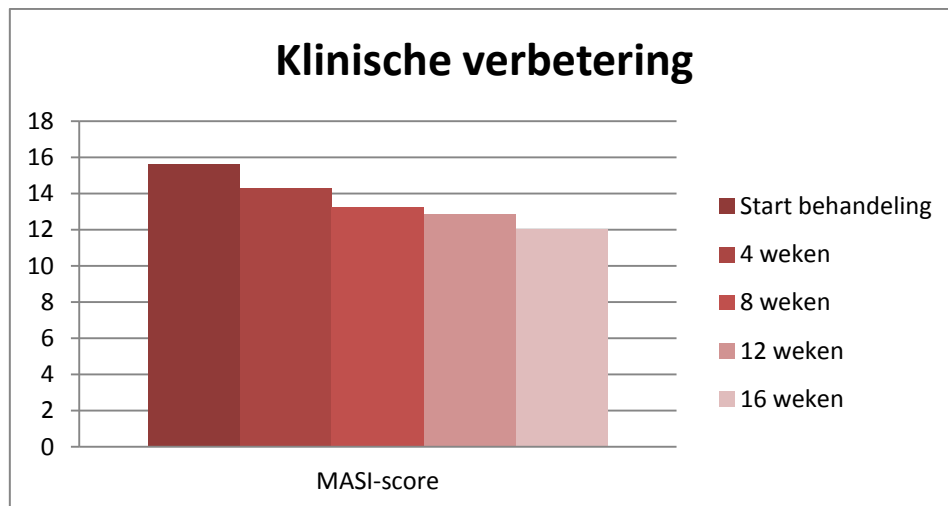
### Chemische penetratiebevorderaar

In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) is gebruik gemaakt van ascorbine zuur met een percentage van 25%. Het cosmetische serum bevatte twee chemische penetratiebevorderaars, namelijk; N-methyl-2-pyrrolidone en dimethyl isosorbide. Het ascorbinezuur en de penetratiebevorderaar vormen samen het product C'ensil.

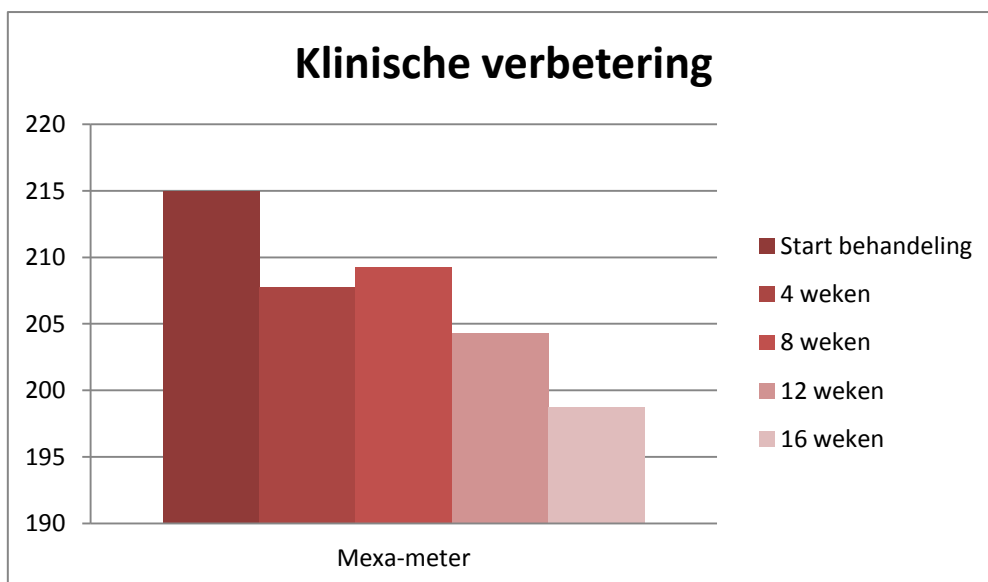
In dit onderzoek werden veertig patiënten behandeld gedurende zestien weken waarbij geen controlegroep aanwezig was. De patiënten dienden twee keer per dag C'ensil aan te brengen op het gehele gelaat. Het aanbrengen van andere blekende producten werd niet toegestaan.

Het gebruik van een zonnebrandcrème werd wel geadviseerd. Iedere patiënt werd om de vier weken gecontroleerd. Er werd gebruik gemaakt van klinische fotografie, MASI-score en de Mexameter. Tevens werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de MelasQOL in week nul en week zestien.

De MASI-score werd om de vier weken gemeten. De MASI-score is gedaald van week nul 15,60 tot week zestien 12,03 ( $P < .0001$ ). De MASI-score gebruikt een schaal waar de laagste score een nul is en de hoogste score achtenveertig. De meting met behulp van de Mexameter werd om de vier weken gemeten. De Mexameter score is gedaald van week nul 215,01 tot week zestien 198,75 ( $P < .0001$ ). De schaal van de Mexameter loopt van 1 tot 1,000. Hierbij is 1 wit en 1,000 zwart van kleur.



Figuur 3: Grafiek die de klinische verbetering door middel van de MASI-score gemeten weergeeft.



Figuur 4: Grafiek die de klinische verbetering door middel van de Mexameter gemeten, weergeeft.

|                  |                                                                                                                                             |                           |  |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--|
| <b>Conclusie</b> | Ascorbine zuur dat wordt ingebracht middels een ingebouwde penetratiebevorderaar geeft een vermindering van pigment, melasma wordt lichter. |                           |  |
| <b>Niveau 3</b>  | C                                                                                                                                           | Hwang en collega's (2009) |  |

### Combinatietherapie

In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) werd gebruik gemaakt van een combinatietherapie. De totale patiëntengroep werd in twee groepen verdeeld, namelijk; groep A en B. Voor de behandeling werd bij beide groepen twee weken van tevoren gestart met het voorbehandelen van de huid middels 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone daarnaast kreeg groep B daarbij nog 5% ascorbine zuur. Vervolgens ontvingen beide groepen de TCA peeling 20% met een maximum van zes behandelingen binnen zes weken. Alle patiënten in groep A hebben de zes behandelingen middels TCA 20% ondergaan. Echter in groep B zijn twee patiënten na vier behandelingen gestopt omdat het gewenste resultaat was bereikt.

Tussen de laatste behandeling en de acht weken van de follow-up is de nabehandeling toegepast middels 0,025% tretinoïne en 4% hydroquinone, groep B gebruikt hier nog 5% ascorbine zuur bij.

De klinische metingen zijn uitgevoerd door middel van klinische fotografie. Tevens is er gebruik gemaakt van de MASI-score welke voor aanvang van het onderzoek, na zes weken en na zestien weken is gemeten.

In groep A was de MASI-score gedaald van week nul 15.413 naar 10.107 in week zes. Dit geeft een vermindering van 5.306 weer binnen de MASI-score waar het in percentages een vermindering 34.42% weergeeft. In week zestien was de MASI-score 12.32. De totale vermindering aan het einde van het onderzoek was;  $15.413 - 12.32 = 3.093$ , dit geeft een totale vermindering van 20.067% volgens het onderzoek. De schaal van de MASI-score loopt van 0 tot 48.

In groep B was de MASI-score gedaald van week nul 13.753 naar 5.260 in week zes. Dit geeft een vermindering weer in de MASI-score van 8.493 wat in percentages 61.7537% bedraagt, na de behandelingen middels de TCA peeling. In week zestien, na de controleperiode is de MASI-score 7.73. De totale vermindering van week nul naar week zestien was;  $13.753 - 7.73 = 6.023$ . Dit is een vermindering met een percentage van 43.794% aan het einde van het onderzoek.

|                                                                                   | Mean MASI<br>(baseline) | Mean MASI<br>(after peeling) | Mean MASI<br>(after 16 weeks) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Groep A<br>(0,05% tretinoïne &<br>4% hydroquinone)                                | 15.413                  | 10.107                       | 12.32                         |
| Groep B<br>(0,05% tretinoïne, 4%<br>hydroquinone en 5%<br>ascorbinezuur<br>Crème) | 13.753                  | 5.26                         | 7.73                          |
| P                                                                                 |                         | < 0.001                      | < 0.003                       |

(Soliman et al., 2007)

De MASI-score was na de peeling in groep A 10.107 en in groep B 5.26 ( $P < 0.001$ ).

De MASI-score was na 16 weken in groep A 12.32 en in groep B 7.73 ( $P < 0.003$ ).

Het blijkt dat na de behandeling middels TCA peeling in de periode van zestien weken in beide groepen de melasma iets is toegenomen. Dit is mogelijk te wijten aan het feit dat er in deze genoemde periode geen TCA peeling 20% meer werd toegepast. Daarnaast is het mogelijk dat dit verband houdt met de verlaging van de tretinoïne van 0,05% naar 0,025% in de follow-up periode van zestien weken.



(afbeelding 3: Soliman et al., 2007) Een patiënt uit groep B voor de peeling (a) en na de controle periode (16 weken) (b).

|                  |                                                                                                                             |                             |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Conclusie</b> | <b>Het gebruik van ascorbine zuur in combinatie met een andere interventie blijkt een goed effect te hebben op melasma.</b> |                             |
| <b>Niveau 3</b>  | B                                                                                                                           | Soliman en collega's (2007) |

### 3.2 Patiënt tevredenheid

In het artikel van Sobhi en collega's (2012) heeft een subjectieve evaluatie plaats gevonden van de gegeven interventies. Hieruit kwam naar voren dat nul patiënten de behandeling aan de linkerzijde waarbij nanosome ascorbine zuur aangebracht werd slecht vonden. Twee patiënten vonden de behandeling goed, zeven beoordeelden het resultaat met erg goed en vijf patiënten beoordeelden het resultaat met excellent. Aan de rechterzijde van het gelaat waarbij glycolzuurpeeling werd aangebracht, werd het effect door één patiënt als slecht beoordeeld. Acht patiënten vonden de behandeling goed, drie patiënten erg goed en twee patiënten beoordeelden de interventie als excellent. Dat geeft voor beide zijde een niet significante verbetering ( $P = 0.058$ ). Hierbij gaat het om het klinische beeld, de mate waarin melasma verminderd is.

| Improvement        | Physician  |           | Patients   |           |
|--------------------|------------|-----------|------------|-----------|
|                    | Right side | Left side | Right side | Left side |
| Poor (<25%)        | 6 (42%)    | 3 (21.4%) | 1 (7.1%)   | 0         |
| Good (25-50%)      | 3 (21.4%)  | 3 (21.4%) | 8 (57.1%)  | 2 (14.3%) |
| Very good (50-75%) | 5 (35.7%)  | 3 (21.4%) | 3 (21.4%)  | 7 (50%)   |
| Excellent > 75%    | 0          | 5 (35.7%) | 2 (14.3%)  | 5 (35.7%) |
| P value            | 0.090      |           | 0.058      |           |

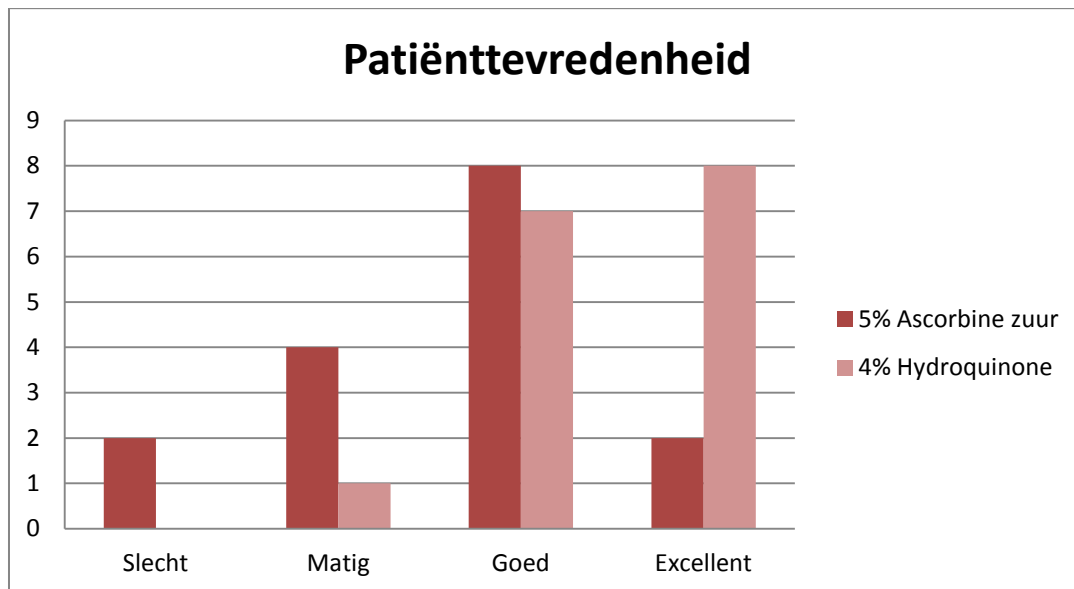
Bron: Sobhi en collega's (2012)

In het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) heeft een globale evaluatie plaatsgevonden waarbij de patiënten de verbetering subjectief hebben gemeten.

Daarbij is gebleken dat ascorbine zuur excellent was bij twee patiënten, goed bij acht, matig bij vier en slecht bij twee patiënten. In het onderzoek komt niet naar voren of deze verbetering significant was.

De zijde waar 4% hydroquinone is toegepast gaf een excellente verbetering bij acht patiënten, goed bij zeven, matig bij één en slecht bij nul patiënten. Hierbij is een statistische significante verbetering waargenomen ( $P = 0.001$ ).

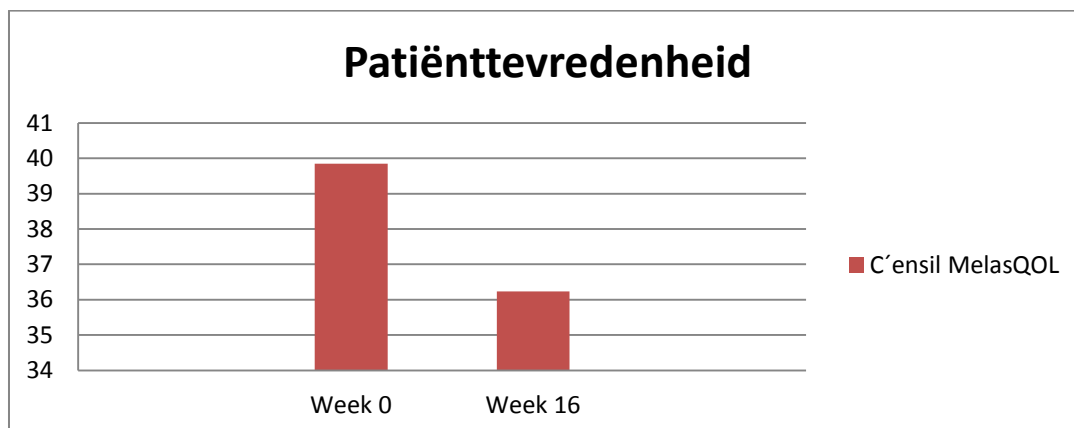
Dit geeft aan dat de hydroquinone volgens de patiënten een beter effect heeft gegeven in vergelijking met de ascorbine zuur.



Figuur 5: Patiënttevredenheid. Uit de grafiek blijkt dat 4% hydroquinone het beste resultaat geeft in de verbetering van melasma.

In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) is gebruik gemaakt van de MelasQOL. Dit is een meting om de kwaliteit van leven te meten bij patiënten met melasma.

De MelasQOL werd gemeten in week nul en week zestien en geeft een vermindering weer van 39.85 naar 36.23. In het artikel wordt niet aangegeven of dit een significant verschil weergeeft. De MelasQOL bevat 10 vragen welke beantwoord kunnen worden op een schaal van 1 (maakt zich niet druk om de melasma) tot en met 7 (maakt zich de gehele tijd druk om de melasma). De maximumscore bij de melasQOL loopt tot 70.



Figuur 6: Uit de grafiek blijkt dat kwaliteit van leven middels MelasQOL verbeterd is van week 0 naar week 16.

In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) hebben de patiënten een subjectieve beoordeling uitgevoerd. Daaruit is gebleken dat in groep A (0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone) bij twee patiënten een excellente verbetering, bij vijf een goede verbetering, bij drie patiënten een gemiddelde verbetering en bij vier patiënten een lichte verbetering gemeten was. Echter was er bij één patiënt geen verschil merkbaar.

In groep B (0,05% tretinoïne, 4% hydroquinone en 5% ascorbinezuur crème) is er bij drie patiënten een excellente verbetering, bij zeven patiënten een goede verbetering, bij drie patiënten een gemiddelde verbetering en bij een patiënt een lichte verbetering opgetreden. Echter was in groep B bij één patiënt geen verschil merkbaar.

Gedurende de follow-up periode van acht weken is een nabehandeling toegepast middels 0,025% tretinoïne en 4% hydroquinone in groep A. In groep B werd hier nog 5% ascorbinezuur aan toegevoegd.

#### Patiënt evaluatie aan het einde van de peeling behandelingen (week 6)

|                        | Groep A (0,05% tretinoïne & 4% hydroquinone) | Groep B (0,05% tretinoïne, 4% hydroquinone & 5% ascorbinezuur crème) |
|------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Geen verschil          | 1 (6.66%)                                    | 1 (6.66%)                                                            |
| Lichte verbetering     | 4 (26.66%)                                   | 1 (6.66%)                                                            |
| Gemiddelde verbetering | 3 (20%)                                      | 3 (20%)                                                              |
| Goede verbetering      | 5 (33.33%)                                   | 7 (46.66%)                                                           |
| Excellente verbetering | 2 (13.33%)                                   | 3 (20%)                                                              |

(Soliman et al., 2007)

In het onderzoek van Huh en collega's (2003) werd door middel van het self-assesment bij elke behandeling de patiënten naar hun mening gevraagd over het (tussentijdse) resultaat van de gegeven behandelingen.

De patiënten gaven door middel van cijfers weer dat beide interventies effectief zijn geweest. In onderstaande tabel, waarin te zien is dat van punt No change tot Excellent de verschillen tussen beide interventies klein zijn.

|                | No change | Fair | Moderate | Good | Excellent |
|----------------|-----------|------|----------|------|-----------|
| Ascorbine zuur | 2         | 4    | 4        | 12   | 4         |
| Placebo        | 1         | 3    | 6        | 14   | 2         |

(Huh et al., 2003)

Vier patiënten gaven de kant van ascorbine zuur een 'excellent', tegenover twee patiënten bij de kant de placebo. Twee patiënten beschreven geen verschil te merken na de behandeling met ascorbine zuur, tegenover een keer bij de placebo. Volgens Huh en collega's (2003) zou dit te maken hebben met het feit dat de patiënten een zonnebrandcrème hebben gebruikt op beide gezichtshelften, gedurende het onderzoek van twaalf weken.

In de trial van Taylor en collega's (2013) is geen onderzoek gedaan naar de patiënttevredenheid gedurende de behandelingen.

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Conclusie</b> | <b>In alle artikelen waarin patiënttevredenheid is getest, komt naar voren dat ascorbine zuur een goed resultaat geeft. Niet in alle studies blijkt ascorbine zuur het beste resultaat te geven, te weten bij Espinal-Perez en collega's (2004) .</b> |                                   |
| <b>Niveau 2</b>  | B                                                                                                                                                                                                                                                     | Sobhi en collega's (2012)         |
|                  | B                                                                                                                                                                                                                                                     | Espinal-Perez en collega's (2004) |
|                  | A2                                                                                                                                                                                                                                                    | Huh en collega's (2003)           |
|                  | C                                                                                                                                                                                                                                                     | Hwang en collega's (2009)         |
|                  | B                                                                                                                                                                                                                                                     | Soliman en collega's (2007)       |

### 3.3 Bijwerkingen

In alle onderzoeken zijn bijwerkingen ontstaan door de behandeling met ascorbinezuur. In onderstaande tabel worden deze bijwerkingen weergegeven, evenals de bijwerkingen van de co-interventies.

| Onderzoek                                | Bijwerkingen Ascorbinezuur                                |                                                                                                                       | Bijwerkingen co-interventie             |                                                                      |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Sobhi en collega's (2012)</b>         | 10% ascorbinezuur middels iontoforese                     | 1x brandend gevoel<br>1x gevoel van elektrische schok                                                                 | 70% glycolzuurpeeling                   | 4x blaar<br>1x brandend gevoel<br>1x droogheid van de huid<br>2x PIH |
| <b>Espinal-Perez en collega's (2004)</b> | 5% ascorbinezuur in crème                                 | 6,25% irritatie                                                                                                       | 4% hydroquinone in crème                | 68,7% irritatie                                                      |
| <b>Hwang en collega's (2009)</b>         | Ascorbinezuur dmv penetratieversterker                    | 30x prikkelend gevoel<br>23x brandend gevoel<br>6x pruritus                                                           | -                                       | -                                                                    |
| <b>Soliman en collega's (2007)</b>       | 5% ascorbinezuur in crème als voorbehandeling bij 20% TCA | 20% erytheem<br>25% ongemakkelijk gevoel<br>1x acne uitbraak                                                          | Alleen 20% TCA                          | 30% erytheem<br>25% ongemakkelijk gevoel                             |
| <b>Huh en collega's (2003)</b>           | Ascorbinezuur middels iontoforese                         | 21% mild gevoel van elektrische schok<br>7% pruritus<br>7% erytheem<br>3% brandend gevoel<br>3% droogheid van de huid | Gedestilleerd water middels iontoforese | -                                                                    |
| <b>Taylor en collega's (2013)</b>        | Ascorbinezuur middels Full Face Iontophoresis Mask        | 1x acne uitbraak                                                                                                      | -                                       | -                                                                    |

Sobhi en collega's (2012) hebben de volgende bijwerkingen geconstateerd tijdens hun onderzoek aan de linkerzijde van het gelaat: één keer kwam het voor dat een patiënt een mild gevoel van een elektrische schok ervoer. Een brandend gevoel werd één keer ervaren.

Aan de rechterzijde is vier keer een blaar geconstateerd, een brandend gevoel is één maal ervaren net als droogheid van het gelaat. Tevens kwam bij twee patiënten postinflammatoire hyperpigmentatie naar voren.

Procentuele cijfers zijn niet beschikbaar in dit onderzoek.

Bij Espinal-Perez (2004) bleek dat 4% hydroquinone meer bijwerkingen gaf dan 5% ascorbinezuur. Bij 68,7% van de patiënten trad irritatie op na het gebruik van 4% hydroquinone tegenover 6,25% bij het gebruik van 5% ascorbinezuur.

Hwang en collega's (2009) hebben verschillende bijwerkingen geconstateerd ten gevolge van de C'ensil (25% ascorbinezuur). De bijwerkingen waren de volgende; branderig gevoel

van de huid, erytheem en exfoliatie. Gedurende het onderzoek is er geen inflammatoire hyperpigmentatie geconstateerd. Tevens zijn de bijwerkingen niet schadelijk en van tijdelijke aard.

In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) werd erytheem geconstateerd bij 30% van de patiënten in groep A (0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone) en bij 20% van de patiënten in groep B (0,05% tretinoïne, 4% hydroquinone en 5% ascorbinezuur crème). In beide groepen had 25% last van een ongemakkelijk, onprettig gevoel van de huid. In groep B kreeg één patiënt last van acne.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003) werden een aantal bijwerkingen opgemerkt bij de behandeling middels vitamine C. Daarnaast werd aangegeven dat deze acceptabel waren. Elektrische schok werd door 21% van de patiënten ervaren. Jeuk en roodheid ontstonden bij 7% van de patiënten. 3% had last van een brandend gevoel en een droge huid.

In alle artikelen konden de patiënten de behandeling goed verdragen. In het onderzoek van Espinal-Perez (2004) was er een patiënt eerder gestopt met de behandelingen ten gevolge van huidirritatie. Daarnaast werd een enkele acne uitbraak als bijwerking gedurende de behandeling vernomen die mogelijk aan de interventie gerelateerd kan worden (Taylor et al., 2013). Alle bijwerkingen waren van milde en tijdelijke aard.

| Conclusie | Ascorbine zuur, geeft in vergelijking met andere behandelmethoden een klein scala aan bijwerkingen, die tevens acceptabel en tijdelijk van aard zijn. |                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Niveau 2  | B                                                                                                                                                     | Espinal-Perez en collega's (2004) |
|           | A2                                                                                                                                                    | Huh en collega's (2003)           |
|           | B                                                                                                                                                     | Sobhi en collega's (2012)         |
|           | C                                                                                                                                                     | Hwang en collega's (2009)         |
|           | C                                                                                                                                                     | Taylor en collega's (2013)        |
|           | B                                                                                                                                                     | Soliman en collega's (2007)       |

## DISCUSSIE

---

De onderzoeksresultaten zijn gebaseerd op zes evidence based artikelen bestaande uit drie Randomized Controlled Trials namelijk Espinal-Perez en collega's (2004), Sobhi en collega's (2011) en Huh en collega's (2003) welke respectievelijk werden beoordeeld met een B, B en A2. Tevens zijn er twee Clinical Trials gebruikt van Hwang en collega's (2009) en Taylor en collega's (2013) welke beide beoordeeld werden met een C. Daarnaast is er nog een Cohort studie van Soliman en collega's (2007) welke werd beoordeeld met een niveau B. In dit hoofdstuk zal de invloed van methodologie van de auteurs, evaluatie van eigen proces en de interpretatie worden beschreven.

### Invloed van methodologie van andere auteurs

#### Methodologische vergelijkbaarheid van studies

De vergelijkbaarheid van de studies is dat de auteurs allen het uitgangspunt hebben om naar het effect van ascorbine zuur in de behandeling van melasma te kijken. Alle zes de studies hebben een andere methode hiervoor gebruikt, deze methodes verschillen in onder andere (soort) penetratie, patiënten, percentage ascorbinezuur, de theorieën en meetmethodes welke zijn gebruikt. Vanwege het inhoudelijke verschil tussen de studies is er sprake van heterogeniteit.

Dit bemoeilijkt het beantwoorden van de deelvragen.

Tevens is niet in alle studies één specifieke procedure gebruikt waardoor onderzoeken inhoudelijk van elkaar afwijken.

De auteurs van de studies deden allen onderzoek naar verschillende percentages ascorbine zuur, dit is in de trial van Espinal-Perez en collega's (2004) 5% ascorbine zuur, Sobhi en collega's (2012) gebruiken 10% ascorbine zuur, Soliman en collega's (2007) 5% ascorbine zuur, Taylor en collega's (2013) 20% ascorbine zuur, Hwang en collega's (2009) 25% ascorbine zuur. In het onderzoek van Huh en collega's (2003) wordt geen percentage vermeld.

Als deze cijfers met de resultaten van de uitkomsten naast elkaar worden gezet is er geen percentage waaruit opgemaakt kan worden dat deze afzonderlijk het beste resultaat geeft in de vermindering van melasma. Er zijn namelijk twee onderzoeken waarbij 5% ascorbine zuur wordt gebruikt. Bij Soliman en collega's (2007) wordt het gebruik van ascorbinezuur onderzocht in combinatie met een TCA peeling 20%. Tevens hebben de patiënten in dit onderzoek een voor- en nabehandeling ondergaan met 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone in groep A. In groep B werd daar nog 5% ascorbine zuur aan toegevoegd. Tijdens de nabehandelingperiode werd het percentage tretinoïne verlaagd tot 0,025%.

Hieruit is niet op te maken of ascorbine zuur alleenstaand een positief effect heeft omdat de kans bestaat dat hydroquinone, tretinoïne en TCA peeling een belangrijke rol kunnen spelen in het verminderen van melasma.

Wat daarnaast een belangrijk punt is, is dat in verschillende onderzoeken een zonnebrandcrème of sunblock wordt aangeraden en/of toegepast.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003) wordt twee maal per dag een zonnebrandcrème aangebracht gedurende het split-face onderzoek naar ascorbine zuur door middel van iontoforese in vergelijking met een placebo van gedestilleerd water. De placebo zijde gaf in het onderzoek volgens de patiënten ook een vermindering weer van de melasma wat de auteurs van het artikel mogelijk wijten aan de zonbescherming.

Het gebruik van een zonnebrandcrème of sunblock resulteert in het feit dat de resultaten van ascorbine zuur op zichzelf lastiger te achterhalen zijn, wat gevolgen heeft voor de conclusie van dit literatuuronderzoek. In een volgend onderzoek dient hier rekening mee gehouden te worden, een zonnebrandcrème zou een ander beeld kunnen geven op de resultaten van het onderzoek.

Uit dit alles kan geconcludeerd worden dat de deelvraag van dit literatuuronderzoek 'Welk percentage topische ascorbine zuur geeft de meest significante verbetering' niet beantwoord kan worden op basis van de trials die voor dit onderzoek zijn gebruikt.

Zoals hierboven is beschreven zijn er verschillende penetratiemethoden gebruikt in alle zes de trials. Een deelvraag in dit literatuuronderzoek betrof de vraag 'Van welke penetratiemethoden wordt er gebruik gemaakt'. Deze deelvraag kan beantwoord worden met het volgende: Het onderzoek van Hwang en collega's (2009) gebruikt als chemische penetratiemethode N-methyl-2-pyrrolidone en dimethyl isosorbide, vanwege het oxiderende effect van ascorbine zuur in wateroplossingen. Door het gebruik van deze chemische penetratiemethode kan ascorbine zuur melasma beter behandelen doordat het beter penetreert in de huid.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003), Taylor en collega's (2013) en Sobhi en collega's (2012) wordt ascorbine zuur door middel van iontoforese gebruikt. Hierdoor zou aangenomen kunnen worden dat de homogeniteit qua penetratiemethoden redelijk gelijk is voor deze drie studies. Echter in het onderzoek van Taylor en collega's (2013) wordt onderzoek gedaan naar Full Face Iontoforese Mask (FFIM), waarbij het gehele gelaat wordt behandeld met een speciale mate van medische materialen zoals een gel bestaande uit biomaterialen en klevende laag. Taylor en collega's (2013) maakt naast de enige penetratiemethode iontoforese gebruik van AHA en appelzuur crème gedurende het onderzoek. Dit resulteert in het feit dat alleen Huh en collega's (2003) en Sobhi en collega's (2012) eenzelfde homogeniteit qua penetratiemethoden hebben. Toch zullen de resultaten niet met elkaar vergeleken kunnen worden vanwege de extra penetratie en crèmes die worden toegepast in het onderzoek. Als de resultaten toch naast elkaar worden gelegd is er te zien dat in het onderzoek van Taylor en collega's (2013) wordt gesproken over 73% verbetering in het pigment en 15.7% gemiddelde afname van het pigment met de MASI-score. Huh en collega's (2003) spreken over een significante afname ( $P=0.002$ ) gemeten door middel van de Colorimeter. Sobhi en collega's (2012) vermelden dat ascorbine zuur in tegenstelling tot glycolzuur het beste resultaat behaalt, namelijk  $P < 0.000$  vergeleken met glycolzuur  $P < 0.001$ . Hieruit is meteen te zien dat de metingen van elk onderzoek verschillen met de ander maar dat oppervlakkig gezien deze trials allen in hun uitkomsten vermelden dat ascorbine zuur resultaat heeft gehad. Maar vanwege het verschil in design, interventie en nametingen zijn de uitkomsten niet goed met elkaar te vergelijken.

In vijf trials wordt het effect van ascorbine zuur alleenstaand onderzocht of in vergelijking met een andere interventie. In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) is een vergelijking gemaakt tussen twee groepen. Groep A ontving als voorbehandeling op de TCA peeling 20% 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone waar in groep B nog 5% ascorbine zuur aan toegevoegd werd. Tijdens de follow-up periode werd de 0,05% tretinoïne verlaagd naar 0,025%. De reden voor deze verlaging is echter niet in het artikel beschreven. Uiteindelijk is besloten deze trial te gebruiken, daar de TCA peeling een beter effect had in groep B waar de 5% ascorbine zuur werd gebruikt. Dit zou kunnen komen omdat ascorbine zuur de pigmentaanmaak in een melanocyt verhindert door middel van katalysatie van het enzym peroxidase (Sobhi et al, 2012)

In het onderzoek van Taylor en collega's (2013) is er mogelijk sprake van confounding doordat er onderzoek is gedaan naar PIH en melasma. In de resultaten, conclusie en discussie wordt daarin geen onderscheid gemaakt.

De grootte van de patiëntengroepen verschilde minimaal van elkaar. Namelijk van 14 vrouwelijke patiënten in het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) tot 40 vrouwelijke patiënten in het onderzoek van Hwang en collega's (2009). De grens van voldoende patiënten voor een onderzoek ligt op 20 deelnemers. Het onderzoek van onder andere Sobhi en collega's (2012) is wel meegenomen in dit literatuuronderzoek vanwege de minimale hoeveelheid trials die voor dit literatuuronderzoek te vinden waren.

De behandel tijden waren verschillend van elkaar in de trials. In het onderzoek van Taylor en collega's (2013) betrof dit één tot twee maanden, in die van Huh en collega's (2003) 12 weken, Hwang en collega's (2009) deden gedurende 16 weken onderzoek, evenals Espinal-Perez en collega's (2007), Soliman en collega's (2007) spraken over maximaal zes weken exclusief de voorbereidende behandeling van twee weken en in het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) wordt gesproken over zes behandelingen. Deze weken zijn zonder eventuele follow-up periode. In sommige onderzoeken zoals die van Hwang en collega's (2009) en Espinal-Perez (2004) werd om de vier weken een tussentijds onderzoek uitgevoerd naar de hoeveelheid pigment in de huid. Daardoor is beter te controleren hoe lang een behandeling middels ascorbinezuur nodig is.

Ook is er sprake van verschillende gradaties melasma, namelijk; epidermaal, dermaal, een combinatie van epidermaal en dermaal melasma en een niet te definiëren type. In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) wordt onderzoek gedaan naar melasma op epidermaal niveau en in het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) wordt onderzoek gedaan naar melasma op epidermaal- en dermaal niveau. De andere vier onderzoeken vermelden geen gradatie van melasma. Het is belangrijk om te weten welk type melasma behandeld wordt in verband met een eventuele korte- of langere behandelduur. Wellicht kan ook het percentage ascorbinezuur aangepast worden aan de gradatie van het melasma.

Bovendien is er geen sprake van homogeniteit in de follow-up periode. In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) wordt er door de auteurs van dit onderzoek een follow-up periode geconcludeerd van acht weken. De totale behandelperiode bestaat uit zestien weken waar twee weken voorbehandeling en zes weken middels de TCA peeling worden beschreven. Uiteindelijk blijft er een follow-up periode over van acht weken. Echter is dit lastig te concluderen doordat de auteurs zich in het artikel tegenspreken. Er worden twee manieren van follow-up beschreven. Er wordt aangegeven: "All the patients were followed up after sixteen weeks" of "After sixteen weeks of follow-up". Hier is niet te concluderen welke follow-up periode nu van toepassing is waardoor niet te achterhalen is of de resultaten betrouwbaar zijn. Echter wordt er wel aangegeven dat de patiënten tijdens de follow-up periode een nabehandeling volgen middels 0,025% tretinoïne en 4% hydroquinone waar in groep B nog 5% ascorbine zuur bij wordt gebruikt.

Daarnaast heeft het onderzoek van Taylor en collega's (2013) een follow-up periode van 1 tot 54 maanden, met een gemiddelde van 26 maanden, waarin gekeken werd hoelang de verbeteringen aanhielden. Taylor en collega's (2013) vermelden dat deze behandeling veilig en effectief is voor het behouden van een langere behandelings tijd voor de verbetering in het verminderen van melasma of PIH.

De andere onderzoeken zoals die van Huh en collega's (2003) vermelden geen follow-up, nawerking van de interventie is niet te achterhalen waardoor er kans is op bias. De behandeling lijkt zo effectief te zijn, maar het kan een vertekend beeld geven omdat melasma wellicht vrij snel terug is gekomen of eventuele bijwerkingen na een langere periode opspelen.

De andere vier trials vermelden niets over een eventuele chronische gebruik van ascorbine zuur.

Ascorbine zuur geeft in alle onderzoeken, alleen of in combinatie met een penetratiebevorderaar bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn minimaal vergeleken bij de eventuele co-interventies. In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) staat beschreven dat deze bijwerkingen van korte duur waren (een duur van  $\pm$  twee weken). Huh en collega's (2003) beschrijven dat er bijwerkingen waren, maar deze werden niet als serieuze complicaties gezien. Een aanname zou kunnen zijn dat ascorbine zuur voor langere tijd gebruikt zou kunnen worden, maar hier zal eerst verder onderzoek naar nodig zijn. Een andere aanname zou kunnen zijn dat ascorbine zuur bij een nieuwe plek melasma nogmaals gebruikt zou kunnen worden. Dit komt in geen enkel onderzoek naar voren.

Er is mogelijk sprake van commerciële doeleinden in het onderzoek van Sobhi en collega's (2012). Hierin worden de bedrijfs- en merknamen van Skinceuticals en La Roche-Posay genoemd, die ascorbine zuur preparaten maken. De auteurs van deze trial beschrijven duidelijk alle voordelen die deze preparaten hebben, ook voor andere doeleinden. De positieve punten worden duidelijk vermeld terwijl de eventuele negatieve punten niet naar voren komen.

Gekeken naar de deelvraag 'Geeft topische ascorbine zuur significante verbeteringen in vergelijking met andere interventies' is deze moeilijk te beantwoorden. Dit omdat niet alle trials hun resultaten hebben verwerkt in significante verbetering zoals het onderzoek van Taylor en collega's (2013). In alle trials is er wel sprake van verbetering, maar bij sommige is dit minimaal omdat het vergeleken wordt met een sterk middel (zoals hydroquinone) die juist meer bijwerkingen heeft dan ascorbine zuur (Espinal-Perez et al, 2004). Deze vraag zou in een volgend onderzoek met meer vergelijkbare trials beantwoord kunnen worden.

Alle onderzoeken gebruikten verschillende meetmethodes om de resultaten van de interventies en de mening van de patiënten te kunnen meten. De MASI-score werd gebruikt door Hwang en collega's (2009), Taylor en collega's (2013) en Sobhi en collega's (2012). Waar Hwang en collega's (2009) vermeldden dat er een significante verbetering was ( $P=0.001$ ) en ook Sobhi en collega's (2012) dit onderzochten ( $P=0.000$ ), deden Taylor en collega's (2013) dit niet en werd er alleen een gemiddelde van 15.7 uit de MASI schaal genoemd. Hierdoor zijn de onderzoeken met een dezelfde meetmethode niet te vergelijken op significante uitkomst.

Alle auteurs maken gebruik van fotografie zodat voor -, tussen - en na foto's met elkaar vergeleken kunnen worden.

In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) werden de meeste meetmethodes gebruikt vergeleken met de andere trials. Zij maakten naast de MASI-score ook gebruik van onder andere de Mexameter en de MelasQOL. De Mexameter laat zien dat de hoeveelheid melanine en erytheem in de huid een significante afname heeft ( $P=0.001$ ). De andere trials hebben hier geen onderzoek naar gedaan, terwijl volgens de auteurs van dit literatuuronderzoek, de Mexameter van groot belang is. De Mexameter bepaalt de zongevoeligheid, wat volgens deze auteurs belangrijk is voor het krijgen van melasma. Daarom wordt aangeraden om in volgende onderzoeken meer aandacht te besteden aan de Mexameter.

Daarnaast zijn Taylor en collega's (2013) de enigen die geen self-assesment hebben opgenomen in het onderzoek. Tevens hebben Taylor en collega's (2013) en Sobhi en collega's (2012) geen MelasQOL in hun onderzoek opgenomen. Terwijl volgens de auteurs van dit onderzoek dit van groot belang is, omdat deze metingen de kwaliteit van leven bij patiënten bepalen.

### **Evaluatie van eigen proces**

Vanwege het beperkt aantal artikelen over dit onderwerp die via Pubmed te vinden zijn, zijn de keuzes die gemaakt moesten worden in het onderzoeksproces als lastig ervaren. Doordat er uiteindelijk zes artikelen geselecteerd zijn, was het niet mogelijk een afweging te maken in bruikbare artikelen. Daardoor zijn alle artikelen beschreven en eventuele belangrijke punten zoals bias, zullen meegenomen worden in de conclusie. De auteurs van dit literatuuronderzoek moesten hierdoor alle trials gebruiken, ondanks dat sommige trials niet volledig relevant waren voor de deelvragen. Het gevolg hiervan is dat de studies verschillende controlegroepen hadden of deze ontbraken, waardoor vergelijken van de trials niet mogelijk was.

Uit dit literatuuronderzoek komt naar voren dat niet alle deelvragen voldoende beantwoord kunnen worden omdat de trials op sommige punten van elkaar verschillen. Beter was geweest om sommige deelvragen zoals 'Geeft topische ascorbine zuur significante

verbeteringen in vergelijking met andere interventies' aan te passen zodat deze vragen beter beantwoord kunnen worden door middel van de verschillende trials.

### Interpretatie

De resultaten welke naar voren zijn gekomen tijdens het onderzoek zijn positief van aard. Op dit moment kan er niet geconcludeerd worden welk percentage ascorbine zuur het beste resultaat zou kunnen geven. Hier moet meer onderzoek naar gedaan worden. In de huidtherapie zou de behandeling betreffende ascorbine zuur toegepast kunnen worden. Uit de onderzoeken is naar voren gekomen dat het niet alleen een positief effect heeft op melasma of andere hyperpigmentaties maar ook voor andere doeleinden gebruikt kan worden zoals het behandelen van huidveroudering, acne en hydratatie van de huid (Obagi Medical Products 2005-2012) wat ook in de huidtherapeutische praktijk behandeld wordt.

In de artikelen van Sobhi en collega's (2012) en Espinal-Perez worden merknamen genoemd zoals; La Roche Possey en Skinceuticals wat mogelijk kan leiden tot publicatiebias. Dat deze merknamen genoemd worden kan mogelijk betekenen dat de producten welke ascorbine zuur bevatten verkregen kunnen worden door huidtherapeuten zodat deze behandeling in de toekomst toegepast kan worden in de huidtherapeutische praktijk.

De gebruikte trials geven bijna allemaal een significant verschil weer. In het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) wordt er een rechts (70% glycolzuur)- links (10% ascorbine zuur) vergelijking gemaakt. Het blijkt dat rechts een afname van 1.757 ( $P=0.001$ ) in de MASI-score heeft plaatsgevonden waar links een afname is gezien van 3.535 ( $P=0.000$ ). In de rechts-links vergelijking heeft links meer verbetering in de melasma bereikt maar beide zijn statistisch significant.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003) wordt onderzoek gedaan naar het gebruik van ascorbine zuur opgelost in MAP wat tevens gepenetreerd werd via iontoforese. Daarnaast wordt er een placebo toegepast welke bestaat uit gedestilleerd water. De middelen zijn volgens randomisatie toegepast. Middels de colorimeter is een significant verschil gemeten tussen de placebo en ascorbine zuur ( $P=0.03$ ).

Soliman en collega's (2007) gebruikten voor het onderzoek twee patiënt groepen welke ieder uit vijftien patiënten bestond. Beide groepen kregen twee weken voor de behandeling met TCA 20% een voorbereidende behandeling. Groep A smeerde de huid in met 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone waar groep B ook nog 5% ascorbine zuur bij gebruikte. De resultaten laten zien dat groep B een statistisch significant verschil weergeeft. De MASI-score bedroeg in groep A aan het begin 15.413 waar deze na zes behandelingen 10.107 bedroeg. Na zestien weken heeft de MASI-score en lichte toename laten zien 12.32. Van het begin tot het einde van de follow-up periode geeft het een afname weer van 3.093. In groep B bedroeg de MASI-score aan het begin 13.753 en in week zes 5.26. Na zestien weken heeft ook groep B een lichte toename laten zien 7.73. Uiteindelijk geeft het een totale afname weer van 6.023. Groep B geeft een meer significant verschil weer in vergelijking met groep A aan het einde van de peelingssessies (zes weken) ( $P<0.001$ ). In de follow-up periode is er nog steeds sprake van statistisch significant verschil ( $P<0.003$ ) ook al heeft er een toename van het pigment plaatsgevonden. De subjectieve meting van patiënten geeft weer dat in groep A sprake is van een gemiddelde, goede en excellente verbetering in 10 van de 15 patiënten tegenover 13 van de 15 patiënten in groep B. Deze subjectieve meting heeft plaatsgevonden na de peelingssessies (zes weken).

Hwang en collega's (2009) onderzochten het gebruik van 25% ascorbine zuur middels twee chemische penetratiebevorderaars. De patiënten gebruikten de formule zestien weken lang twee maal per dag. De MASI-score bedroeg aan het begin 15.60 en is na zestien afgenomen tot 12.03 ( $P<0.0001$ ). De MelasQOL bedroeg aan het begin 39.85 en is na zestien weken afgenomen tot 36.23. In de discussie van het artikel wordt weergegeven dat de melasQOL een statistische verbetering weergeeft echter worden er geen waardes genoemd.

Taylor en collega's (2013) hebben een onderzoek gedaan naar het gebruik van ascorbine zuur 20% welke gepenetreerd werd door Full Face Iontophoresis Mask (FFIM). Deze behandeling werd drie maal per week gedurende een uur toegepast, daarnaast gebruikten de patiënten nog appelzuur en Alpha Hydroxy Acid voor thuis. In de resultaten is een

verbetering waargenomen betreffende de melasma, echter staat nergens in het artikel vermeld of er een statistisch significant verschil is.

In het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) wordt geen significant verschil aangetoond. In het onderzoek is gebruik gemaakt van een gerandomiseerd onderzoek. Er werd links of rechts 5% ascorbine zuur of 4% hydroquinone gebruikt. Het blijkt dat tijdens een subjectieve meting van patiënten de hydroquinone zijde een statistisch significant verschil weergeeft ( $P=0.001$ ) waar geen  $P$  waarde wordt genoemd voor de zijde welke behandeld is met ascorbine zuur. Volgens de meting met de colorimeter is er geen statistisch verschil gevonden ( $P=0.052$ ). Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat deze waarde op de grens ligt. Wellicht zou met een grotere patiëntengroep het verschil uiteindelijk wel significant blijken. Bij een kleine patiëntengroep is het moeilijk om een significant verschil weer te geven doordat een ieder een positief resultaat zou moeten behalen. Wanneer er een grotere patiëntengroep zou worden gebruikt is het mogelijk dat er een of twee patiënten geen resultaat laten zien en het middel alsnog een significante verbetering geeft. Dit geldt hetzelfde voor de behandelduur en de follow-up periode. Wellicht heeft ascorbine zuur in vergelijking met andere middelen langer de tijd nodig om een goede/positieve werking te geven op het pigment, waardoor het resultaat op dat moment niet significant is maar bijvoorbeeld twee maanden later wel. Uit het onderzoek blijkt dat de zijde welke behandeld is met de hydroquinone meer bijwerkingen geeft. Hieruit kan de conclusie getrokken worden wanneer de therapeut patiënten comfort belangrijk vindt, er gekozen kan worden voor ascorbine zuur in verband met de bijwerkingen welke tijdelijk en mild van aard zijn en mogelijk voor langere tijd gebruikt kan worden. Het is moeilijk aan te geven of dit onderzoek klinisch relevant is doordat er geen cijfers genoemd worden betreffende de ascorbine zuur.

Uit bijna alle trials blijkt dat er een verbetering van de melasma heeft plaatsgevonden door middel van ascorbine zuur. Dit is gemeten met behulp van de MASI-score, colorimeter en subjectieve metingen van de patiënten en/of de melasQOL. Daarnaast geeft het middel weinig bijwerkingen, welke mild en tijdelijk van aard zijn in vergelijking met andere interventies. De behandelingen middels ascorbine zuur worden toegepast door schoonheidsspecialisten. Van Obagi zijn verschillende serums te vinden met verschillende percentages: 5, 10, 15 en 20% (Obagi Medical Products 2005-2012). Van La Roche-Posay zijn ook producten verkrijgbaar welke vitamine C bevatten echter zijn hier geen percentages van terug te vinden (La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique, 2004). Aangezien melasma een regelmatig voorkomende problematiek is en moeilijk te behandelen, zou de behandeling met behulp van ascorbine zuur een goede aanvulling zijn in het huidtherapeutische werkveld waar ook mogelijk het patiënten comfort minder wordt aangetast.

Doordat er sprake is van vele variabelen binnen de trials: percentage ascorbine zuur, penetratiemethode, behandelduur en verschillende co-interventies is het moeilijk om te zeggen of er een dosis effectrelatie bestaat. Tevens geeft het onderzoek van Huh en collega's (2003) een verbetering weer aan de placebo zijde (gedestilleerd water). Wellicht is dit te wijten aan het gebruik van zonnebrandcrème. Uit vijf van de zes trials kan geconcludeerd worden dat ascorbine zuur alleenstaand of in combinatie een verbetering geeft van de melasma, behalve in het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004).

De resultaten van de verschillende trials geven een significantie weer in het gebruik van ascorbine zuur behalve de trial van Espinal-Perez en collega's (2004). In alle trials worden vrouwen onderzocht en behandeld, behalve in het onderzoek van Taylor en collega's (2013) waar ook één man aan het onderzoek deelnam. De homogeniteit is wat het geslacht betreft groot. Er is sprake van heterogeniteit betreffende de patiëntengroepen. De kleinste patiëntengroep bestaat uit 14 patiënten en de grootste uit 40 patiënten. Daarnaast is er sprake van heterogeniteit in de huidtypes. In de trials van Soliman en collega's (2007) en Hwang en collega's (2009) worden huidtypen drie en vier geïnccludeerd volgens Fitzpatrick. In de trials van Sobhi en collega's (2012) en Espinal-Perez en collega's (2004) worden huidtype vier en vijf geïnccludeerd volgens Fitzpatrick. Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) includeerde alle huidtypen volgens Fitzpatrick op huidtype één na. In het onderzoek

van Huh en collega's (2003) wordt geen huidtype vermeld. De onderzoeken zouden reproduceerbaar kunnen zijn volgens de auteurs van dit onderzoek. Vaak wordt precies aangegeven waarvan gebruik wordt gemaakt en wanneer meetmomenten plaatsvinden. Behalve in het onderzoek van Huh en collega's (2003) waar geen percentage ascorbine zuur wordt genoemd.

Tevens is er in de onderzoeken van Huh en collega's (2003) en Espinal-Perez en collega's (2004) sprake van randomisatie. Van blinding is sprake in de trial van Sobhi en collega's (2012) waar twee geblindeerde behandelaars aan het begin en aan het eind van de therapie een globale, subjectieve meting hebben uitgevoerd. Espinal-Perez en collega's (2004) en Huh en collega's (2003) hebben een "double-blind" onderzoek uitgevoerd. Echter wordt in het artikel niet beschreven wie er daadwerkelijk geblindeerd waren. Er kan worden aangenomen dat het hier gaat om blinding van de patiënten en effectbeoordelaar. De trial van Taylor en collega's (2013) gebruikte vier onafhankelijke beoordelaars welke de verbetering van melasma en PIH vast stellen.

Ascorbine zuur is tot op heden een onbekende behandelmethode bij melasma. Deze methode is nog niet opgenomen in de guidelines en behoort daardoor niet tot de standaard. Om ascorbine zuur op te nemen in de guidelines is, naar de mening van deze auteurs, meer onderzoek nodig.

Er is sprake van een causale samenhang in het ontstaan van melasma. Melasma ontstaat vaak wanneer er sprake is van een zwangerschap of tijdens het gebruik van orale hormonen. Tevens wordt gedacht dat het ontstaan van melasma het meeste voorkomt bij mensen met een huidtype vier of vijf volgens Fitzpatrick, of van een Spaanse, Aziatische of Latijns-Amerikaanse afkomst (Draijer et al., 2008). De hormonen welke een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van melasma zijn progestagene- en oestrogenen hormonen. De grote hoeveelheid melanocyten in het gelaat bepaalt dat melasma voornamelijk in het gelaat optreedt: per vierkante millimeter worden er minimaal 2000 melanocyten in de epidermis gevonden waar dit elders op het lichaam 1000 per vierkante millimeter is (Stralen-Bohlmann, van A., & Streefkerk, J.G., 1995). Daarnaast komt het gelaat het meeste in contact met de zon. Ascorbine zuur geeft een verlichtend effect van het pigment en heeft tevens een beschermend effect tegen UVA- en B straling.

De auteurs van dit onderzoek zijn van mening dat het gebruik van ascorbine zuur een positief effect heeft op de behandeling van melasma. Zoals eerder beschreven worden in bijna alle trials verbeteringen waargenomen. Daarnaast zijn de bijwerkingen mild en tijdelijk van aard. Echter wordt niet in alle trials een zonbescherming voorgeschreven waar dit erg belangrijk is in de behandeling van melasma. De zon zorgt ervoor dat de huid gepigmenteerd raakt wat tijdens de behandeling van melasma voorkomen dient te worden. In de trial van Soliman en collega's (2007) wordt een beschermingsfactor van >15 geadviseerd. In de trials van Hwang en collega's (2009), Huh en collega's (2003) en Espinal-Perez en collega's (2004) wordt een zonnebrandcrème geadviseerd, echter wordt een factor niet genoemd. In de trial van Taylor en collega's (2013) wordt een sunblock en zonvermijding geadviseerd waar in het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) geen enkele vermelding staat beschreven over het gebruik van een zonnebrandcrème. De auteurs van dit onderzoek adviseren een zonnebrandcrème met een minimale factor van 30. Dit zorgt voor voldoende bescherming van de huid waardoor het ontstaan van nieuwe pigmentvlekken geblokkeerd wordt. Er wordt aangeraden om de zonbescherming iedere twee uur aan te brengen en minimaal een half uur voor men naar buiten gaat. Aangeraden wordt een zonbescherming te gebruiken welke een breed spectrum bevat (bescherming UVA- en B).

Melasma is een veel voorkomend probleem. In dit literatuuronderzoek wordt de werking van ascorbine zuur in de behandeling van melasma onderzocht. Voorafgaande aan het onderzoek was de verwachting dat ascorbine zuur een positief effect zou hebben op de melasma. Het was echter voor de auteurs van dit onderzoek nog niet bekend of dit resultaat

bewerkstelligd zou worden door middel van een mono- of combinatietherapie. Tevens was niet bekend of verschillende penetratiemethoden nodig waren.

## CONCLUSIE

---

Op basis van de onderzoeksresultaten zal antwoord worden gegeven op de onderzoeksvraag:

---

### Wat is het effect van topische ascorbine zuur bij de behandeling van melasma?

---

Er blijkt substantieel bewijs te zijn voor het feit dat ascorbine zuur een positief effect heeft bij de behandeling van melasma. Alle zes geïnccludeerde studies gaven een vermindering van pigment weer bij het gebruik van topische ascorbine zuur. Echter blijkt ascorbine zuur (5%) in de studie van Espinal-Perez en collega's (2004), waar het werd vergeleken met 4% hydroquinone niet het meest effectief te zijn. Daar staat tegenover dat ascorbine zuur in alle studies een klein scala aan bijwerkingen geeft, die volgens de auteurs van de trials acceptabel en tevens tijdelijk van aard zijn.

Er is te weinig bewijs om te kunnen concluderen welke penetratiemethode de beste penetratie geeft van topische ascorbine zuur. In de studies werden chemische penetratiebevorderaars gebruikt of iontoforese. Doordat deze beide een differentiële werking hebben is hier niet te concluderen welke penetratiemethode de beste werking geeft. In elke studie werd, ongeacht penetratiemethode een vermindering van pigment waargenomen.

Er is door bepaalde factoren zoals een zonnebrandcrème, AHA, appelzuur en chemische penetratiebevorderaars mogelijk een vertekend beeld over de werking van ascorbine zuur. Een zonnebrandcrème wordt in vijf van de zes studies beschreven. Deze crème remt de melaninesynthese waardoor een positief effect ontstaat op het pigment. Appelzuur en AHA worden in het onderzoek van Taylor en collega's (2013) gebruikt. Malic acid (appelzuur) is een organische stof en mandelic acid (AHA) is een aromatische  $\alpha$ -hydroxy zuur, deze stoffen zorgen voor minder irritatie en hebben een langere formule verbinding dan bijvoorbeeld glycolzuur. Deze factoren hebben een positief effect op het verminderen van melasma, waardoor het moeilijk te concluderen is of 5% of juist 25% ascorbine zuur evenveel of juist meer effect heeft op melasma. Echter wordt in het artikel van Espinal-Perez en collega's (2004) de speculatie gegeven dat 10% ascorbine zuur betere resultaten zal geven dan de gebruikte 5%.

Andere factoren die eventueel effect zouden kunnen hebben op de behandeling middels ascorbine zuur, is het feit dat de meeste studies geen goede follow-up hebben beschreven of uitgevoerd. Wellicht bleken de resultaten beter na een langere periode. In de studie van Espinal-Perez en collega's (2004) blijkt dat ascorbine zuur (5%) na drie maanden hetzelfde effect had bereikt als hydroquinone (4%) na één maand.

Gekeken vanuit het oogpunt van de patiënt kan voorzichtig geconcludeerd worden dat het gebruik van topische ascorbine zuur bij melasma een goede behandelmogelijkheid is, daar de bijwerkingen gering zijn en bovendien tijdelijk van aard. Dit verhoogt het patiëntencomfort, waardoor kiezen voor een behandeling in dit opzicht gemakkelijker wordt.

Echter bleek uit het artikel van Espinal-Perez en collega's (2004) dat hydroquinone sneller resultaat geeft wat mogelijk betekent dat ascorbine zuur een langere behandelduur in beslag zou nemen.

## AANBEVELINGEN

---

Naar aanleiding van dit onderzoek blijkt dat er nog onvoldoende artikelen en studies zijn naar het gebruik van ascorbine zuur bij melasma. Aan de hand van deze studie kan een aanbeveling gedaan worden voor volgend onderzoek.

Belangrijk is dat de studie gerandomiseerd wordt, waarbij gebruik wordt gemaakt van topische ascorbine zuur dat op de huid wordt aangebracht. Tevens blijkt blinding van patiënten en beoordelaars belangrijk, daar uitkomsten minder gekleurd zullen zijn.

Daarnaast dient onderzoek gedaan te worden naar de verschillende vormen van melasma. Doordat niet duidelijk is weergegeven in de beschreven artikelen welke vorm van melasma werd behandeld, blijkt er geen eenduidige conclusie getrokken te kunnen worden. Wanneer onderscheid wordt gemaakt in de gradaties, zou duidelijk kunnen worden welke vorm van behandeling effectief is bij een bepaalde gradatie van melasma. Tevens blijkt belangrijk te zijn dat patiënten geen andere middelen dan ascorbine zuur mogen gebruiken, dan wel gebruikt mogen hebben in de afgelopen maanden. Deze middelen zouden over een langere periode nog effectief kunnen zijn. Bekend bij melasma is het feit dat het voornamelijk voorkomt bij vrouwen, welke een Spaanse, Aziatische of Latijns-Amerikaanse afkomst hebben, of met een huidtype vier of vijf volgens Fitzpatrick. Daarom is het van belang in de patiëntengroep patiënten te includeren die binnen deze criteria vallen.

In een vervolgstudie blijkt het van belang te zijn om verschillende penetratiemethoden in eenzelfde studie te onderzoeken. Zo zou een split-face onderzoek gehouden kunnen worden, waarbij enerzijds een crème met ascorbine zuur in een bepaald percentage wordt toegepast en anderzijds een behandeling middels iontoforese, waarbij hetzelfde percentage ascorbine zuur in de huid wordt gebracht. Op deze manier kan naar voren komen wat de beste methode is om ascorbine zuur in de juiste huidlaag op te nemen en wat daarbij de meeste reductie geeft van pigment.

De beste manier om de werking van ascorbine zuur duidelijk te krijgen, is om ascorbine zuur te vergelijken met zichzelf. Daarmee wordt bedoeld: het gebruik van verschillende percentages in één onderzoek. Aan de hand van deze studies zou duidelijk kunnen worden welk percentage effectief is en waarbij de patiënt het minst bijwerkingen van zou ondervinden.

De meetmethode blijkt tevens een belangrijke factor te zijn. Om verschillende studies met elkaar te kunnen vergelijken, blijkt het efficiënt te zijn om resultaten te noteren middels de MASI-score, waardoor studies daarin de homogeniteit verhogen en een betrouwbare conclusie getrokken kan worden.

Wellicht kan onderzoek uitgevoerd worden naar de behandeling van melasma middels ascorbine zuur welke door een (huid)therapeut uitgevoerd wordt in de praktijk. Daarnaast kan de patiënt als ondersteuning van de gegeven therapie een lager percentage gebruiken voor thuis. Waarschijnlijk kan zo onderzocht worden of dit een beter effect geeft in de vermindering van pigment. Daarnaast kan onderzocht worden of ascorbine zuur op langer termijn chronisch gebruikt kan worden.

Een behandelmethode die door huidtherapeuten toegepast kan worden, is een behandeling middels de Dermapen. De dermapen maakt met elf naaldjes kleine kanaaltjes in de huid (Dermapen, 2012), waardoor een oplossing welke ascorbine zuur bevat, gemakkelijk de verschillende huidlagen kan indringen.

## LITERATUURLIJST

---

Asawanonda, P., & Taylor, C.R. (1999). Wood's light in Dermatology. *International Journal of Dermatology*, 38, 801-807

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

Bhor, E., Pande, S., (2006). Scoring systems in dermatology. *Department of Dermatology, Seth GS Medical College and KEM Hospital, Mumbai, India*, 4, 315-321

Beschrijving van Porfyrie. (n.d.). Gevonden op 17 april 2013, op <http://www.mlds.nl/ziekten/115/porfyrie/>

Bron van het CBO  
<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>

Beschrijving van andere doeleinden vitamine C. Gevonden op 29 mei 2013, op <http://content.obagi.nl/obagi-c-systems-sp/obagi-c-prevention-sp.html>

Dassen, W.N., Keuning, F.M., (2009) *Lezen en Beoordelen*. HBUitgevers, Baarn

Dermapen (2012). Gevonden op 01 juni 2013, op <http://dermapen.com>

Draijer, L.W., Folmer, H., Verduijn, M.M., (2008) NHG-artsennet.  
[http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/Farmacotherapeutische-richtlijnen-1.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/Farmacotherapeutische-richtlijnen-1.htm)

Espinal-Perez, L.E., Moncada, B., Castaneda-Cazares, J.P. (2004). A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *The International Society of Dermatology*, 43, 604-607

EBRO-platform (2013). Gevonden op 01 maart 2013, op <http://dcc.cochrane.org/nl/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>

Farmacotherapeutisch kompas (2013): <http://www.fk.cvz.nl/>

Groenwold, R.H.H. (2012). Verstoring in observationeel onderzoek: 'confounding'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 156, 1-6

HU. (2009-2010). Bijlagen Huidtherapeutische Zorg- en Dienstverlening bij patiënten met talg en zweetklierproblematiek. Blok C1 2009-2010

Huh, C.H., Seo, K.L., Park, J.Y., Lim, J.G., Eun, H.C., Park, K.C. (2003). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin C Iontophoresis in Melasma. *Department of Dermatology*, 206, 316-320

Hwang, S.W., Oh, D.J., Lee, D., Kim, J.W., Park, S.W. (2009). Clinical Efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of Melasma. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*; 13, 74-81

Jochems, A.A.F. & Joosten, F.W.M.G. (2009). *Coelho Zakwoordenboek der Geneeskunde*. Doetinchem: Reed Business Elsevier.

Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., Louw de, D., (2008) *Evidence based practice voor paramedici*. Lemma, Den Haag.

- Matts, P.J., Dykes, P.J., & Marks, R., (2007). The distribution of melanin in skin determined in vivo. *British Association of Dermatologists*, 156, 620-628.
- Ponka, D., Baddar, F. (2012). Wood lamp examination. *Canadian Family Physician*, 58, 976.
- Rajaratnam, R., Halpern, J., Salim, A., Emmett, C. (2010). Interventions for melasma (Review). *The Cochrane Library*, 7, 1-84
- Sarkar, R., Bansal, S., Garg, V.K. (2012). Chemical Peels for Melasma in Dark-Skinned Patients. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 4, 247-253
- Sheth, V.M., & Pandya, A.G. (2011). Melasma: A comprehensive update. Part 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 689-97
- Sheth, V.M., & Pandya, A.G. (2011). Melasma: A comprehensive update. Part 2. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 699-714
- Schwarz, M. & Laaff, H. (2011). A prospective controlled assessment of microneedling with the Dermaroller device. *Plastic and Reconstructive surgery*, 127, 146-148
- Sobhi, R.M., & Sobhi, A.M. (2011). A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 11, 65–71
- Stralen-Bohlmann, van, A., & Streefkerk, J.G., (1995). Kleine kwalen in de huisartsgeneeskunde; Chloasma of 'zwangerschapsmasker'. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*, 139, 1971-5
- Soliman, M.M., Ramadan, S.A.R., Bassiouny D.A., Abdelmalek, M. (2007). Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6, 89-94
- Taylor, M.B., Yanaki, J.S., Draper, D.O., Shurtz, J.C., Coglianese, M. (2013). Successful short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic Acid skin care regimen. *Journal of Drugs Dermatology*, 12, 45-50.
- Tiffany J., Lieu, B.A., Amit, G., Pandya, M.B. (2012). *Melasma Quality of Life Measures*. *Dermatology Clinic*, 30, 269-280.
- Verhoeven, N., (2008). *Wat is onderzoek? Boomonderwijs*.
- Vloten, van, W.A. , Degreef, H.J. , Stolz, E. , Vermeer, B.J. , & Willemze, R.(2000). *Dermatologie en Venereologie*. Maarsen: Elsevier gezondheidszorg.
- Woolery-Lloyd, H., & Kammer, J.N. (2011). Treatment of Hyperpigmentation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 30, 171-175
- World Health Organization. (2001). *Concise International Chemical Assessment Document 35. N-Methyl-2-Pyrrolidone*. Geneva: Sdu.

## BIJLAGEN

### Bijlage 1 Zoekstrategie

History

[Download history](#) [Clear history](#)

| Search              | Add to builder      | Query                                                                | Items found           | Time     |
|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
| <a href="#">#41</a> | <a href="#">Add</a> | Search (#32) AND #38 Filters: published in the last 10 years; Humans | <a href="#">34</a>    | 04:47:22 |
| <a href="#">#40</a> | <a href="#">Add</a> | Search (#32) AND #38 Filters: published in the last 10 years         | <a href="#">43</a>    | 04:47:17 |
| <a href="#">#39</a> | <a href="#">Add</a> | Search (#32) AND #38                                                 | <a href="#">67</a>    | 04:46:50 |
| <a href="#">#38</a> | <a href="#">Add</a> | Search ((#34) OR #35) OR #36                                         | <a href="#">49395</a> | 04:46:30 |
| <a href="#">#36</a> | <a href="#">Add</a> | Search vitamin C                                                     | <a href="#">49395</a> | 04:43:10 |
| <a href="#">#35</a> | <a href="#">Add</a> | Search ascorbic acid                                                 | <a href="#">44030</a> | 04:42:56 |
| <a href="#">#34</a> | <a href="#">Add</a> | Search "Ascorbic Acid"[Mesh]                                         | <a href="#">34486</a> | 04:42:39 |
| <a href="#">#32</a> | <a href="#">Add</a> | Search (((#23) OR #27) OR #28) OR #30) OR #31                        | <a href="#">11716</a> | 04:42:09 |
| <a href="#">#31</a> | <a href="#">Add</a> | Search hyperpigmentation                                             | <a href="#">11094</a> | 04:41:33 |
| <a href="#">#30</a> | <a href="#">Add</a> | Search "Hyperpigmentation"[Mesh]                                     | <a href="#">8355</a>  | 04:41:24 |
| <a href="#">#28</a> | <a href="#">Add</a> | Search melanosis                                                     | <a href="#">7090</a>  | 04:40:59 |
| <a href="#">#27</a> | <a href="#">Add</a> | Search (Diagnosis/Broad[filter]) AND ("Melanosis"[Mesh])             | <a href="#">2310</a>  | 04:40:43 |
| <a href="#">#23</a> | <a href="#">Add</a> | Search "Melanosis"[Mesh]                                             | <a href="#">6431</a>  | 04:40:13 |

| Mesh-termen PubMed                                                 | Hits | Bruikbare artikelen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>"Melanosis" (Mesh) #23 And (Diagnosis/Broad (Filter)) = #27</b> | 2310 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma</li> <li>2. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma</li> <li>3. A single blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma</li> <li>4. Succesfull short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentatie using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen</li> <li>5. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma</li> <li>6. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study</li> </ol> |

| Mesh-termen PubMed                                                                                    | Hits  | Bruikbare artikelen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 OR #27 OR "Melanosis" (Mesh) #28 OR "Hyperpigmentation" (Mesh) #30 OR "hyperpigmentation"#31 = #32 | 11716 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma</li> <li>2. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma</li> <li>3. A single blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma</li> <li>4. Succesfull short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentatie using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen</li> <li>5. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma</li> <li>6. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study</li> </ol> |
| "Ascorbic Acid" (Mesh) #34 OR "Ascorbic Acid" #35 OR Vitamin C #36 = #38                              | 45392 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma</li> <li>2. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma</li> <li>3. A single blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma</li> <li>4. Succesfull short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentatie using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen</li> <li>5. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma</li> <li>6. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study</li> </ol> |
| Mesh-termen                                                                                           | Hits  | Bruikbare artikelen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| #32 AND #38                                                                                           | 67    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma</li> <li>2. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma</li> <li>3. A single blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma</li> <li>4. Succesfull short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentatie using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen</li> <li>5. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma</li> <li>6. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study</li> </ol> |
| #32 AND #38. Filters:<br>Published in the last 10 years;<br>Humans                                    | 34    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma</li> <li>2. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma</li> <li>3. A single blinded comparative study between the use of glycolic acid</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

70% peel and the use of nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma

4. Succesfull short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentatie using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen
5. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma
6. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study

## Bijlage 2 Datapreparatie

| Auteur/Titel/Jaar                                                                                                                                                              | Databank | Methodologische kwaliteit (Bron: CBO) | Methode en deelnemers                                                                                                           | interventies                                                                                                | Resultaten                                                                                                                                                    | Conclusie                                                                           | Discussie                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Espinal-Perez et al// A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma/2004                                                                | Pubmed   | Niveau B                              | 1x daags crème 16 weken. 16 vrouwelijke patiënten 23 t/m 43 jaar                                                                | 5% ascorbic acid crème en 4% hydroquinone crème, ieder 1 gezichtshelft.                                     | Hydroquinone: 93% verbetering.<br>Ascorbic acid 62,5% verbetering (P<0.05).<br>Neveneffect:<br>Hydroquinone: 68,7% (11/16)<br>Ascorbic acid: 6,2% (1/16)      | Hydroquinone beter resultaat dan ascorbic acid. Ascorbic acid minder neveneffecten. | Ascorbic acid voordelig effect op melasma. Minder neveneffecten, bruikbaar voor langere tijd.       |
| 2.Hwang, et al// Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melasma./2009                                                                          | Pubmed   | Niveau C                              | 40 vrouwelijke patiënten van 26 tot 52 jaar. Om de 4weken uitkomsten analyseren middels MASI, mexameter, tewameter en sebumeter | 25% L-ascorbic acid middels N-methyl-2-pyrrolidone en dimethyl isosorbide 2X p/d voor 16 weken.             | MA SI: 15.60 naar 12.03 (P<0,001).<br>Mexameter (melasma): 215.01 naar 198.75 (P<0.001).<br>Mexameter(melasma-uninvolved area): 189.95 naar 182.75, (P<0.001) | 39/40 patiënten onderzoek voldaan. C'ensil effectief                                | Effectieve behandeling. Bijwerkingen van tijdelijke aard. MASI resultaten significante verbetering. |
| 3.Sobhi, et al// A single blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma/2011 | Pubmed   | Niveau B                              | 14 patiënten. Huidtype 4-5. Recht/links vergelijkend onderzoek 6 sessies.                                                       | Glycolic acid 70% rechts 1-3 min dan neutraliseren. Ascorbic acid links middels tot 0,5mm iontoforese 10 %. | MA SI rechts: 22.042% vermindering (P=0,001).<br>MA SI rechts: 42.519% vermindering (P<0,000)                                                                 | Links meer significante reductie dan rechts. Beide kanten verbetering MASI score.   | P waarde MASI 0 rechts-links: 0.738. Na behandeling: 0.180. Linkerkant statistisch insignificant.   |

| 4. Taylor, et al/<br>Succesfull short-term and long term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentatie using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen/2013 | Pubmed   | Niveau C                              | 34 vrouwelijke, 1 mannelijk patiënt, 4 deelnemers experiment diepte meting vitamine C d.m.v. iontophoresis.      | 20% ascorbyl glucoside d.m.v. full-face iontophoresis mask and a Mandelic/malic acid huidverzorging.                                                                                               | MASI score verbetering: 15,7%                                                                     | vitamine C +iontoforese effectief kort termijn. Protocol met regels zongebruik+huidverzorging nodig voor verbetering.        | Veilig+effectief voor langer termijn gebruik, zichtbaar resultaat tot 54 maanden. Geen neveneffect, hydroquinone wel neveneffect. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Auteur/Titel/Jaar                                                                                                                                                                                                        | Databank | Methodologische kwaliteit (Bron: CBO) | Methode en deelnemers                                                                                            | interventies                                                                                                                                                                                       | Resultaten                                                                                        | Conclusie                                                                                                                    | Discussie                                                                                                                         |
| 5. Huh, et al/ A randomized, double-blind placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma/2003                                                                                                            | Pubmed   | Niveau A2                             | 29 vrouwelijke van 24 tot 49 jaar met melasma. 12 weken. Een kant van gezicht met vitamine C andere kant placebo | Vitamine C middels iontophoresis ene kant en gedestilleerd water andere kant.                                                                                                                      | Behandelde kant: colorimeter: 4.60 naar 2.78 (P=0,002)<br>Controle kant: 4.45 naar 3.87 (P=0,142) | Vitamine C effectieve behandeling. Oxideert in waterige oplossing, daarom magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (MAP) toegevoegd. | Mening patiënten: placebo +vitamine C gelijk effect in self-assesement. Daarom MASI mogelijk incorrect. Vitamine C= goed.         |
| 6. Soliman, et al/ Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study/2007                                             | Pubmed   | Niveau B                              | 30 vrouwen groep A(15) en B(15). Leeftijd 26 tot 47 jaar, huidtype 3+4 . Vergelijkend TCA+vitamin C met TCA      | Groep A 0,05% tretinoïne + 4% hydroquinone, 20% TCA peeling - groep B 20% TCA peeling+ 0,05% tretinoïne + 4% hydroquinone + 5% topical ascorbic acid. Groep A 1x p.w. TCA tot clearance melasma of | Groep B – Groep A TCA = (P<0.001) , Groep B- Groep A 16W = (P<0.003)                              | TCA+ascorbic acid goed                                                                                                       | Ascorbic acid+TCA peeling 2 voordelen. TCA werkt beter+minder neveneffecten                                                       |

max 6. Groep B  
1x d ascorbic  
acid+ 1x p.w.  
TCA. Group B  
follow up 16w  
ascorbic acid.  
Groep A follow-  
up 0.025%  
tretinoin gel en  
4%  
hydroquinone  
crème.

### **Bijlage 3      Beoordelingsformulieren volgens het EBRO-platform**

Voor het beoordelen van de verschillende artikelen, voor de betrouw- en bruikbaarheid voor dit onderzoek, is er gebruik gemaakt van verschillende literatuur beoordelingsformulieren van het EBRO-Platform (EBRO-platform, 2013).

- Formulier 2 voor het beoordelen van een RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (RCT).
- Formulier 3 voor het beoordelen van COHORTONDERZOEK.

## Randomized Controlled Trial (RCT)

### 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  $\Leftarrow$  ga verder bij 11

☐ Twijfelachtig  $\Leftarrow$  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. Resultaten

In de onderstaande tabellen kunt u de meest relevante resultaten weergeven. Niet alle parameters zullen echter in het artikel vermeld staan. Deze zijn echter vaak zelf uit te rekenen met de gegevens uit het artikel (zie toelichting).

DICHOTOME UITKOMSTEN (genezen / niet-genezen; in leven / overleden)

Uitkomst: .....

Follow-up: ..... weken / maanden / jaar

| Groep            | Uitkomst |         | Totaal |
|------------------|----------|---------|--------|
|                  | Aanwezig | Afwezig |        |
| Interventiegroep |          |         |        |
| Controlegroep    |          |         |        |

|                                            |  |
|--------------------------------------------|--|
| Kans op gebeurtenis in de interventiegroep |  |
| Kans op gebeurtenis in de controlegroep    |  |
| Absolute risico reductie (ARR)             |  |
| Number needed to treat (NNT)               |  |
| Relatieve risico (RR)                      |  |
| Relatieve risico reductie (RRR)            |  |

CONTINUE UITKOMSTEN (bijvoorbeeld bloeddruk, pijnscore, kwaliteit-van-leven score)

Uitkomst: .....

Follow-up: ..... weken / maanden / jaar

| Groep                              | Gemiddelde | SD | Aantal (N) |
|------------------------------------|------------|----|------------|
| Interventiegroep                   |            |    |            |
| Controlegroep                      |            |    |            |
|                                    |            |    |            |
| Verschil van gemiddelden + 95% -BI |            |    |            |

## 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

(Bron: EBRO-Platform, 2013)

## Cohortonderzoek

### VALIDITEIT

1. Zijn de te vergelijken onderzoeksgroepen duidelijk gedefinieerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Is de blootstelling duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van blootstelling adequaat?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de uitkomst duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van de uitkomst adequaat?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is de uitkomst blind voor de blootstellingstatus bepaald?

☐ Ja

☐ Nee → is dit van invloed op beoordeling van de uitkomst?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Is er een voldoende lange follow-up?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Kan selectieve loss-to-follow-up voldoende worden uitgesloten?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn de belangrijkste confounders of prognostische factoren geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

## TUSSENOORDEEL

9. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

☐ Voldoende valide en toepasbaar  $\Leftarrow$  ga verder bij 10

☐ Twijfelachtig  $\Leftarrow$  ga verder bij 10

☐ 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)

## 10. Resultaten

a) Eén centrale determinant:

Uitkomst: .....

Eenheid van blootstelling: .....

Confounders in de analyse: .....

Follow-up: ..... weken / maanden / jaar

| Gecorrigeerd effect per eenheid van blootstelling | Waarde | 95%-betrouwbaarheidsinterval |
|---------------------------------------------------|--------|------------------------------|
| Oddsratio (OR)                                    |        |                              |
| Relatieve risico (RR)                             |        |                              |
| Absolute risico reductie (ARR)                    |        |                              |
| Vershil van gemiddelden (MD)                      |        |                              |
| <i>Variabele follow up duur:</i>                  |        |                              |
| Hazard ratio (HR)                                 |        |                              |

| Achtergrondrisico | Number needed to harm (NNH)<br>(zie tabel in appendix) |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
|                   |                                                        |
|                   |                                                        |
|                   |                                                        |

b) Prognostisch onderzoek:

Uitkomst: .....

Follow-up: ..... weken / maanden / jaar

|                                                 | Waarde | 95%-betrouwbaarheidsinterval |
|-------------------------------------------------|--------|------------------------------|
| Standardized mortality or morbidity ratio (SMR) |        |                              |

| Prognostische model (factoren) | Waarde | 95%-betrouwbaarheidsinterval |
|--------------------------------|--------|------------------------------|
|                                |        |                              |
|                                |        |                              |
|                                |        |                              |
|                                |        |                              |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

#### TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

11. Kan het gevonden resultaat vertaald worden op de Nederlandse situatie?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

12. 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

13. Conclusie met betrekking tot het artikel

(Bron: EBRO-Platform)

## Bijlage 4 Data afbakening

| Auteur/Jaar                       | Vehiculum                                                                                                              | Huidtype volgens Fitzpatrick                                    | Tijd van melasma aanwezig | Vorm melasma             | % Ascorbine zuur | Inbrengmethode                                                                  | Aantal Behandelingen/Duur behandelingen                                                | Bijwerkingen                                                                                 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Espinal-Perez et al / 2004</b> | Crème                                                                                                                  | 8 = IV<br>8 = V                                                 | 8 tot 23 maanden aanwezig | 8=epidermaal<br>8=gemixt | 5%               | Crème smeren op de huid                                                         | 1x per dag, gedurende 16 weken                                                         | 1 patiënt irritatie, verder geen bijwerkingen.                                               |
| <b>Hwang, et al / 2009</b>        | Serum met een chemische penetratieversterker (N-methyl-2-pyrrolidone en Dimethyl isosorbide)                           | III / IV                                                        | -                         | -                        | 25%              | Serum op de huid smeren. Dmv. Penetratieversterker komt deze dieper in de huid. | 2x per dag, gedurende 16 weken                                                         | 30x prikkend gevoel, 23x brandend en 6x Pruritus voorgekomen.                                |
| <b>Sobhi, et al / 2011</b>        | Nanosome ascorbine zuur oplossing (0.5 ml per keer)                                                                    | 9 = IV<br>5 = V                                                 | 2 tot 20 jaar aanwezig    | -                        | 10%              | Iontoforese                                                                     | 6 behandelingen                                                                        | 1x gevoel van een schok<br>1x brandend gevoel.                                               |
| <b>Taylor, et al / 2013</b>       | Crème (ascorbyl glucoside)                                                                                             | II = 1<br>III = 13<br>IV = 10<br>V = 9<br>VI = 2                | -                         | -                        | 20%              | Full face iontophoresis mask                                                    | 1x in de praktijk, 12 tot 24x thuis behandelen, gedurende 1 tot 2 maanden 3x per week. | Kleine uitbraak van acne, mogelijk te wijten aan therapie.                                   |
| <b>Huh, et al / 2003</b>          | Oplossing met magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate(MAP) om oxidase tegen te gaan                                           | ?                                                               | -                         | -                        | ?                | Iontoforese                                                                     | 2x per week, gedurende 12 weken                                                        | Lichte schok voelbaar<br>Pruritus<br>Droge huid<br>Erytheem<br>Branderig gevoel              |
| <b>Soliman, et al / 2007</b>      | Ascorbine zuur crème, poeder gemengd in 200ml rozenwater, 180gr bijenwas, 10gr borax, 610gr notenolie en 1ml rozenolie | Groep A:<br>III = 9<br>IV = 6<br>Groep B:<br>III = 10<br>IV = 5 | -                         | Epidermaal               | 5%               | Crème smeren op de huid                                                         | 1x per dag, tijdens peelings en tussen laatste en follow up ook door blijven smeren.   | Erytheem 20%<br>Discomfort tijdens TCA peeling 25%<br>1 patiënt kreeg acne na behandelingen. |

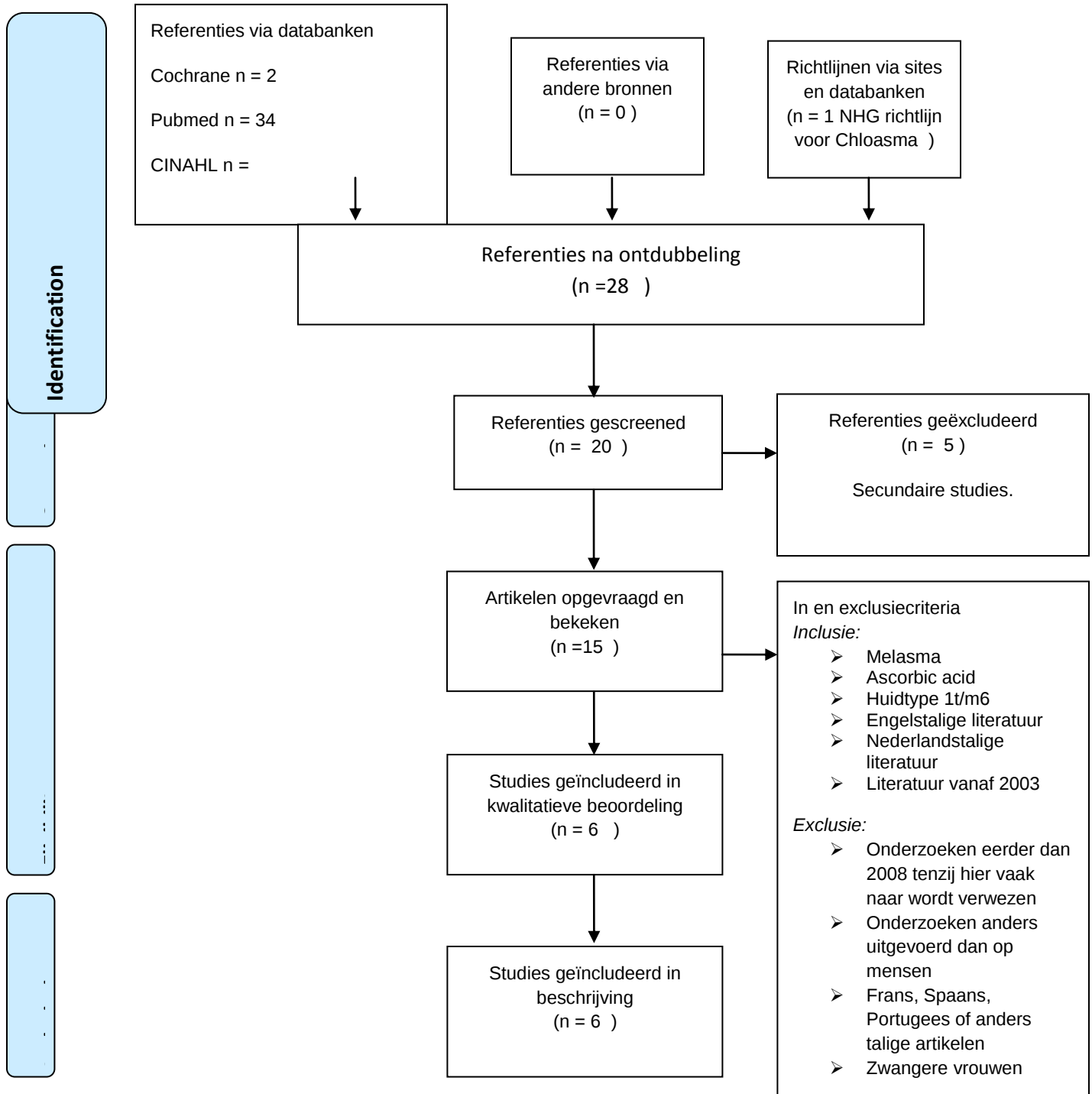
## Bijlage 5 Data analyse

| vraag                                                                                                                                                                                       | 1   | 2                   | 3      | 4      | 5      | 6  | 7      | 8      | 9  | 10. voldoende valide en toepasbaar | Uitkomst | Level of evidence |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------|--------|--------|--------|----|--------|--------|----|------------------------------------|----------|-------------------|
| artikel                                                                                                                                                                                     |     |                     |        |        |        |    |        |        |    |                                    |          |                   |
| 1.RCT                                                                                                                                                                                       | Ja  | T.W.I. <sub>1</sub> | Ja     | T.W.I. | T.W.I. | Ja | Ja     | T.W.I. | Ja | Ja                                 | 5 uit 9  | B                 |
| 2. CT                                                                                                                                                                                       | Nee | T.W.I.              | T.W.I. | T.W.I. | T.W.I. | Ja | Nee    | Nee    | Ja | twijfel                            | 2 uit 9  | C                 |
| 3. RCT                                                                                                                                                                                      | Ja  | T.W.I.              | T.W.I. | Nee    | Ja     | Ja | Ja     | Ja     | Ja | Ja                                 | 6 uit 9  | B                 |
| 4. CT                                                                                                                                                                                       | Nee | T.W.I.              | T.W.I. | Nee    | T.W.I. | Ja | Ja     | Nee    | Ja | Ja                                 | 3 uit 9  | C                 |
| 5. RTC; er wordt gesproken over een double-blind onderzoek. Wij verwachten dat dit de patiënten en effectbeoordelaars zijn geweest, al komt dit niet duidelijk naar voren in het onderzoek. |     |                     |        |        |        |    |        |        |    |                                    |          |                   |
|                                                                                                                                                                                             | Ja  | T.W.I.              | T.W.I. | T.W.I. | T.W.I. | Ja | Nee    | T.W.I. | Ja | twijfel                            | 3 uit 9  | A2                |
| 6 Cohort                                                                                                                                                                                    | Ja  | Ja                  | Ja     | T.W.I. | T.W.I. | Ja | T.W.I. | Ja     | Ja | Ja                                 | 7 uit 9  | B                 |

➤ T.W.I. = Te weinig informatie

## Bijlage 6 Flowdiagram

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.pmed1000097



## **Bijlage 7      Aanvullende informatie betreffende hoofdstuk 2**

In deze extra bijlagen wordt aanvullende informatie gegeven.

### **7.1 Blekende middelen**

#### Hydrochinon

Hydrochinon is een crème welke op recept verkrijgbaar is bij de apotheek. Deze crème wordt dan ook voorgeschreven door de huisarts of dermatoloog. De crème zorgt voor een remming van de melaninesynthese in de melanocyt. Een dermis welke veel pigment bevat zal sneller opbleken dan een dermis welke weinig pigment bevat. Hydrochinon is te verkrijgen in twee verschillende percentages namelijk 2% en 5% crème (Draijer et al., 2008). Echter blijkt dat er zelden een volledige reductie van de hyperpigmentatie optreedt. Het kan voorkomen dat er na enkele weken een blekende werking optreedt maar vaak treedt er een effect op na 1-4 maanden. Na beëindiging van de therapie blijft het resultaat 2-6 maanden bestaan. De hydrochinoncrème kan gecombineerd worden met lokaal toegepaste tretinoïne, welke het effect van hydrochinon kan versterken (farmacotherapeutisch Kompas, 2013). De volgende bijwerkingen kunnen lokaal voorkomen; brandend of prikkelend gevoel, jeuk, droge en erythemateuze huid. Bij een langdurig gebruik kan sensibilisatie, confettidepigmentatie en hyperpigmentatie optreden. Doordat weinig onderzoek is gedaan naar hydrochinoncrème, zijn de langer termijn effecten niet bekend. Om deze reden wordt de crème binnen de huisartsenpraktijk afgeraden (Draijer et al., 2008).

#### Azelaïnezuurcrème

Azelaïnezuurcrème werkt waarschijnlijk door middel van remming op de groei van melanocyten en de melanineproductie waardoor indirect de hyperpigmentatie minder wordt. Azelaïnezuurcrème heeft ook keratolytische en bacteriostatische eigenschappen. De crème is verkrijgbaar in een 20% lanettecrème. Uit verschillende onderzoeken welke de NHG gebruikt heeft, blijkt dat azelaïnezuurcrème een gunstige werking heeft op hyperpigmentaties. Echter is er over deze crème nog weinig bekend en zijn deze onderzoeken bij donkere huidtypes uitgevoerd, hierdoor is onduidelijk hoe het effect bij de Nederlandse populatie is. De bijwerkingen kunnen als volgt zijn: branderigheid, jeuk, droogheid en erytheem van de huid (Draijer et al., 2008).

#### Triple crème

Triple crème is een crème welke bestaat uit drie werkzame middelen. Deze crème bevat hydrochinon, een corticosteroïd en tretinoïne. Bovenstaande is de werking van hydrochinon beschreven. Echter wordt er op deze crème niet verder ingegaan doordat deze crème niet in Nederland verkrijgbaar is (Draijer et al., 2008).

#### Tretinoïne

Tretinoïne heeft vermoedelijk een blekend effect door afremming van de melanineproductie. Daarnaast wordt deze crème vaak voorgeschreven bij de behandeling van acne. De crème geeft een versnelde turn-over van de hoorncellen waardoor de epidermis sneller af zal schilferen. De tretinoïne crème is in Nederland verkrijgbaar in percentages van 0,02 en 0,05% en wordt alleen toegepast bij acne.

De bijwerkingen kunnen irritatie zijn van de huid, zoals; roodheid, brandend gevoel, droge en schilferende huid, verhoogde gevoeligheid voor zonlicht en hypo- hyperpigmentaties.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de toepassing van tretinoïne bij melasma onder de Nederlandse bevolking. Door dit gegeven is het moeilijk te bepalen of tretinoïne crème effect zal hebben op de Nederlandse populatie (Draijer et al., 2008).

## 7.2 Andere interventies

### Alpha Hydroxy Acid

Alpha Hydroxy Acid (AHA) wordt toegepast bij verschillende huidaandoeningen, zo ook bij melasma. Het algemene werkingsmechanisme van AHA is de exfoliatie van de epidermis, waardoor de turn-over tijd wordt versneld en de regeneratie van epidermaal weefsel wordt bespoedigd (Draijer et al., 2008).

De epidermale cellen waarin melanine zit, worden door de AHA op gecontroleerde wijze verbrand. Dit mechanisme zorgt voor de versnelde regeneratie van de epidermale huidlaag (Sarkar, R., Bansal, S., Garg, V.K., 2012). In de epidermis is een afname waarneembaar van melanine (Draijer et al., 2008).

### Microdermabrasie

Bij microdermabrasie wordt gebruik gemaakt van kristallen die zorgen voor een exfoliërend effect van de epidermis. Doordat bij deze therapie de turn-over tijd wederom wordt versneld, wordt tevens de regeneratie van epidermaal weefsel bespoedigd. De cellen waarin de melanocyten zich in de epidermis bevinden, worden door het exfoliërende effect verwijderd (H.U., 2009-2010). Het pigment zal optisch vervagen of in sommige gevallen geheel verdwijnen.

### Laser / IPL

Bij de behandeling van melasma middels laser/licht wordt gebruik gemaakt van een bepaalde golflengte, waarbij de straling wordt geabsorbeerd door het melanine in de epidermale cellen. Door de absorptie wordt het doelchromofoor zo verwarmd, dat het zijn kracht verliest. Een blekend effect treedt op (Draijer et al., 2008).

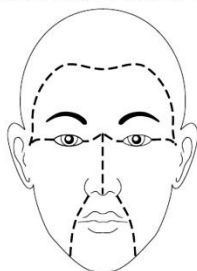
## 7.3 Meetmethoden

Verschillende meetmethoden zijn ontwikkeld om de aanwezigheid van het melasma te kunnen meten. Deze meetmethoden omvatten MASI-score, Mexameter, Woodlight lamp en klinische fotografie. Tevens is een meetmethode het meten van de kwaliteit van leven door middel van de MelasQOL.

### The Melasma Area and Severity Index (MASI)

Goede meetmethoden binnen een onderzoek zijn belangrijk om de effectiviteit van een bepaalde therapie te kunnen meten. De MASI score kan door middel van een calculatie methode berekend worden. Ten eerste wordt het gelaat in vierën gesplitst, namelijk; het voorhoofd, rechter wang, linker wang en de kin. Voor een goed meetresultaat is het van belang dat een bepaalde indeling van het gelaat aangehouden. Dit houdt in dat het voorhoofd, rechter wang en linker wang uit 30% bestaat en de kin uit 10%. Onderstaand zal dit verduidelijkt worden door middel van een afbeelding welke het gelaat verdeelt in vierën.

$$MASI = 0.3A (D+H) + 0.3A (D+H) + 0.3A (D+H) + 0.3A (D+H)$$



(Afbeelding 3: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com))

Ten tweede komt de score voor de donkerheid van het pigment aanbod. De aangedane huid wordt vergeleken met de normale huid. Daarnaast wordt er gekeken naar de homogeniteit, de dichtheid van het pigment in de aangedane gebieden (Seth en Pandya, 2011). Aan bovengenoemde score momenten kan een bepaalde letter gekoppeld worden, namelijk;

#### Score mogelijkheden MASI score.

|                                         |   |
|-----------------------------------------|---|
| Aangedane gebied                        | A |
| Donkerheid van het pigment              | D |
| Homogeniteit, dichtheid van het pigment | H |

(Bhor en Pande, 2006)

De donkerheid van het pigment wordt vergeleken met de normale huid. De homogeniteit van het pigment wordt ook vergeleken met de "normale" huid.

Er is een numerieke waarde opgesteld, deze geeft het percentage weer van het aantal aangedane gebieden. Deze numerieke getallen zullen in de volgende tabel verduidelijkt worden.

| Aangedane gebieden (A)        | Donkerheid (D)                         | Homogeniteit (H)                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>1= 10% aangedaan</b>       | 0= normale huidskleur                  | 0= normale huidskleur                                                     |
| <b>2= 10 - 29% aangedaan</b>  | 1= moeilijk zichtbare hyperpigmentatie | 1= kleine gebieden welke iets donkerder zijn                              |
| <b>3= 30 - 49% aangedaan</b>  | 2= mild zichtbare hyperpigmentatie     | 2= kleine donkere plekken van < 1,5 cm.                                   |
| <b>4= 50 - 69% aangedaan</b>  | 3= zichtbare hyperpigmentatie          | 3= grotere plekken van > 2cm                                              |
| <b>5= 70 - 89% aangedaan</b>  | 4= zeer zichtbare hyperpigmentatie     | 4= hyperpigmentatie van het gelaat waarbij het gehele gebied is aangedaan |
| <b>6= 90 - 100% aangedaan</b> |                                        |                                                                           |

(Bhor en Pande, 2006)

Om de MASI score nu uiteindelijk te kunnen berekenen wordt het getal van de donkerheid (D) en de homogeniteit(H) van het pigment bij elkaar opgeteld. Daarna worden deze getallen vermenigvuldigd met het percentage van het aangedane gebied (A). Bovendien worden ook de percentages van de vierdeling meegenomen in de berekening (30 - 10%).

Voorhoofd= 0.3 A (D+H) =  
 Rechts= 0.3 A (D+H) =  
 Links= 0.3 A (D+H) =  
 Kin= 0.1 A (D+H) =  
 Totaal =

Er kan een score gehaald worden van 0 tot 48 (Seth en Pandya., 2011).

### Melasma Quality of life (melasQOL)

Uit de verschillende literatuur blijkt dat de kwaliteit van leven van verschillende patiënten beïnvloed wordt door de aanwezige melasma. Deze aandoening kan bij de patiënten zowel emotionele als psychische schade teweeg brengen. Dit kan zich uiten in het feit dat men angst heeft om naar buiten te gaan in verband met schaamte. Daarnaast kan het zijn dat de patiënt zijn/haar zelfvertrouwen verliest en zichzelf niet meer mooi vindt (Lieu, T.J., & Pandya, A.G., 2011).

Om de kwaliteit van leven bij patiënten te kunnen onderzoeken ofwel meten is er een meetmethode of vragenlijst opgesteld, genaamd; MelasQOL. De Melas staat voor melasma en QOL staat voor *quality of life*. Deze vragenlijst bestaat uit 10 verschillende vragen welke betrekking hebben op de huid en het gevoel van de patiënt. Deze vragen kunnen beantwoord worden met behulp van cijfers (1 tot en met 7). Het cijfer 1 houdt in dat de patiënt zich helemaal niet stoort, daarentegen geeft een cijfer 7 aan dat de patiënt zich er heel erg aan stoort (Lieu, T.J., & Pandya, A.G., 2011).

Onderstaand zal een tabel worden weergegeven betreffende de vragen.

| Vraag                                                                                                                             | Cijfer 1 t/m 7 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1. The appearance of your skin condition                                                                                          |                |
| 2. Frustration about your skin condition                                                                                          |                |
| 3. Embarrassment about your skin condition                                                                                        |                |
| 4. Feeling depressed about your skin condition                                                                                    |                |
| 5. The effects of your skin condition on your interactions with other people (family, friends, close relationship, and so forth.) |                |
| 6. The effects of your skin condition on your desire to be with people                                                            |                |
| 7. Your skin condition making it hard to show affection                                                                           |                |
| 8. Skin discoloration making you feel unattractive to others                                                                      |                |
| 9. Skin discoloration making you feel less vital or productive                                                                    |                |
| 10. Skin discoloration affecting your sense of freedom                                                                            |                |

(Lieu, T.J., & Pandya, A.G., 2011)

### Mexameter

De Mexameter is een instrument dat op de huid wordt geplaatst en de hoeveelheid melanine en erytheem meet en daarmee de zongevoeligheid bepaalt (Matts, P.J., Dykes, P.J., & Marks, R. 2007).

### Woodlight lamp

De lamp van Wood bevat UV-licht ( Vlooten, van et al., 2000). Deze lamp verheldert het soort type melasma: epidermaal, dermaal of gemixed. Dit is van belang voor de in- en exclusiecriteria van het onderzoek (Soliman, M.M., Ramadan, S.A.R., Bassiouny, D.A., & Abdelmalek, M., 2007).

### Klinische fotografie

Klinische fotografie is fotografie met een medisch doeleinde, waarbij foto's worden gemaakt van het aangedane gebied. Het medisch dossier wordt met klinische fotografie verbeterd. Voor een duidelijk en betrouwbaar zicht op het verloop van het onderzoek worden er van het gelaat meerdere foto's genomen (voor de behandeling en na afloop van de behandeling) (Soliman et al., 2007). Onafhankelijke fotografen maken gebruik van de metingschaal:

1. Slightly better
  2. Moderately better
  3. Much better
  4. Clear or almost better
- (Taylor, et al 2013).

## Bijlage 8      Individuele discussie

### Individuele discussie Maxime Breevaart

Aan de hand van de gebruikte trials voor dit onderzoek kan er een discussie worden opgesteld die aan de hand van de volgende punten wordt besproken.

#### 1. Kwaliteit van de studies:    risico op bias en confounding

De zes verschillende artikelen zijn beoordeeld op hun kwaliteit en betrouwbaarheid via de beoordelingsformulieren van het EBRO-platform. Hieruit volgt het niveau van kwaliteit.

De RCT studies van Espinal-Perez en collega's (2004), Sobhi en collega's (2011) en Huh en collega's (2003) werden respectievelijk beoordeeld met een B, B en A2. De Clinical Trials van Hwang en collega's (2009) en Taylor en collega's (2013) werden beide beoordeeld met een C. De patiëntcontrole studie van Soliman en collega's (2007) heeft voor kwaliteit en betrouwbaarheid een niveau B gekregen. Dit alles volgens het CBO.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003), een RCT, wordt er gesproken over een double-blind studie. Uit het onderzoek is niet te achterhalen wie geblindeerd waren: de patiënten, behandelaars en/of de effectbeoordelaars. Dit kan gevolgen hebben voor de uitkomsten omdat men op de hoogte is van de exacte behandeling, waardoor men een vooroordeel kan hebben.

Omdat er in het onderzoek van Huh en collega's (2009) bij de resultaten sprake is van een placebo-effect, zou dit eventueel te maken kunnen hebben met het feit dat de patienten aan beide zijden een zonnebrandcrème hebben gebruikt. Hier zou eventueel verder onderzoek naar gedaan moeten worden, zodat het effect van ascorbine zuur afzonderlijk kan worden beoordeeld.

Er hebben voldoende patiënten aan het onderzoek meegewerkt namelijk 29. Daarnaast is er geen follow-up beschikbaar van de patiënten, uitval is hierdoor niet te achterhalen. Dit kan tot bias leiden, namelijk een vertekend beeld geven omdat de resultaten tijdens de behandeling positief zijn, terwijl het niet bekend is wat het effect op langere termijn is. Daarnaast geeft het een vertekend beeld dat patiëntenuitval niet te achterhalen is en mogelijk gegevens van deze patiënten toch in de uitslagen vermeld staan. Er zijn een aantal vragen uit het EBRO-platform beantwoord met te weinig informatie (T.W.I.) toch is dit minimaal in vergelijking met de vragen die met ja beoordeeld zijn.

Het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) is beoordeeld met een B volgens het CBO, dit vanwege het aantal deelnemers die aan het onderzoek hebben meegewerkt, namelijk 14. Daarnaast wordt er niet besproken welke deelnemers van het onderzoek geblindeerd zijn geweest tijdens het onderzoek. Bijna alle andere vragen kunnen worden beantwoord met een ja.

Het onderzoek van Hwang en collega's (2009) is een niet-vergelijkende studie. Er wordt maar één interventie onderzocht en er is geen vergelijkende behandeling uitgevoerd. Het risico hierbij is dat de uitkomsten als positief ervaren worden, omdat er geen andere ervaring bij de patiënten is om mee te kunnen vergelijken. De resultaten van het onderzoek kunnen dan ook niet beoordeeld worden op kwaliteit omdat er geen vergelijking heeft kunnen plaatsvinden. Door twee interventies te onderzoeken en daarna het effect te beoordelen kunnen deze twee behandelingen eerder in de toekomst gecombineerd worden voor een beter effect. Wat tevens van groot belang is dat het onderzoek niet geblindeerd is, waardoor er kans is dat het onderzoek al een bepaalde richting wordt opgestuurd.

Voorafgaande aan het onderzoek van Taylor en collega's (2013) heeft er geen randomisatie plaatsgevonden. Het onderzoek gaat over melasma en postinflammatoire hyperpigmentatie (PIH). Er wordt niet vermeld hoeveel patiënten welke aandoening hebben. Over melasma en PIH wordt als een geheel gesproken. Hierdoor is er (mogelijk) sprake van confounding omdat er gesuggereerd kan worden dat de patiënten niet afzonderlijk behandeld werden per aandoening. Dit had verbeterd kunnen worden door de onderzoekspopulatie eventueel apart te onderzoeken en te behandelen. Waar vermeld werd dat de behandelaars niet waren geblindeerd, is dit niet vermeld over de patiënten en effectbeoordelaars. Omdat PIH en melasma als een geheel lijken te zijn behandeld, zou er sprake kunnen zijn van selectiebias omdat er geen selectie heeft plaatsgevonden bij de patiënten met PIH en melasma terwijl het twee verschillende aandoeningen zijn.

Ook bij dit onderzoek geldt dat er eventueel kans is op selectiebias vanwege systematische fouten die gemaakt kunnen zijn tijdens het selecteren van de patiënten voorgaande het onderzoek. De resultaten worden aangegeven met een gemiddelde verbetering van 73%. De MASI-score is 15.7, deze schaal loopt van 0 tot en met 48. De significantie staat niet vermeld in het artikel, waardoor er niet opgemaakt kan worden of er sprake is van significante verbetering. In het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) kwam niet naar voren of de behandelaars en effectbeoordelaars waren geblindeerd. Daarnaast was het ook niet duidelijk of degene die de patiënten in het onderzoek insluit wel of niet op de hoogte was van de randomisatievolgorde.

In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) zijn de patiënten gerandomiseerd voorgaande het onderzoek. Tevens komt bij dit artikel niet naar voren of de behandelaars en effectbeoordelaars zijn geblindeerd. Dit is het enige onderzoek waarbij ascorbine zuur 5% in combinatie met 20% TCA is gebruikt in vergelijking met 20%TCA op zichzelf. Daarnaast kregen alle patiënten in de voorbehandeling een behandeling met 4% hydroquinone en 0.05% tretinoïne, in de nabehandeling 4% hydroquinone en 0.025% tretinoïne. Het hoofddoel van de onderzoekers was het effect te onderzoeken van TCA peeling (wat verschillende resultaten geeft) en TCA peeling met ascorbine zuur (wat een belangrijk middel is voor melasma) met een voor – en nabehandeling van tretinoïne en hydroquinone.

Ondanks dat er mogelijk kans is op bias bij sommige trials zijn deze bronnen toch gebruikt voor dit rapport omdat deze een voldoende scoorden in de afbakening en kwaliteitsbeoordeling. Het eventuele risico op bias zal van invloed zijn op de conclusie van het onderzoek.

## **2. Vergelijkbaarheid van de studies**

Voor dit onderzoek zijn er drie studies die gebruik maken van iontoforese als penetratiemethode. Deze studies zijn redelijk homogeen op het gebied van methode en analyse. Het gaat om de studies van Huh en collega's (2003), Sobhi en collega's (2012) en Taylor en collega's (2013). Toch wordt er bij twee van de drie studies ascorbine zuur vergeleken met een andere interventie. Bij Huh en collega's (2013) is dit een placebo en bij Sobhi en collega's (2012) is dit 70% glycolzuur peeling. Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) maakt gebruik van Full-face iontoforese, daarover wordt in de andere studies niet gesproken. Daarnaast zijn deze drie trials homogeen op het gebied van de onderzoeksopzet. In alle drie de trials werd er onderzoek gedaan naar de werkzaamheid en doeltreffendheid van ascorbine zuur door middel van iontoforese.

Ook de onderzochte populatie is redelijk homogeen, gekeken naar de aandoening en in welk huidniveau deze zich bevindt. Alleen in de studie van Huh en collega's (2003) werd niet vermeld welk soort huidtype de patiënten hadden.

De overeenkomsten in de resultaten van de trials zijn dat in alle drie de studies een vermindering van het pigment zichtbaar was. De trials van Taylor en collega's (2013), Huh en

collega's (2003) en Sobhi en collega's (2012) lieten een significante afname zien in melasma. Alle drie de trials vermelden daarom ook dat ascorbine zuur een goede behandeling is tegen melasma.

Tegenstrijdigheden in de uitkomsten van de trials zijn dat de studies van Taylor en collega's (2013) en Sobhi en collega's (2012) beiden een uitkomst in MASI score hebben terwijl de studie van Huh en collega's (2003) hier geen onderzoek naar heeft gedaan. Omdat hier geen uitkomsten van zijn, maakt dit het lastiger om de verschillende studies te kunnen vergelijken met elkaar.

Ook de uitkomsten van de bijwerkingen van elk onderzoek verschillen met elkaar. Zo is in het onderzoek van Taylor en collega's (2013) een enkele acne uitbraak te zien (exacte cijfers worden niet vernoemd). Huh en collega's (2003) meldt dat van de 29 patiënten, 12 patiënten een bijwerking hebben gehad wat varieerde van mild gevoel van elektrische schokken (zes patiënten), jeuk, erytheem (beide bij twee patiënten) tot een enkele patiënt met branderig gevoel of een droge huid. Het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) vermeldt dat er van de 14 deelnemende patiënten, twee patiënten bijwerkingen ondervonden tijdens de behandeling. Namelijk één patiënt ondervond een mild gevoel van elektrische schokken en één patiënt ondervond een branderig gevoel aan de huid. Deze cijfers laten verschil zien in de bijwerkingen, ondanks dat in alle drie de studies onderzoek gedaan is naar ascorbine zuur middels iontoforese. Misschien dat dit verband zou kunnen hebben met het niveau van waar het melasma zich bevindt en/of het percentage ascorbine zuur, echter dit is alleen een aanname.

In drie van de zes trials werden patiënten onderzocht met huidtype vier en vijf volgens Fitzpatrick. In twee onderzoeken waren dit patiënten met huidtype drie en vier volgens Fitzpatrick en in het onderzoek van Huh en collega's (2003) werd dit helemaal niet vermeld. Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) onderzocht alle huidtypen, voornamelijk drie en vier.

De omvang van de patiëntengroepen verschilde minimaal van elkaar. Het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) bestond uit de kleinste patiëntengroep, namelijk 14 vrouwen vergeleken met de grootste groep van Hwang en collega's (2009) namelijk 40 vrouwen.

Wat opviel was dat bij alle trials vrouwelijke patiënten onderzocht werden, behalve bij Taylor en collega's (2013) waarin ook één mannelijke patiënt werd onderzocht.

Het percentage ascorbine zuur verschilde enorm bij alle trials. Bij één trial kwam niet naar voren hoeveel procent ascorbine zuur er in het onderzoek werd gebruikt, dit was bij het onderzoek van Huh en collega's (2003). Bij het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) werd een hoeveelheid van 5% ascorbine zuur tegenover 4% hydroquinone gebruikt. Hwang en collega's (2004) maakten gebruik van 25% ascorbine zuur. Sobhi en collega's (2012) gebruikten 10% ascorbine zuur tegenover 70% glycolzuur, Taylor en collega's (2013) gebruikten 20% ascorbyl glucoside. Soliman en collega's (2007) gebruikten 5% ascorbine zuur met 20% TCA peeling tegenover alleen 20% TCA peeling, alle patiënten kregen daarnaast tretinoïne en hydroquinone als voor- en nabehandeling. De ene groep kreeg nog een extra behandeling van 5% ascorbine zuur. Er is op het gebied van het percentage ascorbine zuur sprake van heterogeniteit, vanwege de grote verschillen. Dat maakt de resultaten van de verschillende trials lastiger om te vergelijken. Er kan niet duidelijk beschreven worden bij welk percentage het beste resultaat behaald wordt, dit vanwege de extra interventies die zijn gebruikt zoals AHA, appelzuur, zonnebrandcrèmes en sunblock. Daarnaast bestaan niet alle zes trials uit een vergelijkend onderzoek waarin alleen ascorbine zuur wordt beoordeeld. Tevens is er in een van de zes trials geen behandelpercentage vermeld. Maar ook het onderzoek van Taylor en collega's (2013)

gaat over twee verschillende aandoeningen (PIH en melasma) en het is niet te achterhalen hoe hoog de verbetering is bij melasma of PIH afzonderlijk.

Het onderzoek van Soliman en collega's (2007) is het enige onderzoek waarin vitamine C werd gecombineerd met TCA bij een voor- en nabehandeling met hydroquinone en tretinoïne. Daarom is dit onderzoek op een belangrijk punt verschillend met de andere vijf onderzoeken. Dit onderzoek is wel meegenomen in deze literatuurstudie omdat er belangrijke informatie naar voren kwam, zoals de werking van ascorbine zuur en ook de resultaten waren interessant. Uit de cijfers kwam naar voren dat TCA peeling minder effect heeft op zichzelf dan in combinatie met ascorbine zuur. Door de extra toevoeging van ascorbine zuur bij de behandeling, is uit de resultaten op te maken dat een combinatie van deze twee interventies (TCA plus ascorbine zuur) meer resultaat heeft dan TCA alleen. Dit komt doordat ascorbine zuur de pigmentaanmaak verhindert in een melanocyt door middel van katalysatie van het enzym peroxidase. Hierdoor wordt de kans op hyperpigmentatie als bijwerking door TCA peeling tegengegaan.

Toch kan met deze studie niet het effect van ascorbine zuur op zich zelf worden beschreven. Omdat deze trial niet gelijk is aan de andere trials die gebruikt zijn voor dit onderzoek is er geen vergelijking en dus minder bewijskracht.

Ook werden niet alle uitkomsten van de onderzoeken (duidelijk) beschreven waardoor er ook niet te achterhalen is of de uitkomsten significant zijn, waardoor tevens niet te achterhalen is of er een significante verbetering is. Dit komt onder andere voor in het onderzoek van Taylor en collega's (2013), waardoor deze uitkomsten niet met andere trials te vergelijken zijn.

### **3. Discussiepunten en vermoedens**

Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) betreft eigenlijk 101 patiënten die een behandeling vitamine C door middel van Full-face iontoforese ondergaan. Alleen 35 van hen die daarnaast een thuisbehandeling ondergingen (o.a. Mandelic is AHA en Malic is een appelzuur) hadden nog een beter resultaat op het gebied van melasma en daarom is er gekozen om het onderzoek alleen over deze 35 patiënten te doen. Over de andere 66 patiënten is niets vermeld, terwijl het voor dit onderzoek juist van groot belang is te achterhalen wat de resultaten zijn bij de 66 andere patiënten.

Daarnaast is er mogelijk sprake van confounding omdat er twee verschillende soorten aandoeningen (PIH en melasma) worden onderzocht en in het onderzoek hier geen onderscheid in wordt gemaakt. Daardoor zijn er geen exacte gegevens over een mogelijk verband tussen oorzaak en gevolg, gekeken naar de determinant en de uitkomst (R.H.H. Groenwold, 2012). PIH is volgens van Vloten en collega's (2000) een lastige aandoening om te behandelen. Bij PIH is er sprake van teveel aan melanine in de epidermis. Tevens is er in de macrofagen in de oppervlakkige en diepe dermis, pigmentincontinentie met stapeling van pigment. Voor medici is het moeilijk om dit proces te verstoren. Laserbehandelingen zouden in een enkel geval effect kunnen hebben, maar het kan juist tot hyperpigmentatie leiden bij een huidtype 5 of 6 volgens Fitzpatrick. Volgens deze gegevens is PIH een lastige aandoening om te behandelen. Daarom zou er geconcludeerd kunnen worden dat PIH ervoor zorgt dat de resultaten van de totale uitkomsten van ascorbine zuur negatiever uitvallen dan wanneer er alleen gekeken wordt naar het effect van ascorbine zuur op melasma.

Niet in elk artikel komt naar voren welke factor van zonnebrandcrème wordt aangeraden en/of toegepast. Zo wordt in het onderzoek van Taylor en collega's (2013) een sunblock aangeraden en in het onderzoek van Soliman en collega's (2007) een zonnebrandcrème van minimaal 15 aangeraden. In de andere artikelen wordt wel een zonnebrandcrème aangeraden maar meer

gegevens zijn niet bekend, waardoor niet duidelijk vermeld wordt welk percentage zonnebrandcrème de huid helpt te beschermen tegen de vorming van melasma.

Het onderzoek van Huh en collega's (2003) maakte naast ascorbine zuur gebruik van een placebo, namelijk gedestilleerd water. Uit het self-assesment onderzoek kwam naar voren dat patiënten ook de placebo beoordeelden als effectief tegen melasma. De onderzoekers vermoeden dat mogelijk het gebruik van een zonnebrandcrème op beide gezichtshelften, er voor heeft gezorgd dat de patiënten de placebo als positief ervaren. Er kan natuurlijk sprake zijn van een placebo effect, maar interessant zou geweest zijn te weten vanaf wanneer de patiënten gedurende de behandeling het gevoel kregen dat ook de placebo daadwerkelijk effectief was. Nu leek het self-assesment een effectieve manier te zijn om het effect van de interventies te testen, maar wetenschappelijk bewijs is nauwkeuriger. Zo kan de hoeveelheid pigment vanaf de start tot het eind nauwkeuriger worden gemeten. Daarom is gebruik van andere metingen van belang, zoals de Mexameter.

In het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) wordt de werking van ascorbine zuur besproken en de voordelen als preparaat. Er worden bedrijfs- of merknamen genoemd, namelijk Skinceuticals en La Roche-Posay, die deze preparaten ontwikkelen. Daarna wordt nogmaals duidelijk beschreven wat deze preparaten voor voordelen hebben, die niet allen met melasma te maken hebben terwijl dit onderzoek daar wel over gaat. Hierdoor bestaat het vermoeden van commerciële doeleinden en daarom ook publicatiebias omdat positieve punten eerder worden benoemd dan eventueel negatieve.

Van een follow-up uit het onderzoek van Huh en collega's (2003) is geen sprake, waardoor er geen informatie is of de interventie op langere termijn blijft werken.

Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) beschrijft uitgebreid per patiënt de resultaten en de follow-up. Dit geeft het onderzoek een hogere betrouwbaarheid omdat alle gegevens over een langere periode duidelijk terug te vinden zijn in een tabel zodat eventuele bijwerkingen op de behandeling te achterhalen zijn.

#### **4. Eigen literatuurstudie**

Artikelen zoeken via Pubmed was niet lastig omdat er maar een beperkt aantal artikelen over dit onderzoek te vinden is. Hierdoor kwamen er uit de verschillende zoekstrategieën met vele verschillende Meshtermen toch steeds dezelfde paar artikelen naar voren. Dit resulteerde in te weinig artikelen om er een literatuurstudie naar te doen. Vanwege de schaarste zijn de inclusiecriteria verruimd en de limits zijn verbreed naar tien jaar in plaats van vijf jaar. Ook toen kwamen er maar zes artikelen uit. Ondanks dat de artikelen beperkt zijn en er geen afweging in heeft kunnen plaatsvinden, zijn deze trials goed beoordeeld op hun kwaliteit. Een vergelijking maken tussen de zes trials is lastig omdat de trials allen verschillende controle interventies uitvoerden.

#### **5. Bias**

Omdat alle zes de trials gebruikt dienden te worden, heeft er geen selectie plaats kunnen vinden op kwaliteit en vergelijkbaarheid van de studies.

Omdat er niet in alle onderzoeken sprake was of niet duidelijk werd vermeld dat patiënten, effectbeoordelaars en behandelaars geblindeerd waren en de groepen niet altijd gerandomiseerd waren voorafgaande aan het onderzoek, is er bij meerdere onderzoeken eventueel kans op bias geweest.

Wil het effect van ascorbine zuur betrouwbaar worden gemeten, zijn misschien grotere groepen patiënten nodig, voldoende follow-up gegevens en blinding van patiënten, effectbeoordelaars

en behandelaars. Daarnaast is het belangrijk om verschillende studies uit te voeren met grotere(en gelijke) percentages ascorbine zuur.

## Individuele discussie Krista van 't Goor

Voorafgaand aan het beschrijven van de resultaten zijn de artikelen beoordeeld op methodologische kwaliteit door middel van de beoordelingsformulieren van EBRO-platform. Er is een RCT dat beoordeeld werd met niveau A2, te weten het onderzoek van Huh en collega's (2003). Twee RCT's kregen niveau B, namelijk Espinal-Perez en collega's (2004) en Sobhi en collega's (2011). Deze artikelen werden als toepasbaar en valide beschouwd. Tevens zijn twee CCT's beoordeeld met niveau C, te weten Hwang en collega's (2009) en Taylor en collega's (2013). Het onderzoek van Soliman en collega's (2007) is beoordeeld door middel van het cohortformulier, waarbij deze met niveau B werd beoordeeld.

### 1. Kwaliteit van de studies: risico op bias en confounding

In het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) zijn veertien patiënten geïnccludeerd in de groep, wat inhoudt dat het onderzoek kleinschalig is. De patiënten waren niet geblindeerd. De effectbeoordelaars in dit onderzoek waren wel geblindeerd. Deze beoordelaars hebben de patiënten voorafgaand aan de therapie en na zes behandelingen beoordeeld. De patiënten zijn gerandomiseerd. Eén patiënt heeft niet het gehele traject gevolgd, wegens een gebroken been. De meetgegevens zijn wel meegenomen waardoor een positief of negatief verband kan ontstaan omdat niet alle gegevens compleet zijn.

In de studie van Espinal-Perez en collega's (2004) is *double-blind* gerandomiseerd, waardoor aangenomen wordt dat zowel de patiëntengroep als de effectbeoordelaars geblindeerd zijn geweest. Hierdoor wordt de kans op selectiebias kleiner. Een patiënt is voortijdig gestopt wegens irritatie van de huid en een tweede patiënt in verband met een goede reactie op de ondergaande behandelingen. Beide uitkomsten worden meegerekend in de resultaten, wat tevens een vertekend beeld kan geven van de uitkomst van deze studie.

Hwang en collega's (2009) publiceerden een niet-vergelijkende studie. Blindering van patiënten of behandelaars kon daardoor niet plaatsvinden in het onderzoek. Blindering van effectbeoordelaars komt niet ter sprake.

Hwang en collega's onderzochten de werking van 25% ascorbine zuur, dat middels een penetratieversterker in de vorm van N-methyl-2-pyrrolidone en dimethyl isosorbide de huid in werd gebracht.

Tevens heeft één patiënt het onderzoek niet afgerond. De reden daarvan is onbekend. De gegevens van deze patiënt zijn echter wel meeberekend in de resultaten, wat deze positief of negatief kan beïnvloeden.

Soliman en collega's (2007) onderzochten het gebruik van TCA peeling, waarbij twee groepen een andere voorbereidende interventie ontvingen. Groep A maakte gebruik van 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone, waar groep B daar nog 5% ascorbine zuur bij kreeg. Voor dit onderzoek zijn 30 deelnemers geselecteerd, die tevens zijn gerandomiseerd. Blindering van patiënten en/of behandelaars is niet terug te vinden. Twee patiënten zijn eerder gestopt met behandelingen, daar voldoende resultaat behaald was. De uitkomsten tot het moment van uitstappen zijn meegenomen in de resultaten.

Na het behandeltraject van maximaal zes weken of tot wanneer het juiste resultaat bereikt was, heeft een follow-up periode plaatsgevonden, waarvan aangenomen wordt dat deze acht weken in beslag nam. Niet zeker is of deze aanname klopt, daar in het artikel verschillende dingen worden beweerd; enerzijds spreken de auteurs over een follow-up na 16 weken, waar anderzijds gesproken wordt over een totale trial van 16 weken. Hierdoor kunnen gegevens veranderen en zou wellicht een langere follow-up andere resultaten naar voren brengen.

Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) bevatte naast patiënten met melasma, ook patiënten met post-inflammatoire hyperpigmentatie (PIH). In het artikel komt niet naar voren hoeveel patiënten er zijn met melasma en ook het aantal patiënten met PIH staat niet genoteerd.

Daarnaast werden de patiënten niet gerandomiseerd en is niet duidelijk of patiënten en/of behandelaars geblindeerd waren, waardoor er mogelijk sprake is van selectiebias. Tevens is confounding mogelijk, doordat PIH wellicht moeilijker te behandelen is dan melasma. Dit houdt verband met het feit dat ascorbine zuur daardoor een minder goed resultaat kan geven.

Positief in dit onderzoek is de beoordeling van de foto's die voorafgaand en na de laatste behandeling zijn gemaakt. Deze foto's zijn beoordeeld door onafhankelijke beoordelaars.

Een minpunt aan dit onderzoek is dat niet duidelijk wordt of deze onafhankelijke beoordelaars ook geblindeerd waren.

Het onderzoek van Huh en collega's (2003) is een RCT, waar een '*double-blind comparison within-group*' is uitgevoerd. Aangenomen wordt dat de behandelaars niet weten welke zijde met ascorbinezuur en welke zijde met water wordt voorbereid, daar deze oplossingen gerandomiseerd, door middel van nummers zijn gepresenteerd. Tevens is de kans groot dat de patiënten geblindeerd waren, doordat tijdens het onderzoek sprake is geweest van het zogeheten placebo-effect. Naar de opinie van deze auteur is er een kans op bias, omdat niet duidelijk wordt of de effectbeoordelaars geblindeerd waren. Een andere verklaring voor het opgetreden placebo-effect kan het gebruik van zonnebrandcrème zijn, dat door alle patiënten gebruikt diende te worden.

Aan het onderzoek hebben voldoende patiënten deelgenomen; 29 patiënten zijn geslecteerd. Een follow-up is niet beschreven, waardoor terugval of verbetering niet weergegeven kan worden. Wellicht heeft ascorbine zuur een langere inwerkingsperiode nodig.

Het feit dat in de meeste studies mogelijk sprake is van bias of confounding, heeft de auteurs niet doen besluiten de artikelen niet te gebruiken. De methodologische kwaliteit van de artikelen was dusdanig hoog om de artikelen als voldoende valide en betrouwbaar te beschouwen, waardoor de studies toch zijn geïncludeerd.

## **2. Vergelijkbaarheid van de studies**

De resultaten van de verschillende studies zijn onderverdeeld naar penetratiemethode. Drie studies hebben gebruik gemaakt van iontoforese, te weten Taylor en collega's (2013), Sobhi en collega's (2012) en Huh en collega's (2003). Deze artikelen worden als homogeen beschouwd, daar de penetratiemethode in de drie onderzoeken gelijk is. Tevens wordt in alle gevallen ascorbinezuur gepenetreerd.

Opvallend was dat er verschillende cijfers zijn als het gaat om de bijwerkingen. Deze drie onderzoeken hebben plaatsgevonden door middel van iontoforese, maar de bijwerkingen verschillen, of de graad waarin deze voorkomen zijn verschillend. Aangenomen zou kunnen worden dat dit ligt aan de verschillende iontoforese-apparatuur die gebruikt is, of door de verschillende percentages ascorbine zuur die gepenetreerd werden.

Het percentage ascorbinezuur blijkt niet gelijk of onbekend te zijn in de gebruikte studies. In het onderzoek van Sobhi en collega's (2012) is gebruik gemaakt van 10% ascorbinezuur, waar Taylor en collega's (2013) gebruik hebben gemaakt van 20% ascorbinezuur. In het artikel van Huh en collega's (2003) wordt het percentage van ascorbinezuur niet weergegeven.

Soliman en collega's (2007) gebruikten 5% ascorbine zuur als voorbehandeling voor de TCA-peeling, waar Espinal-Perez en collega's (2004) ascorbine zuur gebruikten als de daadwerkelijke interventie. 5% ascorbine zuur werd hier gebruikt tegenover 4% hydroquinone.

In het onderzoek van Hwang en collega's werd de werking van 25% ascorbine zuur onderzocht. Door de verschillende percentages stijgt de heterogeniteit.

Twee onderzoeken hebben gebruik gemaakt van de MASI-score om de klinische verbetering vast te leggen, te weten Sobhi en collega's (2011) en Taylor en collega's (2013). Huh en collega's (2003) hebben geen gebruik gemaakt van deze meetmethode, waardoor de gegevens lastig met elkaar vergeleken kunnen worden.

Daarnaast is in twee studies gebruik gemaakt van de colorimeter. In de trial van Huh en collega's (2003) werd deze geanalyseerd aan de hand van de Luminance, die was aanbevolen door de *Commission Internationale de L'éclairage*, waar dat in het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) de analysemethode van Armitage bleek te zijn. Precieze cijfers zijn van Armitage niet weergegeven in het onderzoek. Daarnaast bleken de uitkomstmaten verschillend te zijn, dus konden deze niet worden vergeleken met elkaar. Dit gold ook voor de penetratiemethode, daar Espinal-Perez en collega's (2004) een crème met daarin 5% ascorbine zuur hebben toegepast.

Als het gaat om patiëntengroepen, blijken de studies wederom heterogeen. Huh en collega's (2003) geven geen beschrijving van de huidtypes, waardoor ervan uit is gegaan dat alle huidtypen zijn geïnccludeerd. Sobhi en collega's (2012) hebben patiënten geïnccludeerd met een huidtype vier of vijf en Taylor en collega's (2013) hebben alle huidtypen geïnccludeerd, maar hadden uiteindelijk patiënten met huidtype drie, vier en vijf. Espinal-Perez en collega's (2004) hebben huidtypen vier en vijf geïnccludeerd. Hwang en collega's (2009) en Soliman en collega's (2007) hebben in beide onderzoeken huidtypen drie en vier volgens Fitzpatrick geïnccludeerd. Zo blijkt dat de meest voorkomende huidtypen drie en vier zijn, maar de vergelijking wordt breed door de uitschieters naar onder en boven. De heterogeniteit blijkt daardoor groter.

Wanneer er gekeken wordt naar het geslacht van de onderzochte patiënten, blijkt dat deze allemaal van het vrouwelijk geslacht zijn, op één man na. Deze man werd geïnccludeerd in de studie van Taylor en collega's (2013). Doordat dit de enige man was, komen de groepen qua populatie aardig met elkaar overeen, waardoor de patiëntenpopulatie als homogeen kan worden aangeduid.

Alleen in de onderzoeken van Espinal-Perez en collega's (2004) en Soliman en collega's (2007) worden de typen melasma weergegeven. Zo hebben Espinal-Perez en collega's (2004) epidermaal en gemixt geïnccludeerd, waar Soliman en collega's (2007) alleen epidermaal hebben geïnccludeerd. In de andere artikelen komt het type melasma niet naar voren, waardoor aangenomen wordt dat alle soorten zijn geïnccludeerd. Dit houdt in dat de heterogeniteit op dit vlak groot is.

### **3. Discussiepunten en vermoedens**

Wat voornamelijk als een discutabel punt wordt beschouwd in dit onderzoek door de auteur, is het gebruik van verschillende percentages in de verschillende onderzoeken. Eenduidig resultaat beschrijven wordt bemoeilijkt, doordat niet precies duidelijk is waar het grootste resultaat behaald kan worden. Door hogere percentages te gebruiken, kan gesuggereerd worden dat een beter resultaat behaald kan worden. Echter staat daar tegenover dat de bijwerkingen toe kunnen nemen. Wellicht geeft het gebruik van hogere percentages een beter effect op de langere termijn dan de lagere percentages.

SPF blijkt een belangrijk onderdeel in de behandeling van melasma. In een aantal artikelen wordt aangegeven dat een SPF gebruikt dient te worden. De hoogte daarvan verschilt. Taylor

en collega's (2013) hebben een sunblock aangeraden, waar dat bij Soliman en collega's (2007) SPF 15 blijkt te zijn. Huh en collega's (2003) hebben een zonnebrandcrème aangeraden. In andere artikelen komt niet naar voren welke SPF gebruikt moet worden. Zo ook in het artikel van Huh en collega's (2003) niet, waar de SPF een effect kan hebben gehad op de zijde waar middels gedestilleerd water is behandeld. Hier werd na de behandelingen wel resultaat gemeten.

In het onderzoek van Taylor en collega's (2013) worden patiënten met melasma en PIH geïnccludeerd. Cijfers van de precieze verdeling zijn niet bekend. Daarnaast bestaat de kans dat behandeling middels ascorbine zuur een negatieve werking heeft op PIH. Wanneer dit het geval is, zal de uitkomst van de resultaten negatief beïnvloed worden.

Soliman en collega's (2007) onderzoeken een voorbereiding met ascorbine zuur, waar de andere studies de hoofdinterventie middels ascorbine zuur onderzoeken. Daarnaast geeft het artikel erg onduidelijk weer hoe de precieze verdeling is in gebruik van ascorbine zuur 5% in combinatie met tretinoïne 0,05% en hydroquinone 4%. Tussen de auteurs zijn hier veel misverstanden over ontstaan.

Tevens is de beschrijving van de follow-up periode erg onduidelijk. Zo komt enerzijds naar voren dat de hele trial 16 weken in beslag neemt, waar anderzijds wordt aangegeven dat de follow-up na 16 weken start. Hierdoor is niet zeker welk pad gekozen is en wellicht zijn de resultaten daarom niet stabiel genoeg.

Follow-up blijkt erg belangrijk te zijn. In het artikel van Soliman en collega's (2007) komt naar voren in de resultaten dat het effect van de behandeling acht weken na de trial is afgenomen. Dit kan mogelijk te wijten zijn aan het feit dat de TCA-peeling niet meer werd toegepast, of het verlaagde percentage tretinoïne. Deze is gehalveerd naar 0,025%.

Tevens geven Espinal-Perez en collega's (2004) aan dat een langere follow-up wellicht een beter resultaat zal geven bij de behandeling met ascorbine zuur, daar ascorbine zuur langer nodig heeft om het gewenste effect te bereiken. In deze studie blijkt hydroquinone 4% na een maand te werken, waar ascorbine zuur 5% na drie maanden hetzelfde verschil laat zien.

#### **4. Discussiepunten en vermoedens**

Het zoeken van artikelen in de online databanken is voor de auteur op sommige momenten als lastig ervaren. Toen de juiste MeSH-termen naar voren zijn gekomen, werd het zoeken makkelijker. Daardoor kwamen keer op keer een beperkt aantal artikelen naar boven. Toen de limit van vijf naar tien jaar werd verruimd, kwamen twee extra artikelen boven, die van waarde bleken te zijn. Uiteindelijk zijn zes artikelen geïnccludeerd. De andere artikelen waren irrelevant voor dit onderzoek.

Tijdens de literatuurstudie zijn vragen gekomen bij het artikel van Soliman en collega's (2007). Naar de opinie van de auteur staan er teveel tegenstrijdigheden in het artikel om deze toch te includeren. In een volgende studie is het van belang om niet altijd op de abstract af te gaan, daar dit een fout bleek bij het onderzoek van Soliman en collega's (2007).

## 5. Bias

Voor het zoeken naar de juiste literatuur hebben de auteurs gezocht met bepaalde limits. Een van deze limits was de grens van vijf jaar. In de wetenschappelijke databanken zijn weinig artikelen gevonden, waardoor de zoekoptie is verbreed naar tien jaar. Engelstalige artikelen zijn opgenomen, evenals artikelen die full-text beschikbaar waren via Hogeschool Utrecht of Universiteitsbibliotheek Utrecht. Doordat met deze krappe limits is gewerkt, bestaat de kans dat belangrijke onderzoeken in andere talen achterwege zijn gebleven, waardoor het resultaat van dit onderzoek een gekleurd beeld geeft.

Uit de onderzoeken blijkt dat niet overal duidelijk wordt of patiënten, behandelaars of effectbeoordelaars geblindeerd waren, waardoor de kans op selectiebias in grote mate toeneemt.

De uitkomsten van de onderzoeken zijn niet goed met elkaar te vergelijken door de verschillende behandelvariabelen en patiëntkeuze. Binnen dit onderzoek kan daarom alleen een globale conclusie gegeven worden.

## Individuele discussie Gitte Danen

De zes artikelen zijn voorafgaande aan het onderzoek beoordeeld op de methodologische kwaliteit middels de beoordelingsformulieren van het EBRO platform. Voor dit onderzoek zijn zes evidence based artikelen gebruikt. Het gaat hier om drie Randomized Controlled Trials van Espinal-Perez en collega's (2004) en Sobhi en collega's (2011) welke beide zijn beoordeeld met een niveau B, het onderzoek van Huh en collega's (2003) is beoordeeld met een niveau A2. In het onderzoek zijn twee Clinical Trials gebruikt namelijk Hwang en collega's (2009) en Taylor en collega's (2013) welke beide beoordeeld werden met een niveau C. Het onderzoek van Soliman en collega's (2007) is een Cohort studie en werd beoordeeld met een niveau B.

Tijdens het uitvoeren van dit onderzoek zijn er een aantal discussiepunten naar voren gekomen, deze worden besproken in de discussie. Daarnaast zal ook bias, confounding en hetero- of homogeniteit besproken worden.

### 1. Kwaliteit van de studies: risico op bias en confounding

In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) wordt gebruik gemaakt van een niet vergelijkende studie. In het onderzoek wordt 25% ascorbine zuur middels een chemische penetratiebevorderaar onderzocht. Het product bestaat uit twee chemische penetratiebevorderaars; N-methyl-2-pyrrolidone en dimethyl isosorbide. Dit onderzoek bevat geen co-interventie waardoor het mogelijk is dat de behandeling als positief wordt ervaren door de patiënten omdat er geen vergelijkingsmateriaal bestaat. Door twee verschillende interventies te onderzoeken kan er een vergelijking worden gemaakt tussen beiden middelen en eventueel een combinatietherapie gevormd worden. In het onderzoek komt niet naar voren of de patiënten, behandelaars en/of effectbeoordelaars geblindeerd waren. Negenendertig van de veertig patiënten hebben het onderzoek afgerond. Echter is niet bekend waarom één patiënt het onderzoek niet heeft afgerond. De gegevens zijn wel meegenomen in de resultaten.

In het onderzoek van Soliman en collega's (2007) wordt het gebruik van TCA peeling onderzocht in combinatie met een voorbehandeling. Het onderzoek bestaat uit twee groepen welke ieder een andere voorbereidende behandeling ontving. Groep A ontving een combinatie van 0.05% tretinoïne en 4% hydroquinone. Groep B gebruikte 0.05% tretinoïne, 4% hydroquinone en 5% ascorbine zuur. Beide voorbehandelingscrèmes werden twee weken voor aanvang met de interventie TCA peeling gebruikt. Tijdens de follow-up periode van acht weken werden deze crèmes ook nog gebruikt echter was de tretinoïne in dosis verlaagd naar 0,025%. De gedachte is dat de follow-up periode uit acht weken bestaat. De totale behandelperiode bestaat uit zestien weken waarvan twee weken voorbehandeling en zes weken behandeling middels TCA peeling. Echter is dit lastig te concluderen doordat de follow-up periode zich in het artikel tegen spreekt. Er worden twee follow-up manieren beschreven; "All the patients were followed up after sixteen weeks" of "After sixteen weeks of follow-up". Er wordt hier aangegeven dat de patiënten na zestien weken op controle komen of na zestien weken controle. Hierdoor is niet duidelijk welke follow-up periode nu van toepassing is en of de resultaten betrouwbaar zijn. Dit onderzoek is uitgevoerd onder dertig deelnemers en er heeft randomisatie plaatsgevonden. In dit artikel is niet te achterhalen of de patiënten en behandelaars geblindeerd waren. Het doel van de onderzoekers was het onderzoeken van twee

verschillende (combinatie)middelen welke thuis gebruikt kunnen worden in combinatie met een (huid)therapeutische behandeling.

Sobhi en collega's (2012) hebben veertien patiënten geïnccludeerd wat inhoudt dat het een kleinschalig onderzoek is geweest. De patiënten waren niet geblindeerd, twee effectbeoordelaars daarentegen wel, deze beoordeelden de patiënten voor aanvang van de therapie en na zes behandelingen. Één patiënt heeft vijf behandelingen ondergaan in plaats van zes de reden hiervoor was een gebroken been gedurende het behandeltraject en mogelijk is dit een verstorende variabele in de resultaten welke zijn meegenomen in het onderzoek.

In het onderzoek van Espinal-Perez en collega's (2004) zijn de patiënten gerandomiseerd ingedeeld. Tevens wordt aangegeven dat het een 'double-blind trial' is. Hier mag worden aangenomen dat de patiënten en de effect beoordeelaar geblindeerd zijn geweest tijdens het onderzoek. Voortijdig zijn twee patiënten gestopt met het onderzoek. Een patiënt is gestopt in verband met irritatie van de huid. De andere patiënt is eerder gestopt door een goede reactie op de behandeling. Wel worden beide uitkomsten meegenomen in de resultaten.

Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) bevat een groep van 35 patiënten. Echter bestaat deze patiëntengroep uit patiënten met PostInflammatoire Hyperpigmentatie (PIH) en melasma waar in het onderzoek geen onderscheidt wordt gemaakt. Door deze reden is er mogelijk sprake van confounding doordat niet te achterhalen valt hoeveel patiënten PIH of melasma hebben, wat eventueel een verstorende variabele teweeg kan brengen. De onderzoekers hadden hier meer onderscheidt kunnen maken door de melasma en PIH patiënten te verdelen over bijvoorbeeld twee groepen. Mogelijk is er sprake van selectiebias omdat de patiënten met melasma en PIH in een groep samengebracht zijn en gezien worden als geheel. Daarnaast heeft geen randomisatie plaatsgevonden in dit onderzoek en is niet duidelijk of de patiënten en/of behandelaars geblindeerd waren. De foto's werden beoordeeld door vier onafhankelijke beoordelaars.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003) is sprake van een 'double-blind' studie. Mogelijk kan worden aangenomen dat de behandelaars niet op de hoogte waren welke zijde van het gelaat met ascorbine zuur en welke zijde met de placebo werd behandeld. De vloeistoffen werden gerandomiseerd toegewezen aan de linker- of rechterzijde van het gelaat. Tevens kan worden aangenomen dat de patiënten geblindeerd waren tijdens dit onderzoek doordat er gebruik wordt gemaakt van een placebo. Een placebo-effect werd waargenomen tijdens de subjectieve evaluatie van de patiënten, dit is mogelijk te wijten aan het effect van de zonnebrandcrème. In het onderzoek is geen follow-up periode beschreven wat mogelijk kan leiden tot bias, daar eventuele uitval van patiënten niet te achterhalen is. Mochten er eventueel patiënten uitgevallen zijn, en deze zijn wel meeberekend in de resultaten kan dit een vertekend beeld geven.

In sommige artikelen is mogelijk sprake van bias, dit kan mogelijk van invloed zijn op de conclusie van het onderzoek. De artikelen welke mogelijk bias vertonen zijn toch gebruikt voor dit onderzoek doordat zij een voldoende scoorden op de methodologische kwaliteit.

## **2. Vergelijkbaarheid van de studies**

In het onderzoek is gebruik gemaakt van drie artikelen welke de penetratiemethode 'iontoforese' gebruikten. Het gaat hierbij om de artikelen van Taylor en collega's (2013), Sobhi en collega's (2012) en Huh en collega's (2003). Deze studies zijn homogeen op het gebied van de

penetratiemethode welke toegepast wordt. Bovendien wordt in iedere studie ascorbinezuur gepenetreerd. Bij twee van de drie studies wordt een andere interventie vergeleken. In het onderzoek van Huh en collega's (2003) wordt een placebo versus ascorbine zuur vergeleken waar in het artikel van Sobhi en collega's (2012) een 70% glycolzuurpeeling versus ascorbinezuur wordt vergeleken. Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) maakt gebruik van full-face iontoforese waar in de andere onderzoeken niet over wordt gesproken. De artikelen onderzoeken allemaal de werking en het resultaat van ascorbine zuur middels iontoforese.

Wat betreft de patiënten in de patiëntgroepen zijn de artikelen heterogeen. In het artikel van Huh en collega's (2003) werden geen huidtypen beschreven. Sobhi en collega's (2012) includeerden patiënten met een huidtype vier en vijf waar Taylor en collega's (2013) huidtypen twee tot en met zes includeren maar huidtype drie, vier en vijf het meeste voorkwamen. Espinal-Perez en collega's (2004) hebben huidtype vier en vijf geïnccludeerd. Hwang en collega's (2009) en Soliman en collega's (2007) hebben beide huidtypen drie en vier geïnccludeerd. Het blijkt dat huidtypen drie en vier de meest voorkomende huidtypen zijn. Echter zijn er ook andere huidtypen geïnccludeerd wat een verschil teweeg kan brengen, hierdoor is heterogeniteit aanwezig.

Bovendien wordt er in de meeste onderzoeken geen indeling gemaakt naar het type melasma. Door dit gegeven is het niet mogelijk aan te geven of sprake is van homo- of heterogeniteit.

Daarnaast viel op dat in alle gebruikte artikelen enkel vrouwen werden behandeld. Behalve in het artikel van Taylor en collega's (2013) hier werd één man behandeld.

Tevens was er een duidelijk verschil in de verschillende studies betreffende het percentage ascorbine zuur.

In het artikel van Soliman en collega's (2007) wordt gebruik gemaakt van twee verschillende behandelgroepen waar groep A een voorbereidende behandeling ontving van 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone waar groep B nog 5% ascorbine zuur extra bij gebruikte.

Deze behandelingen werden toegepast als voorbereiding op een 20% TCA peeling. In de follow-up periode werd als nabehandeling de tretinoïne verlaagd naar 0,025%, de andere crèmes bleven in percentage gelijk. In dit onderzoek is het aanvullende effect van ascorbine zuur op tretinoïne en hydroquinone onderzocht in combinatie met TCA peeling. Groep B had duidelijk meer reductie in het pigment in vergelijking met groep A. Hieruit kan worden opgemaakt dat tretinoïne, hydroquinone en ascorbine zuur in combinatie met TCA peeling een goede werking hebben.

In het artikel van Espinal-Perez en collega's (2004) wordt gebruik gemaakt van 5% ascorbinezuur in vergelijking met 4% hydroquinone. In dit onderzoek wordt een vergelijking gemaakt tussen het effect van hydroquinone en ascorbine zuur. Volgens de subjectieve meting geeft hydroquinone een significante verbetering in vergelijking met ascorbine zuur. De uitkomsten volgens de colorimeter liggen op een grens maar zijn nog niet significant ( $P=0.052$ ). Het onderzoek duurde 16 weken en had een patiënten groep van 16. Wellicht wanneer het onderzoek langer zou duren en de patiënten groep groter was geweest er meer significant verschil was geweest in het voordeel van ascorbine zuur. Deze mogelijkheid bestaat doordat ascorbine zuur in vergelijking met hydroquinone minder bijwerkingen geeft en mild en tijdelijk van aard zijn. De mogelijkheid bestaat dat ascorbine zuur voor een langere tijd gebruikt kan worden.

In het artikel van Sobhi en collega's (2012) wordt gebruik gemaakt van 10% ascorbine zuur welke op de linkerhelft van het gelaat werd aangebracht tegenover 70% glycol zuur op de

rechterhelft van het gelaat. Dit onderzoek bevat een patiëntengroep van 14, wat redelijk klein is. De resultaten zijn ondanks de kleine patiëntengroep en korte behandelperiode (zes behandelingen) positief wat betreft beide interventies. Echter wordt bij de behandeling middels ascorbine zuur iontoforese toegepast, daar de glycolzuur op de huid werd aangebracht en na een tot drie minuten geneutraliseerd. Wellicht wanneer beide vloeistoffen op een gelijke wijze werden gebruikt, er geen iontoforese werd toegepast, waren de resultaten anders uitgevallen.

Het artikel van Taylor en collega's (2013) gebruikt 20% ascorbinezuur welke drie maal per week gedurende een uur wordt aangebracht en behandeld door middel van FFIM. Deze behandeling werd rond de een à twee maanden toegepast. Daarnaast gebruikten de patiënten thuis nog een crème. Het blijkt dat de behandeling en de onderhoudstherapie een langer termijn effect geven doordat er in het artikel wordt aangegeven dat het resultaat aanhield tot 54 maanden.

Tevens wordt in het artikel een gemiddelde verbetering van 73% genoemd en een gemiddelde verbetering van 15.7 in de MASI-score, beide van het begin tot het einde. Echter wordt er in het artikel geen significantie weergegeven. Doordat er een verbetering in het pigment optreedt door het gebruik van ascorbine zuur in combinatie met de crème blijkt dit mogelijk een effectieve behandeling te zijn. Daarnaast is er een lange follow-up periode beschreven waaruit blijkt dat met een goede crème voor thuis gebruik en zonbescherming het effect lang aan kan houden.

In het onderzoek van Hwang en collega's (2009) wordt 25% ascorbine zuur gebruikt. De patiënten brachten dit twee keer per dag aan gedurende zestien weken. In dit onderzoek is geen follow-up periode beschreven. Dit onderzoek bestond uit een groep van veertig patiënten. De resultaten in de MASI-score geven een significantie ( $P = <.0001$ ) weer. De bijwerkingen zijn ook in dit onderzoek mild en tijdelijk van aard. Uit dit onderzoek blijkt C'ensil een positieve werking te hebben op melasma. Echter doordat er geen follow-up periode is beschreven blijft de vraag bestaan hoe het langer termijn effect is van dit middel.

In het artikel van Huh en collega's (2003) wordt geen percentage ascorbine zuur genoemd. Daarnaast wordt er gebruik gemaakt van een placebo. In het onderzoek is sprake van een placebo-effect welke waarschijnlijk te wijten is aan het feit dat er een zonnebrandcrème werd gebruikt. Echter is onduidelijk hoe groot het effect van de ascorbine zuur is geweest. Doordat er geen percentage is beschreven kan hier geen verband gelegd worden of het wellicht met een laag percentage te maken heeft gehad.

Tevens is in de behandeling van melasma zonbescherming een belangrijk punt. Echter wordt niet in ieder artikel beschreven welke factor zonbescherming de patiënt dient te gebruiken. In de artikelen van Huh en collega's (2003), Sobhi en collega's (2012), Espinal-Perez en collega's (2004) en Hwang en collega's (2009) wordt wel aangegeven dat er een zonbescherming gebruikt dient te worden echter niet welke factor het product moet bevatten. In het artikel van Soliman (2007) en collega's wordt aangegeven dat het product een factor hoger dan vijftien moet bevatten waar in het artikel van Taylor en collega's (2013) een sunblock wordt geadviseerd. Wederom geeft dit heterogeniteit weer.

Uiteindelijk is er binnen de artikelen veel heterogeniteit te vinden wat betreft de percentages, huidtypes, patiëntengroepen en zonnebrandcrème. Echter is uit vijf van de zes artikelen gebleken dat ascorbine zuur een positief effect heeft op melasma. Het onderzoek van Espinal-Perez (2004) geeft geen duidelijk significantie weer in de behandeling met ascorbine zuur. De subjectieve meting van patiënten geeft hydroquinone een betere beoordeling.

### 3. Discussiepunten en vermoedens

Een van de discutabele punten in dit onderzoek is het percentage ascorbinezuur welke gebruikt tijdens de trials gebruikt zijn. In dit onderzoek zijn artikelen gebruikt met verschillende percentages ascorbine zuur waar tevens ook in één artikel het percentage ascorbine zuur niet beschreven werd. Het is moeilijk om een eenduidig resultaat te kunnen beschrijven. Het kan zijn dat een hoger percentage ascorbine zuur sneller resultaat kan behalen maar een lager percentage ascorbine zuur langer gebruikt kan worden waardoor er een langer termijn effect optreedt. Tevens is het gebruik van een zonbeschermingsfactor van belang in de behandeling van melasma om de huid te beschermen tegen nieuwe pigmentatie. Het gebruik van een beschermingsfactor wordt beschreven in de literatuur. Echter wordt in een aantal artikelen niet aangegeven welke factor gebruikt dient te worden.

In het onderzoek van Huh en collega's (2003) is geen follow-up periode beschreven. Wanneer dit wel het geval was geweest had een langer termijn effect beschreven kunnen worden. Tevens blijkt in het onderzoek van Huh en collega's (2003) dat door middel van het self-assessment aan beide zijden van het gelaat een effect is waargenomen, mogelijk een placebo effect. Vanwege dit feit is het raadzaam om meer objectieve meetapparatuur te gebruiken. Dat er een placebo effect is ontstaan kan wellicht te maken met het feit dat de zonbescherming op beide gezichtshelften werd aangebracht.

Het onderzoek van Taylor en collega's (2013) bevat in eerste instantie een patiëntengroep van 101 patiënten. Deze patiëntengroep is echter terug gebracht tot een groep van 35 patiënten met de reden dat deze patiënten producten ontvingen om naast de full-face iontoforese, thuis de melasma te kunnen behandelen. Het zou interessant geweest zijn om de resultaten van de andere ( $101 - 35 = 66$ ) patiënten, welke alleen de full-face iontoforese ontvingen, te beschrijven echter wordt hier niets over vermeld. In dit onderzoek werden melasma en PIH behandeld waar geen onderscheid werd gemaakt tussen beide aandoeningen waardoor er mogelijk sprake is van confounding.

PIH is vaak moeilijk te behandelen doordat er toename is van het melaninepigment in de epidermis, daarnaast is er sprake van pigmentincontinentie waarbij stapeling van pigment in de macrofagen plaatsvindt in de oppervlakkige en/of diepe dermis. Doordat het pigment zich in deze huidlagen bevindt is dit moeilijk te verstoren. Laserbehandelingen kunnen mogelijk een positief effect hebben op PIH. Echter moet hier rekening gehouden worden met het feit dat laserbehandelingen hyperpigmentatie kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld bij huidtypen vijf en zes (Vloten, van et al., 2000).

Hieruit zou geconcludeerd kunnen worden dat PIH een lastige aandoening is om te behandelen. Mogelijk zijn hierdoor de resultaten van het onderzoek negatiever uitgevallen.

Het onderzoek van Soliman en collega's (2007) bestaat uit twee groepen welke ieder een voorbereidende behandeling ontving, tevens een nabehandeling. Groep A ontving 0,05% tretinoïne en 4% hydroquinone waar groep B nog 5% ascorbine zuur bij ontving. Iedere groep kreeg een maal per week een peeling middels TCA 20%. De peeling werd aangebracht op het gehele voorhoofd, neus en onder het linker- en rechteroog. De linker- en rechterwang werden hierbij afgedekt. Wellicht was er op de wangen geen overmatig pigment aanwezig. Uit het onderzoek blijkt dat een TCA peeling een beter effect heeft in combinatie met ascorbine zuur. Echter is in week zestien bij beide groepen het pigment iets toegenomen. Wellicht is dit te wijten aan het feit dat de TCA peeling niet meer werd toegepast. Bovendien bestond de nabehandeling nog uit dezelfde crèmes voor beide groepen echter was de tretinoïne in percentage aangepast en verlaagd naar 0,025% en levert dit mogelijk een bijdrage aan de lichte toename van het pigment.

Sobhi en collega's (2012) onderzoeken de werking van ascorbine zuur. In het artikel worden de voordelen als preparaat besproken en worden bedrijfs- of merknamen genoemd te weten; Skinceuticals en La Roche Posay die de preparaten ontwikkelen. Er wordt beschreven wat de voordelen zijn van deze preparaten welke niet specifiek met melasma te maken hebben. Mogelijk bestaat hier de kans op publicatiebias omdat positieve punten eerder benoemd worden in vergelijking met negatieve punten.

#### **4. Eigen literatuurstudie**

Artikelen zoeken via Pubmed is niet als lastig ervaren. Er is een beperkt aantal artikelen te vinden over dit onderwerp. Door het gebruik van verschillende zoekstrategieën met verschillende MESH-termen kwamen dezelfde paar artikelen naar voren. Dit waren te weinig artikelen om te gebruiken voor een literatuurstudie. Vanwege dit feit bestond er de mogelijkheid de limit te verruimen van vijf naar tien jaar. In dit geval kwamen er ook maar zes artikelen uit de zoekacties. Het aantal artikelen welke gevonden waren bleven beperkt en er heeft geen afweging plaats gevonden. Echter zijn de artikelen wel met een voldoende methodologische kwaliteit beoordeeld. Het was moeilijk om een vergelijking te maken tussen de zes trials doordat er verschillende controle interventies werden uitgevoerd.

#### **5. Bias**

Alle zes de trials dienden gebruikt te worden waardoor er geen selectie plaats heeft kunnen vinden. Er is bij meerdere onderzoeken eventuele kans op bias doordat niet in ieder onderzoek werd vermeld of de patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars waren geblindeerd en de groepen zijn niet altijd gerandomiseerd. Wil er een betrouwbaar onderzoek gedaan worden naar het gebruik van ascorbine zuur dan dienen er grotere patiëntengroepen gebruikt te worden, een follow-up periode beschreven te worden, blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars toegepast te worden. Daarnaast is het mogelijk belangrijk dat er onderzoek wordt uitgevoerd naar een en dezelfde percentage ascorbine zuur waardoor er een betere vergelijking gemaakt kan worden.