

Huidtherapeutische behandeling bij melasma: Glycolzuurpeeling versus Nd: YAG laser



Studenten:

Rowena Serno, 1566258

Esther van den Heuvel, 1535740

Begeleider:

Peter Vermeulen



Copyright

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande toestemming van de Hogeschool Utrecht, Faculteit Gezondheidszorg of van de auteur(s) of redacteur(s).

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport over het effect van de glycolzuurpeeling ten opzichte van het effect van de Nd:YAG laser bij mensen waarbij melasma is gediagnosticeerd. Het onderzoeksrapport is tot stand gekomen in opdracht van de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool te Utrecht. Tevens is het onderzoeksrapport in het kader van uitvoeren van onderzoek (UVO) tot stand gekomen.

Omdat er weinig bekend is over het onderwerp, is het onderzoeksrapport aan de hand van een literatuur onderzoek geschreven. Het verrichten van dit onderzoek was leerzaam en interessant. Onze dank gaat uit naar Peter Vermeulen, Bianca van Nijhuis-de Boer, Maryam Rahmatian, Suzan Pluim-de Groot, Marisa van de Mortel, Anita Achterberg, Jenna Kraayeveld en Sigrid Vorrink voor hun belangrijke bijdrage bij dit onderwerp.

Samenvatting

Achtergrond

Melasma is een solitair of symmetrisch, lineair/confetti-achtig gerangschikte eruptie gekenmerkt door grillig, scherp begrensde, licht- tot grijsbruine hyperpigmentatie.

Aanleiding

Melasma is een veelvoorkomende huidaandoening. Deze huidaandoening kan een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven omdat deze huidaandoening voor iedereen te zien is en omdat melasma een hardnekkig en recidiverend eigenschap heeft. Dit maakt dat de behandelingen niet altijd de gewenste resultaten opleveren, vooral op lange termijn.

Probleemstelling

Er is nog weinig bekend over het langetermijneffect van de behandeling met glycolzuurpeeling (GA) en de Nd:YAG laser.

Vraagstelling

Wat is het verschil in effectiviteit tussen de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling in vergelijking met de Nd:YAG laser?

Doelstelling

Het verschil in effectiviteit tussen de behandeling met de Nd:YAG laser en glycolzuurpeeling bij mensen met melasma beschrijven in de huidtherapeutische praktijk.

Materiaal en methode

Dit onderzoeksrapport betreft een vergelijkend literatuur onderzoek. Er is gezocht naar relevante wetenschappelijke literatuur om de vraagstelling van dit rapport 'evidence based' te kunnen beantwoorden.

Resultaten

In dit rapport is gebruikt gemaakt van 5 randomised controlled trials (RCT's) en 1 patiënt-controle onderzoek over de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling en 4 RCT's en 2 patiëntenseries over de behandeling van melasma met de Nd:YAG laser. Tevens is gebruikt gemaakt van 1 RCT waarin het verschil in effectiviteit tussen de behandeling met glycolzuurpeeling en de Nd:YAG laser onderzocht wordt.

Conclusie

Er kan geconcludeerd worden dat behandeling met de Nd:YAG laser een beter resultaat oplevert. De afname van melasma was sterker dan bij behandeling met glycolzuurpeeling.

Discussie

In de meest bruikbare artikelen varieerde de huidtypen van 1 tot en met 5 daardoor was het niet mogelijk uitspraak te kunnen doen over alleen huidtype 4.

Inhoudsopgave

Inleiding	6
Achtergrond	6
Aanleiding	6
Probleemomschrijving	7
Probleemstelling	7
PICO vraagstelling	7
Onderzoeksvraag en deelvragen	7
Doelstelling	7
Relevantie van het onderzoek	7
Definiëring van begrippen	7
Leeswijzer	8
Hoofdstuk 1. Materiaal en Methode	9
1.1 Onderzoekstype en -design	9
1.2 Ethische aspecten	9
1.3 Materiaalverzameling	9
1.3.1 Zoekplan	9
1.3.2 Zoekstrategie	10
1.3.3 Stroomdiagram	10
1.4 Data preparatie	10
1.5 Data analyse	10
Hoofdstuk 2. Resultaten	11
2.1 Effectiviteit van de behandeling met glycolzuurpeeling bij melasma	11
2.2 Effectiviteit van de behandeling de Nd:YAG laser bij melasma	13
2.3 Huidreacties van behandeling met glycolzuurpeeling en de Nd:YAG laser	15
2.4 Effectiviteit van glycolzuurpeeling versus Nd:YAG laser	17
Hoofdstuk 3. Conclusie	19
Hoofdstuk 4. Discussie	20
Hoofdstuk 5. Aanbevelingen	21
Literatuurlijst	22
Bijlagen	24
Bijlage 1 Klinisch beeld van melasma	24
Bijlage 2 Behandeling van melasma	25
Bijlage 3 Meten bij melasma	26
Bijlage 4 Zoekplan	27
Bijlage 5 Zoekstrategie	28
Bijlage 6 Stroomdiagram	32
Bijlage 7 Data preparatie	34
Bijlage 8 Data analyse	39
Bijlage 9 Beoordeling artikelen	50
Bijlage 10 Indeling van de methodologische kwaliteit	54
Bijlage 11 Beoordelingsformulieren CBO	55
Bijlage 12 Discussie Rowena Serno	59
Bijlage 13 Discussie Esther van den Heuvel	60

Inleiding

Achtergrond

Melasma is een solitair of symmetrisch, lineair/confetti-achtig gerangschikte eruptie gekenmerkt door grillig, scherp begrensde, licht- tot grijsbruine hyperpigmentatie. (Draijer, Folmer & Verduijn, 2008). Aan de hand van de locatie kunnen er drie patronen onderscheiden worden: het centrofaciaal, malaire en mandibulair patroon. Naast deze indeling, is het mogelijk melasma in te delen naar histologisch type. Deze is afhankelijk van de diepte van de pigment afzetting. Op basis van onderzoek van de huid door middel van de Wood's-lamp kunnen vier typen onderscheiden worden namelijk het epidermale, dermale, gemengde en het niet te definiëren type melasma. De diepte van de pigmentafzetting is bepalend voor de prognose. Meer informatie hierover is te vinden in bijlage 1.

Over de incidentie en prevalentie van melasma zijn weinig exacte gegevens bekend (Miot, Miot, Silva & Marques, 2009). Melasma wordt voornamelijk gezien bij vrouwen (90%) met een donker huidtype (Achar & Rathi, 2011). Vooral in de gebieden met intense ultraviolette zonnestraling, zoals Zuid-Amerika, Azië en Zuid-Afrika, is dit een veelvoorkomende huidaandoening (Khanna & Rasool, 2011). Melasma komt voornamelijk voor in de vruchtbare periode, tussen de 17 en 45 jaar (Miot et al., 2009).

Tot op heden kan geen uitspraak worden gedaan over de exacte oorzaak voor het ontstaan van melasma. Uit recente literatuur blijkt dat hormonale factoren een belangrijke rol spelen (Miot et al., 2009). Tevens is blootstelling aan de zon een belangrijke trigger voor het ontstaan of verergeren van melasma (Khanna & Rasool, 2011). Andere oorzaken kunnen zijn: afwijkingen aan de schildklier, cosmetica met bestanddelen die fototoxische en fotoallergische reacties veroorzaken, voedingsdeficiënties en anti-epileptica (Miot et al., 2009). In 2/3 van de gevallen zijn melanofagen aanwezig in de dermis (Bevec, 2011).

Interventies die kunnen worden toegepast door de huidtherapeut zijn: camouflagetherapie, zonbescherming met een hoge beschermingsfactor, trichloorazijnzuur peeling, glycolzuurpeeling en laserbehandeling. De laatste twee interventies zullen hieronder kort toegelicht worden en in bijlage 2 uitgebreid worden toegelicht.

Glycolzuur behoort tot de Alphahydroxy zuren (AHAs). Omdat glycolzuur uit de kleinste chemische structuur bestaat en daarmee makkelijk de huidlagen penetreert, is glycolzuur van alle AHA het meest effectief (Tung, Bergfeld, Vidimos & Remzi, 2000; Hogeschool Utrecht [HU], 2011).

De Nd:YAG laser is een vastestof-laser. Het medium bestaat uit Neodymium³⁺ (Nd³⁺) ionen die zijn ingebed in een Yttrium-Aluminium-Granaat (YAG) kristal (Cencic, Luka, Marincek & Vizintin, 2010). Het chromofoor waarop ingewerkt wordt bij de behandeling van melasma, is melanine.

Een van de meest gebruikte, valide en betrouwbare methode om melasma te meten is de MASI score (Pandya et al., 2011). Dit wordt uitgebreid beschreven in bijlage 3.

Aanleiding

Melasma is een veelvoorkomende huidaandoening (Achar & Rathi, 2011). Deze huidaandoening kan een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven omdat deze huidaandoening voor iedereen te zien is en omdat melasma een hardnekkig en recidiverend eigenschap heeft (Dogra, Gupta & Gupta, 2006). Dit maakt dat de behandelingen niet altijd de gewenste resultaten opleveren, vooral op lange termijn.

Naast behandeling met glycolzuurpeeling en de Nd:YAG laser kunnen camouflagetherapie, zonbescherming met een hoge beschermingsfactor, en trichloorazijnzuur peeling toegepast worden. Overige niet huidtherapeutische interventies om melasma te behandelen zijn: isotretinoïne, lokale corticosteroiden, hydrochinoncreme 2% en 5%, adapeleen, kojiczuur en azalainezuur (Farmacotherapeutische richtlijn Melasma/chloasma [NHG], 2008). Tot op heden is er weinig onderzoek gedaan naar het lange termijn effect van glycolzuurpeeling ten

opzichte van het lange termijn effect van de Nd:YAG laser (Ball Arefiev & Hantash, 2012). Om deze reden is gekozen om een vergelijkend literatuur onderzoek uit te voeren waarbij deze twee interventies met elkaar vergeleken worden. Dit onderzoeksrapport maakt het mogelijk om een evidence based keuze te maken tussen glycolzuurpeeling en de Nd:YAG laser.

Probleemomschrijving

Melasma is een huidaandoening die frequent wordt gezien in de huidtherapeutische praktijk (Achar & Rathi, 2011). Het is een aandoening met een persisterend patroon. De reden voor behandeling is in de meeste gevallen dat de hyperpigmentatie als cosmetisch storend wordt ervaren (NHG, 2008). Tot op heden is er weinig bekend over het lange termijn effect van glycolzuurpeeling ten opzichte van het lange termijn effect van de Nd:YAG laser.

Probleemstelling

Er is nog weinig bekend over het langetermijneffect van de behandeling met glycolzuurpeeling en de Nd:YAG laser bij melasma.

PICO

Dit onderzoeksrapport is gebaseerd op een vraagstelling. Hierbij is de PICO systematiek toegepast om de vraag te structureren. PICO staat voor 'patiënt', 'intervention', 'comparison' en 'outcome'

P= Mensen met melasma

I = Glycolzuurpeeling

C= Nd:YAG laser

O= vermindering van melasma

Onderzoeksvraag

De vraagstelling luidt: "Wat is het verschil in effectiviteit tussen de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling in vergelijking met de Nd:YAG laser?" Om deze onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden zijn de volgende deelvragen opgesteld:

- Hoe wordt de reductie van melasma gemeten?
- Wat kunnen complicaties zijn die optreden bij de behandeling met glycolzuurpeeling of de Nd:YAG laser?

Doelstelling

Dit vergelijkend literatuuronderzoek heeft als doel het verschil beschrijven in effectiviteit tussen de behandeling met Nd:YAG laser en glycolzuurpeeling bij mensen met melasma te beschrijven in de huidtherapeutische praktijk.

Relevantie van het onderzoek

De verkregen informatie uit dit onderzoek zal een bijdrage leveren aan de mogelijkheid evidence based te kunnen handelen en de keuze voor de behandeling van melasma met de Nd:YAG laser of glycolzuurpeeling te kunnen verantwoorden.

Definiëring van begrippen

- ❖ Melasma is een verworven hyperpigmentatie van het gelaat. De aandoening kan zowel solitair als symmetrisch voorkomen. (NHG, 2008).
- ❖ De Nd:YAG laser is een vastestof-laser. Het medium bestaat uit Neodymium³⁺ (Nd³⁺) ionen die zijn ingebed in een Yttrium-Aluminium-Granaat (YAG) kristal (Cencic et al., 2010).
- ❖ Glycolzuurpeeling is een superficiële peeling, die valt onder de Alphahydroxyzuren (AHA). Glycolzuur is afkomstig uit suikerriet en heeft een hydrofiele samenstelling (Ilknur, Bicak, Dermirtasoglu & Okzan, 2010).

❖ Huidtype volgens Fitzpatrick

Huidtype I	lichte huid, verbrandt altijd, wordt nooit bruin.
Huidtype II	Lichte huid, verbrandt altijd, wordt soms bruin.
Huidtype III	Medium huid, verbrandt soms, wordt altijd bruin.
Huidtype IV	Olijfkleurig, Aziatische huid, verbrandt zelden, wordt altijd bruin.
Huidtype V	Lichtbruine huid.
Huidtype VI	Gemiddeld tot donkerbruin, Afrikaanse huid.

Figuur 1 Huidtypes (Hogeschool Utrecht [HU], 2012)

Leeswijzer

In hoofdstuk 1 wordt het materiaal en de methode omschreven. In dit hoofdstuk zijn het onderzoekstype en –design, ethische aspecten, materiaalverzameling, zoekplan, zoekstrategie, stroomdiagram, data preparatie en data analyse duidelijk omschreven. Aanvullende informatie hierover is te vinden in bijlage 4 t/m 11. Hoofdstuk 2 bevat de resultaten van de effectiviteit van beide onderwerpen. In hoofdstuk 3 wordt de conclusie beschreven. Hoofdstuk 4 geeft de discussies weer en in hoofdstuk 5 staan de aanbevelingen beschreven.

Hoofdstuk 1 Materiaal en Methode

1.1 Onderzoekstype en –design

Dit onderzoeksrapport betreft een vergelijkend literatuur onderzoek. Er is gezocht naar relevante wetenschappelijke literatuur om de vraagstelling van dit rapport ‘evidence based’ te kunnen beantwoorden.

Voor dit vergelijkend literatuuronderzoek dat onder kwalitatief onderzoek valt, heeft onderzoek plaatsgevonden naar verschillende relevante wetenschappelijke artikelen welke met elkaar zijn vergeleken en geanalyseerd. Vervolgens zijn de geselecteerde wetenschappelijke artikelen beoordeeld op de methodologische kwaliteit. Tijdens de beoordeling van methodologische kwaliteit van de artikelen is gebruik gemaakt van de formulieren van het Centraal Begeleidingsorgaan (CBO). Deze beoordeling wordt weergegeven als ‘level of evidence’ wat terug te vinden is in bijlage 9.

1.2 Ethische aspecten

In dit onderzoeksrapport wordt zorgvuldig omgegaan met de gegevens uit de gevonden literatuur. De informatie uit de literatuur wordt op een correcte manier verwerkt, waarbij te allen tijde wordt verwezen naar de bron van de informatie. De zoekprocedure naar de literatuur is transparant weergegeven, waarmee reproduceerbaarheid wordt gewaarborgd. De auteurs van dit onderzoeksrapport zijn onafhankelijk en onpartijdig.

1.3 Materiaalverzameling

1.3.1 Zoekplan

Om een gepaste zoekstrategie toe te passen voor het vinden van de wetenschappelijke literatuur, zijn de volgende databanken gebruikt:

- PubMed
- Cinahl
- Academic Search Premier

Aanvullende bronnen die gebruikt zijn:

- Google Scholar
- Cochrane Library

De gebruikte zoektermen zijn: Melasma, Melanosis, Cholasmas, Glycolic acid, Glycolic acid peels, Chemical peeling, Alpha hydroxy acid, Nd:YAG laser, Treatment, Therapy en combinaties hiervan.

Voor dit onderzoeksrapport is gezocht op een systematische wijze naar ‘evidence based’ literatuur niet ouder dan 5 jaar. Echter is gekozen om bij een aantal artikelen 10 tot 15 jaar te includeren omdat de ‘level of evidence’ hoog was. De ‘level van evidence’ wordt bij het onderzoeksdesign verder toegelicht.

De belangrijkste limits welke gebruikt zijn bij dit rapport zijn clinical trials, meta-analysis, randomized controlled trials, controlled clinical trials en richtlijnen. Tevens werden bij de artikelen de talen Engels, Nederlands en Duits geïncludeerd. Daarnaast zijn de inclusie criteria: Melasma, Glycolzuurpeeling, Nd:YAG laser toegepast. Er is gekozen om artikelen niet ouder dan 5 jaar te includeren om de resultaten van dit onderzoeksrapport te kunnen baseren op recente literatuur. Tevens zijn andere huidziektes en andere behandelingen geëxcludeerd. In bijlage 4 is een volledig overzicht van het zoekplan terug te vinden.

1.3.2 Zoekstrategie

De toegepaste zoektermen zijn op verschillende wijze gecombineerd met 'AND' om zo specifiek mogelijk en gestructureerd te zoeken. Dit is terug te vinden in bijlage 5, waarin de gehanteerde zoekstrategie weergegeven wordt. Hierin worden de databanken, de gebruikte zoektermen of meSH termen, de limits, het aantal hits en de gevonden artikelen weergegeven.

1.3.3 Stroomdiagram

De zoektocht naar literatuur is tevens weergegeven in een stroomdiagram, deze is te vinden in bijlage 6.

1.4 Data preparatie

De data preparatie toont een overzicht van de artikelen die uit de zoekstrategie naar voren zijn gekomen. Deze artikelen zijn gesorteerd op onderwerp en vervolgens beoordeeld op het abstract. Voor een aantal artikelen is er op basis van het abstract gekozen deze te excluseren uit het onderzoek. De overige artikelen uit de data preparatie zijn opgenomen in de data analyse. De data preparatie is weergegeven in bijlage 7.

1.5 Data analyse

De data analyse geeft een schematische samenvatting van de artikelen die zijn geïncludeerd in het onderzoek. De aspecten die zijn opgenomen in deze samenvatting zijn de titel en auteurs, soort artikel en level of evidence, deelnemers, interventies, resultaten en conclusie van het onderzoek. Een korte toelichting van de verschillende meetinstrumenten is beschreven in hoofdstuk 2.4. De level of evidence is bepaald met behulp van de methode van het CBO beoordelingsformulier, zie bijlage 11. De resultaten van dit onderzoek worden beschreven aan de hand van de artikelen uit de data analyse, zie bijlage 8.

Hoofdstuk 2 Resultaten

In dit rapport is gebruikt gemaakt van 5 RCT's en 1 patiënt-controle onderzoek over de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling en 4 RCT's en 2 patiëntenseries over de behandeling van melasma met de Nd:YAG laser. Een patiëntenserie onderzoek houdt in dat een aantal variabelen van een groep patiënten met een bepaalde aandoening gemeten en beschreven wordt. Er is echter geen controlegroep. Tevens is gebruikt gemaakt van 1 RCT waarin het verschil in effectiviteit van de behandeling met glycolzuurpeeling en Nd:YAG laser onderzocht wordt. Tevens is in dit onderzoeksrapport gekozen om met behulp van de MASI score, de resultaten bij de 0-meting en na de laatste behandeling weer te geven. Hierbij is de heterogeniteit van de uitkomstmaten laag en zijn de resultaten eenvoudig te vergelijken. De resultaten van de twee behandelingen worden afzonderlijk van elkaar weergegeven en vervolgens in paragraaf 4 met elkaar vergeleken.

2.1 Effectiviteit van de behandeling met glycolzuurpeeling bij melasma

In deze paragraaf wordt de effectiviteit van de behandeling met glycolzuurpeeling bij melasma beschreven. De resultaten van de gemiddelde MASI scores van alle onderzoeken over GA worden hieronder beschreven en in onderstaande tabel (figuur 2) weergegeven.

In het onderzoek van Kumari en Thappa (2010) was het melasma met 78.6% gereduceerd. Dit is de grootse verbetering in MASI score van alle onderzoeken over glycolzuurpeeling. Echter is de uitkomst niet significant ($p > 0.05$).

In het onderzoek van Khunger, Sarkar en Jain (2004). was het melasma met 67.9% gereduceerd. Het resultaat is statistisch significant ($p < 0.001$).

In het onderzoek van Ilknur en collega's (2010). was het melasma met 17.0% gereduceerd. Het verschil is significant ($p < 0.05$).

In het onderzoek van Dogra en collega's (2006). was het melasma met 30.3% gereduceerd (zie figuur 6). Het resultaat is niet significant ($p > 0.05$).

In het onderzoek van Javaheri, Handa, Kaur en Kumars (2001). was de MASI score met 21.8% gereduceerd. Het resultaat is significant ($P < 0.01$).

In het onderzoek van Hurley, Guevara, Gonzales en Pandya (2002). was de MASI score met 13.5% gereduceerd, Het resultaat is significant ($p < 0.05$).

Onderzoek	0-meting	Meting na laatste behandeling	Reductie (%)	Significantie
Kumari et al.	26.6	12 weken: 5,6	78.6	($p > 0.05$)
Khunger et al.	7.8	12 weken: 2.5	67.9	($p < 0.001$)
Ilknur et al.	4.7	6 maanden: 2.9	38.8	($p < 0.05$)
Dogra et al.	13.2	9 weken: 9.2	30.3	($p > 0.05$)
Javeheri et al.	22.0	3 maanden: 17.2	21.8	($p < 0.01$)
Hurley et al.	5.2	8 weken: 4.5	13.5	($p = 0.02$)

Figuur 2: Resultaten in MASI score per onderzoek over glycolzuurpeeling

Uit de resultaten blijkt de grootste gemiddelde reductie te zijn behaald in het onderzoek van Kumari en collega's (2010), dit resultaat is echter niet significant. Dit geldt ook voor het onderzoek van Dogra en collega's (2006). De resultaten uit de overige artikelen zijn statistisch significant. Opvallend is het reductiepercentage van Khunger en collega's (2004) en de zeer sterke significantie van de resultaten. Hierbij is de kans op toeval klein.

Hieronder worden een aantal variabelen weergegeven die invloed kunnen hebben op de resultaten. Het aantal deelnemers, percentage glycolzuur, applicatietijd, interval, voorbehandeling en aanvullende behandeling zijn verschillend. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het verschil in reductie van het melasma omdat de heterogeniteit van de artikelen hoog is.

Artikel en level of evidence	Aantal deelnemers	Percentage glycolzuur	Applicatietijd	Interval	Voorbehandeling	Aanvullende behandeling
Kumari et al. 2009 Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	20 patiënten. Huidtypen IV-V. Epidermaal en gemend melasma	20% GA 20% GA 35% GA 35% GA	2 minuten 4 minuten 2 minuten 4 minuten	2 weken	12% GA+ SPF 15 gedurende 2 weken	Vanaf 4 ^e behandeling 2% hydrochinon+ SPF 15
Khunger et al. 2004 RCT A2 2	10 patiënten. Huidtypen II-V. Gering tot ernstige melasma.	12 behandeling en met 70% GA	1-3 minuten, dat elke behandeling werd verhoogd met 40-60 seconden	1 week	-	SPF
Kar et al. 2012 RCT A2 2	75 patiënten Huidtype IV. Epidermaal, dermaal en gemengd melasma.	35% GA 35% GA 35% GA 70% GA 70% GA 70% GA	1 minuut 2 minuten 3 minuten 1 minuut 2 minuten 3 minuten	1 week	0.025% retinoic zuur gedurende 2 weken	SPF >30 voor behandeling tot 12 weken na behandeling
Ilknur et al, 2011 RCT A2 2	24 patiënten. Huidtypen II t/m IV. Epidermaal melasma	12 behandeling en met 20%-70% GA		2 weken	-	SPF 30
Dogra et al. 2010 RCT A2 2	25 patiënten. Epidermaal melasma.	50% GA 50% GA 50% GA	3 minuten 3.5 minuten 4 minuten	1 week	5% hydrochinon en 0.025% retinoic zuur gedurende 2 weken+SPF	-
Javeheri et al. 2010 patiënt-Controle onderzoek C 3	23 patiënten Epidermaal, gemengd en dermaal	50% GA 50% GA 50% GA	2 minuten 4 minuten 5 minuten	1 maand	10% GA+SPF 15 gedurende 2 weken	2% Hydrochinon, SPF en 10% GA om resultaat te onderhouden
Hurley et al. 2010 RCT A2 2	17 patiënten. Huidtypen IV en V. Epidermaal en gemengd melasma.	20% GA 20% GA 30% GA 30% GA	3-5 minuten 3-5 minuten 3-5 minuten 3-5 minuten	2 weken	-	4% hydrochinon en SPF 25

Figuur 3: Variabelen van de artikelen over glycolzuurpeeling.

2.2 Effectiviteit van de behandeling met de Nd:YAG laser bij melasma

In deze paragraaf wordt de effectiviteit van de behandeling met de Nd:YAG laser bij melasma beschreven. De resultaten van de gemiddelde MASI scores van alle onderzoeken over de Nd:YAG laser worden hieronder beschreven en in onderstaande tabel (figuur 4) weergegeven.

In het onderzoek van Wattanakrai, Mornchan en Eimpunth (2010). was het melasma met 74.4% gereduceerd ($p < 0.001$). De kans op toeval is zeer klein.

In het onderzoek van Mun, Jeong, Kim, Han en Kim (2011). was het melasma met 64.7% gereduceerd. Het resultaat is statistisch significant ($p < 0.01$).

In het onderzoek van Zhou, Gold, Zhong en Ying (2011). was het melasma met 61.3% gereduceerd. Het resultaat is sterk significant ($p < 0.001$).

In het onderzoek van Suh en collega's (2011) was het melasma met 46.5% gereduceerd. Het resultaat is significant ($p < 0.05$).

In het onderzoek van Jeong, Shin, Yeo, Kim en Kim (2011). was het melasma met 38.2% gereduceerd. Het resultaat is significant ($p < 0.05$).

In het onderzoek van Park en collega's (2011) was het melasma met 16.9% gereduceerd. Het resultaat is significant ($p < 0.05$).

Onderzoek	0-meting	Meting na laatste behandeling	Reductie (%)	Significantie
Wattanakrai et al.	22.3	7 weken: 5.7	74.4	($p < 0.001$)
Mun et al.	5.1	9 weken: 1.8	64.7	($p < 0.01$)
Zhou et al.	10.6	9 weken: 4.1	61.3	($p < 0.001$)
Suh et al.	14.2	10 weken: 7.6	46,5	($p < 0.05$)
Jeong et al.	3.4	16 weken: 2.1	38.2	($p < 0.05$)
Park et al.	20.7	5 weken: 17.2	16.9	($p < 0.05$)

Figuur 4: Resultaten in MASI score per onderzoek over Nd:YAG laser.

De resultaten van alle onderzoeken zijn statistisch significant. Uit de resultaten blijkt de grootste gemiddelde reductie te zijn behaald in het onderzoek van Wattanakrai en collega's (2010), dit resultaat is statistisch sterk significant. Tevens is de significantie in het onderzoek van Zhou en collega's (2011) opvallend hoog.

Hieronder worden een aantal variabelen weergegeven die invloed kunnen hebben op de resultaten. Het aantal deelnemers, instellingen, interval, voorbehandeling en aanvullende behandeling zijn verschillend. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het verschil in reductie van het melasma omdat de heterogeniteit van de artikelen hoog is.

Artikel en level of evidence	Deelnemers	Instellingen van de laser	Interval	Voorbehandeling	Aanvullende behandeling
Wattanakrai et al. 2010 Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	22 patiënten. Dermaal en gemengd melasma. Huidypen 3, 4 en 5	-1064nm -6 mm spotsize -3-3.8 j/cm2 -10 HZ -5 behandelingen	1 keer per week	2% hydrochinon + SPF 60 gedurende 2 weken.	gekoeld met koele lucht - 20c. en 2% hydrochinon en SPF 60.
Mun et al., 2011 RCT	16 patiënten	-1064 nm -7mm spotsize - 1.6–2.0 J - 5-7 ns,	1 keer per week	-	-

2.3 Huidreacties

Hieronder worden schematisch de verschillende huidreacties van zowel glycolzuurpeeling als de Nd:YAG laser in kaart gebracht. De vraagtekens in de tabel geven aan dat er in het artikel niks vermeld werd over de huidreactie. Het – teken geeft aan dat de huidreactie niet voor kwam. Het is voor zowel de patiënt als de huidtherapeut van belang om op de hoogte te zijn van de mogelijke huidreacties en terugkeer. Dit zou invloed hebben op de keuze van de behandeling.

Glycolzuur								
Artikel	Aantal deelnemers	Erytheem	Oedeem	Branderig gevoel	Hypo-pigmentatie	Hyper-pigmentatie	Overige huidreacties	Terugkeer
Kumari et al., 2009	20 patiënten GA 20 en 35%	Ja, licht erytheem bij 19 patiënten (95%)	-	-	-	-	-	6 maanden na de laatste behandeling bij 2 patiënten (10%)
Khunger et al., 2004	10 patiënten GA 70%	Ja bij 3 patiënten (30%)	Ja, bij 2 patiënten (4%)	Ja, bij 3 patiënten (30%)	-	1 patiënt (10%) postinflammatoire hyperpigmentatie	ja, desquamatie en vesiculatie bij 3 patiënten (30%)	?
Ilknur et al., 2011	24 patiënten GA 20%, 35%, 50% en 70%	Ja, bij 24 patiënten (100%)	Ja, bij 20 patiënten (83.3%)	-	-	-	Ja, frosting bij 6 patiënten (25%) en 3 patiënten (12.5%) vesikels, crustae erosie	?
Javaheri et al., 2010	23 patiënten GA 50%	-	-	-	-	1 patiënt (4,3%) lichte vorm van hyperpigmentatie	-	Nee, geen terugkeer bij alle patiënten na 3 maanden follow up
Hurley et al., 2010	17 patiënten GA 20% en 30%	Ja, bij 4 patiënten (23%)	-	-	-	-	-	?
Dogra et al., 2010	25 patiënten GA 50%	Ja, bij 6 patiënten (24%)	-	Ja, bij (24%) bij 6 patiënten	-	-	-	?
Kar et al.,	19 patiënten GA 35% en 70%	Ja, bij 4 patiënten (21.05%)	-	Ja, bij 4 patiënten (21.05)	-	Ja, bij 1 patiënt (5.2%) post inflammatoire pigmentatie	-	Na 12 weken follow up een verergering van 13.125% in MASI score

Figuur 6: Huidreacties bij behandeling van melasma met glycolzuurpeeling.

De meest voorkomende huidreacties van glycolzuurpeeling zijn erytheem en een branderig gevoel. Hyperpigmentatie kwam in drie onderzoeken voor maar dit werd slechts bij één persoon waargenomen. Terugkeer van melasma werd in drie artikelen onderzocht, waarbij twee onderzoeken terugkeer benoemen. In de overige artikelen wordt niets vermeld over het recidiveren van melasma.

Nd:YAG								
Artikel	Aantal deelnemers	Erytheem	Oedeem	Branderig gevoel	Hypo-pigmentatie	Hyper-pigmentatie	Overige huidreacties	Terugkeer
Mun et al., 2011	16, In het artikel wordt niks vermeld over de complicaties of terugkeer	?	?	?	?	?	?	?
Zhou et al., 2011	50 patiënten	Ja, licht erytheem	Ja, bij 2 patiënten (4%)	ja	-	-	ja, purpura bij 2 patiënten (4%)	Ja, na 3 maanden bij 32 patiënten (64%)
Suh et al., 2011	23 patiënten	Ja, Licht erytheem	-	-	Ja, bij 1 patient (4,3%) postinflammatoire hypopigmentatie	Ja, bij 3 patiënten (13%) postinflammatoire hyperpigmentatie	-	Na 1-3 maanden follow up nam de MASI score toe.
Wattanakrai et al., 2010	22 patienten	ja	Ja, licht oedeem	ja	Ja, bij 3 patiënten (13,6%) (allen huidtype 5) gevlekte hypopigmentatie. Na aanvullende behandeling 8 patiënten (36,4%) confetti-achtige hypopigmentatie	Ja, bij 4 patiënten (18,2%) rebound hyperpigmentatie	-	Na 12 weken follow up bij alle patiënten terugkeer van melasma
Park et al., 2011	16 patiënten	ja	Licht oedeem	ja	-	-	Ja, oppervlakkige desquamatie	Bij alle patiënten terugkeer van melasma
Jeong et al. 2011	13 patiënten	ja	-	Ja, licht branderig gevoel	-	-	-	Na 11 maanden follow up bij 9 patiënten (69,2%) lichte terugkeer.
Kar et al., 2012	21 patienten Low fluence Nd:YAG 20 patienten high fluence Nd:YAG.	HF: ja, bij 4 patiënten (19.05%)	HF: ja, bij 4 patiënten (19.05%)	HF: ja, bij 4 patiënten (19.05%)	LF: Ja, bij 1 patiënt (5%) confetti-achtige hypopigmentatie HF: Ja, bij 5 patiënt (23.8%) confetti-achtige hypopigmentatie	HF: Ja, post-inflammatoire hyperpigmentatie bij 6 patiënten (28.5%)	-	LF: Na 12 weken follow up verergering van 13.04% in MASI score HF: Na 12 weken follow up verergering van 13.25% in MASI score

Figuur 7: Huidreacties bij behandeling van melasma met de Nd:YAG laser.

De meest voorkomende huidreacties van de Nd:YAG laser zijn erytheem, oedeem en een branderig gevoel. Hyper- en hypopigmentatie kwam in drie onderzoeken voor. Terugkeer van melasma werd in zes artikelen onderzocht, waarbij in alle onderzoeken terugkeer wordt benoemd.

2.4 Effectiviteit van glycolzuurpeeling versus Nd:YAG laser

In dit onderzoeksrapport is ervoor gekozen zelf een berekening te maken om de effectiviteit van behandeling met glycolzuurpeeling te kunnen vergelijken met de effectiviteit van de Nd:YAG laser.

Onderzoek	0-meting	Meting na laatste behandeling
Kumari et al.	26.6	5.6
Khunger et al.	7,8	2.5
Ilknur et al.	4.7	2.9
Dogra et al.	13.2	9.2
Javeheri et al.	22.0	17.2
Hurley et al.	5.2	4.5
Totaal	79.5	41.9
Gemiddelde	13.3	7.0

Figuur 8: MASI scores van 0-meting en meting na laatste behandeling bij glycolzuurpeeling.

Onderzoek	0-meting	Meting na laatste behandeling
Wattanakrai et al.	22.3	5,7
Mun et al.	5.1	1,8
Zhou et al.	10.6	4,1
Suh et al.	14.2	7,6
Jeong et al.	3.4	2,1
Park et al.	20.7	17,2
Totaal	76.3	38.5
Gemiddelde	12.7	6.4

Figuur 9: MASI scores van 0-meting en meting na laatste behandeling bij de Nd:YAG laser.

In alle geïncludeerde onderzoeken werden de MASI scores bij de 0-meting en meting na de laatste behandeling beschreven. In figuur 9 worden een overzicht van deze scores weergegeven. Om tot een gemiddelde reductie per onderwerp te komen, werden allereerst de totaalscores bij de 0-meting en meting na de laatste behandeling voor beide onderwerpen berekend. Dit werd gedaan door alle MASI scores voor zowel de 0-meting als eindmeting bij elkaar op te tellen. Vervolgens werd de totale score gedeeld door zes, omdat er zes artikelen over dit onderwerp geïncludeerd zijn. Met behulp van de gemiddelde MASI scores voor en na de behandeling, was het mogelijk om per onderwerp de gemiddelde reductie te berekenen. Hierbij werd het verschil tussen de gemiddelde MASI score bij de 0-meting en gemiddelde MASI score na de laatste meting berekend. Vervolgens werd dit verschil gedeeld door de gemiddelde MASI score bij de 0-meting. Deze berekening ziet er als volgt uit:

GA: $(13.3-7.0)/13.3 \times 100 = 47.4\%$

Nd:YAG: $(12.7-6.4)/12.7 \times 100 = 49.6\%$

$49.6-47.4=2.2\%$

Dit betekent dat er in de artikelen over glycolzuurpeeling een gemiddelde reductie van 47.4% heeft plaatsgevonden. De gemiddelde reductie in de artikelen over de Nd:YAG laser was iets hoger, namelijk 49.6%.

In het onderzoek van Kar en collega's (2012) wordt de effectiviteit van glycolzuurpeeling met de Nd:YAG laser met high en low-fluence vergeleken. In dit onderzoek is naar voren gekomen dat het beste resultaat behaald wordt met de low fluence Nd:YAG laser. In de Nd:YAG low-fluence groep was het melasma met 47.9% gereduceerd. In de Nd:YAG high-fluence groep was het melasma met 20.8% gereduceerd. In de glycolzuurpeeling groep was het melasma met 40.4% gereduceerd. De resultaten in alle groepen zijn significant ($p < 0.05$).

	0-meting	Meting na laatste behandeling	Reductie (%)
Low fluence Nd:YAG laser	13.5	7.1	47.4
Glycolzuurpeeling	10.8	6.4	40.7
High fluence Nd:YAG laser	10.6	8.4	20.8

Figuur 10: Verschil in effectiviteit tussen glycolzuurpeeling en Nd:YAG laser volgens Kar en collega's (2012).

In het onderzoek van Park en collega's (2011) is de effectiviteit van de combinatie met glycolzuurpeeling en de Nd:YAG laser ten opzicht van de behandeling met alleen de Nd:YAG laser met elkaar vergeleken. Hierbij bleek glycolzuurpeeling en Nd:YAG laser (27.4% reductie) effectiever te zijn dan alleen de Nd:YAG laser (16.9% reductie).

Uitspraak over de effectiviteit per soort melasma kan slechts worden gebaseerd op de resultaten van enkele artikelen. Het onderzoeksrapport beschrijft slechts drie artikelen waarin er onderscheid gemaakt wordt tussen de verschillende types melasma. In het onderzoek van Kumari en collega's (2010), vond er 79% reductie plaats bij epidermaal melasma. Bij patiënten met gemengd melasma was deze reductie slechts 48%. Dit verschil is significant ($p < 0.05$). In het onderzoek van Javaheri et al. (2001) vond er 46,7% reductie plaats bij patiënten met epidermaal melasma en 27,8% reductie bij patiënten met gemengd melasma. Bij een patiënt met dermaal melasma was geen verslechtering noch verbetering opgetreden. Het significantieniveau is ($p < 0.05$). In het onderzoek van Suh en collega's (2011) was het reductiepercentage 53.8% bij patiënten met epidermaal melasma en bij gemengd melasma was dit 45,1%, hierbij wordt het significantieniveau niet vermeld.

Onderzoek	Epidermaal melasma	Dermaal melasma	Gemengd melasma
Kumari et al.	79%	-	48%
Javaheri et al.	46,7%	0%	27,8%
Suh et al.	53,8%	-	45,1%

Figuur 11: Reductie per type melasma in procenten.

Hoofdstuk 3 Conclusie

In dit rapport is gebruikt gemaakt van 5 RCT's en 1 patiënt-controle onderzoek over de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling en 4 RCT's en 2 patiëntenseries over de behandeling van melasma met de Nd:YAG laser. Tevens is gebruikt gemaakt van 1 RCT waarin het verschil in effectiviteit tussen de behandeling met glycolzuurpeeling en Nd:YAG laser onderzocht wordt.

Er kan geconcludeerd worden dat behandeling met de Nd:YAG laser een beter resultaat oplevert bij de afname van melasma dan behandeling met glycolzuurpeeling. Dit verschil in resultaat tussen beide behandelingen is met 2.2% erg klein.

Bij behandeling met de Nd:YAG laser is de kans op terugkeer van melasma groter dan bij behandeling met glycolzuurpeeling. Tevens kan geconcludeerd worden dat zowel glycolzuurpeeling als de Nd:YAG laser het beste resultaat opleveren bij behandeling van epidermaal melasma gevolgd door gemengd melasma (Kumari, 2010; Javaheri, 2001; Suh, 2011). De meest voorkomende huidreacties bij de behandeling van zowel glycolzuurpeeling als Nd:YAG laser zijn: erytheem, oedeem en een branderig gevoel. Er kan geconcludeerd worden dat deze complicaties vaker optreden bij de Nd:YAG laser dan bij glycolzuurpeeling. Hiernaast is de kans op de ontwikkeling van hyper- en hypopigmentatie groter bij behandeling met de Nd:YAG laser.

Hiermee kan de vraagstelling van dit onderzoeksrapport "Wat is het verschil in effectiviteit tussen de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling in vergelijking met de Nd:YAG laser?" worden beantwoord. Behandeling met de Nd:YAG laser is op korte termijn effectiever dan behandeling met glycolzuurpeeling. Echter kan een geslaagd langetermijneffect van de Nd:YAG laser niet gegarandeerd worden bij behandeling van melasma.

Hoofdstuk 4 Discussie

Kwaliteit van de geïncludeerde artikelen

In dit onderzoeksrapport zijn 10 RCT's, 1 patiënt-controle onderzoek en 2 patiëntenseries gebruikt. Tijdens het zoeken van de artikelen en het prepareren van de data was er veel literatuur te vinden over beide onderwerpen. Eenmaal bij de resultaten aangekomen bleek de inclusiecriteria niet volledig te zijn waardoor de resultaten moeilijk vergelijkbaar waren en daardoor niet geschreven konden worden. Bij nader inzien is gekozen om de MASI score als inclusiecriteria te gebruiken omdat de MASI score een van de meest gebruikte, valide en betrouwbare methode is om melasma te meten (Pandya et al., 2011). Hierdoor vielen meer dan de helft van de artikelen af en is gekozen om artikelen te gebruiken van minder hoge methodologische kwaliteit.

Aanpassing van de vraagstelling

In eerste instantie werd gekozen om huidtype 4 in de vraagstelling te verwerken omdat melasma het meest voorkomt bij dit huidtype. In de meest bruikbare artikelen varieerde de huidtypen van 1 tot en met 5. Daardoor was het niet mogelijk uitspraak te kunnen doen over alleen huidtype 4 en is de vraagstelling aangepast naar huidtype 1 tot en met 5.

Type en ernst van de melasma

In de geïncludeerde artikelen kwam naar voren dat melasma verschillende lokalisaties had op het gelaat. Daarnaast kwamen de dieptes van melasma niet overeen waardoor een vergelijking moeilijk was. Hier is vooraf geen rekening mee gehouden. Dit kan invloed hebben op de betrouwbaarheid van de conclusie van dit onderzoeksrapport. In slechts één artikel wordt het significantieniveau benoemd.

Significantie van de resultaten

Uitgezonderd van één onderzoek werden de p waardes alleen met groter of kleiner dan 5% aangeduid, het precieze getal werd niet beschreven. De significantie van de p waarden uit alle artikelen over de Nd:YAG was <0.05 . Bij vier artikelen over glycolzuur was de significantie van de p waarde <0.05 en bij twee artikelen >0.05 . Hierbij is de betrouwbaarheid van de twee artikelen over glycolzuur van minder hoog niveau. Dit kan invloed hebben op de uitkomst van dit onderzoeksrapport.

Terugkeer van melasma

Uit de conclusie is gebleken dat melasma vaker terugkeert bij behandeling met de Nd:YAG laser. Opvallend is het gebruik van een zeer hoge Sun Protection Factor (SPF). Bij behandeling met glycolzuurpeeling wordt de terugkeer slechts in twee artikelen benoemd, namelijk in het onderzoek van Kumari en collega's (2009) en in het onderzoek van Kar en collega's (2012). In de overige artikelen werd terugkeer niet beschreven. Verder onderzoek naar het lange termijn effect van de behandeling met glycolzuurpeeling is van belang. De geadviseerde SPF in alle onderzoeken is lager geweest dan bij de Nd:YAG laser. Hierbij kan afgevraagd worden of de terugkeer van melasma in verband staat met het gebruik van een zonbescherming bij de Nd:YAG laser en of een hogere SPF de terugkeer van melasma bij glycolzuurpeeling kan voorkomen.

Variabelen van de behandeling

Bij beide onderwerpen waren er verschillen in de volgende variabelen: percentage van de peeling, instellingen van de laser, de behandelduur, verschil in voorbehandeling, aanvullende behandeling en nabehandeling. Dit maakte het moeilijk de onderzoeken accuraat met elkaar te vergelijken.

Hoofdstuk 5 Aanbevelingen

Op basis van de resultaten uit dit onderzoeksrapport wordt Nd:YAG lasertherapie als behandeling van eerste keuze ten opzichte van glycolzuurpeeling aanbevolen omdat hiermee de grootste reductie van melasma behaald kan worden. Mocht het melasma na behandeling met de Nd:YAG laser op lange termijn terugkeren, dan wordt een vervolg behandeling met glycolzuurpeeling geadviseerd.

Verder wordt er aanbevolen om zowel bij behandeling met glycolzuurpeeling als de Nd:YAG laser, de behandeling af te stemmen op de individuele patiënt. In onderstaande tabel worden de aanbevelingen voor beide behandelingen overzichtelijk weergegeven.

	Glycolzuurpeeling	Nd:YAG laser
Voorbehandeling	Glycolzuur 10%-12% gedurende twee weken voor de behandeling.	Hydrochinon 2% gedurende twee weken voor de behandeling
Behandeling	Huidtypen 1 t/m 3: 50%-70%	Huidtypen 1 t/m 3: 3-4 j/cm ²
	Huidtypen 4 t/m 5: 20-35%	Huidtypen 4 t/m 5: 0.5-2 J/cm ²
Nabehandeling	Sunblock SPF 30+	Sunblock SPF 30+

Figuur 12: Aanbevelingen voor beide behandelingen.

Op basis van de geïnccludeerde artikelen wordt geadviseerd bij huidtypen 1 t/m 3 bij behandeling met de Nd:YAG laser 3 tot 4 j/cm² als instelling toe te passen. Bij huidtypen 4 t/m 5 wordt geadviseerd om een lagere fluence te gebruiken tussen de 0.5 en 2 j/cm² om complicaties te voorkomen. Ook met glycolzuurpeeling worden zichtbare resultaten aangetoond bij de behandeling van melasma. Op basis van de geïnccludeerde artikelen wordt geadviseerd om bij huidtypen 1 t/m 3 glycolzuurpeeling 50%-70% toe te passen. Bij huidtypen 4 t/m 5 wordt geadviseerd om glycolzuurpeeling 20%-35% toe te passen. Indien er geen complicaties optreden kunnen de percentages worden verhoogd om de effectiviteit te vergroten. Bij beide behandelingen is het van belang om de patiënt te adviseren een voorbehandeling te ondergaan. Dit zorgt ervoor dat het lange termijn effect van de behandeling wordt geoptimaliseerd. Tevens wordt hiermee het risico op het ontwikkelen van complicaties gereduceerd. De voorbehandeling die kan worden toegepast bij behandeling met glycolzuurpeeling is glycolzuur 10%-12% gedurende twee weken voor de behandeling. Bij behandeling met de Nd:YAG laser wordt geadviseerd een voorbehandeling met hydrochinon 2% gedurende twee weken voor de behandeling toe te passen. Als aanvullende behandeling kan zowel voor de Nd:YAG laser als glycolzuurpeeling gekozen worden voor hydrochinon 2%-4% gedurende de gekozen behandelduur. Gedurende de voorbehandeling tot en met de nabehandeling is het van belang om sunblock met SPF 30+ te gebruiken om complicaties te voorkomen.

Omdat er nog weinig bekend is over het lange termijneffect van de behandeling met glycolzuurpeeling wordt aanbevolen verder onderzoek van hoge methodologische kwaliteit te verrichten.

In dit onderzoeksrapport is slechts één artikel naar voren gekomen waarin een combinatie van glycolzuurpeeling en Nd:YAG lasertherapie werd toegepast. Hiermee zou een nieuwe vraagstelling kunnen worden geformuleerd om de effectiviteit van de behandeling met glycolzuurpeeling in combinatie met de behandeling met de Nd:YAG laser. "Wat is de effectiviteit van behandeling met glycolzuurpeeling in combinatie met de Nd:YAG laser bij mensen met melasma?"

Literatuurlijst

- Achar, A., & Rathi, S. (2011). Melasma: A Clinico-Epidemiological study of 312 cases. *Indian Journal of Dermatology*, 56, 380-382.
- Arora, P., Sarkar, R. Garg, V. K., & Arya, L. (2012). Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 5, 93-103.
- Ball Arefiev, K. L., & Hantash, B. M. (2012). Advances in the Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature. *Dermatologic Surgery*, 38, 971-984.
- Bevec, T. (2011). Review Treating Melasma with Sub-Thermolytic Q-Switched Nd:YAG. *Journal of the Laser and Health Academy*, 1, 53-55.
- Cencic, B., Lukac, M., Marincek, M., & Vizintin, Z. (2010). High Fluence, High Beam Quality Q-Switched Nd:YAG Laser with Optoflex Delivery System for Treating Benign Pigmented Lesions and Tattoos. *Journal of the Laser and Health Academy*, 1, 9-18.
- Dogra, A., Gupta, S., & Gupta, S. Comparative efficacy of 20% trichloroacetic acid and 50% glycolic acid peels in the treatment of recalcitrant melasma. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*; 16, 79-85.
- Draijer, L. W., Folmer, H., & Verduijn, M. M. (2008). NHG-Farmacotherapeutische richtlijn melasma/chloasma. Gevonden op 1 november 2012, op http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Chloasma_text.html
- Hogeschool utrecht. (2011) *Hoorcollege AHA's alfa-hydroxizuren*. Utrecht: Hogeschool Utrecht.
- Hogeschool Utrecht. (2012) *Bijlage LASER en IPL bij overbehandeling*. Utrecht: Hogeschool Utrecht.
- Hurley, M. E., Guevara, I. L., Gonzales, R. M., & Pandya, A. G. (2002). Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Archives of dermatology*, 138, 1578-1582.
- Ilknur, T., Bicak, M. U., Dermirtasoglu, M., & Okzan, S. (2010). Glycolic Acid Peels Versus Amino Fruit Acid Peels in the Treatment of Melasma. *Dermatologic Surgery*, 36, 490-495.
- Javaheri, S.M., Handa, S., Kaur, I., & Kumar, B. (2001). Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *International Journal of Dermatology*, 40, 354-357
- Jeong, S., Shin, J., Yeo, U., Kim, W., & Kim, I. (2010). Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream. *Dermatologic Surgery*, 36, 909-918.
- Kar, H. K., Gupta, L., & Chauhan, A. (2012). A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma. *Indian Journal of Dermatology*, 78, 165-171.

- Khanna, N., & Rasool, S. (2011). Facial melanoses: Indian perspective. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, 77, 552-564.
- Khunger, N., Sarkar, R., & Jain, R. K. (2004). Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients. *Dermatologic Surgery*, 30, 756-760.
- Kleijn, M., Schie, M. (2010). Acnebehandeling door de schoonheidsspecialiste met glycolzuurpeeling versus Acnetherapie door de huidtherapeut met glycolzuurpeeling. *Onderzoeksrapport HU*, 11.
- Kumari, R., & Thappa, D. M. (2010). Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, 76, 450-456.
- Miot, L. D. B. D, Miot, H. A., Silva, M. G., & Marques, M. E. A. (2009). Physiopathology of melasma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 84 (6).
- Mun, J. Y., Jeong, S. Y., Kim, J. H., Han, S. S., & Kim, I. H. (2011). A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis. *Journal of Electron Microscopy*, 60, 11-18.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. (2004). *Richtlijn laserbehandeling en flits therapie*. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications..
- Pandya, A. G., Hynan, L., Bhore, R. Riley, F. C., Guevara, I.L. Grimes, P. et al. (2011) Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *American Academy of Dermatology*, 64, 78-83.
- Park, K. Y., Kim, D. H., Kim, H. K., Li, K., So, S. J., & Hong, C. K. (2011). A Randomized, observer blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. *Clinical and Experimental Dermatology*, 36, 864-870.
- Polnikorn, N. (2008). Treatment of refractory dermal melasma with the Medlite C6 Q-switched Nd:YAG laser: Two case reports. *Journal of cosmetic and Laser Therapy*, 10, 167-173.
- Suh, K. S., Sung, J. Y., Roh, H. J., Jeon, Y. S., Kim, Y. C., & Kim, S. T. (2011). Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma. *Journal of Dermatological Treatment*, 22, 233-238.
- Tung, R. C., Bergveld, W. F., Vidimos, A. T., & Remzi, B. K. (1998). Alpha Hydroxy Acids/ Trichloroacetic Acids Risk/ Benefit Strategies. *Dermatologic Surgery*, 24, 181-189.
- Wattanakrai, P., Mornchan, R., & Eimpunth, S. (2010). Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatologic Surgery*, 36, 76-87.
- Zhou, X., Gold, M. H., Zhong L., & Ying L. (2011). Efficacy and Safety of Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment of Melasma. *Dermatologic Surgery*, 37, 962-970.

Bijlage 1 Klinisch beeld van melasma

	Centrofaciaal patroon	Malair patroon	Mandibulair patroon
Huidgebied	voorhoofd, wangen, neus, bovenlip en kin	wangen en neus	ramus van de onderkaak
Percentage patiënten	63 %	21%	16%

Figuur 13: Indeling van melasma naar locatie (Achar & Rath, 2011).

	Epidermaal	Dermaal	Gemengd	'niet te definiëren'
Oorzaak	Hoeveelheid melanine in de basale en suprabasale lagen en eventueel in het stratum corneum verhoogd	Toegenomen aantal melanofagen in de oppervlakkige en diepe dermis	Melanine zowel in de epidermis als de dermis aanwezig	Voornamelijk toegenomen aantal melanofagen in de oppervlakkige en diepe dermis
Kleur bij natuurlijk licht	Lichtbruin	Grijs- bruin	Donkerbruin	Donkerbruin
Kleur bij Wood's lamp	Versterkt, bruin/ karamelbruin	Niet versterkt, kleur veranderd niet	Alleen het epidermale component wordt versterkt	Dicht bij eigen huidskleur, moeilijk te classificeren

Figuur 14: Indeling van melasma naar histologisch type (Khanna & Rasool, 2011).

Bijlage 2 Behandeling van melasma

Glycolzuurpeeling

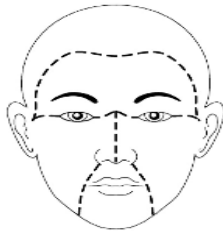
Glycolzuur behoort tot de Alphahydroxy zuren (AHAs). Omdat glycolzuur uit de kleinste chemische structuur bestaat en daarmee makkelijk de huidlagen penetreert, is glycolzuur van alle AHA het meest effectief (Tung, Bergfeld, Vidimos & Remzi, 2000). De dieptewerking van een glycolzuurpeeling is afhankelijk van de concentratie, de tijd en frequentie van applicatie en de zuurgraad (Hurley, Guevara, Gonzales & Pandya, 2002). Bij lage concentraties wordt de cohesie van de corneocyten verminderd met als gevolg verdunning van stratum corneum. Hoge concentraties glycolzuur veroorzaakt epidermolyse omdat de eiwit ketens van elkaar worden gescheiden (Tung et al., 2000). Tevens zorgt glycolzuur voor het verspreiden van melanine in de basale laag van de cutis. Volgens Bowe (2008, zoals geciteerd in Kleijn, 2010) door een cutane wond te veroorzaken en door het re-epithelisatie proces van de epidermis, daalt de melanine inhoud en wordt dit gelijkmatiger verdeeld. Dit leidt tot vermindering van het melasma.

Nd:YAG laser

De Nd:YAG laser is een vastestof-laser. Het medium bestaat uit Neodymium³⁺ (Nd³⁺) ionen die zijn ingebed in een Yttrium-Aluminium-Granaat (YAG) kristal (Cencic, Luka, Marincek & Vizintin, 2010). Het chromofoor waarop ingewerkt wordt bij de behandeling van melasma, is melanine. De absorptie van melanine is optimaal bij een golflengte tussen 600 en 1100nm (Arora, Sarkar, Garg & Arya, 2012). De Nd:YAG laser is voorzien van een 'quality-switch' ofwel 'Q-switch'. Door middel van een schakeling in het apparaat wordt een pulsduur van nanoseconden (10^{-9}) verkregen met een zeer hoge energiewaarde. Deze korte pulsduur is van belang om te kunnen voldoen aan de voorwaarden voor selectieve fotothermolyse (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2004). De energie van de Nd:YAG laser veroorzaakt fragmentatie van de melanine korrels. De uiteengevallen pigmentdeeltjes worden vervolgens door macrofagen gefagocyteerd (polnikorn, 2008).

Bijlage 3 Melasma meten met de MASI score

De MASI score is een van de meest gebruikte, valide en betrouwbare methode om melasma te meten (Pandya et al., 2011). Hierbij wordt het gezicht in vier compartimenten opgedeeld namelijk forehead (f), right malar region (rm), left malar region (lm) en chin (k). Bij elke compartiment wordt een vast percentage toegerekend. Hierbij is het voorhoofd (f) 30%, linker wang 30%, rechter wang 30% en kin 10% (figuur: 1).



Figuur 15: Vier compartimenten van het gelaat (Pandya et al., 2011).

Darkness (D) compared with normal skin	Homogeneity (H) of hyperpigmentation	Area value (A)
0 = absent	0 = absent	0 = no involvement
1 = slight	1 = slight	1 = <10%
2 = mild	2 = mild	2 = 10-29%
3 = marked	3 = marked	3 = 30-49%
4 = maximum	4 = maximum	4 = 50-69%
		5 = 70-89%
		6 = 90-100%

Figuur 16: Weergave van de drie factoren om de MASI score te berekenen (Pandya et al., 2011).

Tijdens de beoordeling wordt de MASI score berekend door de behandelaar, waarbij gekeken wordt naar de volgende 3 factoren: area (A) of involvement oftewel het compartiment van het melasma, darkness (D) oftewel de hoeveelheid pigment en op homogeneity (H) wat duidt op mate van effenheid van het melasma. Tevens worden cijfers toegerekend aan de factoren (figuur 2). Bij de (D) wordt een cijfer tussen de 0-4 gegeven. Bij de (H) wordt een cijfer tussen de 0-4 gegeven en bij (A) een cijfer tussen de 0-6 gegeven. Vervolgens worden (D) en (H) bij elkaar opgeteld en vermenigvuldigd met (A). De berekening ofwel formule ziet er als volgt uit:

$$MASI = 0.3(D_F + H_F)A_F + 0.3(D_{MR} + H_{MR})A_{MR} + 0.3(D_{ML} + H_{ML})A_{ML} + 0.1(D_C + H_C)A_C$$

Figuur 17: Gebruikte formule om de MASI score uit te rekenen (Kumari et al., 2010)

Bijlage 4 Zoekplan

Informatiebronnen	• Boeken • Protocollen/ richtlijnen • Pubmed • Cinahl • Cochrane • Google scholar
Zoektermen / trefwoorden	• Melasma • Melanosis • Chloasma • Chloasmas • Glycolic acid • Glycolic acid peels • Chemical peeling • Alpha hydroxy acid • Nd:YAG laser • Melasma Area Severity Index • Treatment • Therapy
Limits	• Only links to full text • Only items with links to free full text • Systematic reviews • Clinical trial • Meta-analysis • Randomized Controlled trial • Controlled clinical trial • English, German, Dutch
Inclusiecriteria	• Melasma • Glycolzuurpeeling • Nd: YAG laser • Artikelen minder dan 5 jaar oud • MASI score
Exclusiecriteria	• Artikelen ouder dan 5 jaar • Andere huidziektes • Andere behandelingen • Andere meetmethoden dan de MASI score

Databanken	Zoektermen	Limits	Hits	Hits na in- en exclusiecriteria	Gekozen artikel
Pubmed	Melasma AND Nd:YAG laser AND glycolic acid	- Only links to full text - English, German, Dutch - Publication date 5 years	1	1	A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma
Pubmed	Melasma AND Nd:YAG laser		41	29	A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis
Academic Search Premier	Melasma AND Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet		7	5	Efficacy and Safety of Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment of Melasma.
Academic Search Premier	Melasma AND Nd:YAG	- English, German, Dutch - Publication date 5 years	16	15	Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma.
Pubmed	Melasma AND Nd:YAG laser		41	29	Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians
Pubmed	Melasma AND Nd:YAG laser	- English, German, Dutch - Publication date 5 years	42	30	A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma.
Academic Search Premier	Melasma AND Nd:YAG		16	12	Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream.
Google Scholar	Nd:YAG laser	- English, German, Dutch - Publication date 5	481.000	34.000	High Fluence, High Beam Quality Q-Switched Nd:YAG

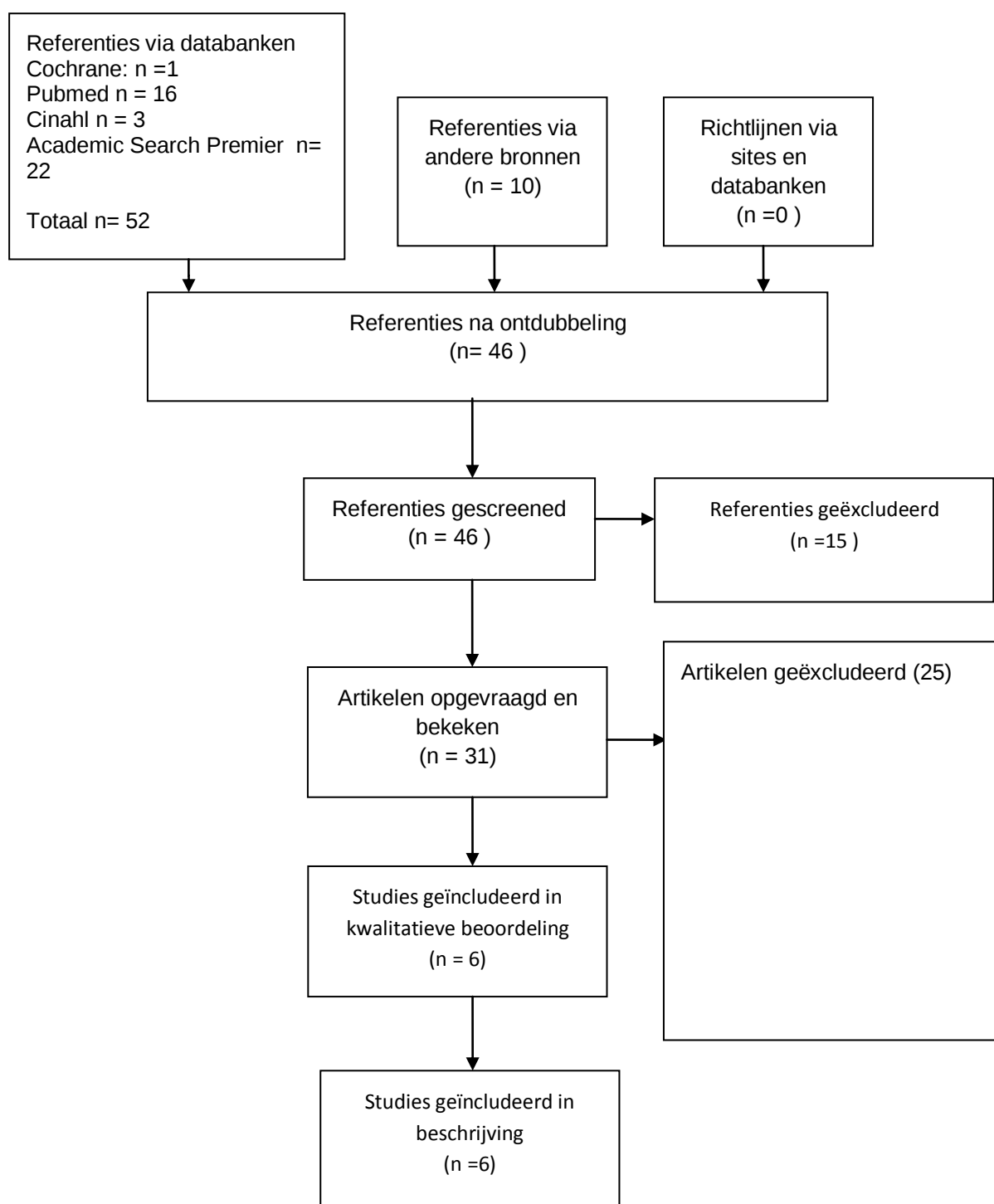
		years			Laser with Optoflex Delivery System for Treating Benign Pigmented Lesions and Tattoos
Academic Search Premier	Melasma AND Nd:YAG		16	12	Treatment of refractory dermal melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser: Two case reports
Google	Richtlijn lasertherapie	-	1.270.000	1.270.000	Richtlijn laserbehandeling en flitstherapie
Google Scholar	Laser AND treatment AND melasma	- English, German, Dutch - Publication date 5 years	2.640	1.590	Laser Treatment of Pigmented Lesions-2000 How far have we gone?
Cinahl	Melasma AND epidemiology	- English, German, Dutch - Publication date 5 years	8	7	Melasma: A clinico-epidemiological study of 312 cases
Pubmed	Melasma AND epidemiology		526	135	Facial melanoses: Indian perspective.
Google Scholar	Melasma AND pathology	- English, German, Dutch - Publication date 5 years	1.300	626	Physiopathology of melasma
Google Scholar	Richtlijn melasma	- English, German, Dutch - Publication date 5 years	18	13	NHG-Farmacotherapeutische richtlijn melasma/chloasma
Academic Search premier	Melasma AND guideline		1	1	Guidelines for clinical trials in melasma
CINAHL	Glycolic acid AND melasma	Publication date 5 years	6	4	Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma
Cochrane Library	Glycolic acid AND melasma		1	1	Interventions for melasma (Review)
Pubmed	Glycolic acid AND chloasmas	Publication date 10 years	29	17	Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma

Pubmed	Glycolic acid AND melanosia	Publication date 10 years	29	17	Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients
Pubmed	Glycolic acid AND Melanosis	Publication date 5 years	29	10	Melasma: a comprehensive update: part II
Pubmed	Glycolic acid AND Chloasma	Publication date 10 years	29	17	Efficacy of low strength glycolic acid application in the treatment of melasma
Academic Search Premier	Glycolic acid AND melasma	Publication date 5 years	36	15	Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark skinned patients
Academic Search Premier	Glycolic acid peel AND melasma	Publication date 15 years	22	11	Safety and efficacy of glycolic acid facial peels in Indian women with melasma
Academic Search Premier	Alpha hydroxyacid AND melasma	Publication date 15 years	4	3	Alpha Hydroxy Acids/ Trichloroacetic Acids Risk/ Benefit Strategies
Academic Search Premier	Glycolic acid peel AND melasma	Publication date 15 years	18	18	Glycolic Acids Peels in the Treatment of Melasma among Asian Women
Academic Search Premier	Glycolic acid peel AND Melasma	Publication date 5 years	22	7	Glycolic Acid Peels Versus Amino Fruit Acid Peels in the treatment of Melasma
Google Scholar	Alpha hydroxyacid AND melasma	Publication date 5 years	1210	535	Melasma: Insights and Perspectives
Google Scholar	Glycolic acid peels	Publication date 10 years	5560	43330	Glycolic Acid Peels

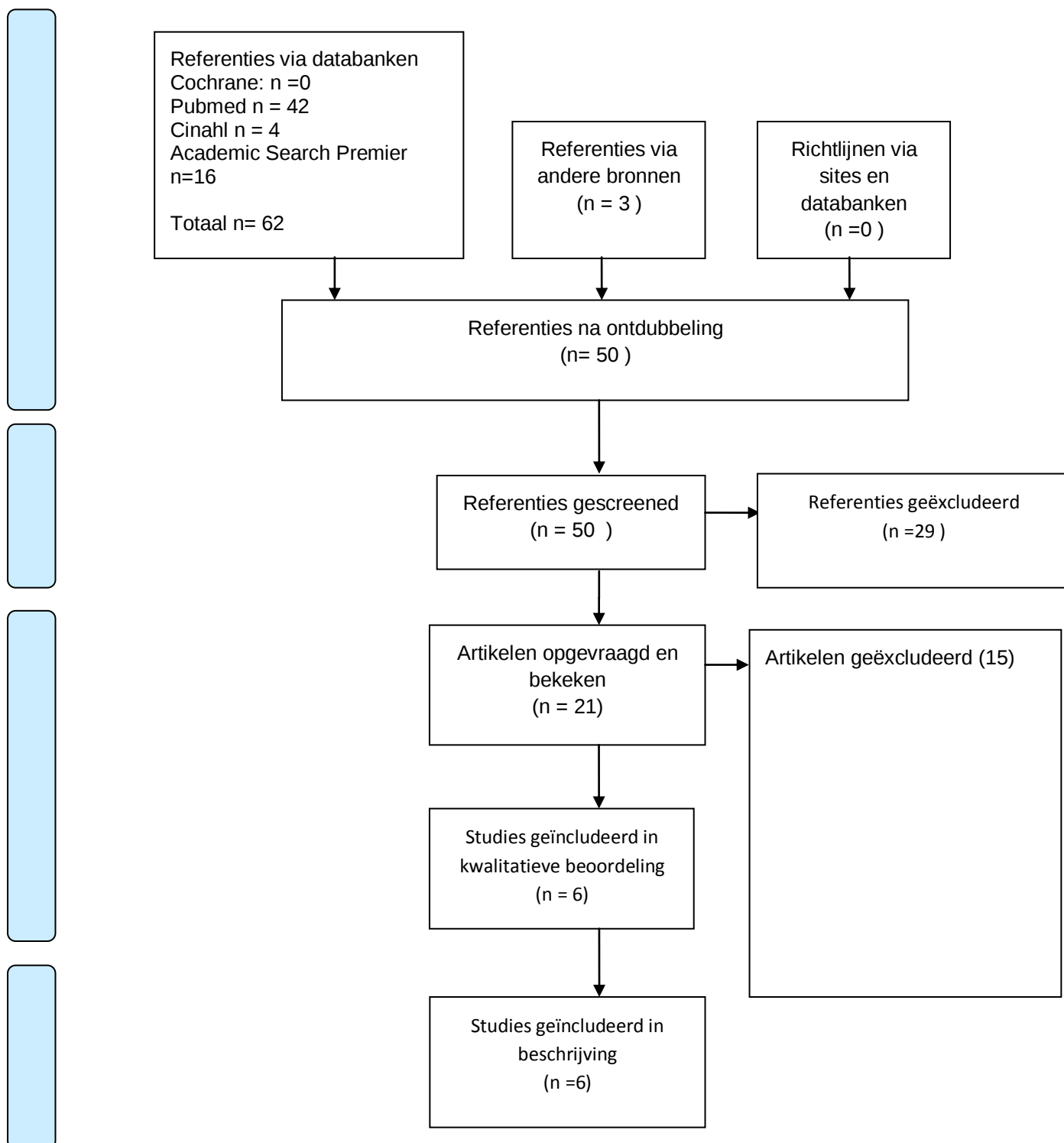
Google Scholar	Glycolic acid AND melasma	Publication date 5 years	1500	823	Comparative efficacy of 20% trichloroacetic acid and 50% glycolic acid peels in the treatment of recalcitrant melasma
Google Scholar	Glycolic acid AND Melasma	Publication date 15 years	1500	1390	Chemical Peeling: evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals
Google Scholar	Melasma Area Severity Index	Publication date 5 years	844	487	Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method

Bijlage 6 Stroomdiagram

Artikelen over de behandeling met de Nd:YAG laser bij melasma.



Artikelen over de behandeling met glycolzuurpeeling bij melasma.



Het onderzoek van Kar en collega's (2012) is niet in de stroomdiagrammen opgenomen, aangezien dit artikel voor beide onderwerpen van toepassing is.

Bijlage7 Data preparatie

Onderwerp	Titel	Auteurs	Jaartal	Abstract
Nd:YAG laser en glycolzuurpeeling	A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma	Kar, H.K., Gupta, L., Chauhan, A.	2012	++ Zeer geschikt voor analyse
Nd:YAG laser en melasma	A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis	Mun, J.Y., Jeong, S.Y., Kim, J.H., Han, S.S., Kim, I.H.	2011	+ Geschikt voor analyse
Nd:YAG laser en melasma	Clinicohistologic study of low fluence, multiple pass Q-switched Nd:YAG laser treatment for melasma in Asian skin	?	2011	- Niet geschikt voor analyse
Nd:YAG laser en melasma	Efficacy and Safety of Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment of Melasma.	Zhou, X., Gold, M. H., Zhong L., Ying L .	2011	++
Nd:YAG laser en melasma	Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy	Cho, S.B., Kim, J.S., Kim, M.J.	2009	+
Nd:YAG laser en melasma	Low-dose 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma	Choi, M., Choi, J.W., Lee, S.Y., Choi, S.Y., Park, H.J., Park, K.C., Youn, S.W., Huh, C.H.	2010	+
Nd:YAG laser en melasma	Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation	Arora, P. , Sarkar,R. Garg, V.K., Arya, L.	2012	++
Nd:YAG laser en melasma	Treatment of melasma with low fluence, large spot size, 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser for the treatment of melasma in Fitzpatrick skin types II-IV	Brown, A.S., Hussain, M., Goldber, D.J.	2011	+
Nd:YAG laser en melasma	Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma.	Suh, K.S., Sung, J.Y., Roh, H.J., Jeon, Y.S., Kim, Y.C., Kim, S.T.	2011	+
Nd:YAG laser en	Advances in the	Ball Arefiev,	2012	+

melasma	Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature	K.L., Hantash, B.M.		
Nd:YAG laser en melasma	Melasma: Treatment evaluation	Salem, A., Gamil, H., Ramadan, A., Harras, M., Amer A.	2009	+
Nd:YAG laser en melasma	Laser Eradication of Pigmented Lesions: A Review	Polder, K. D., Landau, J. M., Vergilis-Kalner, I. J., Goldberg, L. H., Friedman, P. M., Bruce, S.	2011	+
Nd:YAG laser en melasma	The Evolution of Melasma Therapy: Targeting Melanosomes Using Low-Fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Lasers	Kauvar, A. N.	2012	+
Nd:YAG laser en melasma	The treatment of melasma: A review of clinical trials	Gupta, A.K., Gover, M.D., Nouri, K., Taylor, S	2006	-
Nd:YAG laser en melasma	Laser treatment for pigmented lesions: a review	Jones, C.E., Nouri, K.	2006	-
Nd:YAG laser en melasma	Treatment of melasma by low fluence 1064nm Q-switched Nd:YAG laser.	Sim, J.H., Park, Y.L., Whang, K.U., Lee, S.Y., Choi, W.B., Kim, H.J., Lee, J.H.	2012	-
Nd:YAG laser en melasma	Newer and upcoming therapies for melasma	Sarkar , R., Chugh, S., Garg, V.K .	2012	-
Nd:YAG laser + hydrochinon creme/alpha arbutin/ triple combination cream en melasma	Review Treating Melasma with Sub-Thermolytic Q-Switched Nd:YAG	Bevec, T.	2011	+
Nd:YAG laser + hydrochinon crème en melasma	Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians	Wattanakrai, P., Mornchan, R., Eimpunth, S.	2010	++
Nd:YAG laser + glycolzuurpeeling en melasma	A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to	Park, K. Y., Kim, D. H., Kim, H. K., Li, K. Seo, S. J., Hong, C. K.	2011	++

	treat melasma.			
Nd:YAG laser + triple combination cream en melasma	Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream.	Jeong S, Shin J, Yeo U, Kim W, Kim I.	2010	++
Nd:YAG laser	High Fluence, High Beam Quality Q-Switched Nd:YAG Laser with Optoflex Delivery System for Treating Benign Pigmented Lesions and Tattoos	Cenic, B., Lukac, M., Marincek, M., Vizintin, Z.	2010	+
Nd:YAG laser	Treatment of refractory dermal melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser: Two case reports	Polnikorn, N.	2008	+/-
Nd:YAG laser	Richtlijn laserbehandeling en flits therapie	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie	2004	++
Nd:YAG laser	Laser Treatment of Pigmented Lesions-2000 How far have we gone?	Stratigos, A. J., Dover, J. S. Arndt, K. A.	2000	+
Melasma	Melasma: A clinico-epidemiological study of 312 cases	Achar A., Rathi, S.K.	2011	+
Melasma	Facial melanoses: Indian perspective.	Khanna, N., Rasool, S.	2011	+
Melasma	Physiopathology of melasma.	Miot, L. D. B. D., Miot, H. A., Silva, M. G., Marques, M. E. A.	2009	+
Melasma	NHG-Farmacotherapeutische richtlijn melasma/chloasma	Draijer, L. W. Folmer, H. Verduijn, M. M.	2008	+
Melasma	Guidelines for clinical trials in melasma	Pandya, A., Bernebrug, M., Ortonne, J. P., Picardo, M.	2007	+
Glycolzuurpeeling en melasma	Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in treatment of melasma	Kumari, R., Thappa, D.M.	2010	++
Glycolzuurpeeling en melasma	Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of	Huley, M.E., Guevara, I.L.,	2002	++

	melasma	Gonzales, R.M., Pandya, A.G.		
Glycolzuurpeeling en melasma	Efficacy of low-strength glycolic acid application in the treatment of melasma	Coleman, W.P., Broday, H.J.	2003	-
Glycolzuurpeeling en melasma	Melasma: a comprehensive update: part II.	Sheth, V.M., Pandya, A.G.	2011	++
Glycolzuurpeeling en melasma	Glycolic Acid Peels Versus Amino Fruit Acid Peels in the Treatment of Melasma.	Turna, I., Bicak, M.U., Dermirtasoglu, M., Okzan, S.	2010	++
Glycolzuurpeeling en melasma	Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients.	Khunger, N., Sarkar, R., Jain, R.K.	2004	++
Glycolzuurpeeling en melasma	Interventions for melasma (Review)	Rajaratnam, R., Halpern, J., Emmett, C.	2010	-/+
Glycolzuurpeeling en melasma	Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma among Asian Women.	Lim, J.T.E., Tham, S.N.	1997	+
Glycolzuurpeeling en melasma	Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma	Javaheri, S.M., Handa, S., Kaur, I., Kumar, B.	2001	++
Glycolzuurpeeling en melasma	Chemical peeling: Evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals	Gupta, R.R., BB Mahajan, B.B., Garg, G.	2001	+/-

AHA's en melasma	Alpha Hydroxy Acids/ Trichloroacetic Acids Risk/ Benefit Strategies	Duffy, D.M.	1998	-
AHA's en melasma	α -Hydroxy Acid-Based Cosmetic Procedures: Guidelines For Patient Management.	Tung,R.C., Bergveld, W.F., Vidimos, A.T., Remzi, B.K.	2000	++
Glycolzuur en melasma	Melasma: Insights and Perspectives	Jadotte, Y.T., Schwartz, R.A.	2010	-
Glycolzuurpeelings	Glycolic Acid Peels	Moy, R., Luftman, D., Kakita, L.S.	2002	-/+
Glycolzuur en melasma	Comparative efficacy of 20% trichloroacetic acid and 50% glycolic acid peels in the treatment of recalcitrant melasma	Dogra, A., Gupta, S., Gupta, S.	2006	++
MASI score	Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method	Pandya, A. G., Hynan, L., Bhore, R. Riley, F. C., Guevara, I.L. Grimes, P., Nordlund, J. J. Rendon, M., Taylor, S., Gottschalk, R. W., Agim, N. G., Ortonne, J. P.	2011	++

Bijlage 8 Data analyse

Artikel en level of evidence	Deelnemers	Interventie	Aanvullende behandeling	Complicaties	MASI score	Conclusie
Kar, H. K., Gupta, L., Chauhan, A. (2012). A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	75 patiënten met Huidtype IV. Epidermaal, dermaal en gemengd melasma.	Groep A: Low fluence Q-switched Nd:YAG laser -1064nm -0.5-1 j/cm² -6-8 mm -10 HZ -10 passes 1 keer per week gedurende 12 weken. Groep B: 1st 35% GA voor 1 minuut. 2^e 35% GA voor 2 minuten. 3^e 35% behandeling GA voor 3 minuten. 4^e behandeling 70% GA voor 1 minuut. 5^e 70% GA voor 2 minuten 6^e 70% GA voor 3 minuten. Het onderzoek heeft 12 weken	Voorbehandeling groep A en C: lignocaine en prilocaine. Voorbehandeling groep B: 0.025% retinoic zuur voor glycolzuurpeeling. Deze behandeling werd 1 keer per dag aangebracht gedurende 2 weken. SPF 30 werd geadviseerd.	Groep A : Na 1 uur geen complicaties. Na 12 weken, bij 1 patiënt gevlekte hypopigmentatie opgetreden. Groep B: Bij 4 patiënten (21.05%): was transient erytheem en een branderig gevoel te zien tot 1 uur na de behandeling. Na 12 weken bij 1 patiënt (5.2%) was post inflammatoire pigmentatie te zien. Groep C: Na 1 uur bij 4 patiënten (19.045%) transient erytheem, gevoel van verbranding en een lichte oedeem vorming ontwikkelt. Na 12 weken was	Groep A: 0-meting: 13.54 12 weken: 7.05 Dit is een reductie van 47.93% (p<0.05). Groep B: 0-meting: 10.78 12 weken: 6.43 Dit is een reductie van 40.44% (p<0.05). Groep C: 0-meting: 10.57 12 weken: 8.38 Dit is een reductie van 20.81% (p<0.05).	Het beste resultaat was bij groep A: de Nd:YAG laser low – fluence.

		geduurd met 1 week interval. Groep C: High fluence Q-switched Nd:YAG Laser Epidermaal melasma: -532 nm -0.5-1 j/cm² -4 mm -2 HZ -1 keer per 2 weken gedurende 12 weken. Dermaal melasma: -1064 nm -2-2.5 j/cm² -6 mm -2 HZ -1 keer per 2 weken gedurende 12 weken. Gemengd melasma: combinatie van 532+1064 nm.		hypopigmentatie te zien bij 5 patiënten (23.8%) . Bij 6 patiënten (28.5%) was post inflammatoire pigmentatie opgetreden. Lange termijn: Groep A: verslechtering van MASI score was 13.04% Groep B: Verslechtering van MASI score was 13.125% Groep C: Verslechtering van MASI score was 13.25%		
Mun, J.Y., Jeong, S.Y., Kim, J.H., Han, S.S., Kim, I.H. (2011). A low fluence Q-switched Nd:YAG laser	16 patiënten met symmetrisch melasma. 6 patiënten met een centrofaciaal patroon	Behandeling met de Nd:YAG laser: -beide zijden -1064 nm -7mm spotsize - 1.6–2.0 J - 5-7 ns,	n.v.t.	Complicaties en lange termijn effect worden niet genoemd.	0-meting: 5.14 9 weken: 1.84 Dit is een reductie	De Nd:YAG laser is een effectieve methode voor de behandeling van melasma.

modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis Soort onderzoek RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	en 10 patiënten met een malair patroon.	-1 keer per week, gedurende 8 weken.			van 64.2%. ($P < 0.01$)	
Zhou, X., Gold, M. H., Lu, Z., Li, Y . (2011). Efficacy and Safety of Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment of Melasma. Soort onderzoek: Patiëntenseries Methodologische kwaliteit: C	47 vrouwelijke en 3 mannelijke patiënten met melasma. Huidtype 3 en 4. er 35 patiënten met epidermaal melasma, 6 patiënten met dermaal melasma en 9 patiënten met gemengd melasma. 47 patiënten hadden een centraal faciaal	Behandeling met de QS Nd:YAG laser (Medlite 6): -1064nm -6 mm spotsize -2,5-3,4 j/cm² -10 HZ -5 passes -1 keer per week, gedurende 9 weken.	Dagelijks zonnebrandcrème factor 30+.	Branderig gevoel tijdens de behandeling. Licht erytheem tot 3 uur na de behandeling. Bij 2 patiënten: oedeem gedurende 10 minuten. Bij 2 patiënten: purpura tot 2 -4 uur na de behandeling. Bij 32 patiënten	0-meting: 10.6 9 weken: 4.1 Dit is een reductie van 61.3%. ($p < .001$)	De behandeling van melasma met de Nd:YAG laser is een effectieve en veilige therapie. Het lange termijn effect is minder positief, in veel gevallen keert melasma terug. Combinatietherapie wordt aangeraden om de verkregen resultaten te behouden.

Niveau van conclusie: 3	patroon, 3 patiënten hadden melasma op de kin.			(64%): terugkeer van melasma 3 maanden na de laatste behandeling.		
Suh, K.S., Sung, J.Y., Roh, H.J., Jeon, Y.S., Kim, Y.C., Kim, S.T. (2011). Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma. Soort onderzoek: Patiëntenseries Methodologische kwaliteit: C Niveau van conclusie: 3	23 Koreaanse patiënten met melasma. Huidtype 3 tot 5. Leeftijd 29-53 jaar. Epidermaal of gemengd melasma. Exclusiecriteria waren zwangerschap, gebruik van anticonceptiepill, hormoon therapie, lever disfunctie, slechte wondgenezing en keloid vorming. Drie maanden voor de behandeling was het verplicht te stoppen met eventuele andere behandelingen voor melasma.	Behandeling met de QS Nd:YAG laser (Medlite 6): -1064nm -4,6,8 mm spotsize -2-4 j/cm2 -5-7 ns -10 HZ -1 keer per week, gedurende 10 weken Patiënten met huidtype 3- 4: 3-4 J/cm2 patiënten met huidtype 5: 2-3 J/cm2.	3 maanden voor de behandeling werd gestart met 2 maal daags zonnebrandcrème factor 30+	Licht erytheem gedurende 10-20 minuten tot 3-5 dagen. 3 patiënten: postinflammatoire hyperpigmentatie gedurende 1-2 maanden. 1 patiënt: postinflammatoire hypopigmentatie gedurende 3 maanden. Terugkeer: Na 1 en 3 maanden follow up werd er een toename in MASI score gemeten.	0-meting: 14.15 4 weken: 12.50 7 weken: 9.15 (p<0.05) 10 weken: 7.57 Dit is een reductie van 46,5% (p<0.05) 1 maand follow up: 8.22 2 maanden follow up: 8.95 3 maanden follow up: 10.15	De behandeling met de Nd:YAG laser bij melasma is een veilige en effectieve methode, ook bij het gemengde type melasma. Om terugkeer te voorkomen wordt regelmatige herhaling van de behandeling en dagelijks gebruik van zonnebrandcrème aangeraden.

Wattanakrai, P., Mornchan, R., Eimpunth, S. (2010). Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	22 Thaise patiënten met symmetrisch melasma. Dermaal of gemengd melasma. De leeftijd van de patiënten was 28 tot 60 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 46.8 jaar. 10 patiënten met huidtype 3, 6 patiënten met huidtype 4 en 6 patiënten met huidtype 5. De gemiddelde duur van melasma was 8.6 jaar.	Behandeling met de QS Nd:YAG laser (Medlite C6): -1 zijde van het gelaat -1064nm -6 mm spotsize -3-3.8 j/cm² -10 HZ -1 keer per week, gedurende 5 weken. Om de epidermis te beschermen en pijn te verlichten werd er gekoeld met koele lucht - 20°C.	Behandeling met 2% hydrochinon crème -2 weken voor het starten van de behandeling met de laser. -1 keer per dag -beide zijden van het gelaat Dagelijks gebruik van zonnebrandcrème factor 60. Na de follow up werden bijna alle patiënten aanvullend behandeld met de Nd:YAG laser op beide zijden van het gelaat om terugkerende melasma te behandelen.	Erytheem Branderig gevoel Licht oedeem tot 1 uur na behandeling. Bij 3 patiënten (13.6%): gevlekte hypopigmentatie na de vijfde behandeling. Al deze patiënten hadden huidtype 5. Gedurende de 12 weken follow up verbeterde deze hypopigmentatie. Bij 8 patiënten: confetti –achtige hypopigmentatie na de aanvullende behandelingen. Bij 4 patiënten (18.2%): rebound hyperpigmentatie. Terugkeer: Bij alle patiënten: terugkeer van melasma na 12 weken follow up. Dit ondanks gebruik van 2% hydrochinon en	Laserzijde 0-meting: 22.3 2 weken: 22.15 3 weken: 20.6 (p=.001) 4 weken: 16.88 5 weken: 12.7 6 weken: 8.18 7 weken: 5.7 Dit is een reductie van 74.4% (P<0.001). Controle zijde 0-meting: 21.9 2 weken: 21.89 3 weken: 20.65 4 weken: 20.4 (p=.003) 5 weken: 19.31 6 weken: 17.59 7 weken: 16.6 Dit is een reductie van 24.2%.	De behandeling van melasma met de Nd:YAG laser is een tijdelijke oplossing, uiteindelijk keert melasma weer terug. Het risico op het optreden van complicaties is aanzienlijk.
--	---	---	--	---	---	---

				zonnebrandcrème.		
Park, K. Y., Kim, D. H., Kim, H. K., Li, K. Seo, S. J., Hong, C. K. (2011). A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	16 vrouwelijke patiënten. Gemengd melasma . leeftijd van 20 jaar of ouder. Huidtype 3 of 4. Voorgaande therapie (bleekmiddel, chemische peeling, lasertherapie) was niet effectief.	Behandeling met de QS Nd:YAG laser (Medlite C6) beide zijden van het gelaat: -1064nm -6 mm spotsize -2-2.3 j/cm2 -10 HZ -1 keer per week, gedurende 6 weken.	Behandeling met glycolzuurpeeling 1 zijde van het gelaat: -30% -1 keer per 2 weken, gedurende 6 weken. -1-2 minuten afhankelijk van de tolerantie van de patiënt. -Neutralisatie met koud water. -meteen na de laserbehandeling Dagelijks gebruik van zonnebrandcrème factor 50.	Erytheem Licht oedeem Branderig gevoel tot 3 uur na de behandeling. Oppervlakkige desquamatie werd verholpen met een verwekend middel. Terugkeer: Bij alle patiënten: terugkeer van melasma	Laser therapie zijde 0-meting: 20.7 5 weken: 17.2 Dit is een reductie van 16.9% (P<0.001) Combinatiezijde 0-meting: 21.2 5 weken : 15.4 Dit is een reductie van 27.4%. (P<0.001).	Combinatie behandeling van Nd:YAG laser en glycolzuurpeeling blijkt effectiever dan alleen behandeling met de Nd:YAG laser bij patiënten met gemengde melasma. Bij alle patiënten werd er terugkeer van melasma waargenomen. Aanvullende therapie zou mogelijk het lange termijn effect kunnen verbeteren.
Jeong S, Shin J, Yeo U, Kim W, Kim I. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum	13 patiënten met symmetrisch melasma. De leeftijd lag tussen de 28 en 53 jaar,	Groep A: start met TC (Triple combination) cream: -Tri-Luma cream -4% hydrochinon, 0.05% tretinoïne,	Dagelijks gebruik van zonnebrand factor 50.	Lichte pijn Erytheem Terugkeer: Na 11 maanden	Groep A (TC cream gevolgd door laserbehandeling)	Lasertherapie met de Nd:YAG laser in combinatie met pre triple combination cream is een effectieve en veilige

garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar. 12 vrouwelijke patiënten en 1 man. 5 patiënten met huidtype 3, 8 patiënten met huidtype 4.	0.01% fluocinolone acetonide -elke nacht aangebracht op 1 zijde van het gelaat -gedurende 8 weken -Wanneer huidirritatie ontstond werd de frequentie verlaagd totdat de symptomen waren verminderd. Groep B: Start met behandeling met de QS Nd:YAG laser -1064nm -7 mm spotsize -1.6-2.0 j/cm² -1 keer per week, gedurende 8 weken -2 passes -Na behandeling werd 0.1% steroïd zalf aangebracht om ontsteking te voorkomen. Na 8 weken werd de behandeling omgedraaid: Groep A ontving 8 weken		follow up was nog bij 2 patiënten totale verbetering waar te nemen. Bij 2 patiënten was er geen verbetering waar te nemen. De overige 9 patiënten vertoonden een lichte terugkeer van melasma sinds de laatste behandeling. Echter was bij geen van de patiënten melasma erger dan voor de start van de behandelingen.	0-meting: 3.42 8 weken (TC): 3.0 16 weken (TC+laser): 2.09 Dit is een reductie van 38.9% (P<0.05) Groep B (laser therapie gevolgd door TC cream: 0-meting: 3.20 8 weken (laser): 1.74 (p<0.05) 16 weken (laser+TC): 2.22 Dit is een reductie van 30.6% (P<0.05).	behandeling bij melasma Pre behandeling met TC cream levert betere resultaten op dan post behandeling met TC cream
--	--	---	--	---	--	--

		laserbehandeling. Groep B ontving 8 weken TC cream				
Kumari, R., Thappa, D.M. (2010). Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	20 patiënten. Huidtypen IV-V. Epidermaal en gemengd melasma.	1^{ste} : 20% glycolzuur voor een tijd van 2 minuten 2^e : 20% glycolzuur voor een tijd van 4 minuten 3^e : 35% Glycolzuur voor een tijd van 2 minuten 4^e : 35% glycolzuur voor een tijd van 4 minuten Het onderzoek heeft 12 weken geduurd met 2 weken interval.	Voorbehandeling: 2 weken lang met 12% GA en zonnebescherming SPF 15. Vanaf de 4^e behandeling s Avonds 2% hydroquinone in combinatie met dagcrème SPF 15.	95% van de patiënten: licht branderig gevoel. 5% van de patiënten: ernstige branderig gevoel. 15% van de patiënten: erytheem. Terugkeer: 2 patiënten na 6 maanden. Bij overige patiënten heeft het resultaat meer dan een jaar aangehouden.	0-meting: 26.6 12 weken: 5.6 Dit is een reductie van 78,9%. (p>0.05)	GA gaf een beter resultaat bij epidermaal dan bij gemengd melasma.
Javaheri, S.M., Handa, S., Kaur, I., Kumar, B. (2001). Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma Soort onderzoek: Patiëntenseries	23 patiënten Huidtypen IV Epidermale, gemengde en dermale melasma	1^{ste} 50% GA voor een tijd van 2 minuten. 50% GA voor een tijd van 4 minuten. 3^e 50% GA voor een tijd van 5 minuten. Het onderzoek	Voorbehandeling: 10% GA en zonnebescherming SPF 15 gedurende 2 weken. Hydroquinone 2% en 10% GA werd geadviseerd om het resultaat te	Na de 3^e behandeling: kwam bij 1 patiënt milde hyperpigmentatie voor. Na 3 maanden follow up: geen complicaties opgetreden.	0-meting: 22.8 Na 3 maanden: 17.2 Dit is een reductie van 24,8%. (p<0.01)	GA gaf bij epidermale melasma een beter resultaat dan bij gemengde melasma. GA had geen effect op dermale melasma.

Methodologische kwaliteit: C Niveau van conclusie: 3		heeft 3 maanden geduurd met 1 maand interval.	onderhouden	Terugkeer: geen terugkeer bij alle patiënten na 3 maanden follow up		
Hurley, M.E., Guevara, I.L., Gonzales, R.M., Pandya, A.G. (2002). Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	17 patiënten. Huidtypen IV en V. Epidermaal en gemengd melasma.	De patiënten zijn 4 keer behandeld 1e 20% GA met een tijd 3-5 minuten 2e 20% GA met een tijd 3-5 minuten 3e 30% GA met een tijd 3-5 minuten 4e 30% GA met een tijd van 3-5 minuten Het onderzoek heeft 8 weken geduurd met 2 weken interval.	Voorbehandeling: n.v.t. 4% hydroquinone elke ochtend en avond op beide zijden van het gelaat. Dagcrème en sunblock SPF 25.	Alle patiënten: tintelend gevoel, milde vorm van erytheem 4 patiënten: uitgesproken erytheem Terugkeer: n.v.t.	0-meting : 5.2 8 weken: 4.5 Dit is een reductie van 13.5%. (p<0.05)	GA 20% en 30% heeft geen bijdrage geleverd om te melasma te reduceren.
Ilknur, T., Bicak, M.U., Dermirtasoglu, M., Okzan, S. (2010). Glycolic Acid Peels Versus Amino Fruit Acid Peels in the Treatment of	24 patiënten. Huidtypen I t/m V. Epidermaal melasma.	GA 20%, 35%, 50% en 70% op 1 zijde van het gelaat. 1 ^{ste} : lage concentratie, tijd van minimum 2	Voorbehandeling: n.v.t. Zonnebrandcrème met SPF werd geadviseerd om complicaties te	24 patiënten: erytheem. 20 patiënten: oedeem. 6 patiënten: frosting.	0-meting: 4.66 6 maanden: 2.93 Dit is een reductie van 37,1%. (p<0.05)	GA is effectief bij het behandelen van epidermale melasma.

Melasma. Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2		minuten en maximum van 6 minuten. De peelings zijn daarna steeds met 1-4 minuten verhoogd. Het onderzoek heeft 6 maanden geduurd 12 series peelings met 2	voorkomen.	Terugkeer: n.v.t.		
Dogra, A., Gupta, S., Gupta, S. (2006). Comparative efficacy of 20% trichloracetic acid and 50% glycolic acid peels in the treatment of recalcitrant melasma Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	25 patiënten. Huidtypen I-V. Epidermaal melasma.	1^e 50% GA 20-30 seconden opgebracht, na 3 minuten geneutraliseerd 2^e 50% GA 20-30 seconden opgebracht, na 3,5 minuten geneutraliseerd 3^e 50% GA 20-30 seconden opgebracht, na 4 minuten geneutraliseerd. Drie weken interval en het onderzoek heeft 9 weken geduurd	Voorbehandeling: hydroquinone 5% en 0.025% retinoic zuur, elke avond gedurende 2 weken.	24% patiënten: lichte gevoel van verbranding en erytheem Terugkeer: n.v.t.	0-meting: 13.20 9 weken: 9.16 Dit is een reductie van 30.8%. (p>0.05)	GA peeling 50% is effectief bij het behandelen van epidermaal melasma.

Khunger, N., Sarkar, R., Jain, R.K. (2004). Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the Treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients Soort onderzoek: RCT Methodologische kwaliteit: A2 Niveau van conclusie: 2	10 patiënten. Huidtypen II-V. Gering tot ernstige melasma.	Glycolzuur 70% met een tijd van 1-3 min. afhankelijk van de huidreactie. Na elke peeling werd dit verhoogd met 40-60 seconden. Het onderzoek heeft 12 weken geduurd met wekelijks interval. Breed spectrum zonnebescherming werd geadviseerd tijdens de behandeling.	n.v.t.	3 patiënten (30%): erytheem, oppervlakkige desquamatie en brandend gevoel. 1 patiënt (10%) : vesiculatie en post inflammatoire pigmentatie. Terugkeer: n.v.t.	0-meting: 7.83 12 weken: 2.53 Dit is een reductie van 67.7%. ($p < 0.001$)	Glycolzuur 70% heeft een reducerend vermogen bij de behandeling van melasma.
--	---	---	---------------	--	--	---

Bijlage 9 Beoordeling van artikelen

In dit rapport is gebruikt gemaakt van 5 RCT's en 1 patiënt-controle onderzoek over de behandeling van melasma met glycolzuurpeeling en 4 RCT's en 2 patiëntenseries over de behandeling van melasma met de Nd:YAG laser. Tevens is gebruikt gemaakt van 1 RCT waarin het verschil in effectiviteit tussen de behandeling met glycolzuurpeeling en Nd:YAG laser onderzocht wordt. Voor de beoordeling van de RCT's en patiëntenseries is gebruik gemaakt van het CBO beoordelingsformulier voor het beoordelen van een randomised controlled trial. Voor de beoordeling van het patiënt-controle onderzoek is gebruik gemaakt van het CBO beoordelingsformulier voor een patiënt-controle onderzoek.

- Te weinig informatie -> Zie bijlage... * Algemene bevolking, eerstelijn, tweedelij +/- Twijfelachtig + Voldoende

Vraag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Soort onderzoek	Metho-dolo-gische kwaliteit	Niveau van conclusie
Auteurs en titel																	
Kar, H.K., Gupta, L., Chauhan, A. (2012). A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma.	ja	-	-	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	→	ja	*	→	RCT	A2	2

Mun, J.Y., Jeong, S.Y., Kim, J.H., Han, S.S., Kim, I.H. (2011). A low fluence Q-switched Nd:YAG laser modifies the 3D structure of melanocyte and ultrastructure of melanosome by subcellular-selective photothermolysis	ja	-	-	-	-	ja	nee	ja	ja	+/-	→	ja	*	→	RCT	A2	2
Xi, Z., Gold, M. H., Zhong L., Ying L. (2011). Efficacy and Safety of Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment of Melasma.	nee	nee	nee	nee	-	nee	ja	ja	nee	+/-	→	ja	*	→	Patientenserie	C	3
Suh, K.S., Sung, J.Y., Roh, H.J., Jeon, Y.S., Kim, Y.C., Kim, S.T. (2011). Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma.	nee	nee	nee	nee	ja	nee	ja	ja	nee	+/-	→	ja	*	→	Patientenserie	C	3
Wattanakraj, P., Mornchan, R., Eimpunth, S. (2010). Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial	-	nee	ja	-	ja	ja	ja	ja	ja	+	→	ja	*	→	RCT	A2	2

melasma in Asians																	
Park, K. Y., Kim, D. H., Kim, H. K., Li, K. Seo, S. J., Hong, C. K. (2011). A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma.	Ja	ja	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	+	→	ja	*	→	RCT	A2	2
Jeong S, Shin J, Yeo U, Kim W, Kim I. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream.	ja	-	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	+	→	ja	*	→	RCT	A2	2
Kumari, R., Thappa, D.M. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. 2010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	+	→	ja	*	→	RCT	A2	2
Turna, I., Bicak, M.U., Dermirtasoclu, M., Okzan, S. Glycolic Acid Peels Versus Amino Fruit Acid	ja	ja	ja	ja	ja	ja	-	ja	ja	+	→	ja	*	→	RCT	A2	2

Peels in the Treatment of Melasma. 2010																	
Khunger, N., Sarkar, R., Jain, R.K. Tretinoin Peels versus Glycolic Acid Peels in the treatment of Melasma in Dark-Skinned Patients 2004	ja	-	ja	-	-	ja	nee	ja	ja	+/-	→	ja	*	→	RCT	A2	2
Javaheri, S.M., Handa, S., Kaur, I., Kumar, B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma 2001	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	→	ja	*	→				Patient - controle onderzoek	C	3
Hurley, M.E., Guevara, I.L., Gonzales, R.M., Pandya, A.G. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma 2002	ja	-	ja	ja	ja	ja	-	ja	ja	ja	-	ja	*	→	RCT	A2	2
Dogra, A., Gupta, S., Gupta, S. Comparative efficacy of 20% trichloroacetic acid and 50% glycolic acid peels in the treatment of recalcitrant melasma 2006	ja	ja	ja	-	-	ja	ja	ja	ja	ja	→	ja	*	→	RCT	A2	2

Bijlage 10 Indeling van de methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken

	Interventie	Diagnostische accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een '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 cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor confounding en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2, of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Niveau van conclusie

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

(CBO, 2006).

Bijlage 11, Beoordelingsformulieren CBO

Beoordelingsformulier voor een 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

TUSSENVOORDEEL

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

☐ Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 11

☐ Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 11

☐ Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn

(terugkoppelen naar de werkgroep)

11. Resultaten

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

Beoordelingsformulier voor een patient-controle onderzoek

VALIDITEIT

1. Is de patientengroep duidelijk en adequaat gedefinieerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de controlegroep duidelijk en adequaat gedefinieerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. 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

5. Is de blootstelling blind voor de ziektestatus vastgesteld?

☐ Ja

☐ Nee • " is dit van invloed op beoordeling van de blootstelling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Zijn de belangrijkste confounders 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

TUSSENORDEEL

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

☐ Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 8

☐ Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 8

☐ 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)

RESULTATEN

8. Resultaten

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

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

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

10. 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

11. Conclusie met betrekking tot het artikel

Bijlage 12 Discussie van Rowena Serno

In dit onderzoeksrapport zijn een aantal discussiepunten naar voren gekomen. Deze discussiepunten worden hieronder beschreven.

Kwaliteit van de geïncludeerde artikelen

Dit onderzoeksrapport bevat zes artikelen over glycolzuurpeeling (GA). De artikelen zijn beoordeeld met behulp van het CBO formulier. De methodologische kwaliteit van de artikelen over GA is hoog aangezien dit 5 Randomised controlled trials zijn. Echter scoort het artikel van Javaheri en collega's (2001). iets minder hoog (niveau C3).

Variabelen van de behandeling

Tevens bevatten de geïncludeerde artikelen een aantal verschillen. De verschillen zijn: de behandelduur, de percentages van de GA peelings, de applicatie tijd, de verschillende intervallen en of er een voor en-/ of na behandeling heeft plaatsgevonden. Dit kan invloed hebben op de resultaten van dit onderzoeksrapport. In het onderzoek van Khunger (2004) wordt beschreven of de GA zuur gebufferd of ongebufferd is. In de overige artikelen wordt dit niet beschreven. Echter heeft deze samenstelling invloed op de intensiteit van de behandeling.

Jaartal van de artikelen

Tot op heden zijn weinig studies bekend die GA peelings en de Nd:YAG laser vergelijken bij melasma. Er is gezocht naar bruikbare literatuur niet ouder dan 5 jaar. Dit leverde weinig resultaten op. Om deze reden is gekozen om van de inclusie criteria af te wijken aangezien dit relevante artikelen met hoge bewijskracht heeft opgeleverd. Het onderzoek van Dogra en collega's (2006). is 6 jaar oud. Het onderzoek van Khunger en collega's (2004). is 8 jaar oud. Tevens is het onderzoek van Hurley en collega's (2002). 10 jaar oud. en het onderzoek van Javaheri en collega's (2001). 11 jaar oud.

Kwaliteit van de geïncludeerde artikelen

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde artikelen over behandeling met de Nd:YAG laser bij melasma is matig. Tot op heden is er weinig onderzoek gedaan over de behandeling van melasma met de Nd:YAG laser (NVDV, 2004). Van de artikelen die beschikbaar waren, hadden slechts enkele artikelen een hoge methodologische kwaliteit. Om deze reden is voor dit onderzoeksrapport gebruik gemaakt van 4 RCT's met een level of evidence van A2 volgens het CBO. Daarnaast werden er twee patiëntenseries (Zhou en collega's 2011 en Suh en collega's, 2011) met een level of evidence van C3 geïncludeerd. Zowel de RCT's als de patiëntenseries zijn beoordeeld met behulp van het CBO beoordelingsformulier voor een RCT aangezien er voor patiëntenseries geen CBO formulier beschikbaar is. Door het ontbreken van een controlegroep, scoorden de patiëntenseries erg laag op het beoordelingsformulier. Afgezien van het ontbreken van een controlegroep was de kwaliteit van deze twee artikelen vergelijkbaar met de RCT's en daardoor geschikt om te includeren in het onderzoek. Alle geïncludeerde onderzoeken voldeden aan de inclusiecriteria en waren niet ouder dan vijf jaar. Verder onderzoek van hoge methodologische kwaliteit zal nodig zijn om de resultaten die tot nu toe bekend zijn over de Nd:YAG laser te kunnen bevestigen.

Variabelen van de behandeling

De heterogeniteit in de onderzoeken over behandeling met de Nd:YAG laser bij melasma bemoeilijkte het vergelijken van de verschillende onderzoeken. Hierbij was er onder andere een verschil in soort en aantal patiënten, type en ernst van melasma en het meetinstrument dat werd gehanteerd. Daarnaast was er een groot verschil in de toegepaste interventies. Zo werd in twee onderzoeken over de Nd:YAG laser een voorbehandeling toegepast met hydrochinon, terwijl in de overige onderzoeken direct gestart met de behandeling. Naast het verschil in voorbehandeling vertoonden ook de instellingen van de laser en de behandelduur een grote heterogeniteit. Tevens was het advies over het gebruik van sunblock en de hoogte van de SPF niet eenduidig. De heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken kunnen de resultaten hebben beïnvloed.

