

NHG-Farmacotherapeutische richtlijn

Melasma/chloasma

Eerste herziening

L.W. Draijer, H. Folmer, M.M. Verduijn

Belangrijkste wijzigingen

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

Inleiding

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

Achtergronden

Epidemiologie

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

Pathofysiologie en etiologie

Melasma ontstaat door een toename van de activiteit van de melanineproducerende melanocyten, die zich diep in de opperhuid of in de diepere huidlagen bevinden. Het enzym tyrosinase en het melanocytenstimulerend hormoon (MSH) stimuleren de productie van melanine. Een verhoogde MSH-spiegel in combinatie met verhoogde oestrogeen- en progesteronspiegels spelen waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van melasma tijdens de zwangerschap (chloasma gravidarum).² Naast zwangerschap worden als uitlokkende factoren ook genoemd: blootstelling aan zonlicht en UV-straling (zonnebank), gebruik van geneesmiddelen (anticonceptiepil, spironolacton, fenytoïne) en cosmetica met bestanddelen die foto-

Auteursgegevens

L.W. Draijer, huisarts en wetenschappelijk medewerker NHG, H. Folmer, huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG. M.M. Verduijn, apotheker en wetenschappelijk medewerker NHG.

toxische of fotoallergische reacties kunnen veroorzaken.³ Bij patiënten met een donker huidtype (Spaans, Aziatisch, Latijns-Amerikaans) komt melasma vaker voor.

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

Diagnostiek

Anamnese

De huisarts vraagt naar:

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

Lichamelijk onderzoek

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

Evaluatie en differentiaaldiagnose

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

Beleid

Het effect van medicamenteuze behandelingen van melasma wordt beperkt door

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

Terughoudendheid bij het starten van medicamenteuze behandeling is op zijn plaats

In de literatuur beschreven behandelopties

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

Waarschijnlijk gunstig effect en klein risico op bijwerkingen:

- azelaïnezuurcrème 20% FNA.⁶

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

- hydrochinsoncrème (2%, 5%);⁷
- triplecrème (hydrochinson, tretinoïne, corticosteroïd).⁸

Effectiviteit onduidelijk en/of risico op bijwerkingen:

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

en tijdens zwangerschap of lactatie is het raadzaam alleen niet-medicamenteus te behandelen.⁵

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

Voorlichting, preventie en niet-medicamenteuze adviezen

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

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

Medicamenteuze behandeling

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

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

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

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

Controle en verwijzing

Controleer na twee maanden het effect van azelaïnezuur. Wanneer de (al dan niet medicamenteuze) behandeling onvoldoende effect heeft en de patiënt veel hinder ondervindt, kan deze worden verwezen naar een dermatoloog met kennis van pigmentstoornissen of naar de Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP, <http://www.pigmentdisorders.com>). Daar kunnen eventueel verdere behandelingen, bijvoorbeeld met huidafschilferen-

de technieken, of een behandelingsadvies gegeven worden.

Totstandkoming

De NHG-Farmacotherapeutische richtlijnen zijn zonder ondersteuning van een werkgroep en met een beperkte commentaarroude tot stand gekomen. De gegevens in de paragrafen 'Achtergronden' en 'Diagnostiek' zijn voornamelijk ontleend aan bestaande richtlijnen, overzichtsartikelen en leerboeken. Het farmacotherapeutisch beleid is zoveel mogelijk gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijke onderzoeksartikelen (systematische reviews, meta-analyses en RCT's). Commentaar is ontvangen van het CVZ, het WINAp en dr. J.P.W. van der Veen, dermatoloog aan het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen. Vermelding als referent betekent niet dat de referent de richtlijn inhoudelijk op elk detail onderschrijft. In juni 2008 werd de concepttekst becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

© 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap

Noten

Noot 1

Epidemiologie

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

Noot 2

Pathofysiologie en woodlamp

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

Noot 3

Hyperpigmentatie en (genees)middelen

Naast de reeds genoemde geneesmiddelen is sporadisch hyperpigmentatie van de huid beschreven bij het gebruik van onder andere fluorouracil, lidocaïne-prilocainecrème, imiquimod, clonidine, diltiazem, SSRIs en tricyclische antidepressiva. Cytostatica (cyclofosfamide, methotrexaat) kunnen naast diffuse hyperpig-

mentatie ook hyperpigmentatie geven op de aan licht blootgestelde huiddelen. Fototoxische en fotoallergische stoffen zijn onder andere furocumarinen (psoralenen), koolteerderivaten, antiseptica (gehalogeneerde salicylaniliden, hexachlorofoen), parfumbstoffen (musk ambrette), witmakers (stilbenen in zeep en textiel) en zonnebrandcrèmes (para-aminobenzoëzuur, cinnamaten, benzofenonen) [Aronson 2006, Bruinsma 2000, Van Vloten 2000].

Noot 4

Differentiaaldiagnose

Postinflammatoire hyperpigmentatie ontstaat waarschijnlijk door stimulatie van de pigment-synthese onder invloed van ontstekingsmediatoren (prostaglandinen, leukotriënen) en wordt vooral gezien bij mensen met een donker huidtype. Hyperpigmentatie in aansluiting op acne kan maanden tot jaren blijven bestaan [zie ook de NHG-Standaard Acne, Van Vloten 2000, Sillevius Smitt 2004].

Bij patiënten van Aziatische afkomst komt een op melasma lijkende horinaevus voor, die bestaat uit scherp omschreven gehyperpigmenteerde vlekken, vooral op de wangen. Deze vlekken kunnen in de loop der jaren vervloeien tot grotere hyperpigmentaties [Ee 2005].

Noot 5

Zwangerschap en lactatie

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

Noot 6

Azelaïnezuur

Werking: Azelaïnezuur is een dicarbonvetzuur dat, waarschijnlijk door remming van de groei van melanocyten en van de melanineproductie, hyperpigmentatie vermindert. Omdat azelaïnezuur ook keratolytische en bacteriostatische eigenschappen heeft, wordt het ook toegepast voor de behandeling van acne. In Nederland is azelaïnezuur als FNA-preparaat verkrijgbaar in een 20% lanettecrème.

Werkzaamheid: In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 52) bij patiënten met een donker huidtype bleek de subjectieve score van de pigmentintensiteit op een vijfpuntsschaal na 24 weken behandeling met azelaïnezuurcrème 20% te zijn verlaagd met 20%, tegenover 4% in de controlegroep (p = 0,021) [Lowe 1998]. In een ander gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 155) bij patiënten met een donker huidtype bleek behandeling met azelaïnezuurcrème 20% gedurende 24 weken effectiever dan hydrochinoncrème 2%. Bij 57% van de patiënten in de azelaïnezuurgroep nam de pigmentintensiteit af met 2 of 3 punten op een vijfpuntsschaal, in de hydrochinongroep was dit het geval bij 37% (p < 0,05). Azelaïnezuur deed ook de omvang van de melasmavlek significant verder afnemen dan hydrochinon [Verallo-Rowell 1989]. Een Thais gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 340) vond na 24 weken behandeling met 2 dd azelaïnezuurcrème 20% of hydrochinoncrème 2% naast het gebruik van zonnebrandcrème bij respectievelijk 69% en 44% een 'goed' tot 'uitstekend' (en significant verschillend) resultaat [Sivayathorn 1995]. In een Zuid-Amerikaans gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 329 vrouwen) met azelaïnezuurcrème 20% en hydrochinoncrème 4% gedurende 24 weken, bleken beide een vergelijkbaar effect te bereiken (bij gemiddeld 69% een goed of uitstekend subjectief resultaat). Ook in dit onderzoek had het merendeel van de patiënten een donker huidtype [Balina 1991]. **Bijwerkingen:** soms branderigheid, jeuk droogheid, roodheid (vooral tijdens de eerste vier weken behandeling). In de beschreven onderzoeken werden de genoemde bijwerkingen gemeld bij

ongeveer 5-25% van de patiënten.

Aandachtspunten: vermijd contact met ogen en slijmvliezen. Over de veiligheid van het gebruik tijdens zwangerschap of lactatie zijn onvoldoende gegevens beschikbaar [De Gier 2007]. Derhalve wordt het gebruik tijdens de zwangerschap of lactatie afgeraden.

Conclusie: de kwaliteit van de onderzoeken naar azelaïnezuur laat door methodologische tekortkomingen te wensen over. Meestal werd een subjectieve en door de onderzoeker geregistreerde uitkomstmaat gebruikt. Op grond van de beschreven onderzoeken lijkt de effectiviteit van azelaïnezuurcrème 20% en hydrochinoncrème 4% vergelijkbaar te zijn. Doordat het merendeel van de onderzochte patiënten een gepigmenteerde huid heeft, is onduidelijk hoe effectief het middel is in de Nederlandse populatie, die overwegend een licht huidtype heeft. Indien medicamenteuze behandeling gewenst is, is behandeling met lokaal azelaïnezuur een mogelijkheid, hoewel de onderbouwing van de effectiviteit mager is.

Noot 7 Hydrochinon

Werkking: hydrochinon remt de melaninesynthese in de melanocyt. Een pigmentrijke huid bleekt sneller dan een pigmentarme huid. Hydrochinon is als FNA-preparaat verkrijgbaar als 2% en als 5%-crème met lanettecrème als basis.

Werkzaamheid: in een gerandomiseerd dubbelblind 'split-face' onderzoek in de tweede lijn bij dertig Braziliaanse patiënten (donker huidtype) werd de effectiviteit van hydrochinoncrème 4% en die van een andere samengestelde huidblekende crème vergeleken met placebo. Na drie maanden behandeling, waarbij naast een zonerend middel eenmaal daags aan één zijde van het gezicht de interventiecrème werd gebruikt en aan de andere zijde placebo, liet hydrochinon in vergelijking met placebo bij 77% van de patiënten een verbetering zien [Haddad 2003]. In een ander Braziliaans gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 48) bleek, naar het oordeel van de onderzoeker, hydrochinoncrème 4% 2 dd na twaalf weken genezing te geven bij 38% en enige verbetering bij 57%. In de met placebo behandelde groep was dit respectievelijk 8% en 58%, bij 17% werd geen effect gezien [Ennes 2000].

Bijwerkingen: bij hydrochinon kunnen lokaal een brandend of prikkelend gevoel, jeuk, droge huid en roodheid als bijwerking optreden. Bij langdurig gebruik zijn sensibilisatie, lokale vlekkelijke hypopigmentatie (confettidepigmentatie) en hyperpigmentatie (ochronose) beschreven. In de besproken onderzoeken (ook met de triplecrème) werd overigens geen ochronose waargenomen. In een overzichtsartikel wordt gewezen op de mogelijke gezondheidsrisico's van hydrochinon. Ongeveer 45% van de op de huid aangebrachte dosis wordt snel door de huid geabsorbeerd. De metabolisering, die voornamelijk via de lever en het beenmerg plaatsvindt, verloopt trager, zodat het middel zich bij frequent en langdurig gebruik kan ophopen in het lichaam. Op basis van dierproefonderzoeken kan niet worden uitgesloten dat hydrochinon bij langdurig en herhaald gebruik bij mensen op langere termijn carcinogene effecten heeft [Kooyers 2004].

Conclusie: de effectiviteit van hydrochinon is onduidelijk door het gebrek aan goed opgezet onderzoek. De klinische relevantie van de resultaten is beperkt doordat in het beschikbare onderzoek overwegend gebruik werd gemaakt van subjectieve, door de onderzoeker beoordeelde uitkomstmaten en het merendeel van de onderzochte patiënten een donker huidtype had. Gelet op de onduidelijkheid over het effect bij patiënten met een lichte huidskleur en de mogelijk carcinogene effecten bij langdurig gebruik raden we het gebruik van hydrochinon in de huisartsenpraktijk af.

**Noot 8
Hydrochinon in combinatiecrèmes (triplecrème)**
Werkzaamheid: in een aantal onderzoeken is de

effectiviteit onderzocht van een triplecrème, samengesteld uit hydrochinon, een lokaal corticosteroid en tretinoïne. Er werd geen onderzoek gevonden waarin de triplecrème met placebo werd vergeleken. In een RCT (n = 641) werden patiënten met verschillende huidtypen gedurende acht weken behandeld met een triplecrème van tretinoïne 0,05%, hydrochinon 4% en fluocinolonacetonide 0,01%, of met duocrèmes waarin tretinoïne met hydrochinon werd gecombineerd (TH) dan wel een van beide met fluocinolon (TF, HF). Na acht weken was, naar het oordeel van de voor de behandeling geblindeerde onderzoeker, in de triplegroep 26,1% genezen en in de TH-, TF- en HF-groepen respectievelijk 9,5%, 1,9% en 2,5% (p = 0,0001). Het secundaire eindpunt – volledige of bijna complete genezing – was in de triplegroep 77% en in de TH-, TF- en HF-groepen respectievelijk 47%, 27% en 42% (p < 0,001) [Taylor 2003]. Bij 585 patiënten uit dit onderzoek werden de langetermijneffecten van het intermitterend en zo nodig herhaald gebruik van de triplecrème gedurende twaalf maanden onderzocht. Van deze patiënten kreeg 61% milde voorbijgaande lokale bijwerkingen zoals erytheem en schilferende of schrale huid, en stopte 2,5% de behandeling in verband met lokale bijwerkingen [Torok 2005]. In een Irakees dubbelblind RCT (n = 36) had twaalf weken behandeling met een triplecrème (hydrochinon 4%, dexamethason 0,05%, tretinoïne 0,05%) of hydrochinoncrème 4% een goed effect bij respectievelijk 75% en 25% van de patiënten. Onduidelijk is in hoeverre dit verschil klinisch relevant is [Astaneh 2005]. In de Verenigde Staten is de triplecrème Tri-Luma® (tretinoïne, hydrochinon en fluocinolon) geregistreerd voor de behandeling van melasma. In Nederland is geen FNA-preparaat of specialité van een triplecrème beschikbaar.

Conclusie: op basis van de resultaten van de beschreven onderzoeken lijkt triplecrème een gunstiger effect te hebben dan combinaties van twee van de samenstellende middelen, maar ook meer kans te geven op (milde) bijwerkingen. De klinische relevantie van de resultaten is beperkt doordat in het beschikbare onderzoek overwegend gebruik werd gemaakt van subjectieve, door de onderzoeker beoordeelde uitkomstmaten en het merendeel van de onderzochte patiënten (behalve in het onderzoek van Taylor et al.) een donker huidtype had. Gelet op de onduidelijkheid over het effect bij patiënten met een lichte huidskleur en de mogelijk carcinogene effecten van hydrochinon bij langdurig gebruik raden we het gebruik van hydrochinon in een combinatiecrème in de huisartsenpraktijk af.

Noot 9 Camouflagecrème

Voor advies over het gebruik van camouflagecrème kan de patiënt worden verwezen naar een erkende huidtherapeut.

Noot 10 Zonlicht

De aanbeveling om blootstelling aan de zon bij melasma te beperken is gebaseerd op pathofysiologische overwegingen. Placebogecontroleerd onderzoek naar het (preventieve) effect van zonnebrandcrème met hoge beschermingsfactor is niet gevonden. Een overzichtsartikel beschrijft een onderzoek waarin het blekende effect van hydrochinoncrème 4% in combinatie met een zonerende crème ongeveer even groot bleek als dat van vier behandelingen hydrochinoncrème 4% met glycolzuur (een huidafschilferend middel) [Gupta 2006].

Noot 11 Licht- en laserbehandeling

Bij de 'intense pulse light'-therapie (IPL-therapie of flitslichttherapie) wordt het melanine blootgesteld aan licht met een specifieke golfengete en intensiteit, zodat een blekend effect ontstaat. Er werd één gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (n = 33) gevonden waarbij IPL-therapie,

toegevoegd aan een behandeling met hydrochinoncrème en zonnebrandcrème, na zestien weken een gunstiger effect liet zien dan de laatstgenoemde twee middelen alleen (respectievelijk 40% en 12% verbetering ten opzichte van de normale huid). Bij controle van de met IPL behandelde groep 24 weken na de laatste behandeling was de verbetering echter afgenomen tot 24% [Wang 2004].

Er is slechts weinig goed opgezet onderzoek beschikbaar over het effect van lasertherapie. In de onderzoeken die zijn gedaan werd geen of beperkt effect gevonden en trad frequent postinflammatoire hyperpigmentatie op. De plaats van IPL- of lasertherapie is onduidelijk.

Noot 12 Tretinoïne (vitamine-A-zuur)

Werkking: tretinoïne heeft vermoedelijk een blekend effect doordat het de melanineproductie afremt. Daarnaast heeft het ontstekingsachtige effecten met een versnelde turn-over van hoorncellen. In Nederland is tretinoïnecrème als FNA-preparaat beschikbaar in concentraties van 0,02 en 0,05% en wordt toegepast bij acne.

Werkzaamheid: in een gerandomiseerd onderzoek onder Afro-Amerikaanse vrouwen (n = 30) deed tretinoïnecrème 0,1% de mate en ernst van melasma na tien maanden behandeling afnemen met 32%, in de groep die alleen de crèmebasis kreeg was dit 10% (p = 0,03). Objectief (met de colorimeter) werd enige afname van de pigmentintensiteit gemeten [Kimrough-Green 1994]. In een RCT onder Kaukasische vrouwen (n = 38) verbeterde de met tretinoïnecrème 0,1% behandelde groep na veertig weken behandeling met 68%, de met het vehikel behandelde groep met 5% (p = 0,0006). Ook objectief gemeten (colorimeter en histologisch onderzoek) werd een significante vermindering van pigment gezien. Opmerkelijk was dat er bij gebruik van de crèmebasis histologisch een toename van pigment werd gezien [Griffiths 1993]. Er werd één gerandomiseerd open-labelonderzoek (n = 50) gevonden waarin zes maanden behandeling met tretinoïne 0,05% toegevoegd aan azelaïnezuurcrème 20% weliswaar een sneller maar nauwelijks groter blekend effect had dan azelaïnezuurcrème alleen [Groupe 1996]. De resultaten van tretinoïne gecombineerd met hydrochinon en/of een corticosteroid worden in noot 8 beschreven.

Bijwerkingen: voorbijgaande irritatie van de huid (roodheid, brandend gevoel, droge huid), schilfering, jeuk, verhoogde gevoeligheid voor zonlicht en hypo- of hyperpigmentaties (postinflammatoir). In de beschreven onderzoeken worden de bijwerkingen erytheem en irritatie omschreven als mild ('retinoïde dermatitis'), maar dit wordt wel bij het leeuwendeel van de patiënten (67-88%) gemeld.

Conclusie: door gebrek aan onderzoek is een uitspraak over het nut van behandeling van melasma met tretinoïne niet mogelijk.

Noot 13 Overige middelen

Huidafschilferende middelen: glycolzuur (fruitzuur) wordt toegepast voor de behandeling van pigmentstoornissen in de tweede lijn en in centra voor huidverzorging. Het heeft een blekend effect op de huid door versnelde turn-over van de huidcellen ('peeling') en verwijdering van melanine. Het middel wordt eenmaal per één of twee weken gedurende acht tot twintig minuten op de huid aangebracht en daarna afgespeld. Meestal worden zes behandelingen gegeven. In verschillende onderzoeken (patiëntenseries, niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek) is het blekende effect van glycolzuur bevestigd. Nadelen zijn onder andere persisterende roodheid na behandeling en hyperpigmentatie. Over de effectiviteit van andere toegepaste huidafschilferende middelen, zoals salicylzuur 20-30% en trichloorazijnzuur, is weinig bekend [Gupta 2006, Rendon 2006].

Lokale corticosteroiden: het werkingsmechanisme

van lokale corticosteroiden ter vermindering van melasma is niet bekend. Mogelijk remmen zij de melanineproductie en verminderen zij, indien toegevoegd aan tretinoïne en/of hydrochinson, de irritatieve bijwerking van deze middelen. In één 'split-face' RCT (n = 15) werd een gunstig effect

gevonden van bètamethasoncrème in vergelijking met de crèmebasis na drie maanden behandeling [Neering 1975]. Het effect van corticosteroiden in combinatie met hydrochinson of tretinoïne wordt beschreven in noot 8.

Naar isotretinoïne, adapaleen en kojiczuur is te

weinig onderzoek gedaan om een uitspraak over de werkzaamheid te kunnen doen. Dit geldt ook voor de effectiviteit van de orale behandeling met pycnogenol (een extract van de bast van de pijnboom).

Literatuur

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie <http://www.nhg.org>.

Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15th ed. Amsterdam: Elsevier, 2006.

Astaneh R, Farboud E, Nazemi MJ. 4% hydroquinone versus 4% hydroquinone, 0.05% dexamethasone and 0.05% tretinoin in the treatment of melasma: a comparative study. *Int J Dermatol* 2005;44:599-601.

Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991;30:893-5.

Benchikhi H, Razoki H, Lakhdar H. Sunscreens: use in pregnant women at Casablanca. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:387-90.

Bruinsma W, editor. Side effects in dermatology, a guide to drug eruptions. 7th ed. Amsterdam/Rotterdam: Intermed Medical Publishers, 2000.

De Gier JJ. Commentaren Medicatiebewaking 2007/2008. Houten: Health Base, 2007.

Ee HL, Wong HC, Goh CL, Ang P. Characteristics of Hori naevus: a prospective analysis. *Br J Dermatol* 2006;154:50-3.

Ennes SBP, Paschoalick RC, Mota de Avelar Alchorne M. A double-blind, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat* 2000;11:173-9.

Graupe K, Verallo RVM, Verallo V, Zaumseil RP. Combined use of 20% azelaic acid cream and 0.05% tretinoin cream in the topical treatment of melasma. *J Dermatolog Treat* 1996;7:235-7.

Griffiths CE, Finkle LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoid acid) improves melasma: a vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-21.

Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1048-65.

Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42:153-6.

Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994;130:727-33.

Knuistingh Neven A, Eekhof JAH. Chloasma. *Huisarts Wet* 2007;50:171-3.

Kooyers TJ, Westerhof W. Toxicologische aspecten en gezondheidsrisico's van hydrochinson in huidbleekformuleringen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:768-71.

Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther* 1998;20:945-59.

Neering H. Treatment of melasma (chloasma) by local application of a steroid cream. *Dermatologica* 1975;151:349-53.

Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 Suppl 2):S272-81.

Sillevis Smitt JH, Van Everdingen JJE, Starink ThM, De Haan M. Dermatovenereologie voor

de 1e lijn. 7e dr. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.

Sivayathorn A, Verallo-Rowell V, Graupe K. 20% azelaic acid cream in the topical treatment of melasma: a double-blind comparison with 2% hydroquinone. *Eur J Dermatol* 1995;5:680-4.

Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, Menter A, Baumann L, Wieder JJ, Jarratt MM, Pariser D, Martin D, Weiss J, Shavin J, Ramirez N. Efficacy and safety of a new triple- combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003 Jul;72(1):67-72.

Torok H, Taylor S, Baumann L, Jones T, Wieder J, Lowe N, Jarret M, Rich P, Pariser D, Tschen E, Martin D, Menter A, Weiss J. A large 12-month extension study of an 8-week trial to evaluate the safety and efficacy of triple combination (TC) cream in melasma patients previously treated with TC cream or one of its dyads. *J Drugs Dermatol*. 2005 Sep-Oct;4(5):592-7.

Van Vloten WA, Degreef HJ, Stolz E, Vermeer BJ, Willemze R. Dermatologie en venereologie. 3e dr. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2000.

Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:58-61.

Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg*. 2004 Sep;30(9):1196-200.