

AHA-peeling bij acne vulgaris in combinatie met acne medicatie



1/2/2012

Anouk van den Berg & Michelle Scheijven
AHA peeling in combinatie met acne medicatie
Studentnummers: 1546038 & 1545786

Tutor: Anne Bronsveld
Klas: H4D
Versienummer: 2

Auteursrechten

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij/zij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”. Het rapport kan worden openbaar gemaakt via daartoe geëigende kanalen zoals de HBO- kennisbank, bijvoorbeeld voor gebruik bij voortgezette studies.

Samenvatting

Achtergrond: Acne vulgaris is een veel voorkomende huidaandoeningen. Acne medicamenten kunnen bijwerkingen veroorzaken die invloed hebben op de huid. In dit rapport is onderzocht welke acne medicamenten eventueel gecombineerd zouden kunnen worden met AHA-peeling.

Materialen en methode: In dit literatuuronderzoek is gezocht naar antwoord op de onderzoeksvraag. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies is vastgesteld door het bepalen van de level of evidence.

Resultaten: De resultaten geven aan dat het volgens de literatuur onbekend is of benzoylperoxide gebruikt kan worden in combinatie met een AHA-peeling. Tretinoïne, adapaleen, isotretinoïne en cyproteronacetaat/ethinylestradiol geven volgens de meeste literatuur teveel risico's bij combinatie met AHA-peeling. Voor clindamycine en erytromycine is de combinatie wel mogelijk. Over de groep tetracyclines en de combinatie met AHA worden binnen de literatuur tegenstrijdige uitspraken gedaan.

Conclusie: Het antwoord op de vraag of het volgens de literatuur veilig is om bij patiënten met acne vulgaris AHA-peelings toe te passen tijdens het gebruik van acne medicatie is onduidelijk. De artikelen die gevonden en gebruikt zijn, hebben een laag level of evidence. Uit de actuele literatuur is het antwoord niet te halen, maar er is mogelijk wel enige onderbouwing te vinden voor bepaalde medicamenten die eventueel toegepast kunnen worden gelijktijdig met AHA peeling.

Discussie: In de toekomst dient er meer onderzoek, op hoog methodologisch niveau gedaan te worden naar de combinatie van acne medicatie en AHA-peeling vs. medicatie alleen. Er kan onderzoek gedaan worden bij patiënten met AHA plus medicatie versus alleen medicatie, om de meerwaarde van AHA te onderzoeken.

Inhoudsopgave

SAMENVATTING	2
INLEIDING	5
AANLEIDING TOT ONDERZOEK	5
PROBLEEMSTELLING	5
DOELSTELLING	5
RELEVANTIE	6
DEFINIËRING	6
LEESWIJZER	6
1 ONDERZOEKSMETHODE	7
1.1 ONDERZOEKDESIGN	7
1.2 MATERIAALVERZAMELING	7
1.3 INCLUSIE- EXCLUSIECRITERIA	8
1.4 AFBAKENING	8
1.5 ZOEKSTRATEGIE EN DATAPREPARATIE	9
2 ACNE VULGARIS	10
2.1 EPIDEMIOLOGIE	10
2.2 KLINISCH BEELD	10
2.3 ONTSTAAN	10
3 MEDICATIE	11
4 HUIDTHERAPEUTISCHE INTERVENTIE	13
4.1 ALPHA HYDROXY ACIDS	13
4.2 GLYCOLZUUR	13
4.3 DIEPTEWERKING IN DE HUID	13
4.4 EFFECT VAN AHA OP ACNE	13
5 RESULTATEN	15
5.1 BENZOYLPEROXIDE EN AHA-PEELING	15

5.2 RETINOÏDEN EN AHA-PEELING	16
5.3 LOKALE ANTIBIOTICA EN AHA-PEELING	18
5.4 SYSTEMISCHE ANTIBIOTICA EN AHA-PEELING	19
5.5 ISOTRETINOÏNE EN AHA-PEELING	20
5.6 CYPROTERONACETAAT/ETHINYLESTRADIOL EN AHA-PEELING	21
6 CONCLUSIE	22
7 DISCUSSIE	25
BIJLAGE 1 ZOEKSTRATEGIE	27
BIJLAGE 2 DATAPREPARATIE	31
BIJLAGE 3 FLOWDIAGRAM	39
BIJLAGE 4 MEDICATIE	40
LITERATUUR	44

Inleiding

Aanleiding tot onderzoek

Acne vulgaris is een veel voorkomende huidaandoening. De leeftijdscategorie waarin de aandoening vooral voorkomt ligt tussen de 15 en 24 jaar. Acne vulgaris kan een relatief grote invloed hebben op de kwaliteit van leven (Nederlands huisartsen genootschap, 2007).

Er bestaan een aantal huidtherapeutische interventies om acne te behandelen. Naast de veel voorkomende manuele dieptereiniging, wordt de behandeling met alpha hydroxy acids (AHA-peeling) ook frequent uitgevoerd. Veel acne patiënten die behandeld worden door de huidtherapeut gebruiken medicatie voor acne vulgaris die door huisarts of dermatoloog voorgeschreven zijn (van Amerongen, Elling & van Hagen, 2006).

Iedere medicamenteuze behandeling heeft een ander effect op de huid. Het is voor de huidtherapeut van belang te weten welke invloed acne medicatie op de huid heeft, omdat er mogelijk een risico op complicaties bestaat bij het gelijktijdig uitvoeren van huidtherapeutische interventies.

Probleemstelling

AHA-peelings zijn populair binnen de dermatologische praktijken vanwege de snelle behandeling en genezingstijd. Voor acne vulgaris wordt regelmatig een combinatie therapie geadviseerd, omdat deze vorm van acne kenmerkend een polymorf beeld heeft. Er kan soms bij de standaard AHA-peeling een medicament worden toegevoegd, omdat dit waarschijnlijk meer resultaat kan bieden dan alleen de standaard AHA-behandeling (Tung & Rubin, 2011).

Het gebruik van deze combinatiebehandeling wordt veel uitgevoerd door de huidtherapeuten en dermatologen, alleen ontbreekt er in de literatuur het gebruik van AHA-peelings in combinatie met acne medicatie. Volgens Dreno, Fischer, Perosino, Poli, Viera, Rendon, Berson, Cohen, Roberts, Starker, & Wang (2010) ontbreekt ook recente literatuur naar de behandeling van AHA-peeling bij actieve acne vulgaris.

De onderzoeksvraag luidt:

Wanneer is het volgens de literatuur verantwoord om bij patiënten met acne vulgaris AHA-peelings toe te passen tijdens het gebruik van acne medicatie?

Hieruit kunnen de volgende deelvragen worden opgesteld:

- Wat is acne vulgaris?
- Wat is de werking van AHA-peeling op acne vulgaris?
- Welke groepen en typen medicamenten voor acne zijn er en wat is de werking daarvan?
- Welke risico's spelen een rol bij gelijktijdige toepassing van AHA-peeling en acne medicatie?
- Onder welke voorwaarden kan gelijktijdige toepassing wel plaatsvinden?

Doelstelling

Het doel van dit literatuuronderzoek is om huidtherapeuten door middel van een schematische weergave een handvat te geven waaruit zij kunnen opmaken of AHA-peelings wel of niet uitgevoerd kunnen worden in combinatie met acne medicatie. De informatie uit dit schema is opgebouwd uit wetenschappelijke literatuur.

Relevantie

Theoretische relevantie

Zoals eerder genoemd, is het effect van AHA-peelings in combinatie met het gebruik van acne medicatie niet onderzocht in de literatuur. Er is wel wetenschappelijk onderzoek verricht naar deze behandelingen afzonderlijk van elkaar.

Het kan nu in de praktijk voorkomen dat huidtherapeuten in bepaalde situaties toch AHA-peelings toepassen wanneer patiënten acne medicatie gebruiken, door bijvoorbeeld een lager percentage AHA-peeling toe te passen of de behandeling af te wisselen in blokken. Na dit onderzoek kan aangetoond worden of er een efficiëntere manier van behandelen mogelijk is en onder welke voorwaarden AHA-peelings gelijktijdig toegepast mogen worden in combinatie met reguliere acne medicatie.

Praktische relevantie

Aan de hand van dit literatuuronderzoek kan er een schema opgesteld worden, gebaseerd op wetenschappelijke literatuur. Hierdoor kunnen huidtherapeuten in één oogopslag zien hoe patiënten met acne vulgaris die acne medicatie gebruiken, zo efficiënt mogelijk behandeld kunnen worden met behulp van AHA-peelings.

Definiëring

Acne vulgaris:

Aandoening van de talgklierfollikel met een kenmerkend polymorf beeld van comedonen, papels, pustels en soms ook noduli en cysten (NGH, 2007).

AHA-peeling:

Alpha Hydroxy Acids (AHA) zijn natuurlijke organische zuren, welke afkomstig zijn van diverse soorten voedselbronnen, onder andere fruit en suikerriet. Het effect berust op een keratolytisch effect van de huid tot aan het stratum granulosum en het reduceren van de comedonen (Tung & Rubin, 2011).

Lokale medicatie:

Het plaatselijk aanbrengen van geneesmiddelen in zalf of crèmes op de huid (van Amerongen et al., 2006).

Systemische medicatie:

Bij systemische toediening wordt het geneesmiddel via de bloedsomloop naar de plaats gebracht waar het medicijn moet werken (van Amerongen et al., 2006)

Leeswijzer

In het eerste hoofdstuk worden de materialen en methode beschreven. Hoofdstuk twee geeft een beschrijving van acne vulgaris. De medicatie wordt in het derde hoofdstuk besproken. Hoofdstuk vier beschrijft de huidtherapeutische interventie. De resultaten worden in hoofdstuk vijf weergegeven. In hoofdstuk zes wordt de conclusie en discussie weergegeven.

1 Onderzoeksmethode

1.1 Onderzoekdesign

Dit rapport betreft een beschrijvend literatuur onderzoek met explorerend design, omdat er al mogelijk bepaalde ideeën en verbanden bestaan (Kuiper, Verhoef, Cox & Louw, 2008; Verhoeven, 2007), maar er nog geen RCT's over dit onderwerp gevonden zijn.

In dit literatuuronderzoek is in evidence based onderzoeken gezocht naar het antwoord op de onderzoeksvraag. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies is vastgesteld door het bepalen van het level of evidence. In dit literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van de indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies van de handleiding Evidence-based Richtlijnontwikkeling (EBRO) (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, Centraal Begeleidings Orgaan [CBO], 2007). In de literatuur is gezocht naar onderzoeken over AHA-peelings betreft het effect op acne vulgaris in combinatie met de voorgeschreven medicatie. Ook is er gezocht naar studies betreft acne medicatie waarin AHA-peelings als contra-indicatie worden gegeven.

1.2 Materiaalverzameling

Voor het vinden van wetenschappelijke onderzoeken is de onderstaande zoekstrategie gebruikt.

Databanken:

- Pubmed
- Cinahl
- Cochrane
- Embase
- Medline

Limits:

- Clinical Trial
- Editorial
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial
- English, Dutch
- Published in the last 5 years

Mesh terms:

- Acne Vulgaris
- Retinoids/pharmacology
- Retinoids/therapeutic use
- Drug Therapy, Combination
- Retinoids/adverse effects
- Benzoyl Peroxide
- Tretinoïne
- Clindamycin
- Erythromycine

- Adapaleen
- Doxycycline
- Erytromycine
- Tetracyclines/administration and dosage
- Isotretinoïne
- Treatment Outcome
- psychosocial factors
- Dermatologic Agents/administration and dosage
- Glycolic acid
- Alpha hydroxy acid
- Superficial peels
- Ciproteronacetat
- Side-effects/ glycolicacid peels

1.3 Inclusie- exclusiecriteria

Voor dit rapport is er gezocht naar wetenschappelijke literatuur jonger dan vijf jaar. Binnen de literatuur is er gezocht naar clinical trials, editorial, meta-analysis, randomized controlled trials en richtlijnen. Artikelen werden geïncludeerd indien de taal Engels, Nederlands en Duits was. Andere talen dan deze werden geëxcludeerd. Onderzoeken naar acne vulgaris en/of AHA-peeling en/of glycolzuurpeeling werden geïncludeerd, andere vormen van acne en/of peelings werden geëxcludeerd. Artikelen waarin acne medicamenten beschreven werden, benzoylperoxide, adapaleen, tretinoinen, lokaal en systemische antibiotica, isotretinoïne en ciproteronacetaat en ethinylestradiol, werden ook geïncludeerd voor dit onderzoek. Er zijn geen RCT's gevonden die in hun design de combinatie AHA-peeling en acne medicamenten vergeleken met medicatie alleen. Om die reden zijn de auteurs van dit rapport aangewezen geweest op studies die deze twee therapieën afzonderlijk van elkaar onderzochten en is er gekeken naar wat voor onderbouwing er wel gegeven werd. Er is door de auteurs van dit onderzoek onderzocht wat de precieze werking is van de medicamenten op celniveau en er is naar onderbouwingen gezocht welke acne medicatie samen met AHA-peeling toegepast zou kunnen worden.

1.4 Afbakening

Voor dit literatuuronderzoek wordt de indeling van hoofdstuk zes, lokale therapie, van de richtlijn acneïforme dermatosen (2010) aangehouden. Deze is opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV]. Acne vulgaris is volgens de NVDV (2010) de meest voorkomende aandoening. Andere vormen van acne zijn in dit onderzoek buiten beschouwing gelaten. Binnen de opleiding huidtherapie aan de Hogeschool te Utrecht staat AHA-peeling bekend als een van de meest toepaste behandelingen bij acne vulgaris. Microdermabrasie wordt in de praktijk vaker toegepast bij restacne en littekens na acne. Hierdoor, en omwille van de afbakening van het onderwerp en randvoorwaarden zoals tijd die staat voor dit project, is alleen de AHA-peeling als interventie gekozen voor dit onderzoek en worden de lokale therapie microdermabrasie en de aanvullende systemische therapieën, laser- en licht behandelingen en fotodynamische therapie, buiten beschouwing gelaten.

1.5 Zoekstrategie en datapreparatie

In bijlage 1 is de zoekstrategie aangegeven. De volgende kenmerken zijn hierin aangegeven; databank, zoektermen, limits, hits, aantal na inclusie- exclusiecriteria en het artikelnummer. De datapreparatie wordt in bijlage 2 weergegeven. Hierin worden de kenmerken auteur, doel, methode, analyse, resultaten, conclusie/discussie en het level of evidence beschreven. De onderzoeken zijn beoordeeld aan de hand van de indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies van de handleiding EBRO (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007). Deze hiërarchie van evidence kent vier niveaus (zie tabel 1-EBRO).

Tabel 1- EBRO

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste 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 cohort onderzoek 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-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

	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

2 Acne vulgaris

2.1 Epidemiologie

Acne vulgaris komt voor bij 85% van de jongeren tussen het 15^e en 24^e levensjaar en wordt vaker gezien bij vrouwen dan bij mannen. In alle bevolkingsgroepen is acne een van de meest voorkomende huidaandoeningen (NHG, 2007). Een populatie studie uit Duitsland laat zien dat 64% met de leeftijd van 20 tot 29 jaar en 43% van 30 tot 39 jaar zichtbare acne heeft (Schafer, Niehnaus, Vieluf, Berger & Ring, 2001; Williams, Dellavalle & Garner, 2011). Doordat kinderen eerder in de pubertijd komen, komt acne op steeds jongere leeftijd voor. Acne geneest meestal spontaan rond het 25e levensjaar, maar bij een klein percentage kan de aandoening langer blijven bestaan (Peric, Bujanj, Bujanj & Jančić, 2011).

2.2 Klinisch beeld

Acne vulgaris is de meest voorkomende vorm van acne. Het komt vooral voor in het gelaat, op de borst en op de rug/schouders. Acne vulgaris wordt gekenmerkt door het voorkomen van pustels, papels en comedonen (black- en whiteheads) (Krijger & Bergman, 2008). In het begin van de puberteit ontstaat acne met een verhoogde sebumproductie, comedonen en inflammatoire laesies (Williams en collega's, 2011). In een prospectieve studie van 133 kinderen in de leeftijd van 5 tot 12 jaar, die ongeveer 2,5 jaar gevolgd zijn, vond in eerste instantie een asynchronische talgproductie in het gezicht plaats, met een toename van het aantal klieren die na verloop van tijd overgingen in een verhoogde talgproductie (Mourelatos, Eady, Cunliff, Clark & Cove, 2007).

2.3 Ontstaan

Propionibacterium acnes (P.acnes) is een grampositieve anaërobe commensale huidbacterie, die deel uit maakt van de normale huidflora. Gebieden met veel talgklieren bevatten grotere aantallen P.acnes dan andere huidgebieden. In een normale follikel worden enkele keratinocyten cellen samen met de talg afgescheiden naar de follikel opening. Bij acne is er sprake van hyperproliferatie van keratinocyten en adhesie tussen de cellen. De cellen vormen een dichte kluit en verstopen het folliculaire kanaal. Het mechanisme achter deze abnormale afschilfering is nog niet volledig bekend (Jappe, 2003; Pawin, 2004; NHG, 2007).

Andere factoren voor het ontstaan van acne zijn; een toegenomen sebumproductie, bacteriële kolonisatie van de talgklier en het ontstekingsproces rond de talgklierfollikel (Oprica & Emtesta, 2007). Hyperplasie en een verstoring van de groei en differentiatie van de talgklieren, worden beschouwd als de belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van acne, omdat deze combinatie resulteert in de vorming van comedonen. Comedonen vormen de primaire subklinische acne laesie en bestaan uit non-inflammatoire laesies (obstructieve acne), blackheads (open comedonen) en whiteheads (gesloten comedonen). Comedonen kunnen zich door eerder genoemde factoren ontwikkelen tot erythemateuze papels en pustels (Rigopoulos, Larios & Andreas, 2010).

3 Medicatie

In Nederland wordt voor acne vulgaris de Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) (2007) standaard aangehouden. De standaard geeft richtlijnen voor het handelen van de huisarts. Daarmee wordt bedoeld de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met acne vulgaris. De medicamenteuze behandeling bij acne vulgaris is o.a. gericht op het verminderen van de talgproductie en de *P. acnes* bacterie. De NHG heeft een stappenplan gemaakt in de vorm van een richtlijn die aangehouden kan worden wanneer er een keuze gemaakt wordt voor het desbetreffende medicament. (zie tabel 2)

Tabel 2- NHG-standaard (2007)

Tabel 1 Medicamenteus stappenplan bij acne	
Stap 1a	benzoylperoxide of lokaal retinoïde
Stap 1b	vervang eventueel benzoylperoxide door een lokaal retinoïde of andersom
Stap 2a	voeg een lokaal antibioticum toe
Stap 2b	handhaaf het lokaal antibioticum en wissel van benzoylperoxide naar lokaal retinoïde of andersom, als dat bij stap 1 nog niet gedaan is
Stap 3	vervang het lokaal antibioticum door antibioticum oraal (eerste keus: doxycycline), handhaaf benzoylperoxide of lokaal retinoïde
Stap 4 (facultatief)	isotretinoïne

NB Orale anticonceptiva kunnen worden ingezet bij vrouwen die tevens een anticonceptievens hebben (zie Voorlichting).

Aan de hand van tabel 2 en de richtlijn acneïforme dermatosen (2010) is een overzichtelijk schema gemaakt van de medicatie. Deze wordt weergegeven in tabel 3. Het schema geeft een samenvattend overzicht en wordt in bijlage 4 verduidelijkt in verhaalvorm.

Tabel 3	Groep	Stofnaam	Effect op de huid
Lokale therapieën	-	Benzoyl-peroxide	- Antibacterieel - Mild anti-inflammatoir - Mild non-comedogeen - Remt de groei van <i>P.acnes</i> - Mild keratolytisch - Sebostatische werking
	Retinoïden	Tretinoïne Adapaleen	- Reguleren de desquamatie van het follikelepitheel - Non-Comedogeen, - Anti-inflammatoir - Normaliseren het keratinisatieproces, stimuleert de aanmaak van cellen, die een minder sterke verbinding hebben met elkaar, (zo worden de cellen van het stratum corneum makkelijk via de follikelopening afgestoten) - Versnelde productie van hoorncellen - Epidermale keratinisatie en differentiatie - Normaliseren van de differentiatie van folliculaire epitheliale cellen
	Antibiotica	Clindamycine Erytromycine	- Bacteriostatisch effect - Antimicrobieel effect, <i>p.acnes</i> - Non-comedogeen effect

Systemische therapieën	Antibiotica	Tetracycline Doxycycline Minocycline Erytromycine	- Anti-inflammatoir effect, (remmen de groei van p.acnes) - Bacteriostatisch effect, remmen de bacteriële eiwitsynthese - Non-comedogeen effect - Antimicrobieel effect
	Retinoïden	Isotretinoïne	- Reduceert de talgklier grootte - Remt de talgafscheiding - Anti-inflammatoir effect
Overige Middelen	Anti-androgenen	Cyproteronacetaat/ Ethinylestradiol	- Anti-androgeen effect - Vermindert talgproductie - Positieve werking op inflammatoire en niet-inflammatoire laesies.

4 Huidtherapeutische interventie

4.1 Alpha hydroxy acids

Alpha hydroxy acids (AHA's) kunnen worden toegepast bij de behandeling van actieve acne, als aanvulling op een medicamenteuze therapie, voor het vervagen van (acne) littekens of verkleinen van poriën en om postinflammatoire hyperpigmentatie te verminderen (Tung & Rubin, 2011).

AHA's komen van nature voor in een aantal soorten fruit. Deze klasse van zuren bevat een aantal moleculen die de aanwezigheid van een carbonzuur-groep (COOH) en een hydroxy groep (OH) met elkaar gemeen hebben in de alfa positie ten opzichte van de zuurgroep (Deprez, 2007; Tung & Rubin, 2011). Al vanaf 1946 werd de toepassing van een 3% melkzuuroplossing en een pH-waarde van 3.8 beschouwd als de behandeling voor ichthyosis, maar wordt door dermatologen pas echt gebruikt vanaf 1974 toen Van Scott en Yu de effectiviteit van AHA's beschreven. Sindsdien werd de omvang van AHA's verbreed en werd hiervan onder andere ook de effectiviteit op acne in de cosmetische wereld gebracht (van Scott & Yu, 1982; Deprez, 2007).

4.2 Glycolzuur

Glycolzuur is een van de meest toegepaste peelings (Stichting Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen SNIP, 2011).

Glycolzuur, gewonnen uit suikerriet, heeft de kleinste samenstelling binnen de AHA bestaande uit twee carbon atomen. Hierdoor wordt het snel opgenomen in de huid. De pH van een glycolzuuroplossing bepaalt zijn verzurende werking op de huid. Bij een glycolzuuroplossing van 3% en een pH waarde van drie kan de oplossing inwerken tot de eerste vijf lagen van de epidermis. Een hoog percentage van 10% en een lage pH waarde van drie zal een dieper en sneller verzuringseffect veroorzaken op de epidermis. Hieruit blijkt dat een lage pH waarde een belangrijke factor is voor het effect in de huid. (Pons Gimier & Parra Juez, 1995; Deprez, 2007). Glycolzuur verwijdert de hyperkeratose die verantwoordelijk is voor de verstopte poriën.

4.3 Dieptewerking in de huid

Epidermale regeneratie wordt histologisch zichtbaar na twee tot zeven dagen. De opperhuid wordt twee weken na een lage AHA-peeling concentratie volledig vernieuwd. Toepassing van een 20% tot 30% glycolzuurpeeling verslechtert de verbinding tussen corneocyten, waardoor de afstoting van cellen in het stratum corneum wordt versneld en daarmee het stratum corneum dunner wordt gedurende twee weken. Bij het gebruik van een 50% glycolzuur concentratie lost de zogenaamde lijmlaag op tussen de cellen in het stratum granulosum (Deprez, 2007; Tung & Rubin, 2011). AHA's bereiken ook de dermis. Moy toonde door middel van een onderzoek aan dat fibroblasten in een glycolzuur omgeving tot 10 keer zoveel hydroxyproline (een voorstadium van collageen) produceren dan wanneer fibroblasten worden "gekweekt" in een fysiologisch zout-omgeving. In de papillaire laag van de huid en soms zelfs boven in de reticulaire laag wordt er lichte oedeemvorming en nieuwe productie van collageen en elastine waargenomen (Tung & Rubin, 2011).

4.4 Effect van AHA op acne

Volgens Kemptiak & Uebelhoer (2008) en Tung & Rubin (2011) dringt een AHA-peeling 50% door tot het stratum corneum van de epidermis en een AHA-peeling 70% tot het stratum basale.

Zowel een AHA-peeling van 50% en 70% lossen de verbinding tussen de corneocyten op, met als gevolg dat de epidermis gedurende twee weken dunner is dan gewoonlijk. Doordat de epidermis door de keratolyse dunner geworden is, heeft de huid een verhoogd penetratievermogen gekregen voor eventueel acne medicatie en wordt de doorgang van de verstopte talgfollikels vergroot. Volgens Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006) is een bijkomend effect van glycolzuurcrème dat er een lichte desquamatie van de epidermis op kan treden. Therapeutische effecten van glycolzuur zijn verdunning van het stratum corneum, milde epidermolyse, keratolytische en een anti-inflammatoir effect.

De Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (1999) beschreef een onderzoek over tachtig vrouwen met acne vulgaris, met een gemiddelde leeftijd van 22.7 jaar, gedurende een periode van twee jaar. Het klinisch beeld bij 32 vrouwen waren comedonen, papulo-pustuleuze acne bij 40 vrouwen en bij de resterende acht vrouwen nodulaire cysten. De frequentie van de glycolzuurbehandeling was één in de tien dagen. De grootste verandering werd waargenomen bij de milde acne vorm (vrouwen met comedonen). Bij de papulo-pustuleuze vorm beschreef 60% van de vrouwen verbetering te zien na de eerste behandeling, terwijl objectieve verbetering pas bereikt werd na de vierde behandeling. Voor de ernstige acne vorm (nodulair cystes) waren acht tot tien behandelingen nodig om zichtbare verbetering waar te nemen.

Volgens Dreno (2011) hebben oppervlakkige peelings een schilferend en anti-inflammatoir effect op de huid. Ook geven AHA-peelings een verbetering van de huidtextuur en poriegrootte en wordt de sebumproductie verminderd.

Volgens een review van Rendon et al. (2010) passen artsen vaak chemische peelings toe als aanvulling op de lokale medicamenteuze behandeling bij acne. De reden hiervan, is dat deze combinatie een snellere verbetering van de huid laat zien. In dit onderzoek is echter niet bekend om welke acne medicatie het gaat. Het voornaamste effect van deze combinatie is het reduceren van comedonen en inflammatoire laesies. Door het toepassen van AHA-peelings kunnen lokale acne medicamenten beter penetreren in de huid en is de kans op post inflammatoire hyperpigmentatie verminderd.

5 Resultaten

De resultaten zijn beschreven per medicament. Omdat de gevonden literatuur te weinig bewijskracht biedt, wordt er op histologisch niveau gekeken naar een mogelijk antwoord op de hoofdvraag. De methodologische kwaliteit van de omschreven studies staan in bijlage 2.

5.1 Benzoylperoxide en AHA-peeling

Het is volgens de literatuur onbekend of het veilig is om benzoylperoxide toe te passen in combinatie met een AHA-peeling. Binnen onze zoekactie is deze combinatie nergens genoemd of beschreven. Wel zijn er binnen de literatuur onderzoeken uitgevoerd naar de combinatie van benzoylperoxide en salicylzuur. In het verleden werd salicylzuur veelal gebruikt in de behandeling van acne vulgaris.

Een meta-analyse van Seidler & Kimball (2010) laat verschillende onderzoeken zien over benzoylperoxide. In dit onderzoek werd onder andere gebruik gemaakt van 5% benzoylperoxide en 2% salicylzuur. De resultaten van dit onderzoek waren dat na twee tot vier weken zichtbare reductie te zien was van de acne vulgaris laesies.

Volgens een review van Lehmann (2001) is gebleken dat er geen goede RCT's zijn gevonden die de effectiviteit van salicylzuur bij acne vulgaris hebben onderzocht. De NHG-standaard (2007) geeft aan dat salicylzuur als bijwerking veel huidirritaties geeft en het daarom geen plaats biedt in het stappenplan van de behandeling van acne vulgaris (zie tabel 1).

Uit onderzoek van Stinco et al. (2007), Langner (2007), Zanglein et al. (2006), Strauss et al. (2007) blijkt dat het gebruik van lokaal benzoylperoxide effectief is in de behandeling van acne vulgaris. Benzoylperoxide kan in het begin van de behandeling bij acne vulgaris irritatie veroorzaken in de vorm van roodheid, branderigheid en schilfering van de huid (NHG, 2007). Volgens de FCK (2011) heeft benzoylperoxide een bactericide werking, door het langzaam vrijkomen van zuurstof tegen de anaërobe *P. acnes* bacterie. Benzoylperoxide werkt mild keratolytisch door oxidatie van disulfidebruggen in keratine, waardoor de vorming en omvang van comedonen wordt verminderd. Daarbij heeft het ook een sebastatische werking, waardoor de sebumproductie onderdrukt wordt en er een droge huid ontstaat.

Conclusies

Niveau 1	5% Benzoylperoxide en 2% salicylzuur bieden de beste resultaten, na twee tot vier weken was er zichtbare reductie te zien bij acne vulgaris laesies. <i>A1 Seidler & Kimball (2010)</i>
Niveau 1	Er zijn geen duidelijk opgezette RCT's die de effectiviteit van salicylzuur bij acne vulgaris hebben onderzocht. <i>A1 Lehmann (2001)</i>
Niveau 2	Het gebruik van lokaal benzoylperoxide is effectief in de behandeling van acne vulgaris. <i>B Stinco et al. (2007), Langner (2007)</i> <i>D Zanglein et al. (2006), Strauss et al. (2007)</i>

Volgens Kempiak & Uebelhoer (2008) en Tung & Rubin (2011) dringt een AHA-peeling 50% door tot het stratum corneum van de epidermis en een AHA-peeling 70% tot het stratum basale. Zowel een AHA-peeling van 50% en 70% lossen de verbinding tussen de corneocyten op, met als gevolg dat de epidermis gedurende twee weken dunner is dan gewoonlijk. Doordat de

epidermis door het keratinisatieproces dunner geworden is, heeft de huid een verhoogd penetratievermogen gekregen.

Conclusie

Niveau 4	Het doel van de glycolzuurpeeling is het penetratievermogen verhogen door tot en met het stratum granulosum in te dringen. <i>D Kempiak & Uebelhoer (2008)</i>
-----------------	---

Indien een patiënt gelijktijdig behandeld wordt met AHA-peeling en benzoylperoxide, kan dit het effect mogelijk versterken. Door de keratolyse van zowel de AHA-peeling als benzoylperoxide, kan als positief effect AHA het proces van benzoylperoxide versterken door het verhoogde penetratievermogen. Als negatief effect kunnen echter ook meer bijwerkingen optreden, zoals roodheid en schilfering. Tijdens het aanbrengen van de AHA-peeling kan de huid ook hierop reageren. Er kan sneller erytheem, epidermolysen en frosting ontstaan. De bijwerkingen van benzoylperoxide en AHA zouden elkaar eventueel kunnen versterken.

Uit bovengenoemde argumenten zou gezegd kunnen worden dat AHA-peeling wel mogelijk toegepast kan worden gelijktijdig met benzoylperoxide indien de volgende voorwaarden aangehouden worden. Benzoylperoxide geeft vaak in het begin van de behandeling irritatie. Als de patiënt na twee/drie weken geen van de eerder genoemde huid irritaties meer ondervindt, tijdens het gebruik van benzoylperoxide, zou AHA-peeling mogelijk toegepast kunnen worden. Indien de huidirritaties aan blijven houden zou een andere mogelijkheid zijn om tijdelijke staking van benzoylperoxide in afwisselende blokken toe te passen. Dit zou in overleg met de behandelend arts kunnen plaats vinden. Volgens de NHG-standaard (2007) is de duur voor het gebruik van benzoylperoxide minimaal zes tot acht weken. Hierdoor zal het bactericide effect van benzoylperoxide versterkt kunnen worden. AHA-peeling wordt in kuur verband toegepast met korte intervallen van 10-14 dagen, maar deze interval zal dan mogelijk afwijken.

Het aantal AHA-behandelingen zal door de huidtherapeut vastgesteld worden aan de hand van de conditie van de huid. Indien bij de patiënt de bijwerkingen tijdens de combinatiebehandeling optreden, zal er eventueel gestopt moeten worden met de AHA-peeling.

5.2 Retinoïden en AHA-peeling

Volgens Kempiak & Uebelhoer (2008) en Tung & Rubin (2011) is het niet gewenst om een AHA-peeling gelijktijdig te gebruiken met lokale retinoïden. Een lokaal retinoïd heeft een verdunnend effect op de epidermis, net als AHA-peeling. Wanneer deze behandelingen gecombineerd worden kunnen beide elkaar versterken, wat meer negatieve bijwerkingen kan geven, dan toepassing van enkel een lokaal retinoïd. De schrijvers van deze onderzoeken raden aan om een week voorafgaand aan de AHA-behandeling, het gebruik van tretinoïne en adapaleen te staken.

Conclusie

Niveau 4	Geadviseerd om een week voorafgaand aan de AHA-behandeling, het gebruik van retinoïden te staken. <i>D Kempiak & Uebelhoer (2008)</i>
-----------------	--

Volgens Thiboutot et al. (2000), Pariser et al. (2008), Strauss et al. (2007), Naito et al. (2008) en Thiboutot et al. (2009) zijn lokale retinoïden effectief in de behandeling van acne vulgaris.

De werking van tretinoïne berust bij acne op het veroorzaken van ontstekingsachtige veranderingen in de epidermis en het follikelepitheel waardoor een versnelde productie van hoorncellen ontstaat. De cellen worden hierdoor makkelijker via de follikelopening afgestoten en voorkomt op deze manier de vorming van comedonen. Adapaleen vermindert de ontstekingscomponent van acne en remt de vorming van micro-comedonen door normalisering van de folliculaire epitheliale differentiatie (FCK, 2011).

Conclusie

Niveau 1	Lokale retinoïden zijn effectief in de behandeling van acne vulgaris. A2 Thiboutot et al. (2000); Pariser et al. (2008) D Strauss et al. (2007); Naito et al. (2008); Thiboutot et al. (2009)
-----------------	--

In de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology van Strauss et al. (2007) is in 15 studies de effectiviteit en tolerantie van lokale retinoïden onderzocht. Christiansen et al. (1974), Krishnan (1976), Chalker et al. (1987), Shalita et al. (1996), Clucas et al. (1997), Cunliffe et al. (1997), Dunlap et al. (1998), Galvin et al. (1998), Grosshans et al. (1998), Ionnides et al. (2002), Katika (2000), Shalita et al. (1999), Ellis et al. (1998), Webster et al. (2001) en Lucky et al. (1998) geven aan dat uit de onderzoeken is gebleken dat tussen de beschikbare lokale retinoïden geen duidelijke verschillen zijn aangetoond qua effectiviteit.

Thielitz et al. (2008) publiceerden een evidence based review over het gebruik van lokale retinoïden bij de behandeling van acne. Ook deze schrijvers geven aan dat adapaleen 0,1% even effectief is als tretinoïne 0,025%. Een bijwerking van retinoïden is dat ze een verhoogde overgevoeligheid voor zonlicht geven. Doordat de werking berust op de versnelde productie van de hoorncellen, kan hierdoor de huid dunner geworden. Indien de huid dunner wordt, komen de melanocyten die zich in het stratum basale bevinden dichterbij de oppervlakte te liggen. Wanneer de melanocyten in contact komen met UV-licht, kunnen deze geactiveerd worden en leiden tot hyperpigmentatie.

Conclusie

Niveau 1	Alle lokale retinoïden zijn effectief bij de behandeling van milde tot matig-ernstige acne vulgaris, mogelijk heeft adapalene minder bijwerkingen. A2 Thiboutot et al. (2008); Pariser et al. (2008) D Thielitz et al. (2008)
-----------------	--

Gekeken naar bovenstaande argumenten en eerder genoemde effecten van AHA zou gezegd kunnen worden dat AHA-peeling mogelijk niet toegepast kan worden gelijktijdig met retinoïden. Doordat retinoïden het delingsproces van de hoorncellen versnellen, kunnen bijwerkingen optreden zoals roodheid, droogheid en schilfering. Door naast lokale retinoïden een AHA peeling toe te passen zou door het keratinisatieproces van de AHA-peeling een negatief effect veroorzaakt kunnen worden. De bijwerkingen zouden eventueel kunnen verergeren indien deze twee behandelmogelijkheden gelijktijdig zouden worden gecombineerd.

5.3 Lokale antibiotica en AHA-peeling

De NVDV (2010) geeft in de richtlijn Acneïforme dermatosen aanbevelingen voor erytromycine en clindamycine. In deze richtlijn geeft de NVDV (2010) aan dat glycolzuurpeeling in combinatie met antibioticakuren toegepast kan worden. Deze lokale antibiotica zijn volgens Schlessinger et al. (2007), Strauss et al. (2007) en Thiboutot et al. (2009) effectief bij de behandeling van acne vulgaris.

Conclusie

Niveau 3	Lokale antibiotica zijn effectief bij de behandeling van acne. <i>B Schlessinger et al. (2007)</i> <i>D Strauss et al. (2007); Thiboutot et al. (2009)</i>
-----------------	--

Een review van Haider (2004) waarin meerdere placebo gecontroleerde onderzoeken werden vergeleken, laten zien dat erytromycine en clindamycine effectief zijn tegen ontstekingslaesies bij acne. Er was een reductie van 46-70% zichtbaar. Het effect op comedonen was in de onderzoeken minder duidelijk of werd niet gerapporteerd.

Conclusie

Niveau 1	Erytromycine en clindamycine zijn effectief tegen ontstekingslaesies bij acne vulgaris. <i>A2 Haider (2004)</i>
-----------------	--

In de richtlijn 'Care for acne vulgaris management' van de American Academy of Dermatology (Strauss et al. 2007) worden lokale antibiotica aanbevolen bij lichte inflammatoire acne vulgaris. De antibiotica worden goed getolereerd, maar geven soms lichte huidirritatie en branderigheid als bijwerking. Het gebruik van alleen lokale antibiotica wordt geassocieerd met de ontwikkeling van bacteriële resistentie.

Volgens het FCK (2011) is de exacte werking van erytromycine en clindamycine bij acne vulgaris niet bekend. Wel is in de literatuur bekend dat erytromycine *P. acnes* en Staphylococci reduceert en het de concentratie vrije vetzuren in het talg vermindert.

De richtlijnen van de NVDV, NHG en 'Care for acne vulgaris management' geven aanbevelingen voor een combinatiebehandeling van lokale retinoïden en lokale erytromycine of clindamycine. Een combinatie hiervan is effectiever dan het afzonderlijk gebruiken van deze middelen. Een combinatie van clindamycine of erytromycine met benzoylperoxide voorkomt bacteriële resistentie en reduceert de *P.acnes*. Er bestaan nog geen onderzoeken die erytromycine en clindamycine in combinatie met een lokaal retinoïd vergelijken.

Gekeken naar bovenstaande beweringen en eerder genoemde AHA effecten zouden lokale antibiotica mogelijk toegepast kunnen worden met AHA-peeling, omdat een AHA-peeling de penetratiediepte van medicamenten kan bevorderen. Antibiotica worden vanwege de bacteriële resistentie niet geadviseerd als monotherapie, maar aanbevolen als combinatietherapie met retinoïden en/of benzoylperoxide. Hieruit valt mogelijk op te maken dat een ander keratolytisch product zoals AHA-peeling, eventueel ook in combinatie of ter afwisseling gegeven zouden kunnen worden, om de penetratie diepte van lokale antibiotica te bevorderen en resistentie te voorkomen. Indien retinoïden of benzoylperoxide al als combinatiebehandeling gegeven wordt, lijkt een aanvullende AHA-peeling overbodig, vanwege de dubbele verdunnende werking.

5.4 Systemische antibiotica en AHA-peeling

Deprez (2007) geeft in haar boek aan dat de combinatie van systemische antibiotica met AHA-peeling mogelijk is. Zij geeft als voorbeeld dat wanneer er geen reductie van papels is na de eerste twee sessies AHA-peeling, de behandeling gecombineerd kan worden met minocycline (100mg/dag). Dit gegeven wordt in het boek niet onderbouwd.

Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006) spreken dit tegen. Volgens hen kan systemische antibiotica niet gecombineerd worden met AHA-peeling. De auteurs geven in hun artikel aan dat het gebruik van geneesmiddelen die hyperpigmentatie veroorzaken een contra-indicatie zijn.

Conclusie

Niveau 4	Systemische antibiotica kunnen niet gecombineerd worden met AHA-peeling vanwege een verhoogde kans op hyperpigmentatie. <i>D Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006)</i>
-----------------	--

Systemische antibiotica die voorgeschreven kunnen worden in de acnetherapie zijn; tetracycline, minocycline, doxycycline en erytromycine. Tetracycline, minocycline en doxycycline kunnen als bijwerking fotosensibiliteit veroorzaken (NVDV, 2010; NHG, 2007; FCK, 2011).

In reviews van Ochsendorf (2006) en Sapadin & Fleischmajer (2006) is onderzoek gedaan naar de invloed van systemische antibiotica en het ontstaan van hyperpigmentatie. Uit deze onderzoeken kwam naar voren dat tetracycline, minocycline en doxycycline een stimulerend effect hebben op de aanmaak van het Melanocyt-Stimulerend Hormoon (MSH). MSH stimuleert de productie en afgifte van melanine door melanocyten in de huid. Door de toename van melanine in de huid bestaat er een verhoogde kans op het ontstaan van hyperpigmentatie wanneer de patiënt in contact komt met UV-stralen.

Conclusie

Niveau 1	Systemische antibiotica hebben een stimulerend effect op de aanmaak van het melanocyt stimulerend hormoon (MSH). <i>A1 Ochsendorf (2006)</i> <i>D Sapadin & Fleischmajer (2006)</i>
-----------------	---

Gekeken naar bovenstaande beweringen en eerder genoemde AHA effecten zou eventueel gezegd kunnen worden dat AHA-peeling mogelijk wel gelijktijdig toegepast kan worden met systemische antibiotica. Indien een combinatie behandeling uitgevoerd zou worden, zou de kans op hyperpigmentatie mogelijk vergroot kunnen worden door eerder genoemde argumenten. Door de zonadviesen, die eerder in dit rapport vermeld zijn, in acht te nemen zou mogelijk de combinatie van systemische antibiotica en AHA-peeling uitgevoerd kunnen worden.

5.5 Isotretinoïne en AHA-peeling

Kempiak & Uebelhoer (2008), Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006) en de NVDV (2010) geven allen aan dat het niet gewenst is om isotretinoïne in combinatie met een AHA-peeling toe te passen. Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006) en de richtlijn Acneïforme dermatosen (2010) geven alleen een beperkte opsomming van contra-indicaties bij toepassing van AHA-peeling. Isotretinoïne wordt in deze opsomming vermeld, zonder enige onderbouwing te geven. In een onderzoek van Kepiak & Uebelhoer (2008) wordt het toepassen van AHA-peeling in combinatie met isotretinoïne afgeraden omdat AHA-peeling ernstige irritaties kunnen veroorzaken. Ook in dit onderzoek wordt deze conclusie niet onderbouwd.

Conclusie

Niveau 4	Het gebruik van isotretinoïne wordt in combinatie met AHA-peeling afgeraden, vanwege ernstige huidreacties/irritaties die veroorzaakt kunnen worden. <i>D Kempiak & Uebelhoer (2008), Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006)</i>
-----------------	---

In onderzoeken van Ganceviciene & Zouboulis (2007), Medeiros Brito & Corderdeiro (2010), Randie & Kim (2011), Akman & Durusoy (2007) en Costa & Silva (2011) is enkel onderzocht wat de invloed is van isotretinoïne op de huid bij acne patiënten. Isotretinoïne veroorzaakt vermindering van de abnormale verhoorning in het follikel-infundibulum en remt de sebumsecretie. Hierdoor vermindert het de kolonisatie met *P.acnes*, waardoor de ontstekingsreactie onderdrukt kan worden (Van Vloten, 2003). Deze effecten worden ook genoemd in het FCK (2011), NVDV, 2010 en NHG (2007).

Melnik (2011), benoemd bijwerkingen die voor kunnen komen tijdens het gebruik van isotretinoïne. Uit dit onderzoek komt naar voren dat o.a. een verminderde talgproductie en een zeer verdund stratum corneum, de functie van de huidbarrière verslechtert.

Conclusie

Niveau 1	Isotretinoïne veroorzaakt vermindering van de abnormale verhoorning in het follikel-infundibulum en remt de sebumsecretie. <i>A2 Ganceviciene & Zouboulis (2007)</i> <i>A2 Medeiros Brito & Corderdeiro (2010)</i> <i>B Randie & Kim (2011)</i> <i>B Akman & Durusoy (2007)</i> <i>CCosta & Silva (2011)</i>
-----------------	---

Door eerder genoemde effecten en bijwerkingen van isotretinoïne op de huid en gekeken naar de onderzoeken, kan er gezegd worden dat de combinatie AHA-peeling en isotretinoïne niet verantwoord is.

5.6 Cyproteronacetaat/ethinylestradiol en AHA-peeling

Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006) geven aan dat de combinatie van cyproteronacetaat/ethinylestradiol en AHA-peeling onverantwoord is. De auteurs vinden dat het gebruik van geneesmiddelen die een groot risico geven op het ontwikkelen van hyperpigmentatie een contra indicatie zijn voor de combinatie met AHA-peeling. Dit wordt verder niet verantwoord. Cyproteronacetaat heeft een anti-androgene werking (FK, 2011).

Conclusie

Niveau 4	De combinatie cyproteronacetaat/ ethinylestradiol en AHA-peeling wordt afgeraden, vanwege de verhoogde kans op hyperpigmentatie. <i>D Zakopoulou & Kontochristopoulos (2006)</i>
-----------------	---

In een onderzoek van Wiedemann, Nägele, Schramm & Berking (2009) is onderzocht wat de invloed van cyproteronacetaat/ethinylestradiol is op hyperpigmentatie. Uit dit onderzoek komt naar voren dat er een toename van melanocyten in het stratum basale ontstaat door het gebruik van cyproteronacetaat/ethinylestradiol. Door de toename van melanocyten is de kans op hyperpigmentatie verhoogd.

Conclusie

Niveau 3	Het gebruik van cyproteronacetaat/ethinylestradiol heeft invloed op de toename van melanocyten in het stratum basale. <i>C Wiedemann, Nägele, Schramm & Berking (2009)</i>
-----------------	---

Een belangrijke factor van acne is de P. acnes en het verstoorde keratinisatieproces. Een meervoudige aanpak door de combinatietherapie pil en AHA heeft mogelijk een versneld effect dan alleen het sebumreducerende effect van de pil. Tijdens een behandeling bestaat er mogelijk ook een verhoogde kans op hyperpigmentatie. De behandeling moet per individu bekeken worden en kan waarschijnlijk wel uitgevoerd worden door de huidtherapeut wanneer de patiënt geen voorgeschiedenis heeft met hyperpigmentatie. Tijdens de behandelingen door zou er gebruik gemaakt kunnen worden van een Sun Block met SPF 50. Een tweede voorwaarde, is dat de huid niet blootgesteld wordt aan UV-stralen. De laatste voorwaarde voor het uitvoeren van de behandeling is dat deze uitgevoerd moet worden in de herfst/winterperiode omdat de sterkte van de UV-straling hier lager is.

6 Conclusie

Met de resultaten die naar voren komen uit het literatuuronderzoek is getracht antwoord te geven op de volgende hoofdvraag:

Wanneer is het volgens de literatuur verantwoord om bij patiënten met acne vulgaris AHA-peelings toe te passen tijdens het gebruik van acne medicatie?

Met dit rapport is er gekeken naar de mogelijkheid of huidtherapeuten iets kunnen bieden voor acne patiënten met de combinatiebehandeling AHA-peeling en acne medicatie. Binnen de literatuur is er gezocht naar literatuur met een hoog level of evidence en een hoge bewijskracht om de hoofdvraag te beantwoorden. Halfverwege het onderzoek, kunnen de schrijfters concluderen dat er geen actuele literatuur te vinden is, die de combinatie therapieën onderzoekt. Daarom hebben de schrijfters van dit onderzoek op histologisch niveau onderzoek gedaan naar de werking van eerder genoemde medicamenten.

In onderstaand schema wordt per medicament vermeld of het *veilig, verantwoord met aanpassingen, teveel risico's op bijwerkingen of onbekend* is. De conclusie worden verantwoord.

De zwarte tekst in het schema zijn conclusies volgens de literatuur en de rode tekst zou een mogelijke conclusie zijn volgens de auteurs van dit rapport.

	Stofnaam en Merknaam	Preparaat	Veilig	Verantwoord met aanpassingen	Teveel risico's op bijwerkingen	Onbekend
Lokale medicatie	<u>S: Benzoylperoxide</u>	Hydrogel 5%		X, Wanneer patient geen bijwerkingen meer ondervindt.		X
	<u>S: Tretinoïne</u>	Crème: 0,02%; 0,05% Oplossing: 0,02%; 0,05%; 0,1%			X Kempiaak & Uebelhoer, 2008; Tung & Rubin, 2011 X, Vanwege dubbele versnelde verhoorningsprocessen en mogelijke kans op bijwerkingen.	
	<u>S: Adapaleen</u>	Gel 0,1%			X Kempiaak & Uebelhoer, 2008; Tung & Rubin, 2011 X, Vanwege dubbele versnelde verhoorningsprocessen en mogelijke kans op	

					bijwerkingen.	
	<u>S: Erytromycine</u>	Oplossing 1-2% gel of lotion 2%	X, AHA-peeling kan de penetratie diepte van medicamenten bevorderen	X NVDV, 2010		
	<u>S: Clindamycine</u>	Lotion 1%	X, AHA-peeling kan de penetratie diepte van medicamenten bevorderen	X NVDV, 2010		
Systemische Medicatie	<u>S: Doxycycline</u>	Tablet 100 mg	X Deprez, 2007	X, vanwege kans op hyperpigmentatie, zonadviezen in acht nemen.	X Zakopoulou & Kontochristopoulos, 2006	
	<u>S: Tetracycline</u>	Capsule 250 mg	X Deprez, 2007	X, vanwege kans op hyperpigmentatie, zonadviezen in acht nemen.	X Zakopoulou & Kontochristopoulos, 2006	
	<u>S: Erytromycine</u>	Tablet 250 mg, 500 mg	X Deprez, 2007	X, vanwege kans op hyperpigmentatie, zonadviezen in acht nemen.	X Zakopoulou & Kontochristopoulos, 2006	
	<u>S: Isotretinoïne</u>	Capsule 10 mg, 20 mg			X Kempiaik & Uebelhoer, 2008; Zakopoulou & Kontochristopoulos, 2006 X, vanwege kans	

					op verergering bijwerkingen	
	<u>S:</u> <u>Cyproteronacetaat</u> <u>/Ethinylestradiol</u>	Tablet 2mg Cyproteronacetaat 35mg Ethinylestradiol		X, vanwege kans op hyperpig- mentatie, zonadvieze n in acht nemen.	X Zakopoulou & Kontochrist- opoulos, 2006	

7 Discussie

In dit rapport zijn verschillende discussiepunten naar voren gekomen. Deze punten worden in dit hoofdstuk besproken.

Kwaliteit van studies

Een zwaktepunt van dit rapport is dat de artikelen een laag level of evidence hebben. Er zijn immers geen RCT's bekend waarbij de vergelijking wordt gedaan van acne medicatie vs. acne medicatie in combinatie met AHA-peelings. De vraag is of de betrouwbaarheid van de gevonden artikelen hoog genoeg is, omdat het vaak gaat om stellingen van auteurs die verder niet goed onderbouwd worden. De vraag is of het schema van de conclusie wel degelijk een handvat kan bieden voor huidtherapeuten op basis van vrij lage bewijskracht.

Afstudeeronderwerp

Er is door de auteurs een verkeerde beslissing genomen om dit onderwerp als afstudeerproject te kiezen. Halverwege het onderzoek concludeerden de auteurs dat er binnen de literatuur geen onderzoeken te vinden zijn over de combinatie behandeling AHA-peeling en acne medicatie. De auteurs zijn hier op een later stadium pas achtergekomen en het was beter geweest om dit eerder te ontdekken om eventueel andere keuzes te kunnen maken. De auteurs hebben de mogelijkheid aangepakt, door artikelen te zoeken die wel mogelijk enige onderbouwing geven voor bepaalde medicamenten die eventueel toegepast kunnen worden gelijktijdig met AHA-peeling.

Richtlijn NVDV

De richtlijn acneïforme dermatosen van de NVDV (2010) includeren acne vulgaris en excluseren andere vormen van acne. De reden hiervan is, dat acne vulgaris de meest voorkomende vorm van acne is. Voor de richtlijn wordt gebruikt gemaakt van een schema met een aantal behandel mogelijkheden, waaronder medicamenten die voor diverse soorten acne voorgeschreven kunnen worden. Acne vulgaris is een aandoening die gepaard gaat met pustels, papels en comedonen. Dit kan in lichte en heftige vormen voorkomen. De vraag is of bijvoorbeeld Roaccutane wel voorgeschreven kan worden bij een matige vorm van acne vulgaris. Naar onze mening is het medicament te zwaar voor acne vulgaris en zou mogelijk een lokaal medicament zoals benzoylperoxide of een systemische medicament uit het spectrum van de antibiotica gecombineerd met AHA-peeling ook een goed alternatief kunnen zijn. Daarmee kunnen de heftige bijwerkingen die isotretinoïnen veroorzaken zoals de belasting van de leverfunctie, ogen en slijmvliezen wellicht vermeden worden.

Doorverwijzing

Er wordt binnen de literatuur veel terug verwezen naar dezelfde bronnen en vinden er veel kruisverwijzingen plaats. Het boek van Tung en Rubin wordt in veel artikelen benoemd. Hierdoor zijn er dus wel recente artikelen te vinden over dit onderwerp, alleen worden hierin onderzoeken gebruikt die vele jaren ouder zijn.

Onvolledig rapport

De auteurs van dit rapport hebben vanwege beperkende randvoorwaarden gekozen om alleen de medicatie te onderzoeken en of dit mogelijk toegepast kan worden in combinatie met AHA-peeling. De richtlijnen van acne vulgaris zoals de NVDV en de NHG schrijven voor een geheel stappenplan ook eventueel lichttherapie, lasertherapie en fotodynamische therapie voor. Hierdoor is binnen dit rapport niet gezocht naar alle mogelijkheden die wel geadviseerd worden in stappenplannen voor acne patiënten en ontbreekt er een deel voor een compleet schematisch overzicht van acne patiënten voor huidtherapeuten.

Aanbevelingen

Er moet meer onderzoek op hoog methodologisch niveau gedaan worden naar de combinatie van acne medicatie en AHA-peeling vs. medicatie alleen. Daarbij kan onderzoek gedaan worden bij een groep met AHA plus medicatie versus alleen medicatie, om de meerwaarde van AHA te onderzoeken. De toepassing van glycolzuur zou mogelijk een plaats kunnen krijgen in de richtlijn van de NHG, omdat gekeken naar de werking op histologisch niveau er mogelijk een versnellend effect zou kunnen ontstaan door AHA-peelings bij gelijktijdige toepassing met acne medicatie of afgewisseld in blokken.

Omdat er in dit rapport alleen onderzoek gedaan is naar acne medicatie in combinatie met AHA-peeling ontbreekt er een deel van het stappenplan voor acne patiënten. Hierbij gaat het om LASER-, licht- en fotodynamische therapie. Een aanbeveling voor huidtherapeuten in opleiding kan zijn om voor het onderzoek dit laatste gedeelte verder te onderzoeken. Hierdoor ontstaat er een compleet schematisch overzicht, die een handvat kan bieden voor huidtherapeuten.

Bijlage 1 Zoekstrategie

Databanken	Zoektermen	Limits	Hits	Aantal na in- en exclusiecriteria	Artikel nummer
PubMed 18-09-2011	"Epidemiology" AND "Acne vulgaris"	- Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - Editorial - English	28	28	21. Efficacy and cutaneous safety of adapalene in black patients versus white patients with acne vulgaris.
PubMed 18-09-2011	((("Acne Vulgaris"[Mesh] AND ("Retinoids/adverse effects"[Mesh] OR "Retinoids/therapeutic use"[Mesh])) AND "Drug Therapy, Combination"[Mesh])	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	151	46	1.Management strategies for acne vulgaris. 2.Expert committee recommendations for acne management.
PubMed 19-09-2011	((("Acne Vulgaris"[Mesh]) AND ("Retinoids/pharmacology"[Mesh] OR "Retinoids/therapeutic use"[Mesh])) AND "Drug Therapy, Combination"[Mesh])	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	151	44	1.Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris.
PubMed 18-09-2011	"Benzoyl Peroxide"[Mesh]) AND "Clindamycin"[Mesh]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	110	58	1.Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. 2. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. 3. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris.

PubMed 19-09-2011	("Acne Vulgaris"[Mesh] AND "Tetracyclines/administration and dosage"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	21	12	1. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review.
PubMed 19-09-2011	((("Acne Vulgaris/drug therapy"[MAJR]) AND "Benzoyl Peroxide/administration and dosage"[MeSH Terms]) AND "Dermatologic Agents/administration and dosage"[MAJR]) AND "Treatment Outcome"[MeSH Terms]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	7	4	1. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%.
PubMed 19-09-2011	((("Acne Vulgaris/drug therapy"[MAJR]) AND "Benzoyl Peroxide/administration and dosage"[MAJR]) AND "Dermatologic Agents/administration and dosage"[MAJR])	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	23	18	1. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne.
PubMed 19-09-2011	Acne vulgaris/ early acne/ mild to moderate acne AND treatment options	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	19	8	5. Making the Case for Early Treatment of Acne
Cinahl 18-09-2011	Acne vulgaris AND psychosocial factors	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	11	11	1. making the case for early treatment of acne
Cochrane 18-09-2011	Acne Vulgaris [*drug therapy]; Adolescent; Benzoyl Peroxide [*administration & dosage; adverse effects]; Clindamycin [administration & dosage; adverse effects; *analogs & derivatives]; Drug Combinations; Drug Toxicity; Treatment Outcome	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	48	30	1. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients.
Cochrane 15-09-2011	Ance Vulgaris [*drugtherapy]; Minocycline [*administration & dosage; adverse effects]; Drug Toxicity	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial	10	5	4. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety

- English					
Pubmed 18-09-2011	("Acne Vulgaris"[Mesh]) AND "Guidelines as Topic"[Mesh]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	60	30	22. Guidelines of care for acne vulgaris management
NGH 18-09-2011	Richtlijnen acne	/	/	M-15	NGH-standaard acne
NVDV 18-09-2011	Richtlijnen acne	/	/	/	Richtlijn acneiforme dermatosen acne
Pubmed 28-09-2011	((("Acne Vulgaris/diagnosis"[MeSH Terms]) AND "Dermatologic Agents/therapeutic use"[MeSH Terms]) AND "Hydroxy Acids/therapeutic use"[MAJR]) AND "Treatment Outcome"[MeSH Terms]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	4	2	1. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids.
Pubmed 24-10-2011	("Chemexfoliation/adverse effects"[MeSH Terms]) AND "Chemexfoliation/methods"[MAJR]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	64	2	12. Superficial chemical peels.
Pubmed 24-10-2011	((("Acne Vulgaris/therapy"[MAJR]) AND "Glycolates/therapeutic use"[MAJR]) AND "Keratolytic Agents/therapeutic use"[MAJR]) AND "Humans"[MeSH Terms]	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	11	1	3. Superficial Chemical Peels and Microdermabrasion for Acne Vulgaris
Pubmed 24-10-2011	((("Acne Vulgaris/classification"[MeSH Terms]) AND "Acne Vulgaris/drug therapy"[MAJR]) AND "Keratolytic Agents/administration and dosage"[MeSH Terms])	- Clinical Trial - Editorial - Meta-Analysis - Randomized Controlled Trial - English	5	1	4. Glycolic acid peeling in the treatment of acne

Bijlage 2 Datapreparatie

Auteur	Doel	Methode	Analyse	Resultaten	Conclusie/Discussie	Niveau	Niveau conclusie
Andrea L. Zaenglein 2008	Een beschrijving van de functie en structuur van retinoïden.	/	Retinoïden zijn effectief in de behandeling van acne met name op comedonen en inflammatoire laesies.	Geen duidelijk verschil in effect tussen de 3 grootste groepen retinoïden die gebruikt worden voor acne.	30 jaar geleden zijn retinoïden als eerst geïntroduceerd en de effectiviteit is positief bij comedonen en inflammatoire laesies.	D	4
Kristen M. Whitney & Cherie M. Ditre 2011	Beschrijving van de meest effectieve behandeling bij milde, normale en heftige acne.	Blind of dubbel blind randomized study met een 11 weken durende behandeling.	23 studies over gecombineerde non-retinoids bij acne behandelingen in vergelijking met de solo behandelingen bij 7309 patiënten.	Bij milde acne heeft benzoylperoxide, salicylzuur en een lage dosis retinoïden het beste effect. Voor normale acne heeft een gecombineerde behandeling de voorkeur en bij heftige acne isotretinoïne.	Patiënten zien verbeteringen met de acne laesies en hopen op een goed resultaat. Voor iedere patient is een specifieke behandeling nodig.	A1	1
Andrea L. Zaenglein & Diane M. Thiboutot 2006	Verbetering van resultaten van de richtlijn guidelines for the treatment of acne.	12 weken, multicenter randomized investigator blind studie.	Acne behandelingen moeten worden gecombineerd om zo veel mogelijk pathologische factoren te kunnen bereiken.	Verbetering en duidelijkheid over pathologie en fysiologie van acne.	Door meer te richten op de pathologische factor helpt de effectiviteit van de behandeling te vergroten.	A2	2
Elizabeth M. & Seidler, BA & Alexa B. Kimball, MD 2010	Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van 5% benzoylperoxide met clindamycine en 5% benzoylperoxide met salicylzuur.	Meta-analyse zijn uitgevoerd voor Cochrane richtlijnen.	vergelijkbare werkzaamheid van de meervoudige behandeling betreft benzoylperoxide en clindamycine is	Van 2-4 weken was bij 5% benzoylperoxide en salicylzuur een groter percentage verminderd. Bij 10-12 weken was het resultaat bij 5%	5% benzoylperoxide en salicylzuur heeft het beste resultaat.	A1	1

			niet vastgesteld.	benzoylperoxide en salicylzuur met benzoylperoxide en clindamycine gelijk.		
Hywel C. Williams & Robert P. Dellavalle & Sarah Garner. 2011	Beschrijving van acne en de behandelingen.	-	Kwalitatief goede gegevens van vergelijkende effectiviteit van de gezamenlijke lokale en systemische acne therapie is schaars.	Nieuwe onderzoeken naar de therapeutische effectiviteit en veiligheid van de vele verkrijgbare producten.	Duidelijkheid over de geschiedenis en de oorzaken van acne.	B 2
T. Simonart & M. Dramaix & V. de Maertelaert 2007	De relatieve effectiviteit en de optimale dosering van tetracyclines voor de behandeling van inflammatoire acne.	Systematic review van de clinical trails investigating orale tetracyclines voor de behandeling van inflammatoire acne.	Orale tetracyclines worden regelmatig gebruikt voor het beheer van inflammatoire acne.	Geen significant verschil in verbetering tussen de beschikbare tetracyclines voor inflammatoire en non-inflammatoire acne leasies.	Er is onvoldoende bewijs om de een van tetracycline tegen de ander te ondersteunen in termen van werkzaamheid.	A1 1
Diane Thiboutot & Andrea Zaenglein & Jonathan Weiss & Guy Webster & Barry Calvarese & Diane Chen 2008	Evalueren van de werkzaamheid, de veiligheid en verdraagbaarheid van een combinatie van clindamycine.	2813 patiënten van 12 jaar of ouder zijn gerandomiseerd om clindamycine-benzoylperoxide 2.5% te ontvangen.	De intentie om de te behandelen populatie bestond uit alle patiënten die zijn opgenomen en gerandomiseerd.	Clindamycine-Benzoylperoxide waren statistisch significant beter aan de individuele werkzame bestanddelen en het overbrengen in het verminderen van zowel inflammatoire en noninflammatory laesies en de ernst van acne.	Clindamycine-benzoylperoxide 2.5% geeft een statistisch significant grotere werkzaamheid dan afzonderlijke werkzame bestanddelen en het overbrengen met een zeer gunstige veiligheids-en verdraagbaarheidsprofiel	A2 2
Andrea L. Zaenglein 2009	Behandeling van vroege acne en een overzicht van de redenen waarom deze aanpak een belangrijk aspect is voor acne.	-	Zaak te maken voor de behandeling van vroege acne om sneller en beter klinische	Verschillende combinaties van behandelingen voor acne zijn veilig en effectief voor alle	De milde tot matige type acne wordt gemakkelijk over het hoofd gezien.	C 3

			uitkomsten te bereiken voor de patiënten.	huidtypes.		
G. Stinco & G. Bragadin & D. Trotter & B. Pillon & P. Patrone 2006	Evaluëren van sebum reducerende middelen.	65 patiënten met milde of normale acne gelokaliseerd op het gezicht zijn onderverdeeld in 3 therapie groepen. 25 kregen azelaic acid 1x p.d. 20 kregen benzoylperoxide en 20 kregen adapaleen.	Acne wordt veroorzaakt door verschillende factoren waarbij sebum een belangrijke rol heeft.	Azelaic acid geeft een gemiddelde sebumreducerend van 13.9% van het voorhoofd. Benzoylperoxide 10.5% en adapaleen 0.2%.	De drie sebumreducerende middelen zorgen voor goede therapeutische resultaten met weinig bijwerkingen.	A2 2
A. Langner & A. Chu & V. Goulden & M. Ambroziak 2007	De vergelijking van klinische effectiviteit van 2 behandelingen voor acne in het gezicht.	65 patiënten zijn behandeld met CDP + BPO 1x p.d. en 65 patiënten met ADA 1x p.d.	Antibiotica worden vaak gecombineerd met andere medicatie om de acne behandeling te ondersteunen.	CDP + BPO toonde een eerder begin van actie met een snellere significante vermindering van inflammatoire en totale laesies dan de ADA.	CDP + BPO en ADA zijn beide effectieve behandelingen voor acne alleen heeft CDP + BPO een eerder begin van actie van vermindering.	A2 2
A.Langner & R. Sheehan-Dare & A. Layton 2007	Vergelijken wat het klinisch effect is van twee combinatie behandelingen tegen acne: Een gel met clindamycin phosphate 1% en benzoylperoxide 5% (CDP+BPO) 1 maal daags aanbrengen en een oplossing van Erythromycine 4% en zink acetaat 1,2% (ERY+Zn).	73 patiënten zijn behandeld met CDP + BPO 1x p.d. en 75 patiënten met ERY + Zn 2x p.d. In deze blind, gerandomiseerde studie, werden 73 patiënten behandeld met CDP+BPO een maal daags en 75 patiënten met ERY+Zn twee maal daags behandeld. De behandelperiode duurde 12 weken.	Antibiotica worden vaak gecombineerd met andere medicatie om de acne behandeling te ondersteunen. De resultaten werden vergeleken met behulp van een two-sided Fisher's exact test. De absolute en procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden werden met	CDP + BPO toonde een eerder begin van actie met een snellere significante vermindering van inflammatoire en totale laesies dan de ERY + Zn.	CDP + BPO en ERY + Zn zijn beide effectieve behandelingen voor acne alleen heeft CDP + BPO een eerder begin van actie van vermindering.	A2 2

		Laesie tellingen werden uitgevoerd in week 1, 2, 4, 8 en 12.	behulp van de non-parametric Wilcoxon test uitgevoerd.				
A.Thielitz & F. Sidou & H. Gollnick	Beoordelen van de capaciteit van adapaleen gel 0.1% om het aantal microcomedones onder controle te houden, gevolgd door een onderhoudsbehandeling .	Single site exploratory study met de diagnose mild tot normale acne vulgaris en de aanwezigheid van tenminste 250 microcomedonen.	Microcomedonen presenteren de klinische niet zichtbare veroorzaakte laesies bij acne.	Een totaal van 54 proefpersonen kwamen in de combinatiefase en 49 patiënten werden gerandomiseerd in de onderhoudsfase.	Het gebruiken van de adapaleen gel iedere dag helpt om de microcomedonen onder controle te houden.	C	3
S. Perić, M. Bujanj, S. Bujanj, S. Jančić. 2011	De veiligheid en bijwerkingen van glycolzuurpeeling in verschillende concentraties bij patiënten met acne type 1 onderzoeken.	De studie omvat 90 gezonde proefpersonen in de leeftijd van 17 tot 21 jaar, die met uitzondering van acne vulgaris type 1 geen andere huidaandoeningen hebben. Ook gebruikten de proefpersonen 6 maanden voor de behandeling geen systemische retinoïden of benzoylperoxide. De 90 proefpersonen werden in 3 groepen verdeeld (30 personen per groep) De eerste groep kreeg AHA-peeling 20%, de tweede groep kreeg AHA-peeling 35% en de derde groep kreeg AHA-	Voor data, statistische analyses en interpretatie van de resultaten is software programma "SPSS versie 13" gebruikt.	Voordat er begonnen werd met de behandeling hadden de patiënten geen erytheem of squame. Van de 90 patiënten hebben 6 patiënten aan het eind van de therapie ernstig erytheem en 10 van de patiënten ernstige desquamatie. In de tabel in het artikel worden de resultaten per patiëntengroep beschreven.	Reacties zoals erytheem, squame en het trekkerige gevoel van de gezichtshuid waren verwacht in deze studie. Geen van de patiënten ontwikkelden post-inflammatoire hyper- of hypopigmentatie.	B	2

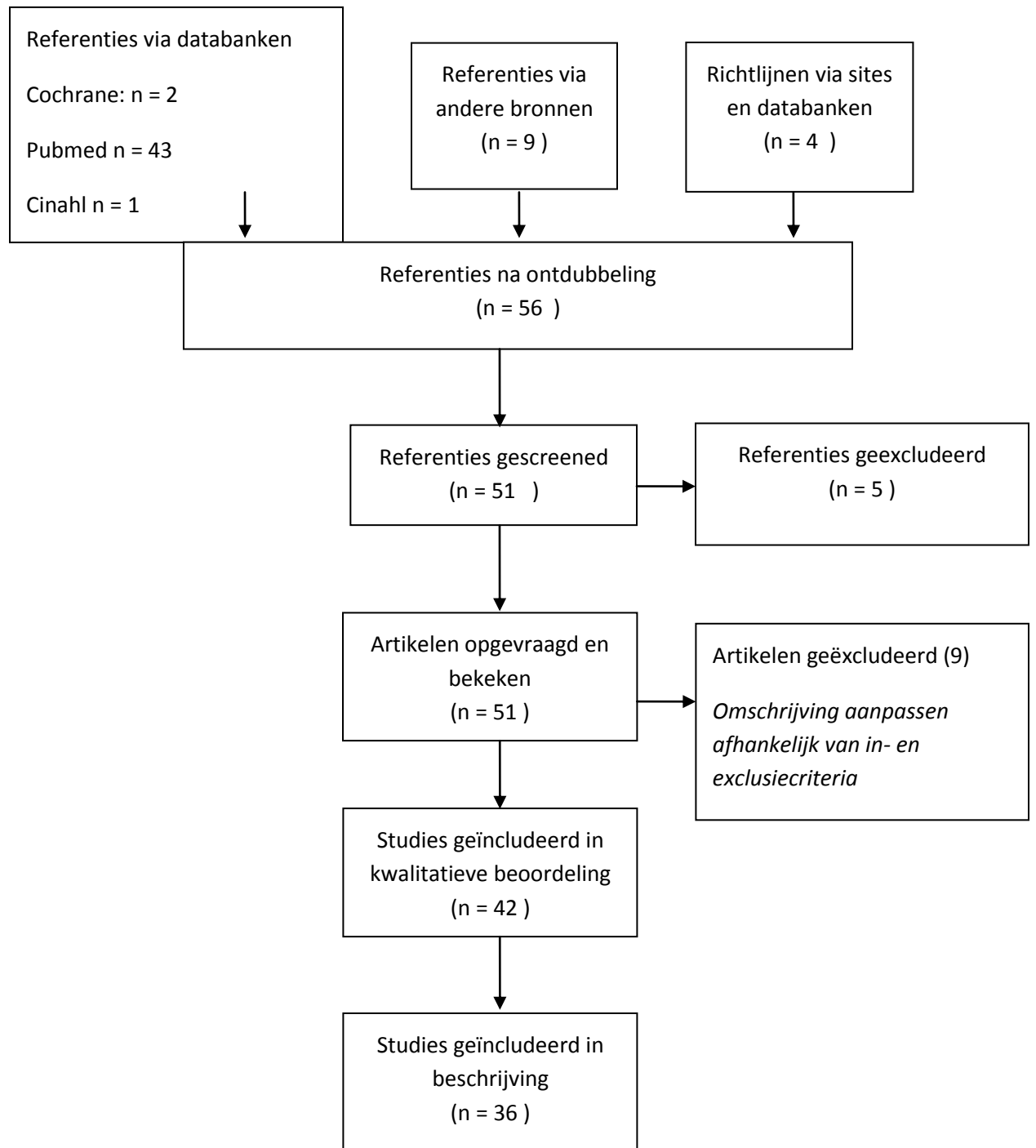
		peeling 50%. Alle personen werden 1 maal in de twee weken behandeld gedurende 8 weken.					
A.Bari, Z. Iqbal S. B. Rahman 2005	De tolerantie te van superficiële chemische peeling met salicylzuur evalueren betreft een verantwoorde procedure bij patiënten met verschillende gezichtsdermatosen. Ook wordt het voorkomen van bijwerkingen die door de procedure zijn ontstaan onderzocht.	Aan deze studie worden 268 patiënten, mannen en vrouwen en met de leeftijd tussen de 10 en 60 jaar behandeld. Zij ondergaan een superficiële chemische peeling voor diverse gezichtsdermatose n. (melasma, acne vulgaris, sproeten, post-inflammatoire hyperpigmentatie, actinische keratose, fijne rimpels, post-acne littekens) Iedere patiënt ondergaat discomfort, 4= Aanvaardbaar zonder enig ongemak) De huid werd iedere week gecontroleerd op het ontstaan van bijwerkingen.	Voor de data-analyse en statische resultaten werd gebruik gemaakt van het software programma "SPSS versie 8", waar de resultaten werden uitgedrukt in percentages.	18 van de 268 patiënten zijn gestopt met het onderzoek. Van de 250 patiënten waren er 175 vrouwen (70%) en 75 mannen (30%). De leeftijdsgroep werd met een gemiddelde van 23,80 jaar bepaald. 63 patiënten (25%) hadden huidtype IV op schaal van Fitzpatrick en 187 (75%) hadden huidtype 5.	De chemische peeling heeft een huidverwondend effect die soms ongewenste bijwerkingen met zich mee kan brengen. Dit varieert per persoon. Deze superficiële peeling is meestal goed te verdragen door mensen met huidtype III t/m VI op schaal van Fitzpatrick.	B	3
D.Thiboutot, A. Zaenglein, J. Weiss, G. Webster, B. Calvarese, and D. Chen 2008	Aantonen wat de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid is van de combinatie van clindaycine phosphate 1,2% en benzoyl	2.813 patiënten, ouder dan 12 jaar, werden willekeurig ingedeeld voor de behandeling met Clindamycine-BPO 2,5%. Double-blind	Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid met behulp van Evaluator Global Severity Score en onder voorbehoud	Clindamycine-BPO 2,5% vertoonde een significante verbetering van inflammatoire en noninflammatoire laesies en de ernst	De combinatie clindamycine-BPO 2,5% gel is een effectieve en veilige therapie voor patiënten met inflammatoire en non-inflammatoire	A2	2

	peroxide 2,5% (Clindamycine-BPO) bij matige tot ernstige acne vulgaris.	studie, gedurende 12 weken.	van self-assessments.	van acne. Zichtbare verbetering werd in week 2 al waargenomen bij patiënten die met Clindamycine-BPO 2,5% behandeld werden. Er werden geen verschillen gezien in cutane verdraagzaamheid . En minder dan 1% van de patiënten staakte de behandeling vanwege bijwerkingen.	acne vulgaris.		
C. Oprica, L. Emtestam, L. Hagstromer, C. E. Nord 2007	Het klinisch en microbiologisch effect vergelijken op de Propionibacterium acnes door behandeling van orale tetracycline en lokale adapaleen versus orale Isotretinoïne in matig tot ernstige acne vulgaris.	Mannelijke en vrouwelijke patiënten met matige tot ernstige inflammatoire acne vulgaris in het gelaat, rug of borst. De patiënten werden willekeurig toegewezen tot een van de twee behandelgroepen met behulp de computer.	De klinische werkzaamheid werd uitgevoerd op de intention-to-treat populatie, waar alle patiënten met tenminste een post-baseline evaluatie. Voor patiënten die voortijdig zijn gestopt met de behandeling, werden de laatste waarnemingen overgedragen. Laesie tellingen werden genoteerd in een variantieanalyse (ANOVA), gevolgd door een post HOC- test	De therapie werd als geslaagd beschouwd met een zeer goede klinische respons als gevolg.	ISO wordt beschouwd als een zeer efficiënte behandeling van acne, maar heeft een breed scala van mogelijke bijwerkingen. TET heeft meerdere werkingsmechanismen bij acne patiënten: antibacteriële, remmende van de productie van pro-inflammatoire mediators, remmen van weefsel destructieve enzymen, anti-oxidant activiteit, modulatie van niet-specifieke of aangeboren immuniteit en de modulatie van de cytokine productie, maar het is niet bekend welk	C	3

			De		mechanisme de meest relevante bij acne patiënten is.		
Barbara A. Green, RPh, MSa, Ruey J. Yu, PhD, OMDb, Eugene J. Van Scott, MDc 2009	Klinische en cosmetische toepassingen van hydroxyzuren.	-	De hydroxyzuren kan worden gecombineerd met therapeutisch actieve materialen en cosmetische ingrepen om de therapeutische effecten te verhogen en het verbeteren van tolerantie en resultaten van medicinale middelen en procedures.	Hydroxyzuren blijven belangrijke actuele cosmeceutische en therapeutische instrumenten, omdat ze een aanzienlijk epidermale en dermale voordelen voor de huid hebben en ook veilig zijn voor de huid.	De hydroxyzuren, voornamelijk α -hydroxyzuren, polyhydroxy zuren, en bionische zuren, blijven tijdloos in hun vermogen om de huid te moduleren in structuur en prestaties, die zowel klinische en cosmetische voordelen voor de huid.	D	4
N Zakopoulou, MD & G Kontochristopoulos, MD 2006	Oppervlakkige chemische peeling (SCP) is de toepassing van een peeling agent op de huid, wat resulteert in de vernietiging van een deel of alle van de epidermis, ergens tussen het stratum corneum aan de basale cellaag	/	/	/	Oppervlakkige chemische peeling is een veilige en effectieve procedure voor de verbetering van het uiterlijk en de de kwaliteit van de opperhuid.	D	4
Stephan John Kempiak, MD, PhD,* and Nathan Uebelhoer, DO† 2008	discussiëren over de theorie achter de techniek van deze procedures en beschrijven de toepassing en complicaties van elk van deze procedures in de kantooromgeving.	The evaluation of patients before proceeding with the procedure and discuss pre- and postpeel regimens used for patients is discussed. We also analyze studies on both of these in-office procedures	/	chemische of mechanische peeling resulteert in de vermindering van keratotische stekkers. dient als een tweedelijns behandeling. wordt gebruikt als toevoeging aan actuele antiacne agenten en	/	D	4

		and comparative studies between the 2 most commonly used superficial chemical peeling agents, glycolic and salicylic acid.		systemische antibiotica.			
L. Atzori", M.A. Brundu, A. Om, P. Biggio 1999	Het doel van deze studie is om het gebruik van glycolzuur te evalueren in de belangrijkste klinische vormen van acne	Tussen januari 1995 en december 1996, 80 vrouwen in de leeftijd van 13 tot 40 jaar, werden bezocht voor acne en geselecteerd. De chemische peelings werden uitgevoerd met een 70% glycolzuur oplossing, voor de tijden die gevarieerde in een bereik tussen 2 en 8 minuten.	Glycolzuur peelings zijn algemeen aanvaard als een nuttige modaliteit in vele huid-omstandigheden gekenmerkt door afwijkingen van keratinisatie.	De belangrijkste klinische vormen waren comedonic acne in 32 gevallen, papulo-pustolar acne in 40 gevallen en nodule-cystic acne in de resterende acht gevallen. De meest snelle verbetering werd waargenomen in comedonic acne. Hoewel nodulair-cystic vereiste formuleren acht tot tien toepassingen, een belangrijke verbetering van de naast elkaar bestaande post-acne oppervlakkige littekens werd genoteerd. De procedure werd goed verdragen en de patiënt compliance was uitstekend.	Glycolzuur chemische peelings zijn een effectieve behandeling voor alle vormen van acne, het induceren van een snelle verbetering en herstel van de normale huid.	C	3

Bijlage 3 Flowdiagram



Bijlage 4 Medicatie

De medicatie zal volgens tabel 1 worden ingedeeld en beschreven.

Tabel 1	Groep	Stofnaam	Merknaam
Lokale therapieën	-	Benzoylperoxide	Benzac W® Akneroxid® Acnecare®
	Retinoïden	Tretinoïne Adapaleen	Acid A Vit® Differin®
	Antibiotica	Clindamycine Erytromycine	Dalacin-T® Eryacne®
Systemische therapieën	Antibiotica	Tetracycline Doxycycline Minocycline Erytromycine	
	Retinoïden	Isotretinoïne	Roaccutane®
Overige Middelen		Cyproteronacetaat/ Ethinylestradiol	Diane-35 Minerva

Lokale therapieën

Medicamenten die onder de lokale acne therapieën behoren worden in hoofdstuk 4.1 besproken.

Benzoylperoxide

Benzoylperoxide is het middel van eerste keus bij behandeling van acne vulgaris (Farmacotherapeutisch Kompas, 2011; Van Vloten, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemze, 2000). Deze medicatie wordt gebruikt in een concentratie van 5-10% in een crème, gel of lotion (Van Vloten et al., 2000). Benzoylperoxide is in Nederland verkrijgbaar onder de merknamen Benzac W en Akneroxid, Acnecare bevat ook benzoylperoxide maar dan in combinatie met de werkzame stof miconazol (CBG, 2011). Benzoylperoxide heeft een antibacteriële, mild anti-inflammatoire en comedogene werking en wordt voorgeschreven aan patiënten met milde tot matige acne. Benzoylperoxide kan apart gebruikt worden of in combinatie met lokale antibiotica of lokale retinoïden. Bij ernstige vormen van acne kan benzoylperoxide voorgeschreven worden in combinatie met een oraal antibioticum. Benzoylperoxide is lipofiel en wanneer toegepast op de huid, is het in staat binnen te dringen in de talgklierfollikel. Het medicijn heeft een sterk oxiderende werking en remt de groei van de anaerobe *Propionibacterium acnes* door vrije radicalen zoals zuurstof en benzoëzuur te produceren. Verder heeft benzoylperoxide een blekend effect op kleding en haar, waarvoor patiënten die deze medicatie gebruiken gewaarschuwd moeten worden (Dutil, 2010).

Lokale retinoïden

Lokale retinoïden reguleren de desquamatie van het follikelepitheel. Retinoïden zijn met name effectief in het reduceren van comedonen, maar beschikken ook over anti-inflammatoire eigenschappen en normaliseren het keratinisatieproces (NVDV, 2010). In het onderzoek van Haider (2004) zijn verschillende retinoïden met elkaar vergeleken en hieruit is gebleken dat lokale retinoïden het aantal comedonen en ontstekingslaesies met 40% tot 70% reduceren. In Nederland zijn twee lokale retinoïden beschikbaar, adapaleen en tretinoïne. Adapaleen is verkrijgbaar onder de merknaam Differin en tretinoïne onder de merknaam Acid A Vit. (FK, 2011). Adapaleen bestaat uit een retinoïde-achtige verbinding en kan lokaal op de huid worden aangebracht. Adapaleen heeft invloed op de epidermale keratinisatie en differentiatie in de huid, die beide aanwezig zijn bij de pathogenese van acne vulgaris. De werkingwijze van adapaleen bestaat uit het normaliseren van de differentiatie van folliculaire epitheliale cellen, wat resulteert in een vermindering van de vorming van comedonen. De meest voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1-10% bij de gebruikers van adapaleen) bij het gebruik van adapaleen zijn; huidirritatie, een droge huid, een prikkelend en brandend gevoel in de huid en/of erytheem. Minder frequent voorkomende bijwerkingen (0,1-1%) zijn schilfering, contactdermatitis, pruritus, zonnebrand en/of verergering van acne (Vender, 2005).

Tretinoïne is een derivaat van vitamine A en stimuleert de aanmaak van cellen, die een minder sterke verbinding hebben met elkaar. Zo worden de cellen van het stratum corneum makkelijk via de follikelopening afgestoten en wordt de vorming van comedonen voorkomen. Bij aanwezige comedonen wordt de verbinding tussen de cellen van het stratum corneum verzwakt waardoor ze afgestoten kunnen worden. Bijwerkingen die voor kunnen komen tijdens het gebruik van tretinoïne zijn een branderig gevoel, een droge huid, erytheem, schilfering en/of tijdelijke hyper- of hypopigmentatie. Wanneer producten met een sterk uitdrogend effect naast tretinoïne op de huid worden toegepast kan dit de huidirritatie verergeren (Van vlooten et al., 2000).

Lokale antibiotica

Clindamycine (Dalacin-T®) heeft een bacteriostatisch (het vermogen bacteriën te verhinderen zich te vermenigvuldigen) en antimicrobieel (micro-organismen dodend) effect (COELHO, 2006). Clindamycine behoort tot de lincomycinen, is werkzaam tegen P.acnes en vermindert de concentratie van vrije vetzuren (comedogeen effect) in talg. Dit middel wordt toegepast bij patiënten met een matige tot ernstige vorm van acne vulgaris en wordt voorgeschreven wanneer bij andere lokale acnemedicatie geen of onvoldoende resultaat wordt behaald. De bijwerkingen die voor kunnen komen tijdens het gebruik van clindamycine zijn; een droge huid, een branderig gevoel, erytheem, schilfering, pruritus en/of een vette huid. Gelijktijdige toepassing van andere lokale middelen bij acne, zoals schilferbevorderende producten kunnen de huidirritatie verergeren (FK, 2011).

Erytromycine (Eryacne®) wordt voorgeschreven aan patiënten met acne vulgaris waarbij lichte tot matig ernstige ontstekingsverschijnselen op de voorgrond staan. Erytromycine behoort tot de macroliden en heeft een bacteriostatisch antimicrobieel effect. Het middel is net als clindamycine werkzaam tegen P.acnes en vermindert de concentratie van vrije vetzuren in talg. De bijwerkingen die voor kunnen komen tijdens het gebruik van erytromycine zijn; een droge huid, pruritus, huidexfoliatie (afstoting van cellen), een branderig gevoel en/of erytheem. Net als bij het gebruik van clindamycine kan bij erytromycine het gelijktijdig toepassen van lokale schilferbevorderende middelen, de huidirritatie verergeren (FK, 2011).

Systemische therapieën

Medicamenten die onder systemische acne therapieën behoren worden in paragraaf 4.2 besproken.

Systemische antibiotica

Systemische antibiotica worden voorgeschreven aan patiënten met een matige tot ernstige vorm van acne, acne dat resistent is tegen lokale behandelingen en acne dat grote delen van het lichaamsoppervlak beslaat (Simonart, Dramaix & Maertelaert, 2007).

Systemische antibiotica hebben een anti-inflammatoire werking en remmen de groei van *P. acnes*. Antibiotica zijn verkrijgbaar in tabletten en capsules. Voorbeelden van systemische antibiotica zijn tetracycline, doxycycline, minocycline en erytromycine (NVDV, 2010; Sapadin et al. 2006). Tetracycline is een bacteriostatisch antibioticum behorend tot de groep tetracyclinen en heeft een remmend effect op de bacteriële eiwitsynthese. Door de bacteriostase die tetracyclinen veroorzaken, kunnen zij de bactericide werking belemmeren (FK, 2011). Een ander soort antibioticum is doxycycline. Deze heeft dezelfde werking als tetracycline, maar krijgt de voorkeur omdat de dosering eenmaal daags is. Een bijwerking die vaker voorkomt tijdens het gebruik van doxycycline is fotosensibiliteit (FK, 2011; NGH, 2007).

Ook minocycline behoort tot de groep tetracyclinen en is een bacteriostatisch antibioticum (FK, 2011). Uit onderzoek van Gardner (2009) is gebleken dat er geen bewijs is dat minocycline een effectievere werking heeft op acne dan andere soorten antibiotica die onder de groep tetracycline horen. Er is onvoldoende informatie van goede kwaliteit om een uitspraak te doen over de toepassing van een goed werkzame dosis minocycline die.

Erytromycine is een bacteriostatisch antimicrobieel middel, behorend tot de macroliden. Macroliden remmen de eiwitsynthese maar het exacte werkingsmechanisme bij acne is niet bekend. Wel is erytromycine werkzaam tegen de groei van *P. acnes* en vermindert het de concentratie van vrije vetzuren in de talg. Deze hebben een comedogeen effect (FK, 2011). Systemische antibiotica zijn effectief bij de behandeling van matig ernstige tot ernstige acne. Er is alleen onvoldoende bewijs dat antibiotica onderling verschillen in effectiviteit (Simonart et al., 2007; Leyden et al., 2006; D Dréno et al., 2004; Ochsendorf et al., 2006; Zaenglein et al., 2006; Strauss et al., 2007; Thiboutot et al., 2009). Een ander probleem bij de behandeling van acne met antibiotica is dat bacteriële resistentie kan optreden. Daarom mag het antibioticum niet langer dan zes maanden gebruikt worden (Leyden et al., 2006; D Dréno et al., 2004; Zaenglein et al., 2006; Strauss et al., 2007; Thiboutot et al., 2009). Volgens Zaenglein et al. (2006) zouden systemische antibiotica niet gebruikt moeten worden als monotherapie maar juist als combinatietherapie. Hierbij gaat de voorkeur uit naar lokale retinoïden of benzoylperoxide vanwege het sneller en beter te behalen resultaat. Door de effectiviteit van de combinatietherapie kunnen systemische antibiotica eerder gestopt worden om zo bacteriële resistentie te voorkomen.

Systemische retinoïden

Uit onderzoek van Braisileiros (2004) is gebleken dat patiënten met matig tot ernstig acne, behandeld met isotretinoïne, een uitstekende verbetering van de huid laten zien. In Nederland is isotretinoïne verkrijgbaar onder de merknaam Roaccutane® (FK, 2011). In de Verenigde Staten, heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) isotretinoïne goedgekeurd voor de behandeling van ernstige acne. In Europa is een richtlijn opgesteld door het European Medicines Agency (EMA) waarin staat dat isotretinoïne alleen voorgeschreven mag worden bij ernstige vormen van acne of aan patiënten die niet reageren op ander soort medicatie zoals antibiotica en lokale behandelingen. Zwangerschap en patiënten met ernstige lever- en nieraandoeningen zijn absolute contra-indicaties. Relatieve contra-indicaties zijn diabetes mellitus en hyperlipidemie (verhoogd cholesterol) (Rigopoulos & Larios, 2010).

Roaccutane kent veel bijwerkingen (Van vloten, Degreef, Stolz, Vermeer & Willemze, 2000).

Hormale behandeling

Orale anticonceptiva kunnen naast het voorkomen van zwangerschap ook voorgeschreven worden aan patiënten met acne. Orale anticonceptiva bevatten cyproteronacetaat en ethinylestradiol. In Nederland zijn orale anticonceptiva met 2 milligram cyproteron en 35 microgram ethinylestradiol geregistreerd voor de behandeling van vrouwen met acne (NVDV, 2010). Cyproteronacetaat is een progestageen met een anti-androgene werking. De functie hiervan is het verminderen of verdwijnen van virilisatieverschijnselen (vermannelijking) en het reduceren van de talgproductie. Ethinylestradiol is een oestrogeen dat de talgproductie indirect vermindert en in combinatie met cyproteronacetaat anticonceptief werkzaam is (FK, 2011). Volgens de NGH-standaard (2007) hebben orale anticonceptiva een positieve werking op zowel inflammatoire als niet-inflammatoire leasies.

Literatuur

1. Akman, Durusoy, (2007). Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study
2. Allen N., Sapadin M.D, (2006). *Journal of the American Academy of Dermatology*, **54** (2), 2258-265
3. Amerongen van J., Elling J. en van Hagen H., (2006). *Geneesmiddelenkennis*. Houten: Bohn stafleu van loghm.
4. Atzori L., Brundu M.A., Om A., Biggio P., (1999). Glycolic acid peeling in the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 12, 119-122.
5. College voor zorgverzekeringen [CVZ], (2011). Farmatherapeutisch kompas.
6. Dreno B., Bettoli V., Ochsendorf F., Layton A., Mobacken H., Degreef H., (2004). European recommendation on the use of oral antibiotics for acne. *European Journal of Dermatology*, **14** (6), 391-399.
7. Van 't Erve E., Bijl D., (2006). Adapaleen. *Gebu*, 11, 125-6.
8. De Gier J.J., (2006). Commentaren Medicatiebewaking. Houten: Stichting Health Base.
9. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen [CBG], (2008).
10. Jappe U., (2003). Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol*, **83**, 241-8.
11. Kempia S. J., Uebelhoer N., (2008). Superficial Chemical Peels and Microdermabrasion for Acne Vulgaris. *Semin Cutan Med Surg*, 27, 212-220
12. Khunger N., (2008). Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, **74**, 5-12
13. Krijger W.J.G., Bergman W. (2008). Acne vulgaris. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde studenteneditie*, 2, 16-18.
14. Kuiper C., Verhoef J., Cox K., De Louw D., (2008). *Evidence-based practice voor paramedici*. Den Haag: LEMMA.
15. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, *Centraal Begeleidings Orgaan [CBO]*, (2007). Evidence-based richtlijnontwikkeling.
16. Langner A., Sheenan-Dare R., Layton A., (2007). A randomized, single- blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycine + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **21**(3), 311-319.

17. Leyden J., Thiboutot D.M., Shalita A.R., Webster G., Washenik K., Strober B.E., et al., (2006). Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: A multicenter, double-blind, randomized, parallelgroup study. *Archives of Dermatology*, **142** (5), 605-612.
18. Melnik, (2011). Isotretinoïen and FoxO1
19. Mourelatos K., Eady E.A., Cunliffe W.J, Clark S.M en Cove J.H., (2007). Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol*, **156**, 22–31.
20. Nederlands huisartsen genootschap, (2007). NGH Standaard Acne.
21. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie [NVDV], (2010). Richtlijn acne-iforme-dermatosen.
22. Ochsendorf F., (2006). Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *Journal der Deutschen Dermatologischen*, **4** (10), 828-841.
23. Pariser D., Colón L.E., Johnson L.A., Gottschalk R.W., (2008). Adapalene 0,1% gel compared to tazarotene 0,1% cream in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Drugs in Dermatology*, 7(6 Suppl), S18-23.
24. Pawin H., Beylot C., Chivot M., Faure M., Poli F., Revuz J., et al., (2004). Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*, **14**, 4-12.
25. Peric S., Bubanj M., Bubanj S. en Jančić S., (2011). Side effects assessment in glycolic acid peelings in patients with acne type I. *Bosnian journal basic medical*, **11(1)**, 52-7.
26. Rendon M.I., Berson D.S., Cohen F.J., Roberts W.E., Starker I., Wang B.,(2010). Evidence and Considerations in the Application of Chemical Peels in Skin Disorders and Aesthetic Resurfacing. *Dermatology and DermSurgery*
27. Sapadin A.N., Fleischmajer R., (2006). Tetracyclines: non-antibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*; **54**, 258–65.
28. Schafer T., Niehnaus A., Vieluf D., Berger J. en Ring J., (2001). Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*, **145**, 100-104.
29. Simonart T., Dramaix M. en De Maertelaert V., (2007). Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *British journal of dermatology*, **158**, 208-216.
30. Stinco G., Bragadin G., Trotter D., Patrone P., (2006). Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **21**, 320-325.

31. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., Lucky A.W., Shalita A.R., Siegfried E.C., et al., (2007). Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **56**, 651-663.
32. Thiboutot D.M., (2009). New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **60**, S1-50.
33. Thiboutot D., Arsonnaud S., Soto P., (2008). Efficacy and tolerability of adapalene 0,3% gel compared to tazarotene 0,1% gel in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Drugs in Dermatology*, 7 (6 Suppl), S3-10.
34. Tung R.C., Rubin M.G., (2011). Chemical peels. *USA: Elsevier Saunders*.
35. Van Vloten W.A., Degreef H.J., Stolz E., Vermeer B.J., Willemze R., (2000). Dermatologie en Venereologie. Maarsen: Elsevier Gezondheidszorg.
36. Verhoeven N., (2007). Wat is onderzoek? Amsterdam: Boom onderwijs.
37. Wiedemanna C., Nägele U., Schramm G., Berking C., (2009). Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *A Department of Dermatology and Allergology, Contraception* 80, 292–298
38. Williams H.C., Dellavalle R.P. en Garner S, (2011). Acne vulgaris. Gevonden op 18 september 2011, op http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2960321-8/fulltext#article_upsell
39. Worret & Fluhr., (2006) Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid.
40. Written for dermatologists by dermatologists. *Indexed by the US National Library of Medicine*. [http://www.skintherapyletter.com/treat/acne/adapalene differin.html](http://www.skintherapyletter.com/treat/acne/adapalene%20differin.html)
41. Zaenglein AL., Thiboutot DM., (2006) Expert committee recommendations for acne management. *Pediatrics*, **118** (3), 1188-1199.
42. Zakopoulou N, Kontochristopoulos G, (2006). Superficial chemical peels. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **5**, 246–253.