



Een pil tegen melasma

A.S.H.J. Lokin¹, S.E. Uitentuis², A. Wolkerstorfer³, M.W. Bekkenk⁴

Melasma is een veel voorkomende, chronische huidziekte die gepaard kan gaan met een hoge ziektelast. Tot op heden werden patiënten voornamelijk behandeld met de gouden standaardtherapie: triple therapie, oftewel hydrochinon 5% gecombineerd met tretinoïne 0.05% en triamcinolonacetonide 0.1% in cremor lanette II. Deze behandeling is niet altijd effectief en wordt niet door elke patiënt verdragen. Andere behandelingen zoals peelings en lasertherapie geven risico op blijvende huidbeschadiging. De vraag naar nieuwe behandelopties blijft derhalve aanwezig. Zou oraal tranexaminezuur een antwoord kunnen zijn?

INTRODUCTIE

Melasma is een veel voorkomende chronische huidaandoening, die zich uit in epidermale hyperpigmentatie op specifieke locaties in met name het gelaat. De exacte etiologie van melasma is niet volledig bekend; waarschijnlijk betreft het een complexe interactie tussen melanocyten, fibroblasten, keratinocyten en endotheelcellen. [1] Melasma kan een negatieve invloed hebben op kwaliteit van leven en bijdragen aan emotionele en psychologische stress. [1] Bekende behandelingen zijn blekende crèmes die onder andere hydrochinon of azelaïnezuur bevatten, zoals de huidige gouden standaardtherapie: triple therapie, oftewel hydrochinon 5% gecombineerd met tretinoïne 0.05% en triamcinolonacetonide 0.1% in cremor lanette II. Daarnaast worden ook chemische peelings en laserbehandeling met een verscheidenheid aan apparaten beschreven; hoewel deze behandelingen soms verbetering geven is er een reëel risico op huidbeschadiging en postinflammatoire hyperpigmentatie. [2] Daarnaast kunnen bij het gebruik van hydrochinon ongewenste bijwerkingen optreden zoals irritatie met mogelijke post inflammatoire hyperpigmentatie. [2] In de hoop een effectievere en/of blijvende behandeling te ontvangen voor hun melasma bezoekt een groot aantal patiënten de Sectie Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP). Een nieuwe behandeloptie voor melasma is oraal tranexaminezuur; naar de effectiviteit daarvan zijn reeds meerdere studies gedaan. [3] In hoeverre is oraal tranexaminezuur een behandeloptie bij faciale melasma wanneer de gouden standaard, lokale behandeling, onvoldoende blijkt?

In de literatuur is sinds 1979 steeds meer geschreven over orale behandeling via tranexaminezuur. [4] Tranexaminezuur (merknaam Cyklokapron) is geregistreerd als hemostaticum en wordt onder andere gebruikt in de gynaecologie in orale dosering 3-4x per dag 1000 tot 1500 milligram. [5] De werking van tranexaminezuur bij melasma wordt waarschijnlijk verklaard door remming van de melaninesynthese in melanocyten

door verstoring van de interactie tussen melanocyten en keratinocyten, via remming van het plasminogeen/plasmine systeem. [6] Tranexaminezuur wordt zowel lokaal (crème applicatie of intradermale injectie) als oraal toegepast bij melasma. [7] De lokale toepassing zal in dit artikel buiten beschouwing blijven. De optimale orale dosering en behandelduur zijn niet bekend. In de literatuur worden dosering toegepast variërend van 500mg tot 1500mg per dag. [7,8]

EFFECTIVITEIT TRANEXAMINEZUUR

In de literatuur zijn meerdere onderzoeken verschenen over oraal tranexaminezuur bij melasma. Een recente meta-analyse van Zhang et al. beschrijft 10 studies met in totaal 753 patiënten naar oraal tranexaminezuur (meestal 2dd 250mg) bij melasma. [7] Zij concluderen dat tranexaminezuur een effectieve en veilige behandeling lijkt voor melasma, maar dat harde conclusies nog niet mogelijk zijn, gezien het tekort aan studies met hoge methodologische kwaliteit. [7] Er zijn verschillende vergelijkende studies uitgevoerd naar de behandeling van tranexaminezuur bij melasma. In een studie van Lajevardi et al. uit 2016 werden 88 patiënten met faciale melasma geïncludeerd. [9] Hiervan werden 45 patiënten 3 maanden behandeld met tranexaminezuur 3dd 250mg in combinatie met hydrochinon 4% crème, en 43 patiënten alleen met hydrochinon 4% crème. In de tranexaminezuur-groep daalde de gemiddelde MASI (mate van activiteit melasma; range 0-48 punten) significant van 8,20 naar 5,90, terwijl bij de alleen hydrochinon 4% crème-groep de gemiddelde MASI van 9,85 niet-significant daalde naar 8,69. Na staken van therapie traden in beide groepen recidieven op: 3 maanden na staken was de gemiddelde MASI bij de tranexaminezuur-groep gestegen naar 10,17 en bij de alleen hydrochinon 4% crème naar 11,15. [9]

BIJWERKINGEN EN VEILIGHEID

Tranexaminezuur is een hemostaticum; gezien het werkingsmechanisme moet men dus bedacht zijn op ontwikkeling van

¹ Aios dermatologie, Amsterdam UMC

² Aios dermatologie en promovendus, Amsterdam UMC

³ Dermatoloog, Amsterdam UMC

⁴ Dermatoloog, Amsterdam UMC

veneuze of arteriële trombose. Om deze reden zijn in studies naar tranexaminezuur bij melasmapatiënten met verhoogd risico op trombose meestal geëxcludeerd. In een grote retrospectieve studie met 561 patiënten die 2dd 250mg tranexaminezuur kregen trad bij 1 patiënte een diep veneuze trombose op. Achteraf bleek dat deze patiënte een familiäre proteïne S deficiëntie, een voorgeschiedenis had van spontane abortus en een positieve familieanamnese voor trombo-embolische events bij twee gezinsleden. [10] In diverse andere studies rapporteert men geen trombo-embolische events.

De meeste studies beschrijven weinig of milde bijwerkingen. Het meest beschreven zijn maag- en darmklachten zoals brandend maagzuur en buikpijn. Sommige studies beschrijven enkele gevallen van oligomenorroe, hypopigmentatie, wazig zicht, urticariële uitslag met angio-oedeem, milde myalgie, voorbijgaande hoofdpijn, angst en depressie. [7] Het optreden van bijwerkingen varieert sterk in diverse artikelen die tranexaminezuur 2dd 250mg voorschreven van 10,4% tot 63,6%. [9,11]

DAGELIJKE PRAKTIJK

Sinds vorig jaar wordt bij de SNIP een kleine groep patiënten behandeld met oraal tranexaminezuur in een dosering van 2dd 250mg gedurende 12 weken. De volgende anamnestiche exclusie criteria worden aangehouden:

- trombo-embolische events of stollingsziekten in voorgeschiedenis;
- familieanamnese positief voor stollingsziekten of (diep veneuze) trombose;
- comorbiditeiten: ernstige nierfunctiestoornis, maligniteit of cardiovasculaire medicatie: hormonale therapie (orale anticonceptie, hormoonsuppletie) en/of anticoagulans;
- roken.

Tot op heden zijn er geen trombo-embolische events opgetreden. Omdat een recidief van melasma frequent optreedt, wordt na staken van tranexaminezuur gestart met dagelijks hydrochinon 2% crème. Desalniettemin zal op den duur de melasma vaak recidiveren, ondanks hydrochinon 2% crème onderhoudsbehandeling en adequate zonprotectie (essentieel!). Het herstarten van tranexaminezuur kan men dan overwegen.

CONCLUSIE

Behandeling met orale tranexaminezuur bij therapie refractaire melasma in de dosering van 2dd 250mg gedurende 12 weken lijkt effectief en veilig. Onze ervaringen zijn nog beperkt, maar lijken positief. Net zoals bij andere behandelopties van melasma is het optreden van recidief na staken geen uitzondering en zodoende moet een goede individuele afweging gemaakt worden tussen de voor- en nadelen van dit middel.

LITERATUUR

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):689–97.
2. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):699–714.
3. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. *Dermatol Surg.* 2018;44(6):814–25.
4. Nijor T. Treatment of melasma with tranexamic acid. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 1979;13:3129–31.
5. Zorginstituut Nederland. *Farmacotherapeutisch Kompas* [Internet]. [cited 2020 Feb 10]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/t/tranexaminezuur_bij_fibrinolyse_
6. Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. *J Heal Sci - J Heal SCI.* 2007 Jul 1;53:389–96.
7. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, et al. Tranexamic acid for adults with melasma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
8. Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatology.* 2019;29(1):55–8.
9. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, et al. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(2):235–42.
10. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):385–92.
11. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):363–9.

SAMENVATTING

Melasma is een veel voorkomende aandoening, die zich uit in hyperpigmentatie op specifieke locaties, voornamelijk in het gelaat en kan een significante impact op kwaliteit van leven geven. Behandelingen remmen de aanmaak en/of stimuleren de afbraak van melanine, maar een recidief treedt bijna altijd op na stoppen van de behandeling. Veel patiënten in de Sectie Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) worden behandeld met triple therapie die wereldwijd als gouden standaard wordt beschouwd (hydrochinon 5%, tretinoïne 0.05% en triamcinolonacetonide 0.1% in cremor lanette II). Toch is deze toegepaste therapie niet altijd effectief. Oraal tranexaminezuur, een hemostaticum, wordt sedert 1979 in lage dosering toegepast als behandeloptie bij melasma. De resultaten in de literatuur zijn hoopgevend en onze eerste ervaringen bij de SNIP lijken eveneens gunstig. Om het risico op tromboembolische events te verlagen zijn selectiecriteria van toepassing. Dit in ogenschouw nemend, kan oraal tranexaminezuur een reële behandeloptie zijn voor therapieresistente melasma.

TREFWOORDEN

melasma – tranexaminezuur – behandeling – melanine

SUMMARY

Melasma is a common skin disorder, presenting with hyperpigmentation on specific locations, mostly in the face, and can have a significant impact on quality of life. Treatments inhibit hyperpigmentation, but a recurrence almost always occurs. Many patients at the Netherlands Institute for Pigment Disorders (SNIP) are treated with the gold standard therapy hydroquinone 5% combined with tretinoin 0.05% and triamcinolone acetonide 0.1% in cremor lanette II (triple therapy). Yet this therapy is not always effective. Oral tranexamic acid, a procoagulant agent, has been used in low-dose since 1979 as a treatment option for facial melasma. The results in the literature are promising and our first experiences at the SNIP also seem show favorable results. Selection criteria apply to lower the risk of thromboembolic events. Taking this into account, oral tranexamic acid can be considered as a treatment option for therapy resistant melasma.

KEYWORDS

melasma – tranexamic acid – treatment – melanin

Belangenverstrengeling: geen gemeld

CORRESPONDENTIEADRES

Alexander Lokin

E-mail: a.s.lokin@amsterdamumc.nl