

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Systematischer Review und Metaanalyse der Wirksamkeit und
Sicherheit von selbstapplizierten, topischen Interventionen für
Melasma

Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety
of self-applied topical interventions for melasma

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Antonia Maria Josefa Pennitz

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Terminologie und Signifikanz des Melasmas	5
1.2 Epidemiologie des Melasmas.....	5
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren für die Entstehung eines Melasmas	5
1.4 Diagnose des Melasmas	6
1.5 Therapieoptionen.....	7
1.6 Zielsetzung	7
2 Methodik.....	8
2.1 Übersicht	8
2.2 Einschlusskriterien.....	8
2.3 Suchstrategie	10
2.4 Studienauswahl und Datenextraktion	10
2.5 Bewertung des Risikos für Bias.....	12
2.6 Vertrauen in den Effektschätzer	12
2.7 Datensynthese und Analyse.....	14
2.8 Umgang mit Problemen der Analyseeinheit	15
2.8.1 Umgang mit Daten aus Split-face Studien	15
2.8.2 Umgang mit nicht berichteten Daten.....	15
2.8.3 Umgang mit Studien mit mehr als zwei Studienarmen.....	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche	17

3.2	Studieneigenschaften	18
3.3	Risiko für Verzerrung in den einzelnen Studien.....	18
3.4	Vertrauen in die Effektschätzer der einzelnen Vergleiche	21
3.5	Ergebnisse der Metaanalysen	21
3.5.1	Medizinische Produkte	21
3.5.2	Sonnenschutzmittel.....	27
3.5.3	Kosmetische Produkte	27
3.5.4	Pflanzliche Präparationen	29
4	Diskussion	32
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	32
4.2	Interpretation der Ergebnisse	32
4.2.1	Medizinische Wirkstoffe	32
4.2.2	Sonnenschutzmittel.....	33
4.2.3	Kosmetische Produkte	33
4.2.4	Pflanzliche Präparate	33
4.2.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	33
4.3.	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	34
4.4	Stärken und Schwächen.....	35
4.4.1	Limitationen.....	35
4.4.2	Stärken	35
4.5	Implikationen für die Praxis	36
4.6	Implikationen für die zukünftige Forschung	36
5	Schlussfolgerungen	38
	Literaturverzeichnis	39
	Eidesstattliche Versicherung	46
	Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen.....	47
	Auszug aus der Journal Summary List	49

Druckexemplar der Publikation.....	50
Lebenslauf.....	60
Komplette Publikationsliste.....	62
Danksagung.....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Schema.....	9
Tabelle 2: Übersicht der extrahierten Daten	11
Tabelle 3: Vertrauen in die Effektschätzer.....	14

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA Flussdiagramm	17
Abbildung 2: Einschätzungen der Review-Autor*innen zu den einzelnen Kategorien des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools für jede eingeschlossene Studie	20
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Verzerrungsrisikos in den einzelnen Kategorien des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools.....	21

Abkürzungsverzeichnis

GRADE.....	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HQ.....	Hydrochinon
IGA.....	Investigator Global Assessment
ITR.....	Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol
KI.....	Konfidenzintervall
MASI.....	Melasma Area and Severity Index
MD.....	Mittlere Differenz
MelasQoL.....	Melasma Quality of Life Index, Melasma Quality Of Life
MeSH.....	Medical Subject Headings
MI.....	Melanin Index
mMASI.....	Modified Melasma Area and Severity Index
MSS.....	Melasma Severity Score
PGA.....	Physician Global Assessment
PICO.....	Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes
PRISMA.....	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO.....	International Prospective Register of Systematic Reviews
RCT.....	Randomisierte, kontrollierte Studie
RoB.....	Risk of Bias
RR.....	Risk Ratio
SoF.....	Summary of Findings
SUAW.....	Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung
TCC.....	Triple Combination Cream
TXA.....	Tranexamsäure
UAW.....	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UV-Strahlung.....	Ultraviolette Strahlung

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Melasma ist eine verbreitete dermatologische Erkrankung, die aufgrund ihrer Prädispositionsstellen im Bereich der sichtbaren Haut das emotionale Wohlbefinden und die allgemeine Lebensqualität der Betroffenen einschränken kann. Ein breites Spektrum an medizinischen, kosmetischen und pflanzlichen Therapieoptionen, bei nach dem heutigen Stand uneinheitlichen Ergebnissen und häufigen Rückfällen, erschwert die Auswahl der am besten geeigneten Behandlung.

Ziel

Ziel war es, randomisierte, kontrollierte, verblindete Studien zur topischen, selbstapplizierten Therapie bei Melasma systematisch auszuwerten und kritisch zu beurteilen.

Methodik

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden im Einklang mit der Chochrane-Methodik und den Empfehlungen der Arbeitsgruppe GRADE erstellt. Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche der elektronischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane CENTRAL. Um eingeschlossen zu werden, mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllt sein: Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit mindestens 15 Teilnehmer*innen pro Studienarm, in denen ausdrücklich die Methode zur Erstellung der Randomisierungssequenz angegeben wurde und die Ergebnisbewertung verblindet war. Die Daten eingeschlossener Studien wurden, sofern möglich, gepoolt und metaanalysiert.

Resultate

Die systematische Literaturrecherche erzielte 1078 Treffer, von denen 36 Studien eingeschlossen wurden. Die 47 berichteten Vergleiche von Interventionen zur Behandlung des Melasmas umfassen medizinische, kosmetische und pflanzliche Therapieoptionen. Für eine Vielzahl von Interventionen waren Direktvergleiche verfügbar, deren Ergebnisse jedoch heterogen waren. Ein Pooling von Daten war möglich für die Vergleiche von Tranexamsäure vs. Hydrochinon und Cysteamin vs. Placebo. Das Vertrauen in die Effektschätzer reichte von sehr gering bis hoch.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die etablierten Therapieoptionen Dreifachkombinationscreme, bestehend aus Fluocinolonacetonid, Hydrochinon und Tretinoin, sowie ihre Einzelkomponenten Hydrochinon und Tretinoin zu einer Aufhellung des Melasmas führen. Es gibt Hinweise, dass die Verwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzmittels, das sowohl das ultraviolette als auch das sichtbare Lichtspektrum abdeckt, die Wirksamkeit der Behandlung mit Hydrochinon erhöht. Wir konnten weitere vielversprechende medizinische, kosmetische und pflanzliche Behandlungsansätze identifizieren. Es sind weitere RCTs erforderlich, in denen die etablierten topischen Therapien verglichen werden, sowie Studien, die deren langfristige Wirksamkeit untersuchen, um unser Wissen über die geeignete Therapie zu erweitern.

Abstract

Background

Melasma is a common dermatologic condition that can influence the emotional well-being and overall quality of life of patients due to affecting the visible skin. A broad range of medical, cosmetic, and herbal treatment options, characterized by inconsistent results and frequent relapses is available, making it difficult to select the most appropriate treatment.

Objectives

We systematically evaluated and critically assessed randomized, investigator-blinded clinical trials on topical self-applied interventions for melasma.

Methods

A systematic review and meta-analysis were performed in accordance with the Chochrane methodology and the GRADE working group recommendations. A systematic literature search of the MEDLINE and Cochrane CENTRAL electronic databases was performed. For the studies to be included, the following inclusion criteria had to be met: Randomized controlled trials (RCTs) with at least 15 participants per study arm, which explicitly stated the method for generating the random allocation sequence and that the outcome assessment was blinded, were included. Data from included studies were pooled and meta-analysed whenever possible.

Results

The systematic literature search yielded 1078 hits, of which 36 studies were included. The 47 reported comparisons of interventions for the treatment of melasma included medical, cosmetic, and herbal therapy options. Direct comparisons were available for a variety of interventions, but results were heterogeneous. Pooling of data was possible for the comparisons tranexamic acid (TXA) vs. hydroquinone (HQ) and cysteamine vs. placebo. Confidence in the effect estimates ranged from very low to high.

Conclusion

The results show that the established therapeutic options triple combination cream (TCC), consisting of fluocinolone acetonide, hydroquinone and tretinoin, and its individual components HQ and tretinoin lead to effective lightening of melasma. There is evidence that the use of a broad-spectrum sunscreen covering both the visible and ultraviolet light spectra increases the efficacy of treatment with HQ. We identified other promising medical, cosmetic, and herbal treatment approaches. Further RCTs comparing these established topical therapies are needed in the future, as well as studies investigating their long-term efficacy to increase our knowledge of appropriate therapy.

1 Einleitung

1.1 Terminologie und Signifikanz des Melasmas

Als Melasma wird eine erworbene, meist symmetrische Hypermelanose bezeichnet, die sich am häufigsten im Mittelgesicht, auf der Stirn, den Schläfen und den Wangen manifestiert (1, 2). Der Begriff leitet sich von dem griechischen Wort *melas* ab, welches *schwarz* bedeutet. Das für Melasma verwendete Synonym Chloasma leitet sich von dem griechischen Wort *cloazein* ab, welches *grün sein* bedeutet (3).

Histologisch lassen sich zwei verschiedene Melasmatypen, sowie eine Mischform differenzieren. Beim epidermalen Typ ist die Melanin-Konzentration in der Epidermis erhöht, während der dermale Typ durch eine erhöhte Melanin-Konzentration in der Dermis gekennzeichnet ist. Liegt sowohl eine epidermale als auch dermale Melaninablagerung vor, spricht man von einem gemischten Typ (4, 5).

Aufgrund der Prädilektionsstellen im Bereich sichtbarer Hautareale kann die Erkrankung das emotionale Wohlbefinden, das Selbstwertgefühl und die allgemeine Lebensqualität stark beeinträchtigen (6-9).

1.2 Epidemiologie des Melasmas

Die Prävalenz unterscheidet sich im Ländervergleich in Abhängigkeit der ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung (10-12) und der Häufigkeit des Auftretens der mit der Erkrankung assoziierten Hauttypen (Fitzpatrick-Hauttypen II-IV) (2, 10, 13, 14). Zudem sind Frauen weitaus häufiger als Männer betroffen (15, 16). Ein gehäuftes Auftreten wurde bei Frauen asiatischen oder lateinamerikanischen Ursprungs im gebärfähigen Alter beschrieben (10-12, 17). So wurde eine Prävalenzen von 8,8 % bei lateinamerikanischen Frauen im Süden der USA bis hin zu 40 % bei Südostasiatinnen berichtet (2, 10). Für Personengruppen kaukasischen Ursprungs liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten aus groß angelegten epidemiologischen Studien zur Prävalenz vor.

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren für die Entstehung eines Melasmas

Das Melasma hat eine komplexe Pathogenese, an der nicht nur Melanozyten, sondern auch Keratinozyten, Fibroblasten und Endothelzellen beteiligt sind. Ebenfalls zeigen sich eine veränderte Basalmembran, sowie eine vermehrte Vaskularisation im Bereich der

Läsion (18-22). Es sind multiple Risikofaktoren bekannt, die mit dem Auftreten eines Melasmas assoziiert sind, dazu gehört unter anderem die Exposition mit ultravioletter Strahlung (UV-Strahlung) (23, 24) und hochenergetischem sichtbaren Licht (25-28). Darüber hinaus wurde über eine Assoziation zu Schwangerschaft (29, 30), Einnahme von oralen Kontrazeptiva (31, 32), abnormaler Schilddrüsenfunktion (2) und dem weiblichen Geschlecht berichtet (20, 33). Auch eine genetische Veranlagung als Prädisposition für die Entstehung eines Melasmas ist bekannt (34, 35).

1.4 Diagnose des Melasmas

Die Diagnose des Melasmas kann in der Regel klinisch gestellt werden (4). Wegweisend sind die körperliche Untersuchung mit Inspektion unter Tageslicht und dem Wood Licht, die medizinische Vorgeschichte, sowie weiterführend die charakteristische Histologie in der Histopathologie und Elektronenmikroskopie (5, 36). So zeigen sich in der Histopathologie unter anderem eine signifikante Erhöhung des Melaningehaltes, sowie eine erhöhte Anzahl an Melanozyten und eine stärkere Anfärbbarkeit dieser (5).

Die Prädilektionsstellen des Melasmas umfassen das mandibulare, das malare, sowie das zentrofaziale und periorbitale Verteilungsmuster (3, 37, 38). Die Färbung der Hypermelanose kann bereits bei der Inspektion im Tageslicht Rückschlüsse auf den histologischen Typ ermöglichen. So zeigt sich der gemischte Typ in der Regel als hellbraune Hyperpigmentierung, während der dermale Typ aschgrau oder blaugrau erscheint (5). Zur weiteren Unterscheidung der einzelnen Typen kann eine Untersuchung unter dem Wood Licht durchgeführt werden (3, 4, 39). Bei dieser Untersuchung wird die Haut unter UV-Licht (320-400nm) aus nächster Nähe examiniert und auf diese Weise eine Zuordnung der Melaninablagerungen zur Epidermis oder Dermis ermöglicht. Bei einer epidermalen Ablagerung des Melanins tritt die Läsion unter dem Wood Licht deutlich dunkler hervor, da die ultraviolette Strahlung durch das epidermale Melanin absorbiert wird (5, 39). Bei einer dermalen Melaninablagerung erscheint der Kontrast zwischen Effloreszenz und umliegender gesunder Haut unter dem Wood Licht weniger ausgeprägt (3, 4, 40). Bei Menschen mit Hauttyp V oder VI nach Fitzpatrick ist eine klinische Einteilung ausschließlich anhand der Untersuchung mit dem Wood Licht zum Teil nicht möglich. Hier wird von einigen Autor*innen ein vierter Typ, der sogenannte unbestimmte (englisch: indeterminate) Typ beschrieben (41).

1.5 Therapieoptionen

Trotz eines breiten Spektrums an medizinischen, kosmetischen und pflanzlichen Therapieoptionen ist die Behandlung des Melasmas nach dem heutigen Stand durch uneinheitliche Ergebnisse und häufige Rückfälle charakterisiert (4, 42, 43). Zu den eingesetzten topischen Therapieoptionen zählen Steroide, Retinoide, Tranexamsäure, Azelainsäure, Kojisäure, bleichende Wirkstoffe wie Hydrochinon sowie Sonnenschutzmittel, welche die Haut vor ultraviolettem Licht schützen (4, 40, 44). Die etablierte Erstlinientherapie ist die topische, kombinierte Dreifachcreme (englisch: triple combination cream), bestehend aus Fluocinolonacetonid 0,01%, Hydrochinon 4% und Tretinoin 0,05% (4, 45, 46). Zudem gibt es eine Vielzahl von pflanzlichen und kosmetischen Zubereitungen zur topischen Therapie. Darüber hinaus werden chemische Peelings zur Therapie des Melasmas eingesetzt. Diese enthalten Wirkstoffe wie Glycolsäure, Salicylsäure oder Trichloressigsäure (4, 40, 44). Ebenfalls kommen Laser- oder Licht-basierte Therapieoptionen und weitere Verfahren wie Microneedling oder Dermabrasion zum Einsatz (40, 47, 48). Zu den systemischen, jedoch weniger häufig verschriebenen, Therapieoptionen gehören Medikamente wie orale Tranexamsäure oder pflanzenbasierte Präparate wie Polypodium Leucotomos Extrakt, Karotinoide, Pycnogenol und Proanthocyanidine (40, 43).

1.6 Zielsetzung

Die Behandlungsansätze des Melasmas umfassen ein breites Spektrum an medizinischen Wirkstoffen sowie kosmetischen Produkten und pflanzlichen Präparaten. In Anbetracht der großen Anzahl an Therapieoptionen und der Verfügbarkeit von neuen Interventionen ist es aufgrund des Zurückliegens der Veröffentlichung des letzten Cochrane Reviews zum Melasma (4) vor mehr als zehn Jahren für Ärzt*innen schwierig, eine wissenschaftlich fundierte Entscheidung über die Wahl der Behandlung zu treffen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Daten randomisierter, verblindeter klinischer Studien zur topischen, selbstapplizierten Therapie bei Melasma systematisch unter Einsatz des höchsten methodischen Standards (Cochrane-Methodik (49) und GRADE-Ansatz (50-52)) auszuwerten und kritisch zu beurteilen. Durch dieses Vorgehen können vielversprechende Behandlungsansätze identifiziert werden, welche Ärzt*innen und Patient*innen bei der Entscheidungsfindung unterstützen.

2 Methodik

2.1 Übersicht

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse randomisierter, verblindeter klinischer Studien zur topischen, selbstapplizierten Therapie bei Melasma wurde nach der Cochrane-Methodik (49) und den Empfehlungen der Arbeitsgruppe GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (50-52) erstellt. Im Zuge der Erstellung der systematischen Übersichtsarbeit gingen wir zudem im Einklang mit den „bevorzugten Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen“ (englisch: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) (53) vor. Im Vorfeld fand eine Registrierung des Studienprotokolls im internationalen, prospektiven Register für Systematische Übersichtsarbeiten (englisch: International prospective register of systematic reviews, PROSPERO) statt. Das Protokoll wurde unter der Registrierungsnummer CRD42020168174 veröffentlicht und kann im internationalen, prospektiven Register für Systematische Übersichtsarbeiten eingesehen werden (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=168174). Die im Rahmen des Projektes entstandene systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurde unter dem Titel „Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials“ im British Journal of Dermatology veröffentlicht (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.21244>) (54).

2.2 Einschlusskriterien

Die Formulierung der Fragestellung, welche im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse untersucht wird, erfolgte unter Verwendung des PICO-Schemas (englisch: population, intervention, comparison, outcome), welches in Tabelle 1 abgebildet ist. Anhand des PICO-Schemas wurden im nächsten Schritt die Einschlusskriterien festgelegt. Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (englisch: randomized controlled trials, RCT) eingeschlossen, zudem war es Voraussetzung, dass im Methodenteil oder Studienprotokoll der jeweiligen Publikation ausdrücklich die Methode zur Erstellung der Randomisierungssequenz angegeben wurde und dass die Ergebnissbewertung verblindet war. Darüber hinaus mussten eingeschlossene Studien über die

Ergebnisse von mindestens 15 Teilnehmer*innen je Studienarm berichten und als Volltext in Fachzeitschriften mit Peer-Review veröffentlicht sein. Bei Studien, in denen gemischte Populationen (z. B. Melasma und Lentigines) eingeschlossen wurden, mussten die Ergebnisse für Patient*innen mit Melasma separat berichtet werden, damit diese Studien eingeschlossen werden konnten. Eingeschlossene Studien wurden auf die Publikationssprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch und Portugiesisch beschränkt. Es wurden keine Datumsbeschränkungen angewandt (54).

Tabelle 1: PICO-Schema

PICO	Beschreibung
Population	Patient*innen, die mit epidermalem, dermalem oder gemischtem Melasma diagnostiziert wurden
Intervention	Jede selbstapplizierte, topische Therapieoption oder Kombination mehrerer selbstapplizierter, topischer Therapieoptionen
Vergleich	Jede der eingeschlossenen selbstapplizierten, topischen Interventionen, Vehikel oder Placebo oder keine Behandlung
Endpunkt	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ergebnisse, die von den Ergebnisbeurteilenden bewertet werden, einschließlich Gesamtbeurteilung der Ärzt*innen, klinische Scores und technische Bewertungen: <ol style="list-style-type: none"> a. Vollständige oder partielle Remission b. Gesamtbeurteilung der Ärzt*innen (englisch: PGA / IGA)) c. MASI d. MI e. Luminanz 2. Lebensqualität 3. Von den Patient*innen berichtete Ergebnisse (Zufriedenheit, Verbesserung, Bewertungsscores) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl der Patient*innen mit UAW 2. Anzahl der Patient*innen mit SUAW 3. Abbrüche aufgrund von UAW <p>Der Zeitpunkt der Ergebnisbewertung wurde nicht eingeschränkt. Wenn Studien über mehrzeitige Bewertungen berichteten, wählten wir in der Regel den spätesten Zeitpunkt. Wenn mehrere Studien über denselben Vergleich berichteten, wählten wir den Zeitpunkt, zu dem am häufigsten berichtet wurde, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.</p>
Studien	Randomisierte kontrollierte Studien, die in ihrem Methodenteil ausdrücklich

angeben, (i) wie sie die zufällige Zuteilungsreihenfolge erstellt haben und (ii), dass die Prüfenden der Studienergebnisse gegenüber der Gruppenzuteilung der Teilnehmer*innen verblindet waren

Fußnote: MASI: Melasma Area and Severity Index, MI: Melanin Index, IGA: Investigator Global Assessment, PGA: Physician Global Assessment, SUAW: Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (übersetzt und modifiziert nach Pennitz et al., 2022) (54)

2.3 Suchstrategie

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche der elektronischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane CENTRAL unter Verwendung relevanter Schlagworte und des Medical Subject Headings (MeSH) Schlagwortregisters. Zusätzlich wurden händisch die Quellenverzeichnisse eingeschlossener Studien nach weiteren relevanten Ergebnissen durchsucht. Die Suche wurde am 25.03.2020 und im Rahmen eines Updates erneut am 01.11.2021 durchgeführt. Es wurden somit Studien eingeschlossen, die bis zum 01. November 2021 veröffentlicht wurden. Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst und ist detailliert im Appendix S1 der Publikation dargestellt (54).

2.4 Studienauswahl und Datenextraktion

Der Prozess der Studienauswahl wurde von zwei Reviewautor*innen durchgeführt. Hierfür wurden die Titel und Abstracts der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche gefundenen Studien von beiden Reviewautor*innen unabhängig voneinander gesichtet. Studien, die potenziell die unter 2.2 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten, wurden im nächsten Schritt bei der Durchsicht der Volltexte, wiederum unabhängig durch beide Reviewautor*innen, auf ihre Eignung überprüft. Gründe, die zum Ausschluss einer Studie führten, wurden dokumentiert. Die Datenextraktion erfolgte anhand einer standardisierten Microsoft Excel Tabelle unabhängig durch zwei Reviewautor*innen. Die extrahierten Daten umfassten: Studieninformationen, Art der Interventionen und Kontrollen, demographische Daten, sowie Teilnehmer*innenmerkmale und Baseline-Eigenschaften der Studienpopulation, Hauptergebnisse wie in den Appendices S1 und S4 der Publikation beschrieben, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SUAW) und Abbrüche aufgrund UAW, sowie die Bewertung des Verzerrungsrisikos. Eine Übersicht der extrahierten Daten ist in Tabelle 2 dargestellt. Die unabhängigen Datenextraktionen wurden miteinander verglichen. Im Falle von Unstimmigkeiten

wurden diese überprüft und durch Diskussion der Reviewautor*innen gelöst (54).

Tabelle 2: Übersicht der extrahierten Daten

Studieninformationen	<ul style="list-style-type: none"> o Name o Autor*innen o Jahr o Studienaufbau o Forschungsfrage o Interventionen
Teilnehmer*innen-merkmale	<ul style="list-style-type: none"> o Einschluss-/Ausschlusskriterien o Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer o Art und Lokalisation der Läsionen o Alter o Geschlecht o Vorherige Behandlungen
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> o Anzahl der randomisierten und analysierten Teilnehmer*innen o Abbrüche o Nachbeobachtung o Abweichungen vom Protokoll o Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> 1. Ergebnisse, die von den Ergebnisbeurteilenden bewertet werden, einschließlich der Gesamtbeurteilung der Ärzt*innen, klinischer Scores und technischer Bewertungen: <ul style="list-style-type: none"> a. Vollständige oder teilweise Remission b. Gesamtbeurteilung durch die Ergebnisbeurteilenden (IGA / PGA) c. MASI d. MI e. Luminanz 2. Lebensqualität 3. Von den Patient*innen berichtete Ergebnisse (Zufriedenheit, Verbesserung, Bewertungsscores) o Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> 1. Anzahl der Patient*innen mit UAW 2. Anzahl der Patient*innen mit SUAW 3. Abbrüche aufgrund von UAW
Zusätzliche Ergebnisse	
Finanzierung / Interessenkonflikte	
Schlussfolgerung der Autor*innen	
Anmerkungen	
Bewertung des Verzerrungsrisikos	<ul style="list-style-type: none"> o Randomisierungsprozess o Abweichungen von den geplanten Interventionen o Fehlende Endpunktdaten <ul style="list-style-type: none"> 1. Von den Ergebnisbeurteilenden bewertete Endpunkte 2. Patient*innen-berichtete Endpunkte o Erhebung von Endpunkten <ul style="list-style-type: none"> 1. Von den Ergebnisbeurteilenden bewertete Endpunkte 2. Patient*innen-berichtete Endpunkte o Selektion von publizierten Ergebnissen o Gesamtverzerrungsrisiko

-
1. Von den Ergebnisbeurteilenden bewertete Endpunkte
 2. Patient*innen-berichtete Endpunkte
-

Fußnote: MASI: Melasma Area and Severity Index, MI: Melanin Index, IGA: Investigator Global Assessment, PGA: Physician Global Assessment, SUAW: Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (modifiziert nach Pennitz et al., 2022) (54)

2.5 Bewertung des Risikos für Bias

Die Bewertung des Risikos für systematische Fehler (englisch: Risk of Bias, RoB) der eingeschlossenen Studien erfolgte unabhängig durch zwei Reviewautor*innen unter Verwendung des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools (Version von 2019) für randomisierte, kontrollierte Studien (54, 55). Das Risk of Bias 2.0 Tool überprüft anhand eines festgelegten Fragenkatalogs („Signalfragen“) das Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse der jeweiligen Studie. In die Bewertung des Gesamtverzerrungsrisikos werden der Randomisierungsprozess, Abweichungen von geplanten Interventionen, das Fehlen von Endpunktdaten, die Erhebung von Endpunkten und die Selektion von publizierten Ergebnissen einbezogen. Anhand der Signalfragen, welche mit „Yes“, „No“ oder „No information“ beantwortet werden, wird anschließend eine Risk of Bias-Bewertung errechnet. Diese kann das Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse der betreffenden Studie als niedrig (englisch: low risk of bias), mit einigen Bedenken (englisch: some concerns) oder hoch (englisch: high risk of bias) einstufen (55). Unstimmigkeiten zwischen den Reviewautor*innen wurden durch Diskussion gelöst (54).

2.6 Vertrauen in den Effektschätzer

Das Vertrauen in den Effektschätzer jedes Endpunktes und jedes Vergleiches wurde mithilfe der GRADE Methodik bewertet (50, 52, 54). Für die Bewertung der Qualität der Evidenz werden folgende Domänen berücksichtigt: Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse (englisch: Risk of Bias), Indirektheit, Inkonsistenz, fehlende Präzision und Publikationsbias (54, 56-60). Da es sich bei allen eingeschlossenen Studien gemäß der Einschlusskriterien um RCTs handelt, wurde der Ausgangswert der GRADE-Evidenzqualität für die jeweiligen Endpunkte in Übereinstimmung mit der GRADE Methodik als „hoch“ festgesetzt. Die weitere Einschätzung erfolgte anhand der folgend genannten Domänen (54). Für die Domäne „Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse“ wurde entsprechend der zuvor erfolgten Bewertung mittels des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools (55) bei einem „geringen Risiko für systematische Verzerrung“ oder „einigen Bedenken“

des Gesamtrisikos für Verzerrung nicht herabgestuft, bei einem „hohen Risiko für systematische Verzerrung“ wurde die Qualität der Evidenz um eine Stufe herabgestuft. Wenn mehr als eine Studie Daten zu einem Endpunkt eines Vergleichs beitrugen, wurde für die Einschätzung der Qualität der Evidenz die beitragende Studie mit dem höchsten Verzerrungsrisiko berücksichtigt (59).

In der Domäne „Inkonsistenz“ wurde bei nur einer beitragenden Studie nicht herabgestuft. Im Falle von mehr als einer beitragenden Studie erfolgte die Bewertung anhand einer visuellen Inspektion der Effektschätzer und ihrer Konfidenzintervalle sowie der statistischen Heterogenität (I^2). Wenn immer nach GRADE Methodik geboten, wurde die Qualität der Evidenz um bis zu einer Stufe herabgestuft (57).

Für die Domäne „Indirektheit“ wurde nicht herabgestuft, wenn die Studien Daten zu Patient*innen mit Melasma berichteten. Dies war bei allen eingeschlossenen Studien der Fall (56).

In der Domäne „fehlende Präzision“ erfolgte keine Herabstufung der Qualität der Evidenz, wenn das Konfidenzintervall die minimal bedeutsamen Unterschiede, welche als 0,80 und 1,25 für dichotome und als mindestens die halbe Standardabweichung der Kontrollgruppe für kontinuierliche Endpunkte definiert wurden, nicht beinhaltete. Wurde mindestens ein minimal bedeutsamer Unterschied vom Konfidenzintervall eingeschlossen, wurde die Qualität der Evidenz um eine Stufe herabgestuft. Lag ein sehr großes Konfidenzintervall vor, das die Linie eines fehlenden Effekts (1,00) sowie 0,01 oder 100,00 einschloss, wurde um zwei Stufen herabgestuft (60).

Für die Domäne „Publikationsbias“ wurde nicht herabgestuft, wenn kein Publikationsbias detektiert wurde. Die Qualität der Evidenz wurde um eine Stufe herabgestuft, wenn ein Publikationsbias nachgewiesen werden konnte. Dieses wurde bei nur maximal zwei beitragenden Studien pro Endpunkt und pro Vergleich nicht erfasst. Hinweise auf das Vorliegen eines Publikationsbias können sinnvoll ab 10 zu einem Vergleich von Interventionen beitragenden Studien mithilfe von Funnel-Plots erfasst werden (51, 58).

Der Ausgangswert der GRADE-Evidenzqualität wurde anschließend, je nach Bewertung in den einzelnen Domänen, entsprechend der Vorgaben nach der GRADE Methodik, herabgestuft. Im Appendix S1 des Zusatzmaterials der Publikation ist eine Übersicht über die fünf Domänen, die Kriterien zur Herabstufung der Qualität der Evidenz und den jeweiligen Effekt auf die GRADE Bewertung in Form einer Tabelle dargestellt (54).

Bei Beobachtungsstudien wird, in Übereinstimmung mit der GRADE-Methodik, der Ausgangswert der Evidenzqualität für die jeweiligen Endpunkte als „gering“ festgesetzt. Bei

Studien, deren Ausgangswert nicht in der höchsten Kategorie („hoch“) eingeschätzt wird, erfolgt eine Höherstufung im Einklang mit der GRADE Methodik, falls ein großer oder sehr großer Effekt berichtet wird oder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung anhand eines Gradienten nachgewiesen werden kann. Ebenfalls erfolgt eine Höherstufung, wenn mögliche vorliegende Konfounder den berichteten Effekt abschwächen würden oder in Fällen, in denen kein Effekt berichtet wurde, eine Scheinkorrelation begünstigen würden (51, 52). Die Qualität der Evidenz kann in vier Kategorien eingestuft werden: hoch ($\oplus\oplus\oplus\oplus$), moderat ($\oplus\oplus\oplus\circ$), gering ($\oplus\oplus\circ\circ$) und sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$) (52). Tabelle 3 gibt eine Übersicht der Definitionen des Vertrauens in die Effektschätzer.

Tabelle 3: Vertrauen in die Effektschätzer

Vertrauen in den Effektschätzer	Definition
Hoch ($\oplus\oplus\oplus\oplus$)	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat ($\oplus\oplus\oplus\circ$)	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Gering ($\oplus\oplus\circ\circ$)	Wir haben wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt kann sich durchaus relevant vom Effektschätzer unterscheiden.
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$)	Wir haben sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt unterscheidet sich wahrscheinlich relevant vom Effektschätzer.

Fußnote (modifiziert nach Balshem et al., 2011 (52), Meerpohl et al., 2012 (61) und Schünemann et al., 2013 (51))

2.7 Datensynthese und Analyse

Zur Berechnung von gepoolten Effektschätzern wurde ein Random-Effects-Modell angewandt (54). Alle Metaanalysen wurden mit dem ReviewManager 5.4.1 (62) durchgeführt. Für dichotome Endpunkte wurden Risikoverhältnisse (englisch: risk ratio, RR), für kontinuierliche Endpunkte wurden mittlere Differenzen (englisch: mean difference, MD) berechnet und für alle Endpunkte wurden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) angegeben. Darüber hinaus wurden, soweit möglich, absolute Effekte angegeben, um eine umfassendere Beurteilung der Risikoverhältnisse zu ermöglichen. Wenn möglich, verwendeten wir Daten der Intention-to-treat-Analysen, um einen möglichen Effekt der untersuchten Interventionen nicht zu überschätzen. Die Ergebnisse der Metaanalysen wurden mithilfe

des I^2 -Tests statistisch auf Heterogenität untersucht. Bei erheblicher Heterogenität, entsprechend $I^2 > 70\%$, wurden keine gepoolten Effektschätzer berechnet und die Gründe für die Heterogenität diskutiert. Fehlende Daten wurden narrativ in GRADE Evidenztabelle (englisch: GRADE Summary of findings tables (SoF)) im Appendix S2 der Publikation berichtet (54).

2.8 Umgang mit Problemen der Analyseeinheit

Der Umgang mit Problemen der Analyseeinheit wird in den folgenden Abschnitten erläutert.

2.8.1 Umgang mit Daten aus Split-face Studien

In den systematischen Review und Metaanalyse wurden sowohl inter- als auch intraindividuell vergleichende Studien eingeschlossen (54). Bei den Daten aus intraindividuell vergleichenden Studien handelt es sich um Daten aus sogenannten Split-face Studien. Bei einer dermatologischen Split-face Studie wird sowohl das Produkt der Interventionsgruppe als auch das der Vergleichsgruppe in unterschiedlichen Arealen des Gesichts derselben Proband*innen appliziert (63). Daraus resultiert, dass die Daten aus Split-face Studien miteinander korrelieren, es entstehen verbundene Daten. Aus diesem Grund wird eine Analyseverfahren benötigt, die angemessen für verbundene Daten ist und diese Korrelation richtig adressiert. Daher wurden kontinuierliche Daten aus intraindividuell vergleichenden Studien mithilfe des gepaarten T-Tests (englisch: paired t-test) analysiert (64, 65). Die Analysen der intraindividuell vergleichenden Studien wurden unabhängig durch zwei Reviewautor*innen sowohl mithilfe von SPSS als auch in Excel durchgeführt. Dichotome Daten von Split-face Studien wurden narrativ in GRADE SoF Tabellen im Appendix S2 der Publikation berichtet (54).

2.8.2 Umgang mit nicht berichteten Daten

Bei fehlenden oder unvollständigen Daten, welche für die Durchführung der Metaanalysen relevant waren, wurden die jeweiligen korrespondierenden Autor*innen per E-Mail kontaktiert und die fehlenden Daten erfragt. Bei Ausbleiben einer Antwort auf die erste E-Mail wurde eine weitere E-Mail im Abstand von zwei Wochen mit der Bitte um Rückmeldung versendet.

2.8.3 Umgang mit Studien mit mehr als zwei Studienarmen

Es wurden Studien mit mehr als zwei Studienarmen in den systematischen Review und Metaanalyse eingeschlossen. Da ein mehrfaches Einfließen der Daten der Kontrollgruppe in die Metaanalyse vermieden werden sollte, kann jede Interventionsgruppe nicht mit derselben Kontrollgruppe verglichen werden. Hierbei würde ein methodischer Fehler, ein sogenannter Fehler der Analyseeinheit (englisch: Unit of analysis error) entstehen. Daher wurden in dieser Metaanalyse Daten von mehrarmigen Studien als paarweise Vergleiche eingeschlossen (54).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde, mit der im Appendix S1 des Zusatzmaterials der Publikation detailliert beschriebenen Suchstrategie, am 25.03.2020 durchgeführt und ergab 844 Treffer (54). Es wurde eine Update-Suche am 01.11.2021 durchgeführt und erbrachte zusätzliche 234 Treffer. Durch Handsuche der Literaturverzeichnisse in den zuvor identifizierten Studien wurden 25 weitere Studien identifiziert. Im nächsten Schritt wurden Duplikate unter den insgesamt 1078 identifizierten Publikationen ausgeschlossen, sodass Titel und Abstract von 813 unterschiedlichen Studien auf die Einschlusskriterien hin geprüft werden konnten. Nach Durchsicht und Überprüfung der Volltexte der 488 Studien, die nach dem Titel/Abstract Screening verblieben, konnten letztlich 36 Studien eingeschlossen werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Abbildung 1 stellt den Auswahlprozess der Studien in einem PRISMA-Flussdiagramm dar (66). Eine ausführliche Darstellung der Gründe für den Ausschluss einzelner Studien findet sich im Appendix S3 des Zusatzmaterials der Publikation (54).

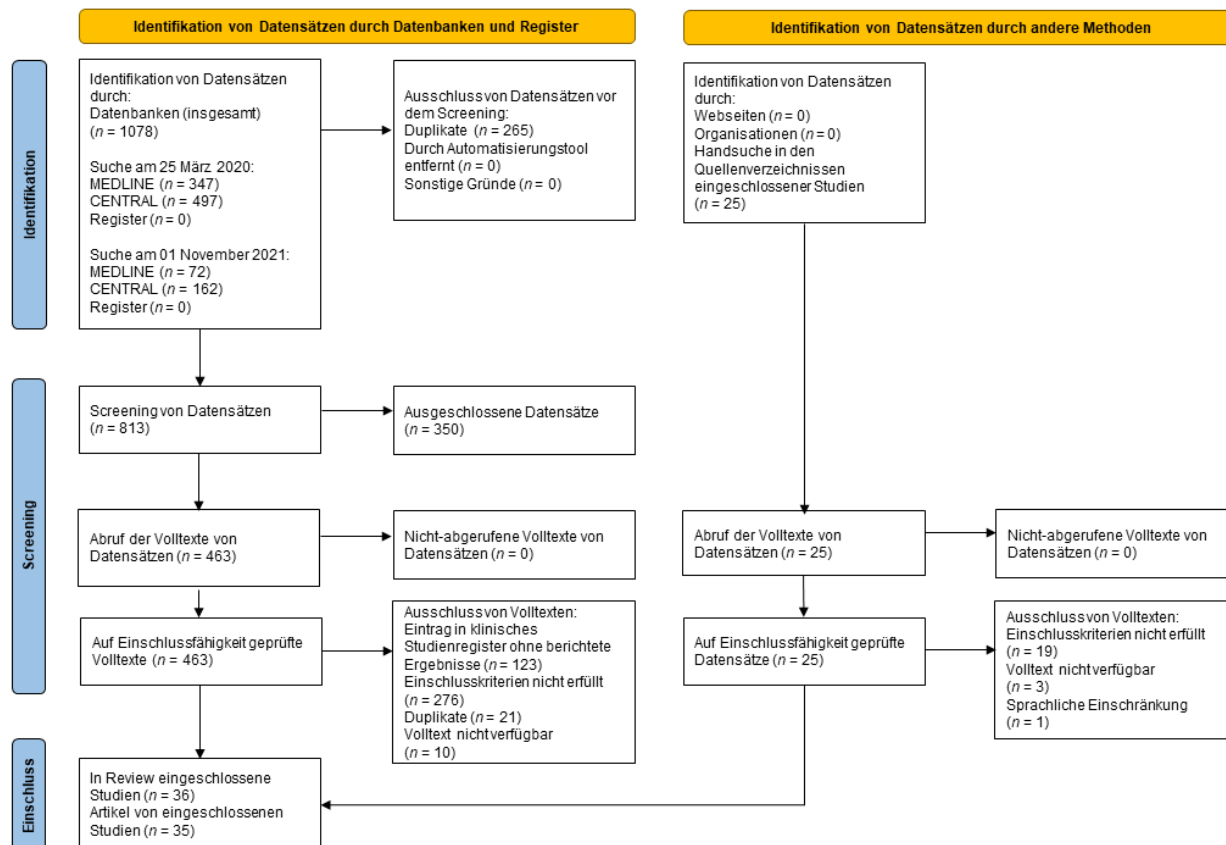


Abbildung 1: PRISMA Flussdiagramm (modifiziert nach Pennitz et. al., 2022) (54)

3.2 Studieneigenschaften

Alle eingeschlossenen Studien waren, gemäß der Einschlusskriterien, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT). Insgesamt wurden in den 36 Studien Daten von 2368 Patient*innen untersucht. Die eingeschlossenen Studien untersuchten 47 verschiedene Vergleiche von Interventionen. 17 Vergleiche waren Placebo- oder Vehikel-kontrolliert, während 28 Vergleiche aktive Interventionen gegenüberstellten. Eine intraindividuell vergleichende Studie untersuchte die eingeschlossene Intervention gegen eine unbehandelte Gesichtshälfte (9) und eine Studie verglich, zusätzlich zur Behandlung mit Hydrochinon in beiden Gruppen, ein Sonnenschutzmittel mit zusätzlichem Filter gegen sichtbares Licht gegenüber einer Sonnencreme mit alleinigem UV-Strahlen-Filter (67). Die Teilnehmer*innen pro Studienarm umfassten zwischen 15 (68, 69) und 131 (70) Patient*innen. 20 Studien (9, 67, 68, 71-86) schlossen nur weibliche Patientinnen ein, während 16 Studien (69, 70, 87-100) Teilnehmer*innen jeden Geschlechts einschlossen. Bei 8 Studien, welche in insgesamt 7 Publikationen berichtet wurden, handelte es sich um Split-face Studien (9, 78, 80, 84-86, 95).

Die wichtigsten Eigenschaften der eingeschlossenen Studien und Patient*innen sind in Tabelle 1 im Appendix S3 der Publikation dargestellt (54). Eine ausführliche Übersicht aller eingeschlossenen Studien, inklusive der Ergebnisse und Risk of Bias Bewertungen gibt die Datenextraktionstabelle, die als Online Appendix S4 der Publikation veröffentlicht wurde (54).

Eine ausführliche Übersicht aller eingeschlossenen Studien, wird im Zusatzmaterial (Appendices S1-S4) der Publikation dargestellt (54).

Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Vergleichen an Behandlungsoptionen war ein Poolen der Daten lediglich für 2 Vergleiche möglich: Für den Vergleich topische Tranexamsäure 5% vs. Hydrochinon 2% oder 3% (72, 92) und für den Vergleich von Cysteamin 5% vs. Vehikel (90, 96). Ein Poolen der Daten für alle weiteren Vergleiche war nicht möglich (54).

3.3 Risiko für Verzerrung in den einzelnen Studien

Die Bewertung des Risikos für Verzerrung der Ergebnisse (englisch: risk of bias) war heterogen in den einzelnen Studien. Bei einer Studie (73) wurde das Gesamtrisiko für Verzerrung als niedrig (englisch: low risk of bias), bei 20 Studien (9, 69-72, 74, 76, 79, 80, 84, 85, 87-89, 91, 95, 97, 98, 100) als hoch (englisch: high risk of bias) eingestuft. 11

Studien weckten einige Bedenken (englisch: some concerns) bei der Bewertung für das Verzerrungsrisiko (67, 68, 75, 78, 81, 83, 90, 93, 94, 96, 99). Bei vier Studien wurde das Risiko für Verzerrung als hoch für Patient*innen-berichtete Ergebnisse eingestuft, während das Verzerrungsrisiko für die Untersucher*innen-berichteten Endpunkte einige Bedenken weckte (77, 82, 86, 92). Eine Darstellung der Bewertung des Risikos für Bias in den einzelnen Studien findet sich in Abbildung 2 (54). Abbildung 3 stellt die prozentuale Verteilung des Verzerrungsrisikos in den einzelnen Kategorien des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools dar (55).

	Randomisierungsprozess	Abweichungen von den geplanten Interventionen	Fehlende Endpunktdaten (1)	Fehlende Endpunktdaten (2)	Erhebung von Endpunkten (1)	Erhebung von Endpunkten (2)	Selektion von publizierten Ergebnissen	Gesamverzerrungsrisiko (1)	Gesamverzerrungsrisiko (2)
Adalatkhah 2015	?	?	+	+	+	+	+	+	+
Altaei 2012	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Alvin 2011	?	?	+				?		+
Arrowitz 2019a	?	?	?	?	+	+	+	+	+
Arrowitz 2019b	?	+	?	?	+	+	+	+	+
Atefi 2017	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Bronzina 2019	+	+	+		+		+	+	
Castanedo-Cazares 2014	?	?	?		+		?	?	
Chan 2008	?	?	+	+	+	+	+	+	+
Deo 2013	?	+		+		+	+		+
Disphanurat 2021	+	+	+		+		+	+	
Farshi 2017	?	+	+	+	+	+	+	?	?
Gheisari 2020	+	+	?	?	+	+	?	?	?
Gong 2015	+	+	+		+		+	+	
Griffiths 1993	?	+	?		+		+	+	
Guevara 2003	+	+	?	?	+	+	?	?	?
Iraji 2009	?	+	?	?	+	+	?	?	?
Iraji 2012	?	?	?	?	+	+	?	?	+
Janney 2019	?	?	+	+	+	+	?	?	+
Javedan 2021	?	+	?		+		?	?	
Karrabi 2020	?	+	+	+	+	+	?	?	?
Katoulis 2014	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Kaufman 2020	+	+	?		+		+		+
Khemis 2007	+	+	?		+		+	+	
Khosravan 2017	?	?	?		+		?	?	
Lima 2021	+	?	+	+	+	+	?	?	+
Lu 2017	?	+	+		+		?	?	
Mahjour 2019	+	+	?	?	+	+	+	+	+
Mansouri 2014	+	?	+	+	+	+	?	?	?
Mendoza 2014	?	?		+		+	+		+
Poli 1997	?	+		+		+	+		+
Pratchyapruit 2011	?	+	?	?	+	+	?	?	+
Qaiyum 2021	+	?	?	?	+	+	+	+	+
Sahu 2020	?	?	?		+		+	+	
Viyoch 2010	+	+	+		+		?	?	
Zhang 2019	?	+		+		+	?		+

Abbildung 2: Einschätzungen der Review-Autor*innen zu den einzelnen Kategorien des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools für jede eingeschlossene Studie, Legende: (1) von den Ergebnisbeurteilenden bewertete Endpunkte, (2) Patient*innen-berichtete Endpunkte, grün: niedriges Verzerrungsrisiko, gelb: einige Bedenken, rot: hohes Verzerrungsrisiko, weiß: nicht zutreffend (übersetzt und modifiziert nach Pennitz et al., 2022) (54)

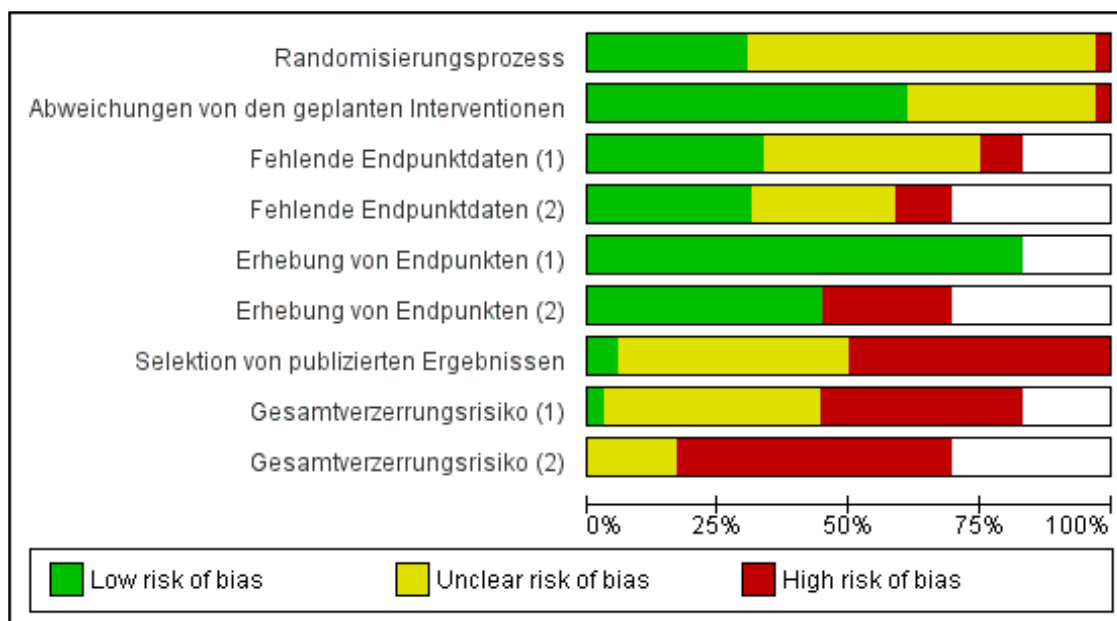


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Verzerrungsrisikos in den einzelnen Kategorien des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools, Legende: (1) von den Ergebnisbeurteilenden bewertete Endpunkte, (2) Patient*innen-berichtete Endpunkte, grün: niedriges Verzerrungsrisiko, gelb: einige Bedenken, rot: hohes Verzerrungsrisiko, weiß: nicht zutreffend (eigene Darstellung)

3.4 Vertrauen in die Effektschätzer der einzelnen Vergleiche

Unser Vertrauen in die Effektschätzer der einzelnen Vergleiche für jeden Endpunkt zeigte sich ebenfalls heterogen: so reichten unsere Bewertungen von „sehr niedrig“ (⊕○○○) (englisch: very low) bis „hoch“ (⊕⊕⊕⊕) (englisch: high) (54).

3.5 Ergebnisse der Metaanalysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Metaanalysen dargestellt. Ein Teil der nachfolgend berichteten Risk Ratios (RR) und mittleren Differenzen (MD), die jeweils zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (KI) sowie die Daten zur Anzahl der zusammengeführten Studien und die Summe der inkludierten Teilnehmer*innen wurden der Publikation entnommen (54).

3.5.1 Medizinische Produkte

3.5.1.1 Dreifachkombinationscreme und darin enthaltene einzelne Wirkstoffe

Es wurde eine RCT (91) identifiziert, die Dreifachkombinationscreme, bestehend aus Fluocinolonacetonid 0,01%, Hydrochinon 4% und Tretinoin 0,05%, mit Placebo verglichen. Dabei wurden mehr Patient*innen, die mit Dreifachkombinationscreme behandelt wurden,

als „geheilt“ oder „deutlich verbessert“ beurteilt [RR 79.0, (95% KI: 11.18-558.06), GRADE: ⊕⊕⊕○, 226 Patient*innen]. Außerdem zeigte die Dreifachkombinationscreme eine höhere Effektivität als Placebo bezüglich der Verbesserung des Zielmelaningehalts der Haut (englisch: improvement of target skin melanin) MD 39.94 (95%-KI: 25.75-54.13), GRADE: ⊕⊕⊕○, 211 Patient*innen]. Die Anzahl an UAW war höher in der Interventionsgruppe [RR 5.83 (95%-KI: 2.55-13.32), GRADE: ⊕⊕⊕○, 226 Patient*innen], es zeigten sich jedoch in keiner der beiden Gruppen SUAW (54). Studienabbrüche aufgrund UAW traten öfter in der aktiven Gruppe auf [4.96 (95%-KI: 0.24, 102.16), GRADE: ⊕○○○, 233 Patient*innen], jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Eine RCT (70) untersuchte die Wirksamkeit von Dreifachkombinationscreme im Vergleich mit Hydrochinon 4%. Dreifachkombinationscreme zeigte eine Überlegenheit gegenüber Hydrochinon sowohl bei Endpunkten, die durch die Ergebnisbeurteilenden bewertet wurden, als auch bei den Patient*innen-berichteten Endpunkten: So war die Anzahl an Patient*innen mit keiner oder milder Hyperpigmentierung [RR 1.63 (95%-KI: 1.25-2.13), GRADE: ⊕⊕○○, 260 Patient*innen] am Ende der Studienperiode höher und die Gesamtbeurteilung durch die Ergebnisbeurteilenden [RR 2.65 (95%-KI: 1.77-3.95), GRADE: ⊕⊕⊕○, 253 Patient*innen] in der Interventionsgruppe besser als bei Placebo-kontrollierten Studienteilnehmer*innen (54). Mehr mit Dreifachkombinationscreme behandelte Patient*innen berichteten kein oder nur geringfügiges Vorhandensein von Hyperpigmentierung [RR 1.58 (95%-KI: 1.26-1.97), GRADE: ⊕⊕⊕○, 254 Patient*innen] und eine höhere Zufriedenheit mit der Behandlung [RR 1.43 (95%-KI: 1.16-1.76), GRADE: ⊕⊕○○, 256 Patient*innen]. Auch in dieser Studie war die Anzahl an Patient*innen mit UAW höher in der Interventionsgruppe [RR 3.55 (95%-KI: 2.23-5.65), GRADE: ⊕⊕⊕○, 260 Patient*innen], die Anzahl an Studienabbrüchen war jedoch in beiden Studienarmen statistisch nicht signifikant unterschiedlich [RR 0.34 (95%-KI: 0.01-8.23, GRADE: ⊕○○○, 260 Patient*innen] (54). SUAW traten in keinem der Studienarmen auf.

Es wurde eine RCT (69) eingeschlossen, welche Hydrochinon 4% mit Placebo verglich. Aufgrund von nicht eindeutig berichteter Verblindung der Ergebnisbeurteilenden, wurden nur Endpunkte eingeschlossen, welche von den Studienteilnehmenden berichtet wurden: Hierbei gaben signifikant mehr Patient*innen in der Interventionsgruppe eine „sehr stark ausgeprägte“ oder „deutliche“ Verbesserung des Melasmas an [RR 21.00 (95%-KI: 1.34-

328.86), GRADE: ⊕⊕⊕○, 30 Patient*innen].

Eine RCT (77) untersuchte den Vergleich von Hydrochinon 4% und Zinksulfat 10%. Es wurden insgesamt 55 Patientinnen eingeschlossen. Hierbei erzielte Hydrochinon eine signifikant größere Reduktion des MASI [MD -1.80 (95%-KI: -3.20-(-0.40)), GRADE: ⊕⊕⊕○], sowie eine bessere Gesamtbewertung durch die Patientinnen (englisch: Patient global assessment) [MD -1.40 (95%-KI: -2.74-(-0.06)), GRADE: ⊕⊕○○] (54). In keinem Studienarm traten Studienabbrüche aufgrund von UAWs auf.

Eine RCT (76) verglich Tretinoin 0,1% mit Vehikel. Patientinnen in der Interventionsgruppe wurden signifikant öfter als „sehr verbessert“ oder „verbessert“ bewertet [RR 13.00 (95%-KI: 1.88-89.74), GRADE: ⊕⊕⊕○, 38 Patientinnen], und zeigten einen verbesserten Melasma Clinical Response Score [MD -1.90 (95%-KI: -2.22-(-1.58)), GRADE: ⊕⊕⊕○, 38 Patientinnen]. Die unter dem Wood Licht bewertete Helligkeit des Melasmas war besser bei den mit Tretinoin behandelten Patientinnen [MD 1.60 (95%-KI: 1.46-1.74), GRADE: ⊕⊕⊕○, 38 Patientinnen], jedoch zeigte die Kolorimetrie keinen statistisch signifikanten Unterschied [MD -0.30 (95%-KI: -0.71-0.11), GRADE: ⊕⊕○○, 38 Patientinnen]. In der Tretinoingruppe traten signifikant mehr UAW auf [RR 3.02 (95%-KI: 1.59-5.72), GRADE: ⊕⊕⊕○, 49 Patientinnen] (54). Ebenso war die Anzahl an Studienabbrüchen wegen UAW in der Interventionsgruppe höher, jedoch war dies nicht signifikant [RR 6.48 (95%-KI: 0.35-119.32), GRADE: ⊕○○○, 50 Patientinnen].

3.5.1.2 *Kombinationscreme mit Glykolsäure und Hydrochinon*

Wir identifizierten eine RCT (68), welche eine Kombinationscreme mit Hydrochinon 4%, Glykolsäure 10% und den Vitaminen C und E mit Placebo verglich. Insgesamt wurden 35 Patientinnen eingeschlossen. Weder bei der Bewertung durch die Untersucher*innen [RR 3.38 (95%-KI: 0.85-13.39), GRADE: ⊕⊕⊕○] noch bei der Bewertung durch die Patientinnen [RR 1.22 (95%-KI: 0.69-2.16), GRADE: ⊕⊕⊕○], zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (54). Es wurden keine Studienabbrüche aufgrund von UAW berichtet.

3.5.1.3 *Cysteamincreme*

Zwei RCTs (90, 96) untersuchten den Vergleich von Cysteamin 5% mit Vehikel. Dabei erreichten signifikant mehr Patient*innen einen Wert von „klar“ oder „mild“ auf einer Skala

zum Einschätzen des Melasma-Schweregrads (englisch: Melasma Severity Score (MSS)) [RR 2.13 (95%-KI: 1.20-3.75), GRADE: ⊕⊕⊕○, 40 Patient*innen, 1 Studie (90)]. Außerdem zeigte sich eine größere Verbesserung des MASI [MD -4.29 (95%-KI: -7.02-(-1.56)), I²=0%, GRADE: ⊕⊕⊕○, 90 Patient*innen, 2 Studien] und des Mexameter® Melanin Index [MD -30.59 (95%-KI: -39.51-(-21.68)), I²=0%, GRADE: ⊕⊕⊕⊕, 93 Patient*innen, 2 Studien] in der Interventionsgruppe (54). Mehr Patient*innen in der mit Cysteamin behandelten Gruppe beurteilten die Wirksamkeit als „exzellent“ oder „moderat“ [RR 17.50 (95%-KI: 3.57-85.89), I²=0%, GRADE: ⊕⊕⊕⊕, 90 Patient*innen, 2 Studien]. Eine höhere Anzahl an Patient*innen in der aktiven Wirkstoffgruppe hatten UAWs [RR 12.63 (95%-KI: 2.53-62.93), I²=0%, GRADE: ⊕⊕⊕⊕, 93 Patient*innen, 2 Studien], jedoch gab es keine Studienabbrüche wegen UAW in beiden Studienarmen (54).

Es wurde eine RCT (94) eingeschlossen, welche Cysteamin 5% mit modifizierter Kligman Rezeptur (englisch: modified Kligman's formula), bestehend aus Hydrochinon 4%, Retinsäure 0,05% and Betamethason 0,1%, verglich. Insgesamt wurden 50 Patient*innen eingeschlossen. Am Ende der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen bezüglich der Endpunkte modifizierter MASI [MD -0.95 (95%-KI: -2.13-0.23), GRADE: ⊕⊕⊕○], dem Patient Global Assessment [RR 0.83 (95%-KI: 0.29-2.38), GRADE: ⊕⊕⊕○] und dem Global Assessment der Untersucher*innen [RR 0.67 (95%-KI: 0.21-2.08), GRADE: ⊕⊕⊕○] (54). Es wurden keine Studienabbrüche aufgrund von UAW berichtet.

3.5.1.4 *Flutamid*

Eine RCT (71) untersuchte den Unterschied von Flutamid 1% und Hydrochinon 4%. Es wurden insgesamt 73 Studienteilnehmerinnen eingeschlossen. Die Zufriedenheit, welche mithilfe der 5-Punkte Likert Skala gemessen wurde, war in der Flutamidgruppe höher als in der Hydrochinongruppe [MD 10.80 (95%-KI: 3.28-18.32), GRADE: ⊕⊕○○], jedoch zeigte die Anzahl an „unzufriedenen“ Patientinnen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen [RR 0.63 (95%-KI: 0.30-1.34), GRADE: ⊕⊕○○].

3.5.1.5 *Kombinationscreme mit Kojisäure*

Eine RCT (89) mit 80 Studienteilnehmer*innen (20 pro Studienarm) untersuchte die Wirkung von Kojisäure in vier verschiedenen Kombinationscremes. Die Gruppen erhielten folgende Interventionen: (i) Kojisäure 1% + Hydrochinon + Betamethasonvalerat 0,1%,

(ii) Kojisäure 1% + Hydrochinon 2%, (iii) Kojisäure 1% + Betamethasonvalerat 0,1%, (iv) Kojisäure 1%. In Bezug auf die Patient*innen-berichtete Verbesserung von mehr als 50%, zeigte sich Intervention (i) unterlegen gegenüber (ii) [RR 0.67 (95%-KI: 0.45-0.98), GRADE: ⊕⊕○○] und (ii) war überlegen gegenüber (iii) [RR 2.25 (95%-KI: 1.29-3.92), GRADE: ⊕⊕⊕○]. (iii) war unterlegen gegenüber (iv) [RR 0.53 (95%-KI: 0.29-0.97), GRADE: ⊕⊕○○]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen (i) und (iii) [RR 1.50 (95%-KI: 0.79-2.86), GRADE: ⊕⊕○○], zwischen (i) und (iv) [RR 0.80 (95%-KI: 0.52-1.24), GRADE: ⊕⊕○○] sowie zwischen (ii) und (iv) [RR 1.20 (95%-KI: 0.90-1.61), GRADE: ⊕⊕○○].

3.5.1.6 *Thiamazol (Methimazol)*

Wir identifizierten eine RCT (75), welche Thiamazol 5% mit Hydrochinon 4% verglich. Insgesamt wurden 40 Studienteilnehmerinnen eingeschlossen. Im Hinblick auf die Verringerung des MASI war Thiamazol weniger effektiv als Hydrochinon [MD -3.68 (95%-KI: -5.66-(-1.70)), GRADE: ⊕⊕⊕○], während sich keine signifikanten Unterschiede bei der ärztlichen Untersuchung [RR 0.08 (95%-KI: 0.00-1.28), GRADE: ⊕⊕○○] oder in der Bewertung durch die Patientinnen [RR 0.08 (95%-KI: 0.00-1.28), GRADE: ⊕⊕○○] zwischen den beiden Gruppen zeigten (54).

3.5.1.7 *Undecylenoylphenylalanin*

Wir identifizierten eine RCT (79), welche den Vergleich von Undecylenoylphenylalanin 2% und Vehikel untersuchte. Insgesamt nahmen 37 Frauen an der Studie teil und es erreichten mehr Patientinnen eine komplette oder partielle Remission des Melasmas [RR 3.61 (95%-KI: 1.50-8.68), GRADE: ⊕⊕⊕○]. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich UAW [RR 2.55 (95%-KI: 0.59-11.02), GRADE: ⊕⊕○○] (54).

3.5.1.8 *Tranexamsäure*

Eine RCT (83) untersuchte den Vergleich von Tranexamsäure 2,5% Kataplasma und Vehikel. Im Hinblick auf den MASI [MD -11.43 (95%-KI: -12.49-(-10.37)), GRADE: ⊕⊕⊕⊕, 81 Patientinnen], war Tranexamsäure effektiver als Vehikel. In beiden Gruppen traten keine UAW auf (54).

Wir identifizierten eine RCT (99), welche die Kombination von Tranexamsäure 6,5%, Potassium Azeloyl Diglycinate und Niacinamid gegen Vehikel bei 67 Patient*innen verglich. Dabei zeigte sich in der Interventionsgruppe im Hinblick auf die Reduktion des MASI [MD -2.80 (95%-KI: -5.27-(-0.33)), GRADE: ⊕⊕⊕○] und den relativen Melaningehalt (englisch: relative melanin value) [MD -15.10 (95%-KI: -22.76-(-7.44)), GRADE: ⊕⊕⊕○] eine höhere Effektivität. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich UAW [RR 0.82 (95%-KI: 0.24-2.80), GRADE: ⊕⊕⊕○] oder Studienabbrüchen aufgrund von UAW [RR 0.69 (95%-KI: 0.12-3.85), GRADE: ⊕⊕⊕○] (54). Außerdem traten keine SUAW auf.

Es wurden zwei RCTs (72, 92) eingeschlossen, welche Tranexamsäure 5% mit Hydrochinon 2% oder 3% verglichen. Am Ende der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sowohl bezogen auf den MASI [MD 0.05 (95%-KI: -0.29-0.38), $I^2=0\%$, GRADE: ⊕⊕⊕○, 160 Patient*innen, 2 Studien (72, 92)] als auch auf die Hautpigmentierung [MD -0.26 (95%-KI: -0.52-0.00), GRADE: ⊕⊕○○, 60 Patientinnen, 1 Studie (72)] (54). Für die Zufriedenheit der Studienteilnehmenden wurden unterschiedliche Bewertungssysteme verwendet: Atefi et al. (72) zeigten eine Überlegenheit von Tranexamsäure in Bezug auf einen „hohen Zufriedenheitsgrad“ [RR 5.00 (95%-KI: 1.19-20.92), GRADE: ⊕⊕○○, 60 Patientinnen], während Janney et al. (92) keinen signifikanten Unterschied unter Berücksichtigung von „exzellenter“ oder „sehr guter“ Zufriedenheit zeigten [RR 0.91 (95%-KI: 0.42-1.95), GRADE: ⊕⊕○○, 100 Patient*innen]. In der Hydrochinongruppe traten signifikant mehr UAW auf [RR 0.16 (95%-KI: 0.05-0.46), $I^2=0\%$, GRADE: ⊕⊕⊕○, 160 Patient*innen, 2 Studien (72, 92)] (54).

Eine Studie (98) verglich Tranexamsäure mit modifizierter Kligman Rezeptur, bestehend aus Hydrochinon 2%, Tretinoin 0,05% und Fluocinolonacetonid 0,01%. Ein dritter Studienarm, welcher die orale Einnahme von Tranexamsäure 250 mg zweimal täglich untersuchte, wurde ausgeschlossen, da dieser nicht den Einschlusskriterien entsprach. Tranexamsäure zeigte sich im Hinblick auf die mittlere Differenz des MASI von Studienbeginn zu Studienende weniger effektiv als die Kontrollgruppe [MD -3.34 (95%-KI: -4.30-(-2.38)), GRADE: ⊕⊕⊕○, 40 Patient*innen] (54). Es gab mehr Studienabbrüche aufgrund von UAW in der mit Tranexamsäure behandelten Gruppe, jedoch war der Unter-

schied nicht signifikant [RR 8.88 (95%-KI: 0.52-151.67); GRADE: ⊕○○○, 45 Patient*innen].

3.5.2 Sonnenschutzmittel

3.5.2.1 *Sonnencreme mit Filter gegen UV- und sichtbares Lichtspektrum*

Eine RCT (67) untersuchte den Vergleich eines Sonnenschutzes, der sowohl vor UV-Licht als auch vor dem sichtbaren Lichtspektrum schützt, sowie einer Sonnencreme mit alleinigem UV-Filter. Insgesamt wurden 61 Patientinnen mit Melasma eingeschlossen, und alle Studienteilnehmerinnen erhielten zusätzlich zum Sonnenschutz Hydrochinon 4%. Im Hinblick auf den MASI [MD 15.90 (95%-KI: 9.06-22.74), GRADE: ⊕⊕⊕⊕], die Veränderung der Hautpigmentierung (Luminanz, L*) [MD -1.20 (95%-KI: -2.04- (-0.36)), GRADE: ⊕⊕⊕○] und den Anteil an Patientinnen mit „exzellenter“ oder „guter“ Verbesserung des Melasmas, [RR 1.62 (95%-KI: 1.06-2.47), GRADE: ⊕⊕⊕○], zeigte sich die Sonnencreme mit zusätzlichem Filter für das sichtbare Lichtspektrum effektiver (54).

3.5.3 Kosmetische Produkte

3.5.3.1 *Kosmetische Produkte Neotone®*

Eine RCT (73) mit 43 Patientinnen untersuchte die Effektivität einer Kombination von kosmetischen Produkten verglichen mit Hydrochinon 4%. In der Interventionsgruppe wurden die kosmetischen Produkte „Neotone® Serum“ und „Neotone® Radiance“ angewandt. Hierbei zeigten sich weder signifikante Unterschiede in Bezug auf die Patientinnen mit verbessertem modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) [RR 1.12 (95%-KI: 0.88-1.44), GRADE: ⊕⊕⊕○] oder dem mMASI Score [MD 0.30 (95%-KI: -1.53-2.13), GRADE: ⊕⊕⊕○], noch im Hinblick auf UAW [RR 0.95 (95%-KI: 0.06-14.30), GRADE: ⊕⊕⊕○] (54). Es traten keine Studienabbrüche aufgrund von UAW auf.

3.5.3.2 *Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol*

Wir schlossen eine intraindividuell vergleichende RCT (9) ein, welche Isobutylamido Thiazolyl Resorcinol (ITR) 0,2% auf einer Gesichtshälfte gegen die unbehandelte Gesichtshälfte verglich. Insgesamt nahmen 31 Frauen an der Studie teil. Bezüglich der Verbesserung des mMASI [MD -3.02 (95%-KI: -3.95-(-2.08)), GRADE: ⊕⊕⊕○] sowie der Verbesserung der Hauthelligkeit (L*) [MD 1.19 (95%-KI: 0.45-1.93), GRADE: ⊕⊕○○] zeigte sich ITR effektiver als die Kontrolle (54). Ebenso zeigte in der Interventionsgruppe die

Patientinnen-berichtete Bewertung auf der Griffiths-Skala eine größere Reduktion [MD -0.65 (95%-KI: -0.85-(-0.44)), GRADE: ⊕⊕⊕○]. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen dem maximalen Score für Erythem von Woche 4 bis Woche 12 [MD -0.02 (95%-KI: -0.05-0.02), GRADE: ⊕⊕○○]. Weitere UAW oder SUAW traten nicht auf (54).

In derselben Publikation wurde eine RCT identifiziert (9), welche ITR 0,2% mit Hydrochinon 2% verglich. Hierbei wurden 28 Patientinnen eingeschlossen und ITR zeigte eine höhere Effektivität bezüglich der Reduktion des mMASI [MD -1.32 (95%-KI: -2.01-(-0.63)), GRADE: ⊕⊕○○] und der Reduktion von Hyperpigmentation auf der Griffiths-Skala [MD -0.30 (95%-KI: -0.44-(-0.17)), GRADE: ⊕⊕⊕○]. Im Hinblick auf die Verbesserung der Hauthelligkeit (Luminanz, L*) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [MD 0.46 (95%-KI: -0.17-1.09), GRADE: ⊕⊕○○]. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem maximalen Score für Erythem von Woche 4 bis Woche 12 [MD -0.04 (95%-KI: -0.11-0.03), GRADE: ⊕⊕○○] und dem maximalen Score für Juckreiz [MD 0.02 (95%-KI: -0.02-0.05), GRADE: ⊕⊕○○]. Weitere UAW oder SUAW traten nicht auf (54).

Wir identifizierten eine RCT (82), welche ITR 0,2% mit Hydrochinon 4% verglich. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den mMASI [MD -0.90 (95%-KI: -2.49-0.69), GRADE: ⊕⊕⊕○, 50 Patientinnen], der globalen Skala zur Bewertung der ästhetischen Verbesserung (englisch: Global Aesthetic Improvement Scale) [RR 0.77 (95%-KI: 0.41-1.42), GRADE: ⊕⊕⊕○, 48 Patientinnen] und der Melasma-spezifischen Skala für Lebensqualität (englisch: Melasma Quality of Life Scale (MelasQoL) [MD 5.10 (95%-KI: -3.30-13.50), GRADE: ⊕⊕○○, 50 Patientinnen] (54). Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Studienabbrüche aufgrund von UAW [RR 5.00 (95%-KI: 0.25-99.16), GRADE: ⊕⊕⊕○, 50 Patientinnen].

Eine dreiarmige RCT (74) untersuchte die Wirksamkeit von (i) der Kombination von ITR 0,15% und Hyaluronsäure gegenüber den einzelnen Bestandteilen (ii) ITR 0,15% und (iii) Hyaluronsäure. Insgesamt wurden 90 Studienteilnehmerinnen eingeschlossen, davon 30 pro Studienarm. Die Effektivität wurde durch die durchschnittliche Änderung des MASI bewertet. Dabei zeigte sich Intervention (i) effektiver als (iii) [MD -1.28 (95%-KI: -1.88-(-0.68)), GRADE: ⊕⊕⊕○] und (ii) effektiver als (iii) [MD -0.91 (95%-KI: -1.57-(-0.25)),

GRADE: ⊕⊕○○]. Zwischen (i) und (ii) zeigte sich kein signifikanter Unterschied [MD -0.37 (95%-KI: -1.13-0.39), GRADE: ⊕⊕○○]. Die Hautpigmentierung wurde anhand des durchschnittlichen Melaningehalts gemessen: Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen (i) und (ii) [MD 0.00 (95%-KI: -0.01-0.02), GRADE: ⊕⊕○○], zwischen (i) und (iii) [MD -0.01 (95%-KI: -0.03-0.00), GRADE: ⊕⊕○○] und zwischen (ii) und (iii) [MD -0.01 (95%-KI: -0.03-0.00), GRADE: ⊕⊕○○] (54).

3.5.4 Pflanzliche Präparationen

3.5.4.1 Pflanzenmischung

Es wurde eine dreiarmlige RCT (100) eingeschlossen, welche (i) eine topische Pflanzenmischung, bestehend aus *C. camellia* 1%, *Sanchi* 0.5%, *Prinsepia utilis* Öl 0.5% und *Portulaca oleracea* 1%, gegenüber (ii) Arbutin und (iii) Placebo verglichen. Es wurden 30 Patient*innen pro Studienarm eingeschlossen. Aufgrund von nicht eindeutig berichteter Verblindung der Ergebnisbeurteilenden, wurden nur Endpunkte eingeschlossen, welche von den Studienteilnehmenden berichtet wurden: Hierbei waren am Ende der Studie signifikant mehr mit (i) als mit (iii) behandelte Patient*innen „sehr zufrieden“ [RR 21.00 (95%-KI: 1.29-342.93), GRADE: ⊕⊕⊕○], während sich zwischen (ii) und (iii) [RR 11.00 (95%-KI: 0.64-190.53), GRADE: ⊕○○○] und zwischen (i) und (ii) [RR 2.00 (95%-KI: 0.78-5.15), GRADE: ⊕⊕○○] keine signifikanten Unterschiede zeigten (54).

3.5.4.2 Silymarin

Eine dreiarmlige RCT (87) verglich topisches Silymarin in unterschiedlichen Konzentrationen (7 mg/ml oder 14 mg/ml) und Vehikel. In jedem Studienarm wurden 32 Patient*innen eingeschlossen. Am Ende der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden mit Silymarin behandelten Gruppen hinsichtlich der kompletten Remission [RR 1.00 (95%-KI: 0.94-1.06), GRADE: ⊕⊕⊕○], des Anteils an Patient*innen mit „exzellenter“ oder „guter“ Verbesserung bezüglich des Physician Global Assessments [RR 1.00 (95%-KI: 0.94-1.06), GRADE: ⊕⊕⊕○] oder des Anteils an Patient*innen, welche „hochgradig“ oder „vollständig“ zufrieden waren [RR 1.00 (95%-KI: 0.94-1.06), GRADE: ⊕⊕⊕○]. In beiden Gruppen traten weder UAW noch SUAW auf (54). Aufgrund fehlender Daten konnten die Vergleiche gegenüber Vehikel nicht durchgeführt werden.

3.5.4.3 *Maulbeereextrakt*

Eine RCT (88) mit 50 Studienteilnehmerinnen untersuchte den Vergleich von Maulbeereextrakt 75% gegenüber Vehikel. Aufgrund einer fehlenden Verblindung der Ergebnisbeurteilenden wurden nur Endpunkte eingeschlossen, welche von den Studienteilnehmerinnen berichtet wurden. Dabei zeigten Patientinnen in der Interventionsgruppe eine signifikant größere Verbesserung ihrer Lebensqualität (englisch: Quality of Life), welche mithilfe des MelasQoL Fragebogens beurteilt wurde [-10.12 (95%-KI: -12.64-(-7.60)), GRADE: ⊕⊕⊕○] (54).

3.5.4.4 *Petroselinum Crispum (Petersilie)*

Eine RCT (81) untersuchte den Unterschied einer Petersilienzubereitung und Hydrochinon 4%. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des MASI [MD -0.14 (95%-KI: -1.67-1.39), GRADE: ⊕⊕⊕○, 54 Patientinnen], der UAW [RR 1.00 (95%-KI: 0.15-6.71), GRADE: ⊕⊕⊕○, 70 Patientinnen] und Studienabbrüchen aufgrund von UAW [1.00 (95%-KI: 0.15-6.71), GRADE: ⊕⊕⊕○, 70 Patientinnen] (54).

3.5.4.5 *Rumex occidentalis*

Wir identifizierten eine dreiarmlige RCT (69), welche (i) Rumex occidentalis 3%, (ii) Hydrochinon 4% und (iii) Placebo verglich. In jeden Studienarm wurden 15 Patient*innen eingeschlossen. Aufgrund von nicht eindeutig berichteter Verblindung der Ergebnisbeurteilenden wurden nur Endpunkte eingeschlossen, welche von den Studienteilnehmenden berichtet wurden: Hinsichtlich des Anteils an Patient*innen mit einer „sehr stark ausgeprägten“ oder „deutlichen“ Verbesserung des Melasmas, welche mithilfe der Gesamtbewertung der Patient*innen (englisch: Patient Global Assessment) ausgewertet wurde, war (i) überlegen gegenüber (iii) [RR 27.00 (95%-KI: 1.75-416.60), GRADE: ⊕⊕⊕○]. Zwischen den Interventionen (i) und (ii) zeigte sich kein signifikanter Unterschied [RR 1.30 (95%-KI: 0.86-1.96), GRADE: ⊕⊕○○] (54).

3.5.4.6 *D. ammoniacum Gummiextrakt (Ammoniakgummiextrakt)*

Eine RCT (93) verglich Ammoniakgummiextrakt mit Placebo. Insgesamt nahmen 49 Patientinnen an der Studie teil. Bezogen auf den mMASI, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [MD 6.7 (95%-KI: -13.51-26.91), GRADE: ⊕⊕⊕○]. Es traten keine UAW auf (54).

3.5.4.7 *Klassische Unani Rezeptur*

Es wurde eine RCT (97) identifiziert, welche eine klassische Unani Rezeptur mit Hydrochinon 4% verglich. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Differenz des durchschnittlichen MASI von Studienbeginn zu Studienende [MD 0.36 (95%-KI: -2.12-2.84), GRADE: ⊕⊕○○, 60 Patient*innen] und hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund von UAW [RR 0.33 (95%-KI: 0.04-3.06), GRADE: ⊕⊕○○, 72 Patient*innen] (54).

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Der systematische Review mit Metaanalysen der Wirksamkeit und Sicherheit von selbst-applizierten, topischen Interventionen für Melasma zeigt, dass die etablierten topischen Therapieoptionen Dreifachkombinationscreme, bestehend aus Fluocinolonacetonid, Hydrochinon und Tretinoin sowie deren Einzelkomponenten Hydrochinon und Tretinoin zu einer wirksamen Aufhellung des Melasmas führen.

Darüber hinaus konnten weitere vielversprechende medizinische, kosmetische und pflanzliche Behandlungsansätze identifiziert werden.

Die untersuchten topischen Interventionen wurden insgesamt gut vertragen, berichtete UAW waren zumeist mild und vorübergehend, es traten keine SUAW auf.

Die Verwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzmittels, welches sowohl das ultraviolette als auch das sichtbare Lichtspektrum herausfiltert, wurde in nahezu allen Studien zusätzlich empfohlen. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte den Vergleich von UV-Schutz gegen keinen Sonnenschutz (54).

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Medizinische Wirkstoffe

Die Position der Dreifachkombinationscreme als Goldstandard lässt sich mit den Ergebnissen des systematischen Reviews bestätigen (54).

In diesem systematischen Review mit Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die Dreifachkombinationscreme effektiver als Placebo (91) und ebenfalls effektiver als die alleinige Anwendung von Hydrochinon (70) in der Aufhellung des Melasmas ist (54).

Darüber hinaus zeigten sich die einzelnen Bestandteile der Dreifachkombinationscreme Hydrochinon (69) und Tretinoin (76) gegenüber Placebo oder Vehikel überlegen (54).

Der Wirkstoff Cysteamin war gegenüber Vehikel überlegen (90, 96) und zeigte sich gleich effektiv wie die Dreifachkombinationscreme (54, 94).

Der Wirkstoff Tranexamsäure zeigte sich gegenüber Placebo überlegen (83, 99) und gleich effektiv wie Hydrochinon 2 / 3% (72, 92). Tranexamsäure war jedoch weniger effektiv als die Dreifachkombinationscreme (54, 98).

Flutamid war gegenüber der alleinigen Anwendung von Hydrochinon bezüglich der Zufriedenheit der Patient*innen überlegen (71).

Bezogen auf den MASI war Thiamazol weniger effektiv als Hydrochinon (75).

Undecylenoylphenylalanin zeigte sich effektiver als das verwendete Vehikel (79).

4.2.2 Sonnenschutzmittel

Es gibt Hinweise darauf, dass Sonnenschutz, der sowohl vor UV-Licht als auch vor dem sichtbaren Lichtspektrum schützt, die Wirksamkeit der Behandlung im Vergleich zu einem reinen UV-Schutz erhöht (67). In nahezu allen Studien wurde empfohlen, zusätzliche Sonnenschutzmittel anzuwenden (54).

4.2.3 Kosmetische Produkte

Kosmetische Produkte erzielten vielversprechende Ergebnisse: ITR zeigte sich effektiver als eine 2%ige-Hydrochinon-Creme (9) und sowohl ITR (82) als auch die Kosmetikprodukte Neotone® (73) waren gleich effektiv wie Hydrochinon 4% (54).

4.2.4 Pflanzliche Präparate

Einige pflanzliche Präparate zeigten eine gute Effektivität in der Behandlung von Melasma: So war im Hinblick auf die von den Patient*innen berichteten Endpunkte eine Pflanzenmischung, bestehend aus *C. camellia* 1%, *Sanchi* 0.5%, *Prinsepia utilis* Öl 0.5% und *Portulaca oleracea* 1%, überlegen gegenüber Placebo und gleich effektiv wie Arbutin (100).

Maulbeerextrakt zeigte sich bezüglich der Lebensqualität überlegen gegenüber Vehikel (88) und *Rumex occidentalis* zeigte sich im Hinblick auf einen von den Patient*innen berichteten Endpunkt überlegen gegenüber Placebo und gleich effektiv wie Hydrochinon (54, 69).

Bezogen auf den MASI, waren *Petroselinum Crispum* (81) sowie eine klassische Unani Rezeptur (97) gleich effektiv wie Hydrochinon.

4.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt wurden alle untersuchten Interventionen gut vertragen: Berichtete UAW waren zumeist mild und vorübergehend und beschränkten sich allgemein auf leichte bis mittelschwere Erytheme, Irritation, Trockenheit, Brennen und Schälern der Haut, Juckreiz und Ödeme.

Es wurden einzelne Fälle von Teleangiektasien, Kontaktallergien, Hyperpigmentierung und akneiformen Läsionen berichtet. In den eingeschlossenen Studien traten keine SUAW und nur wenige Fälle von Studienabbrüchen aufgrund von UAW auf (54).

4.3. Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Das Melasma ist eine häufige dermatologische Erkrankung, die das emotionale Wohlbefinden und die allgemeine Lebensqualität der Betroffenen ausgeprägt negativ beeinflussen kann (6-9). Die Therapieoptionen umfassen ein breites Spektrum an medizinischen, kosmetischen und pflanzlichen topischen Behandlungsoptionen. Diese zeigen nach dem aktuellen Forschungsstand jedoch uneinheitliche Ergebnisse und sind durch häufige Rückfälle gekennzeichnet (4, 42, 43). Das Zurückliegen der Veröffentlichung des letzten Cochrane Reviews zum Melasma von vor mehr als zehn Jahren (4), sowie eine Vielzahl in der Zwischenzeit verfügbarer neuer Therapieansätze erschwert die wissenschaftlich fundierte Therapieentscheidung für Ärzt*innen.

Die vorliegende Promotionsarbeit und zugehörige Publikation ist die erste systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von selbst angewendeten, topischen Maßnahmen zur Behandlung von Melasma aus Untersucher*innen-verblindeten RCTs nach höchstem methodischem Standard ((Cochrane-Methodik (49) und GRADE-Ansatz (50-52)) zusammenfasst, bewertet und kritisch beurteilt.

Dadurch leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Aufbereitung der Evidenz zur Behandlung des Melasmas und für die Entscheidungsfindung von Dermatolog*innen in der klinischen Praxis.

So konnte der vorliegende systematische Review mit Metaanalysen zeigen, dass die etablierte Dreifachkombinationscreme nach aktuellem Forschungsstand weiterhin den Goldstandard in der topischen Therapie des Melasmas darstellt und die zusätzliche Verwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzmittels zu empfehlen ist. Darüber hinaus konnten außerdem vielversprechende alternative medizinische, kosmetische und pflanzliche Behandlungsansätze zur Therapie des Melasmas identifiziert werden.

4.4 Stärken und Schwächen

4.4.1 Limitationen

Es wurden viele unterschiedliche direkte Vergleiche von Behandlungsoptionen in den systematischen Review und Metaanalyse eingeschlossen. Die von uns identifizierten Behandlungsoptionen waren sehr heterogen, sodass das Poolen von Daten in nur zwei Fällen möglich war. Nur wenige Studien, welche die seit längerem bekannten und gut etablierten Wirkstoffe wie Dreifachkombinationscreme und deren einzelne Wirkstoffe Hydrochinon, Tretinoin und Fluocinolonacetonid untersuchten, erfüllten unsere Einschlusskriterien. Ziel war es, vor allem Studien mit höherer Qualität einzuschließen (54).

Eine weitere Limitation der von uns eingeschlossenen Studien war, dass meist nicht zwischen epidermalem, dermalem und Melasma vom gemischten Typ differenziert wurde, oder dies, falls als Patient*innencharakteristika in der jeweiligen Publikation berichtet, in der Berichterstattung der Ergebnisse nicht berücksichtigt wurde. Aufgrund der unterschiedlich tiefen Gewebeteilung je nach Melasmatyp und der möglicherweise differenziellen Genese kann angenommen werden, dass die verschiedenen Melasmatypen möglicherweise unterschiedlich gut auf die verschiedenen therapeutischen Optionen ansprechen.

Der Ausschluss von Studien, welche nicht explizit in der Publikation oder dem Studienprotokoll berichteten, dass der Ergebnisbeurteilende verblindet war und wie die Durchführung der Randomisierung umgesetzt wurde, könnte dazu geführt haben, dass Daten zu relevanten Interventionen nicht in den systematischen Review und Metaanalyse einfließen konnten (54).

Eine weitere Einschränkung, die möglicherweise zu einer Verzerrung führen kann, ist der Ausschluss von Studien aufgrund der Sprache. Es wurde versucht, ein breites Spektrum an Sprachen einzuschließen, jedoch wurde eine randomisierte Studie ausgeschlossen, deren Volltext nur in Farsi veröffentlicht worden war (101). Diese Studie wurde durch unsere Handsuche identifiziert und untersuchte, nach den Angaben im Titel und Abstract, den Vergleich von Lakritzextrakt und Placebo (54, 101).

4.4.2 Stärken

Die vorliegende Arbeit ist die erste systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von selbst angewendeten, topischen Maßnahmen zur Behandlung von Melasma aus Untersucher*innen-verblindeten RCTs nach

höchstem methodischem Standard zusammenfasst, bewertet und kritisch beurteilt. Aufgrund der Vielzahl an neu identifizierten Interventionen und des Zurückliegens der Veröffentlichung des letzten Cochrane Reviews zum Melasma von vor mehr als zehn Jahren, leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Aufbereitung der Evidenz zur Behandlung des Melasmas und für die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis.

4.5 Implikationen für die Praxis

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse stellt die Dreifachkombinationscreme, bestehend aus Fluocinolonacetonid, Hydrochinon und Tretinoin, weiterhin den Goldstandard in der topischen Therapie des Melasmas dar. Die einzelnen Bestandteile der Dreifachkombinationscreme Hydrochinon und Tretinoin können in Betracht gezogen werden, sollte Dreifachkombinationscreme aufgrund von UAW schlecht toleriert werden oder nicht verfügbar sein (54).

Cysteamin und Tranexamsäure stellen weitere Therapieoptionen dar, deren langfristige Effektivität und Sicherheit in weiteren Studien untersucht werden muss, um klinische Empfehlungen aussprechen zu können. Außerdem zeigten die freiverkäuflichen, kosmetischen Produkte ITR und Neotone® sowie einige pflanzliche Präparationen eine gute Effektivität und Verträglichkeit. Für pflanzlichen Zubereitungen fehlen jedoch die notwendige klinische Erfahrung und eine Standardisierung der Präparate, um klinische Empfehlungen aussprechen zu können. Ärzt*innen können diese kosmetischen und pflanzlichen Therapieoptionen als weitere Alternativen bei der Behandlung von Patient*innen mit Melasma in Betracht ziehen (54).

Die zusätzliche Verwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzmittels, das sowohl das ultraviolette als auch das sichtbare Lichtspektrum abdeckt, entspricht den aktuellen Empfehlungen (25, 42, 54, 102).

4.6 Implikationen für die zukünftige Forschung

Nach heutigem Stand stehen eine Vielzahl an medizinischen, kosmetischen und pflanzlichen Therapieoptionen zur topischen Behandlung des Melasmas zur Verfügung. Es gibt jedoch wenige qualitativ hochwertige Studien mit größeren Teilnehmerzahlen, welche die seit längerem bekannten und gut etablierten Wirkstoffe wie Dreifachkombinationscreme und deren einzelne Wirkstoffe Hydrochinon, Tretinoin und Fluocinolonacetonid untersuchen und miteinander vergleichen. Insgesamt waren die im vorliegenden systematischen

Review und Metaanalyse identifizierten Behandlungsoptionen sehr heterogen, sodass das Poolen von Daten in nur zwei Fällen möglich war. Folglich sind zukünftig weitere RCTs erforderlich, in denen die etablierten topischen Therapien verglichen und deren langfristige Wirksamkeit untersucht wird, um unser Wissen um die geeignete Therapie zu erweitern (54).

In den im Rahmen dieses systematischen Reviews und Metaanalyse identifizierten Primärstudien wurde der Therapieerfolg anhand einer großen Anzahl heterogener Operatoren gemessen. Viele Studien berichteten eine Vielzahl von subjektiv bewerteten Endpunkten wie z. B. die Beurteilung der vollständigen Abheilung durch die Ärzt*innen.

Für die künftige Forschung auf dem Gebiet der Therapie des Melasmas wäre es daher von großer Bedeutung, die Operatoren und Endpunkte, anhand welcher der Therapieerfolg bewertet wird, zu standardisieren, um einen Vergleich zwischen verschiedenen Primärstudien zu erleichtern. Einen solchen standardisierten Fragebogen stellt der MASI dar, der eine gute Zuverlässigkeit und Validität zeigt (103). Der MASI wurde in den meisten der von uns eingeschlossenen Studien als Endpunkt verwendet. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch kein Core Outcome Set für das Melasma. Für die künftige Forschung ist die Entwicklung eines solchen Kernsatzes von harmonisierten Endpunkten von großer Bedeutung, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen (104).

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche des vorliegenden systematischen Reviews mit Metaanalysen konnte nur eine Studie identifiziert werden, in der die Zeit ohne Rückfall nach der Behandlung mit Dreifachkombinationscreme unter Verwendung zweier unterschiedlicher Behandlungsschemata untersucht wurde (105). Da diese Studie unsere Einschlusskriterien nicht erfüllte, wurde sie nicht eingeschlossen. Die Rückfallquote und die Zeit bis zum Rückfall werden nach heutigem Stand nur in wenigen Studien berichtet und sollten in weiteren Studien als zusätzliche Endpunkte untersucht werden.

Trotz der Empfehlung in nahezu allen Studien zusätzlich zum untersuchten Therapieregime Sonnenschutzmittel zu verwenden, konnte keine Studie identifiziert werden, die die Wirkung von Sonnenschutzmitteln allein im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung untersuchte. Um das Wissen um die Wirksamkeit von Sonnenschutzmitteln in der Therapie des Melasmas zu erweitern, bedarf es zukünftige Studien, die die Wirkung von Sonnenschutzmitteln allein mit Placebo oder keiner Behandlung vergleichen.

5 Schlussfolgerungen

Der vorliegende systematische Review mit Metaanalysen konnte vielversprechende medizinische, kosmetische und pflanzliche Behandlungsansätze identifizieren.

Es wurde gezeigt, dass die etablierte Dreifachkombinationscreme weiterhin den Goldstandard in der topischen Therapie des Melasmas darstellt und die zusätzliche Verwendung eines Breitspektrum-Sonnenschutzmittels zu empfehlen ist. Alternative Therapieoptionen stellen die einzelnen Bestandteile der Dreifachkombinationscreme Hydrochinon und Tretinoin, sowie die Wirkstoffe Cysteamin und Tranexamsäure dar. Es sind zukünftig weitere RCTs erforderlich, in denen die etablierten topischen Therapien verglichen und deren langfristige Wirksamkeit untersucht wird, um unser Wissen um die geeignete Therapie zu erweitern.

Einige freiverkäufliche, kosmetische Produkte sowie einige pflanzliche Präparationen zeigten eine gute Effektivität und Verträglichkeit. Weitere Untersuchungen der langfristigen Effektivität und Sicherheit dieser sollten in weiteren Studien erfolgen, um klinische Empfehlungen für diese Therapiealternativen aussprechen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH. A melanoses of the face ("chloasma"). *Arch Dermatol.* 1961;83:284-99.
2. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):689-97.
3. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC, Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4(6):698-710.
4. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):Cd003583.
5. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13(6):265-79.
6. Ali R, Aman S, Nadeem M, Kazmi AH. Quality of life in patients of melasma. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2013;23:143-8.
7. Ikino JK, Nunes DH, Silva VP, Fröde TS, Sens MM. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol.* 2015;90(2):196-200.
8. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya AG. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(1):38-42.
9. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1691-8.e6.
10. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, Rincón ET, Caetano R, Haley RW, Pandya AG. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol.* 2007;143(3):424-5.
11. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. *Cutis.* 2003;71(4):271-5.
12. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):519.
13. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(1):30-6.
14. Chan IL, Cohen S, da Cunha MG, Maluf LC. Characteristics and management of Asian skin. *Int J Dermatol.* 2019;58(2):131-43.
15. Vachiramon V, Suchonwanit P, Thadanipon K. Melasma in men. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11(2):151-7.
16. Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. Melasma in Men: A Review of Clinical, Etiological, and Management Issues. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(2):53-9.
17. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J.* 1999;40(7):455-8.
18. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018;31(4):461-5.
19. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol.* 2019;28(6):704-8.
20. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J.* 2019;25(10).
21. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 1:5-6.

22. Sarkar R, Bansal A, Ailawadi P. Future therapies in melasma: What lies ahead? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(1):8-17.
23. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, Hexsel D, Im S, Lim J, Lui H, Pandya A, Picardo M, Rendon M, Taylor S, Van Der Veen JP, Westerhof W. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1254-62.
24. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, Lim HW, Hamzavi IH. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130(8):2092-7.
25. Passeron T, Lim HW, Goh CL, Kang HY, Ly F, Morita A, Ocampo Candiani J, Puig S, Schalka S, Wei L, Dréno B, Krutmann J. Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1460-9.
26. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Lacour JP, Passeron T. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):189-90.e1.
27. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, De Donatis GM, Chignon-Sicard B, Rocchi S, Passeron T. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol.* 2018;138(1):171-8.
28. Austin E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, Jagdeo J. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1219-31.
29. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2006;45(3):285-8.
30. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(2):458-63.
31. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *Jama.* 1967;199(9):601-5.
32. Sánchez JL, Vázquez M. A hydroquinone solution in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 1982;21(1):55-8.
33. Kwon S. Clues to the Pathogenesis of Melasma from its Histologic Findings. *Journal of Pigmentary Disorders.* 2014;01(05).
34. Vázquez M, Maldonado H, Benmamán C, Sánchez JL. Melasma in men. A clinical and histologic study. *Int J Dermatol.* 1988;27(1):25-7.
35. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):588-94.
36. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(3):195-202.
37. Jung YS, Bae JM, Kim BJ, Kang JS, Cho SB. Periorbital melasma: Hierarchical cluster analysis of clinical features in Asian patients. *Skin Res Technol.* 2017;23(4):552-7.
38. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg.* 2004;8(2):97-102.
39. Handa S, De D, Khullar G, Radotra BD, Sachdeva N. The clinicoaetiological, hormonal and histopathological characteristics of melasma in men. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(1):36-41.
40. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1048-65.

41. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4 Pt 2):894-9.
42. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):699-714.
43. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):902-8.
44. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):173-225.
45. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5 Suppl 2):S272-81.
46. Neagu N, Conforti C, Agozzino M, Marangi GF, Morariu SH, Pellacani G, Persichetti P, Piccolo D, Segreto F, Zalaudek I, Dianzani C. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1816-37.
47. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):11-20.
48. Bailey AJM, Li HO, Tan MG, Cheng W, Dover JS. Microneedling as an adjuvant to topical therapies for melasma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(4):797-810.
49. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.* [Available from: www.training.cochrane.org/handbook, last accessed: 05.12.2022].
50. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
51. Schünemann H, Brozek, J., Guyatt, G., Oxman, A. *GRADE Handbook 2013.* [Available from: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>, last accessed: 05.12.2022].
52. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
53. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372:n160.
54. Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol.* 2022;187(3):309-17.
55. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J,

- Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
57. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW, Jr., Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82.
59. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW, Jr., Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW, Jr., Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-93.
61. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw.* 2012;106(6):449-56.
62. Review Manager Web (RevMan Web). 5.4.1 ed: The Cochrane Collaboration; 2020.
63. Leducq S, Caille A, Le Cleach L, Samimi M, Tavernier E, Maruani A, Giraudeau B. Research Techniques Made Simple: Randomized Controlled Trials for Topical Drugs in Dermatology: When and How Should We Use a Within-Person Design? *J Invest Dermatol.* 2020;140(5):931-8.e1.
64. Higgins JPT, Eldridge S, Li T (editors). Chapter 23: Including variants on randomized trials. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. [Available from: www.training.cochrane.org/handbook, last accessed: 05.12.2022].
65. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):140-9.
66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372:n71. [Available from: <http://www.prisma-statement.org/>, last accessed: 05.12.2022].
67. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Alvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30(1):35-42.

68. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *International Journal of Dermatology*. 2003;42(12):966-72.
69. Mendoza CG, Singzon IA, Handog EB. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and safety of 3% Rumex occidentalis cream versus 4% hydroquinone cream in the treatment of melasma among Filipinos. *International Journal of Dermatology*. 2014;53(11):1412-6.
70. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, Tay YK, Legarda-Montinola F, Tsai RY, Tsai TH, Shek S, Kerrouche N, Thomas G, Verallo-Rowell V. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *British Journal of Dermatology*. 2008;159(3):697-703.
71. Adalatkah H, Sadeghi-Bazargani H. The first clinical experience on efficacy of topical flutamide on melasma compared with topical hydroquinone: a randomized clinical trial. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4219-25.
72. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatology and therapy*. 2017;7(3):417-24.
73. Bronzina E, Clement A, Marie B, Fook Chong KT, Faure P, Passeron T. Efficacy and tolerability on melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endothelial cells: a randomized comparative trial against 4% hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):897-903.
74. Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;27(11):27.
75. Gheisari M, Dadkhahfar S, Olamaei E, Moghimi HR, Niknejad N, Najar Nobari N. The efficacy and safety of topical 5% methimazole vs 4% hydroquinone in the treatment of melasma: A randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(1):167-72.
76. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 1993;129(4):415-21.
77. Iraj F, Tagmirriahi N, Gavidnia K. Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma. *Adv Biomed Res*. 2012;1:39.
78. Iraj F, Mehrpour K, Asilian A, Siadat A, Mohaghegh F. A COMPARATIVE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF" 4% N-ACETYL GLUCOSAMINE+ 2% NICOTINAMIDE" CREAM VERSUS 4% HYDROQUINONE CREAM IN THE TREATMENT OF FACIAL MELASMA: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, SPLIT-FACE CLINICAL TRIAL. *Journal of Cell and Tissue Research*. 2009;9(1):1767.
79. Katoulis A, Alevizou A, Soura E, Mantas N, Bozi E, Gregoriou S, Makris M, Rigopoulos D. A double-blind vehicle-controlled study of a preparation containing undecylenoyl phenylalanine 2% in the treatment of melasma in females. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2014;13(2):86-90.
80. Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):997-1004.

81. Khosravan S, Alami A, Mohammadzadeh-Moghadam H, Ramezani V. The Effect of Topical Use of *Petroselinum Crispum* (Parsley) Versus That of Hydroquinone Cream on Reduction of Epidermal Melasma: a Randomized Clinical Trial. *Holistic nursing practice*. 2017;31(1):16-20.
82. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, Miot HA. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2021;35(9):1881-7.
83. Lu J, Yang L, Xu P, Bian F, Zhang H. Whitening Efficacy of Tranexamic Acid Cataplasm on Melasma in Chinese Women. *Integrative medicine international*. 2017;4(3-4):154-60.
84. Mahjour M, Banihashemi M, Rakhshandeh H, Vakili V, Khoushabi A, Kakhki MT. A triple-blind, randomized trial of a traditional compound as compared to 4% hydroquinone in melasma. *Journal of herbal medicine*. 2020;19(0):0.
85. Poli F, Lakhdar H, Souissi R, Fiquet E, Chanez JF. Clinical evaluation of a depigmenting cream: trio-D® in melasma of the face. *Nouvelles dermatologiques*. 1997;16(4):193-7.
86. Pratchyapruit W, Vashrangsi N, Sindhavananda J, Tagami H. Instrumental analysis of the pattern of improvement and that of recurrence of melasma in Thai females treated with Kligman-Willis triple combination therapy: confirmation by using its two different formulae. *Skin Res Technol*. 2011;17(2):226-33.
87. Altaei T. The treatment of melasma by silymarin cream. *BMC dermatology*. 2012;12(1):1-6.
88. Alvin G, Catambay N, Vergara A, Jamora MJ. A comparative study of the safety and efficacy of 75% mulberry (*Morus alba*) extract oil versus placebo as a topical treatment for melasma: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(9):1025-31.
89. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic Acid vis-a-vis its Combinations with Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Melasma: A Randomized, Single Blind, Comparative Study of Efficacy and Safety. *Indian Journal of Dermatology*. 2013;58(4):281-5.
90. Farshi S, Mansouri P, Kasraee B. Efficacy of cysteamine cream in the treatment of epidermal melasma, evaluating by Dermacatch as a new measurement method: a randomized double blind placebo controlled study. *Journal of dermatological treatment*. 2017;29(2):1-8.
91. Gong Z, Lai W, Zhao G, Wang X, Zheng M, Li L, Yang Q, Dang Y, Liu L, Zou Y. Efficacy and safety of fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream in chinese patients with melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study. *Clin Drug Invest*. 2015;35(6):385-95.
92. Janney MS, Subramaniyan R, Dabas R, Lal S, Das NM, Godara SK. A randomized controlled study comparing the efficacy of topical 5% tranexamic acid solution versus 3% hydroquinone cream in melasma. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2019;12(1):63-7.
93. Javedan K, Hydarapur F, Mohammadi Pour P, Najafi F, Mirzaeei S, Rahimi R, Gravandi MM, Farzaei MH. The formulation and efficacy of topical *Dorema ammoniacum* in treating Melasma: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Complement Integr Med*. 2021;10(3):10.
94. Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula

- in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. *Skin Research & Technology*. 2021;27(1):24-31.
95. Kaufman BP, Alexis AF. Randomized, Double-Blinded, Split-Face Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Two Topical Products for Melasma. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(9):822-7.
 96. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(1):209-17.
 97. Qaiyyum IA, Nawab M, Kazmi MH. A randomized controlled clinical trial to evaluate safety and efficacy of a Unani formulation in the management of Kalaf (Melasma). *J Complement Integr Med*. 2021;29(1):29.
 98. Sahu PJ, Singh AL, Kulkarni S, Madke B, Saoji V, Jawade S. Study of oral tranexamic acid, topical tranexamic acid, and modified Kligman's regimen in treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2020;19(6):1456-62.
 99. Viyoch J, Tengamnuay I, Phetdee K, Tuntijarukorn P, Waranuch N. Effects of trans-4-(aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid/potassium azeloyl diglycinate/niacinamide topical emulsion in Thai adults with melasma: a single-center, randomized, double-blind, controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2010;71(6):345-59.
 100. Zhang Q, Tu Y, Gu H, Sun D, Wu W, Man MQ, Chen H, Liu H, Ma X, He L. A cream of herbal mixture to improve melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019;18(6):1721-8.
 101. Shamsi Meymandi S, Mohammadzadeh Shanehsaz S, Ansari Dogaheh M, Jahani Y. Efficacy of licorice extract in the treatment of melasma: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Dermatology and Cosmetic*. 2016;7(1):1-9.
 102. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seit e S, Rougier A. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):738-42.
 103. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Gottschalk RW, Agim NG, Ortonne JP. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83, .e1-2.
 104. Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative: Core Outcome Set for Melasma. Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative: Core Outcome Set for Melasma. [Available from: <http://www.prisma-statement.org/>, last accessed: 05.12.2022].
 105. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D, Machado-Pinto J, Muñoz H, Rivitti-Machado MC, Sittart JA, Trindade de Almeida AR, Rego V, Paliargues F, Marques-Hassun K. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):611-8.
 106. Werner RN, Gaskins M, Avila Valle G, Budach V, Koswig S, Mosthaf FA, Raab HR, R del C, Nast A, Siegel R, Aigner F. State of the art treatment for stage I to III anal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2021;157:188-96.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antonia Maria Josefa Pennitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Systematischer Review und Metaanalyse der Wirksamkeit und Sicherheit von selbstapplizierten, topischen Interventionen für Melasma / Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of self-applied topical interventions for melasma“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Antonia Maria Josefa Pennitz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):309-317. doi: 10.1111/bjd.21244. Epub 2022 May 18. PMID: 35290681.

Beitrag im Einzelnen:

- Erstellen, Registrieren, Anpassen und stetiges Aktualisieren des Studienprotokolls in der PROSPERO Datenbank.
- Erstellen und Testen der Suchstrategien für MEDLINE (Ovid) und Cochrane CENTRAL, welche für die Publikation verwendet wurden (in Zusammenarbeit mit einer weiteren Person). Überprüfung aller Suchstrategien erfolgte durch eine weitere Person entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs.
- Durchführen der Suche in den beiden Datenbanken MEDLINE (Ovid) und Cochrane CENTRAL.
- Entfernen der Duplikate.
- Unabhängiges Screening der verbliebenen Datensätze in Titel und Zusammenfassung entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs. Zusätzlich unabhängige Durchführung des gleichen Screenings durch eine weitere Person entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs.
- Unabhängiges Screening der verbliebenen Datensätze im Volltext entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs. Zusätzlich unabhängige Durchführung des gleichen Screenings durch eine weitere Person entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs. Diskussion bei Uneinigkeit.
- Erstellen und Überarbeiten der Datenextraktionstabelle.
- Unabhängige Datenextraktion aus allen eingeschlossenen Studien entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs. Zusätzlich unabhängige Durchführung der Datenextraktion aus den gleichen Studien durch eine weitere Person entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs.
- Abgleich der beiden unabhängig durchgeführten Datenextraktionen. Diskussion bei Uneinigkeit.
- Kontaktaufnahme mit Studienautor*innen, um weiterführende Informationen Daten zu erhalten.
- Unabhängige Bewertung des Verzerrungsrisikos der relevanten Endpunkte der randomisierten kontrollierten Studien mithilfe des Cochrane Risk of Bias 2.0 Tools entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs. Zusätzlich unabhängige Durchführung der gleichen Bewertung durch eine weitere Person entsprechend den Vorgaben des Cochrane Handbuchs. Diskussion bei Uneinigkeit.
- Erarbeiten des für die Metaanalysen verwendeten Analysemodells.
- Erarbeiten des für die Metaanalysen verwendeten statistischen Analysemodells für intraindividuell-vergleichende Studien.
- Unabhängige Berechnung des gepaarten t-Tests für intraindividuell vergleichende Studien unter Zuhilfenahme von SPSS.

- Abgleich der unabhängig durchgeführten Berechnung des gepaarten t-Tests. Diskussion bei Uneinigkeit.
- Durchführen der Metaanalysen mithilfe von ReviewManager 5.4.1
- Bewertung der Qualität der Evidenz für jeden Endpunkt mithilfe der GRADE-Methodik unter Verwendung von GRADEpro GDT in Kooperation mit einer weiteren Person.
- Interpretation der extrahierten Daten und Ergebnisse.
- Ursachensuche für Heterogenität zwischen Studien, deren Ergebnisse in der Metaanalyse berücksichtigt wurden.
- Hauptarbeit an der Verfassung des Abstracts.
- Hauptarbeit an der Verfassung des Manuskriptes der Publikation.
- Hauptarbeit an der Verfassung des Zusatzmaterials der Publikation.
- Erstellen aller Tabellen und Abbildungen im Volltext der Publikation.
- Modifizierung der Tabelle 1 im Appendix S1 des Zusatzmaterials der Publikation nach Werner et al. 2021, Appendix A.2 (106).
- Erstellen aller weiteren Tabellen im Zusatzmaterial der Publikation.
- Einreichen der Publikation beim *British Journal of Dermatology*.
- Anpassen des Publikationsentwurfs an Korrekturen der Journal-Reviewer*innen in Zusammenarbeit mit den Koautor*innen.
- Finalisieren des Proofs der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"DERMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 69 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	41,522	15.487	0.04234
2	JAMA Dermatology	9,228	11.816	0.01909
3	BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY	35,240	11.113	0.03206
4	JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	20,754	9.228	0.02749
5	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	38,659	7.590	0.02507
6	CONTACT DERMATITIS	7,694	6.419	0.00420
7	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY	4,907	6.233	0.00632
8	Burns & Trauma	1,222	5.711	0.00167
9	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	7,172	5.408	0.00549
10	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	3,770	5.231	0.00356
11	DERMATOLOGY	6,911	5.197	0.00410
12	Advances in Wound Care	4,318	4.947	0.00284
13	MYCOSES	6,227	4.931	0.00633
14	Dermatitis	2,284	4.867	0.00287
15	EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	10,091	4.511	0.00826
16	CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	6,461	4.481	0.00429
17	Pigment Cell & Melanoma Research	5,837	4.159	0.00368
18	ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA	8,242	3.875	0.00774
19	Dermatologic Therapy	6,862	3.858	0.00829

Druckexemplar der Publikation

Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):309-317. doi: 10.1111/bjd.21244. Epub 2022 May 18. PMID: 35290681.

Volltext verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/bjd.21244>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Angabe des Journal Impact Faktors (IF) laut Clarivate® Journal Citation Reports, abgerufen am 20.09.2022.

Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):309-317. doi: 10.1111/bjd.21244. Epub 2022 May 18. PMID: 35290681.

IF 2022: 10.3 / IF 2021: 11.113

Werner RN, **Pennitz A**, Eisert L, Schmidle P, Zink A, Abraham S, Schäkel K, Wolff I, Goebeler M, Plange J, Sollfrank L, Zielbauer S, Koll P, Amschler K, Müller V, Nast A. Impact of off-label use regulations on patient care in dermatology - a prospective study of cost-coverage applications filed by tertiary dermatology clinics throughout Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Nov;36(11):2241-2249. doi: 10.1111/jdv.18357. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35737866.

IF 2022: nicht verfügbar / IF 2021: 9.228

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Alexander Nast, meinem Erstbetreuer und Leiter der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM) der Charité - Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Promotionsthemas und die fortwährende wissenschaftliche und methodische Unterstützung während des gesamten Promotionsvorhabens bedanken. Durch ihn als Mentor wurde mein Interesse und meine Begeisterung für die evidenzbasierte Medizin geweckt sowie mein Wunsch gefestigt, weiterhin wissenschaftlich tätig zu sein.

Mein Dank gilt ebenso PD Dr. med. Ricardo Niklas Werner, meinem Zweitbetreuer, der mich stets durch eine Vielzahl an statistischen und fachlichen Anmerkungen, unermüdlichen Ratschlägen und zielführenden Diskussionen als Mentor begleitet und unterstützt hat. Seine hervorragende Betreuung, sein sorgfältiges Korrekturlesen meiner Manuskripte und sein konstruktives Feedback haben diese Promotion entscheidend geprägt.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Dr. med. Maria Kinberger, Gabriela Avila Valle, Dr. Corinna Dressler, Matthew Gaskins und Martin Dittmann, sowie bei allen weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe der evidenzbasierten Medizin für die produktive Zusammenarbeit, die vielen anregenden Gespräche und die herzliche Aufnahme in das Team bedanken.

Ich danke Jonas für die vielen motivierenden Gespräche, seine Unterstützung und sein Verständnis, das er mir stets entgegenbringt.

Außerdem bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für ihr Vertrauen, ihre Unterstützung und ihren Rückhalt.